

Fig. 1. Histopathological evaluation. C3H mice were injected with control-PLA microspheres (a, d) and with BLM-PLA microspheres (b, c, e, f). The lesional skin at 7 days after injection (a-c) and at 21 days after injection (d-f). Bars in the left and middle panels, 200 μm ; right panels, 100 μm . Microspheres are indicated by arrows. Each treatment group includes at least four mice.

Real-time PCR

The mRNA expression of $\alpha 1(\text{I})$ collagen (COL1A1), MCP-1, TGF- β_1 and CTGF was quantified using a 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), using the Taq Man Universal PCR Master Mix and pre-designed Taq Man Gene Expression Assay primers/probe set for mouse COL1A1: Mm00801666_g1, MCP-1: Mm00441242_m1, TGF- β_1 : Mm00441724_m1 and CTGF: Mm00515790_g1 (Applied Biosystems). All results were normalized to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) as an internal control. Ethics approval was obtained by the Animal Care Committee of Gunma University for all animal experiments.

Statistical analysis

All data are expressed as mean \pm s.d. Significance testing was assessed using the Mann-Whitney U-test. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Size of microspheres, amount of BLM in microspheres and in vitro drug release

Microspheres were 20–40 μm in diameter. The amount of BLM in 1 mg of microspheres was $26.1 \pm 0.8 \mu\text{g}$. The percentages of BLM release *in vitro* from PLA microspheres were 58 ± 6.9 , 66 ± 0.6 , 72 ± 0.0 , 78 ± 0.0 and $83 \pm 0.0\%$ within 4, 7, 14, 21 and 28 days, respectively.

Histological examination

By day 7, the skin of BLM-PLA microsphere-injected mice (BLM-m mice) was thickened with increased collagen bundles in both dermal and adipose tissue (Fig. 1b). Abundant inflammatory cells were observed in the adipose tissue of BLM-m mice (Fig. 1c). In control-PLA microsphere (without containing BLM)-injected mice (control-m mice), cell infiltration was also observed, but dermal thickening was not induced (Fig. 1a). By day 21, both dermal fibrosis and increased dermal thickness were obvious in the skin of BLM-m mice (Fig. 1e), as compared with control-m mice skin (Fig. 1d). Collagen bundles appeared to be markedly thickened with partial replacement of subcutaneous adipose tissue. Some microspheres were identified as small round particles, around which mononuclear cells had infiltrated (Fig. 1f). In control-m mice, several microspheres were also seen with

mononuclear cell infiltration (Fig. 1d). Dermal thickness in BLM-m mice displayed an increase of about 1.4-fold as compared with control-m mice at day 7 (239 ± 33 vs $167 \pm 20 \mu\text{m}$; $P < 0.05$) and a 1.9-fold increase at day 21 (295 ± 64 vs $153 \pm 10 \mu\text{m}$; $P < 0.05$).

Acid-soluble collagen content

In lesional skin of BLM-m mice, soluble collagen content ($144 \pm 12 \mu\text{g}/5\text{mm}$ punch-biopsied skin) was increased as compared with control-m mice ($105 \pm 18 \mu\text{g}$) at day 21 ($P < 0.05$) (Fig. 2a).

mRNA expression of COL1A1

Real-time PCR analysis showed a 2.2-fold elevation of COL1A1 mRNA expression in the skin of BLM-m mice as compared with control-m mice at day 7 (1.01 ± 0.34 vs 0.46 ± 0.13 ; $P < 0.05$) and a 3.1-fold elevation at day 21 (1.06 ± 0.40 vs 0.34 ± 0.18 ; $P < 0.05$) (Fig. 2b).

mRNA expression of MCP-1, TGF- β_1 and CTGF

The expression level of MCP-1 mRNA was 10-fold increased in the skin of BLM-m mice as compared with control-m mice at day 7 (53.16 ± 27.10 vs 5.15 ± 2.28 ; $P < 0.05$). At day 21, the expression levels were markedly decreased in control-m mice skin (2.43 ± 1.34) and BLM-m mice skin (2.76 ± 1.62) (Fig. 2c).

The expression level of TGF- β_1 mRNA in the skin of BLM-m mice was 1.4-fold higher than that of control-m mice (6.06 ± 0.39 vs 4.47 ± 0.80 ; $P < 0.05$). These levels showed 2.8-fold and 3.8-fold elevation as compared with untreated mice (1.58 ± 0.28) in the skin of control-m and BLM-m mice, respectively. At day 21, TGF- β_1 levels in both control and BLM-m mice skin were decreased to the level comparable with untreated mice (Fig. 2d).

There were not apparent differences among the expression level of CTGF mRNA in the skin of untreated, control-m and BLM-m mice at day 7. At day 21, the expression level of CTGF mRNA was 2.1-fold higher in the skin of BLM-m mice as compared with control-m mice (2.04 ± 0.42 vs 0.95 ± 0.33 ; $P < 0.05$) (Fig. 2e).

Discussion

Yamamoto and others [8, 10] established a mouse model of scleroderma by repeated subcutaneous injections of BLM. The induction of dermal sclerosis by BLM is considered to be, in part, mediated by inflammatory and fibrogenic cytokines, in addition to the direct

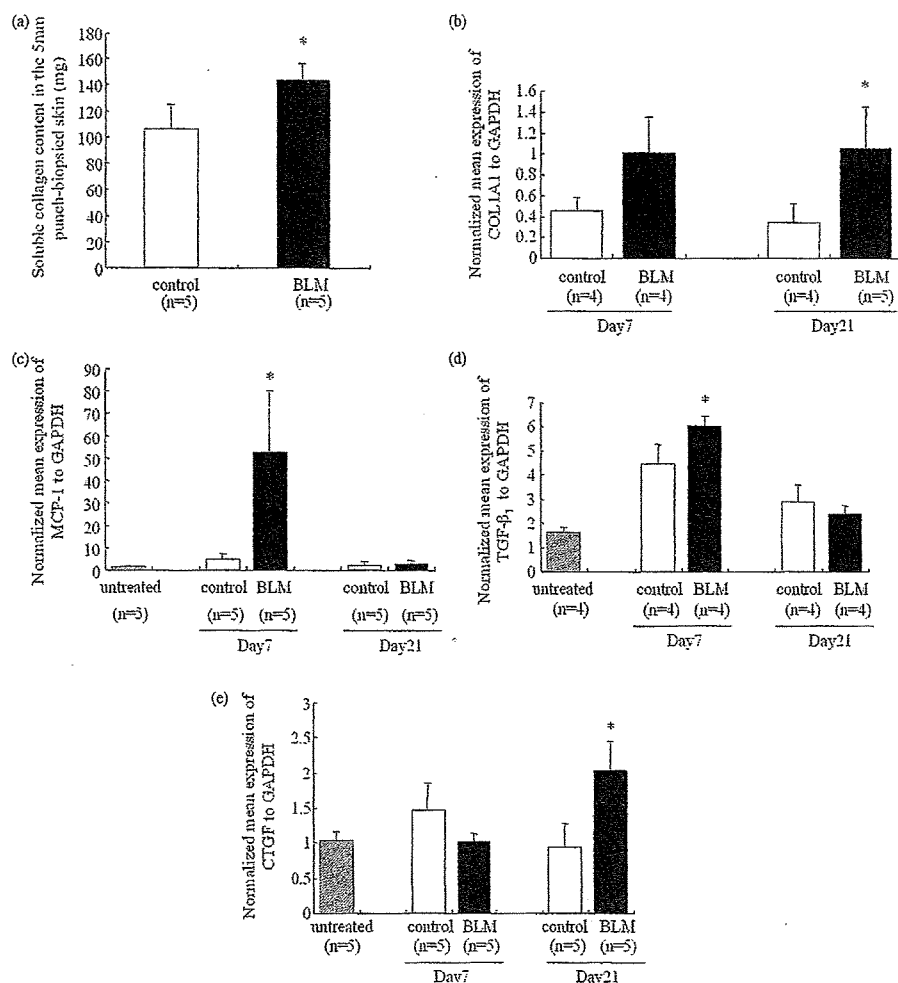


FIG. 2. Soluble collagen contents and mRNA expression levels of COL1A1, MCP-1, TGF- β_1 and CTGF in the biopsied skins at day 7 and day 21. The content of soluble collagen was determined by the colorimetric Sircol method in 0.5 M acetic acid-digested skin biopsies at day 21 (a). mRNA expression levels of COL1A1 (b), MCP-1 (c), TGF- β_1 (d) and CTGF (e) were determined by real-time PCR and normalized against the GAPDH level in each sample. Values are the mean of four or five mice in each group. * $P < 0.05$.

effect of BLM on ECM synthesis in fibroblasts [11]. In their model, they injected 100 μ l of BLM solution (0.1–1 mg/ml) at the same site daily or every other day for 3–4 weeks. Total amount of BLM was estimated to reach 150–2800 μ g. At first, we tried their method to use the BLM-induced scleroderma for another purpose. However, as fibrosis gradually developed, it became more difficult to inject BLM solution at the same site and we could not get a good result. Therefore, we modified their method and performed a one-time injection of BLM-PLA microspheres containing only 13 μ g of BLM. In our study, a single injection was able to induce dermal fibrosis in C3H mice, a BLM-susceptible strain [12].

For the purpose of controlled release of the drug, PLA, poly(glycolic acid) (PGA) and poly(lactide-co-glycolide) have been extensively investigated as drug carriers [9, 13–15]. PLA and PGA are biodegradable, biocompatible and bioabsorbable. The degraded products are non-toxic, non-carcinogenic and non-teratogenic [16]. Upon hydrolysis, PLA yields lactic acid, and this

acid then enters the tricarboxylic acid cycle and is excreted from the body as water and carbon dioxide [17]. In the clinical setting, these compounds are widely used as absorbable surgical sutures, orthopaedic applications and drug carriers [18]. We thus applied the concept of drug delivery system to our experiments. Since BLM solution might have rapidly diffused from the injection site in previous experiments, repeated injections were required. In contrast, BLM-PLA microspheres enabled BLM to be efficiently and continuously released at the injection site, thus reducing both the number of injections and the amount of BLM to be injected.

Histological examinations confirmed that dermal thickening and fibrosis had been induced at day 7 after BLM-PLA microsphere injection, and these findings became more prominent by day 21 (Fig. 1). Yamamoto *et al.* [8] reported that dermal sclerosis was sustained for at least 6 weeks after cessation of treatment [8]. In the present study, dermal thickening was still observed at 6 weeks, although the thickness was decreased as compared with that at day 21 (data not shown).

Even if PLA is biocompatible, tissue responses are elicited against the microspheres [19]. In our study, numerous microspheres surrounded by inflammatory cells were observed in both control-m and BLM-m mice skin at day 7. At day 21, a small number of microspheres with slight mononuclear cell infiltration remained in the lower dermis and adipose tissue of BLM-m and control-m mice skin (Fig. 1). Tissue responses against microspheres themselves were so mild that the effect of microspheres on inflammation and fibrosis could be ignored.

The amount of newly synthesized collagen and expression of COL1A1 mRNA were elevated even at day 21 (Fig. 2a and b), when BLM-release was estimated to be very low. These data suggest that once the process of fibrosis starts, it would be kept with low concentration of BLM.

MCP-1 is known to be an important chemoattractant for mononuclear cells during inflammation [20], and has been shown to be up-regulated in various fibrotic conditions [21–25]. In our model, MCP-1 expression in BLM-m mice skin was significantly elevated at day 7. At day 21, the levels in both control-m and BLM-m mice skin had returned to the level of untreated skin (Fig. 2c).

TGF- β plays a key role in the pathogenesis of scleroderma, acting as a strong chemoattractant for fibroblasts and stimulating the production of ECM proteins such as collagens and proteinase inhibitors [26]. In BLM-induced fibrotic skin, TGF- β was immunohistochemically detected in infiltrating cells and fibroblasts [8], and both the expression and synthesis of TGF- β_1 were enhanced [27]. We demonstrated the elevation of TGF- β_1 both in BLM-m mice skin and in control-m mice skin at day 7 (Fig. 2d). Of note, however, is the finding that at day 21, expression of TGF- β_1 in both BLM-m and control-m mice skin was decreased to a level comparable with untreated mice skin. Since the injection of microspheres can cause inflammation, TGF- β_1 expression may be induced even in control-m mice skin at day 7 and the influence of injected microspheres might disappear by day 21. In BLM-m mice skin, both microspheres and BLM might act synergistically to increase the expression of TGF- β_1 .

CTGF has recently received much attention as a possible key determinant of progressive fibrosis and excessive scarring. CTGF increases fibroblast proliferation and ECM synthesis, and is proposed to be a TGF- β -specific downstream mediator [28]. There is a hypothesis 'two-step process of fibrosis occurs in scleroderma'. That is, TGF- β induces fibrosis in the early stage of systemic sclerosis and then CTGF maintains tissue fibrosis [29]. Our data show that expression of CTGF in both BLM-m and control-m mice skin is comparable with untreated skin at day 7 and expression of CTGF in BLM-m skin is elevated compared with control-m mice skin and untreated skin at day 21 (Fig. 2e). This result might support the two-step fibrosis hypothesis in scleroderma.

Pulmonary fibrosis was not observed in our model even after injecting BLM-PLA microspheres three times (data not shown), while pulmonary fibrosis was reported in mice with repeated injections of BLM [8]. The small amount of total BLM in our experiments might be responsible for the absence of pulmonary fibrosis.

The present study clearly demonstrated that one-time injection of BLM-PLA microspheres is sufficient to induce dermal fibrosis in C3H mice. BLM-PLA microspheres provide a labour-saving, simple and powerful method to make an animal model of BLM-induced dermal fibrosis.

Rheumatology key messages

- BLM-PLA microspheres provide a labour-saving, simple and powerful method to make an animal model of BLM-induced dermal fibrosis.
- The concept of a drug delivery system enables induction of dermal fibrosis by a single injection.

Acknowledgements

We thank Dr Sachiko Inoue for technical assistance in preparation of BLM-PLA microspheres and Dr Hiroo Amano for technical support with helpful advice.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

References

- 1 LeRoy EC, Trojanowska M, Smith EA. The pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis, SSc). *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:173–7.
- 2 Denton CP, Black CM. Scleroderma—clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271–90.
- 3 Lakos G, Takagawa S, Varga J. Animal models of scleroderma. *Methods Mol Med* 2004;102:377–93.
- 4 Clark SH. Animal models in scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:150–5.
- 5 Mori T, Kawara S, Shinozaki M *et al*. Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: a mouse fibrosis model. *J Cell Physiol* 1999;181:153–9.
- 6 Ruzek MC, Jha S, Ledbetter S, Richards SM, Garman RD. A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:1319–31.
- 7 Samuel CS, Zhao C, Yang Q *et al*. The relaxin gene knockout mouse: a model of progressive scleroderma. *J Invest Dermatol* 2005;125:692–9.
- 8 Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I *et al*. Animal model of sclerotic skin. I: Local injections of bleomycin induce sclerotic skin mimicking scleroderma. *J Invest Dermatol* 1999;112:456–62.
- 9 Nakase H, Okazaki K, Tabata Y *et al*. Development of an oral drug delivery system targeting immune-regulating cells in experimental inflammatory bowel disease: a new therapeutic strategy. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:15–21.
- 10 Yamamoto T. Experimental mouse model of scleroderma: induction by bleomycin. In: Lawrence SC, ed. *Animal models of human inflammatory skin diseases*. CRC Press: Boca Raton, 2004;535–47.
- 11 Yamamoto T. The bleomycin-induced scleroderma model: what have we learned for scleroderma pathogenesis? *Arch Dermatol Res* 2006;297:333–4.
- 12 Yamamoto T, Kuroda M, Nishioka K. Animal model of sclerotic skin. III: Histopathological comparison of bleomycin-induced scleroderma in various mice strains. *Arch Dermatol Res* 2000;292:535–41.
- 13 Jallil R, Nixon JR. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties. *J Microencapsul* 1990;7:297–325.
- 14 Tabata Y, Ikada Y. Drug delivery system for antitumor activation of macrophages. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1990;7:121–48.
- 15 Tabata Y, Ikada Y. Macrophage phagocytosis of biodegradable microspheres composed of L-lactide/glycolic acid homo- and copolymers. *J Biomed Mater Res* 1988;22:837–58.
- 16 Wu XS. Preparation, characterization, and drug delivery applications of microspheres based on biodegradable lactide/glycolic acid polymers. In: Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE *et al*, eds. *Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering*. New York: Marcel Dekker, 1985;1151–200.
- 17 Wu XS. Synthesis and properties of biodegradable lactide/glycolic acid polymers. In: Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE *et al*, eds. *Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering*. New York: Marcel Dekker, 1995;1015–4.
- 18 Anette B, Bandix D, Entenmann G. Synthetic resorbable polymers based on glycolide, lactides, and similar monomers. In: Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE *et al*, eds. *Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering*. New York: Marcel Dekker, 1995;977–1007.
- 19 Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:5–24.
- 20 Rollins BJ. Monocyte chemoattractant protein 1. A potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol Med Today* 1996;2:198–204.
- 21 Antoniadou HN, Neville-Golden J, Galanopoulos T, Kradin RL, Valente AJ, Graves DT. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 mRNA in human idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5371–5.
- 22 Distler O, Pap T, Kowal-Bielecka O *et al*. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2665–78.
- 23 Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C *et al*. MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:995–1003.
- 24 Yamamoto T, Nishioka K. Role of monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor, CCR-2, in the pathogenesis of bleomycin-induced scleroderma. *J Invest Dermatol* 2003;121:510–6.
- 25 Ferreira AM, Takagawa S, Fresco R, Zhu X, Varga J, DiPietro LA. Diminished induction of skin fibrosis in mice with MCP-1 deficiency. *J Invest Dermatol* 2006;126:1900–8.
- 26 Ihn H. Scleroderma, fibroblasts, signaling, and excessive extracellular matrix. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:156–62.
- 27 Oi M, Yamamoto T, Nishioka K. Increased expression of TGF-beta1 in the sclerotic skin in bleomycin-'susceptible' mouse strains. *J Med Dent Sci* 2004;51:7–17.
- 28 Blom IE, Goldschmeding R, Leask A. Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy? *Matrix Biol* 2002;21:473–82.
- 29 Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:755–9.

原 著

褥瘡潰瘍におけるリンパ管分布の組織学的検討

森 将晏¹⁾・小山恵美子²⁾

Distribution of lymphatic vessels in pressure ulcer

Masaharu Mori, MD¹⁾ and Emiko Koyama, MSN, RN²⁾

¹⁾ Faculty of Health and Welfare Science, Okayama Prefectural University

²⁾ Kurashiki Heisei Hospital

Abstract

Distribution of lymphatic vessels in pressure ulcers was investigated in 30 surgically resected pressure ulcers and the findings were compared with the distribution of blood vessels by immunohistochemical staining with monoclonal antibody D2-40 for lymphatic vessels and anti-CD31 antibody for blood vessels. In granulation tissue covered with macerated necrotic tissue, many newly formed blood vessels grew toward the ulcer floor under necrotic tissue, but only a few dilated lymphatic vessels were observed in the basal area of newly formed blood vessels. In well-developed granulation tissue, newly formed lymphatic vessels reached the ulcer floor along with blood vessels, but the number of lymphatic vessels was less than 1/10 of that of blood vessels. These lymphatic vessels were dilated, which suggested abundant lymphatic flow. These data suggest that a large amount of exudate in the early phase of pressure ulcer was related to delayed lymphatic vessel development and the decrease of exudate in well-developed granulation tissue depends on the development of lymphatic vessels. In contrast, poor quality granulation tissues such as edematous granulation tissue had no or few lymphatic vessels, suggesting disturbance of lymphatic flow.

Key words : pressure ulcer, lymphatic vessel, distribution, immunohistochemistry

要 旨

外科的治療目的で切除されたⅢ度～Ⅳ度の褥瘡30病巣について組織をモノクローナル抗体D2-40および抗CD31抗体を用いて染色し、リンパ管の分布を血管の分布と比較して検討した。浸軟した壊死組織を伴った部位では壊死組織の下に多数の新生血管が潰瘍底に向かって増殖しているが、リンパ管は腔が拡張したものが肉芽の基底部付近に数個みられるにすぎなかった。肉芽が良好な病変では肉芽内には多数の血管とともにリンパ管も肉芽表層部までみられたが、リンパ管数は血管数の1/10以下と少なかった。これらのリンパ管は拡張しており、リンパ流が多いことがうかがわれた。褥瘡初期には滲出液が多いが、これはリンパ管の発達が遅れていることも関係があると思われる。肉芽の発達とともにリンパ管も増殖し、滲出液が減少するものと考えられる。浮腫の強い肉芽など、不良肉芽においてはリンパ管がみられない症例が多く、リンパ循環が阻害されていると考えられた。

キーワード：褥瘡潰瘍、リンパ管、分布、免疫組織化学

¹⁾ 岡山県立大学保健福祉学部 ²⁾ 倉敷平成病院

別刷請求先：森 将晏

岡山県立大学保健福祉学部 〒719-1197 岡山県総社市窪木111

E-mail : mmori@fhw.oka-pu.ac.jp

はじめに

リンパ循環は間質液が細胞間質から静脈系へ流れるルートであり、組織の微小循環では毛細血管から漏出した間質液はほとんどが細静脈で再吸収されるが、約1/10はリンパ毛細管に流入してリンパ循環に入り、やがて静脈系に還流する¹⁾。創傷の治癒に際しては滲出液のみならず、壊死組織の分解産物、老廃物などを除去し、創傷の治癒には重要な役割を演じている²⁾。炎症がある場合には毛細血管内圧の上昇や透過性の亢進によりリンパ流量は平常時の10～50倍にも増加することも知られている^{1,3)}。褥瘡は炎症性病変であり、炎症に伴う血管の拡張、血管透過性の亢進により創部に充血、浮腫がみられ、創表面からは大量の滲出液が流出する。この滲出液は毛細血管から浸出した組織液のうち細静脈およびリンパ管で再吸収できなかった間質液と考えられる。臨床的には褥瘡潰瘍形成初期には多量の滲出液がみられるが、肉芽の成熟にしたがって滲出液は減少してくる。このような褥瘡の病態を理解するうえでリンパ管の分布を知ることは重要なことと考えられる。しかしながらリンパ管は壁が薄いため通常の組織染色では認識することがむずかしく、特異的に標識する方法がなかった。近年リンパ管に血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR-3)が発現していることが報告され、創傷におけるリンパ管新生についての報告もみられるようになった^{4,5)}。また、パラフィン切片においてもリンパ管を特異的に染色する抗体^{6,7)}が開発され、ガンにおけるリンパ管浸潤の検索などに盛んに用いられるようになった。われわれは以前褥瘡組織における血管の分布について報告したが⁸⁾、本研究では褥瘡の治癒過程に重要な役割を果たすと考えられるリンパ管の分布を血管の分布と比較検討したので報告する。

材料と方法

1. 対象

外科的治療目的で切除された慢性褥瘡潰瘍組織30病巣について免疫組織化学的検討を行った。病変はすべてⅢ度～Ⅳ度で切除までの期間は2ヵ月から21ヵ月であった。

2. 組織染色

検体は20%ホルマリンで固定後、1病巣に対し肉眼的に異なる部位を1～5個切り出し、通常の方法でパラフィンに包埋、4 μmの薄切切片を作成した。切片は脱パラフィン後、通常の方法でヘマトキシリン-エオジン染色(HE染色)を行って観察した。

3. 抗体

血管内皮細胞の指標として抗CD31抗体^{9,10)}(mono-

clonal mouse anti-human CD31 antibody, DAKO, USA)、リンパ管の指標としてマウス抗ヒトリンパ管内皮抗原モノクローナル抗体:D2-40^{6,7)}(ニチレイ)を使用した。

4. 免疫染色

連続切片を脱パラフィン、親水化したあと、0.3%過酸化水素メタノール溶液にて20分間1次ブロッキングを行った。水洗後抗原性の賦活化と増感効果を目的とし、クエン酸緩衝液(pH6.0)に浸し、オートクレーブにて121℃、15分間加熱した。その後、室温で冷却後水洗し、3%牛血清アルブミン(BSA)を含む燐酸緩衝液(PBS, pH7.2)で20分間2次ブロッキングを行った。つぎに各抗体を用い4℃で一晩孵置した。PBSで2回洗浄したあと、EnVision+TM Peroxidase, Mouse(DAKO)にて30分間インキュベートした。発色は3,3'-ジアミノベンチジンを用いヘマトキシリンで核染色した。

5. 肉芽内の血管およびリンパ管数の計測

CD31およびD2-40染色標本の潰瘍底10病変(肉芽部)を対象に、デジタルカメラを用いて300 μm×400 μmの区画を1検体につき2～4ヵ所ずつ撮影した。それぞれの区画内のCD31陽性管腔数、およびD2-40陽性管腔数をカウントした。リンパ管もCD31陽性¹⁰⁾となるので、血管数はCD31陽性管腔数からD2-40陽性管腔数を引いた数とし、リンパ管数はD2-40陽性管腔数として計測した。検体ごとにそれぞれの脈管数の平均をもとめ分析した。

6. 倫理的配慮

病理組織標本ならびに臨床データは記号化し、個人情報漏れないように厳重に管理した。

結 果

図1は浸軟した壊死組織を伴った部位で、表層に壊死組織が認められ、健常組織との境界部からは肉芽が形成され始めていた。肉芽部位には多数の新生血管が潰瘍底に向かって増殖していた(図1b)が、リンパ管は腔が拡張したものが肉芽の基底部付近に数個みられるにすぎなかった(図1c)。肉芽が発達した良好肉芽部(図2)では肉芽内には多数の血管(図2b)とともにリンパ管(図2c)も肉芽表層部までみられた。図2d, eは図2b, cの拡大像で、リンパ管は拡張したものが多く、数は血管より少なかった。図3は浮腫の強い肉芽部で、血管は多数みられた(図3b)が、リンパ管はほとんどみられなかった(図3c)。線維化が進行し、肉芽の退縮した部位(図4)では血管も減少気味(図4b)で、リンパ管(図4c)も表層までみられたが、管腔はあまり拡張していなかった。10症例の潰瘍底肉芽部の血管数およびリンパ管数を表1に示

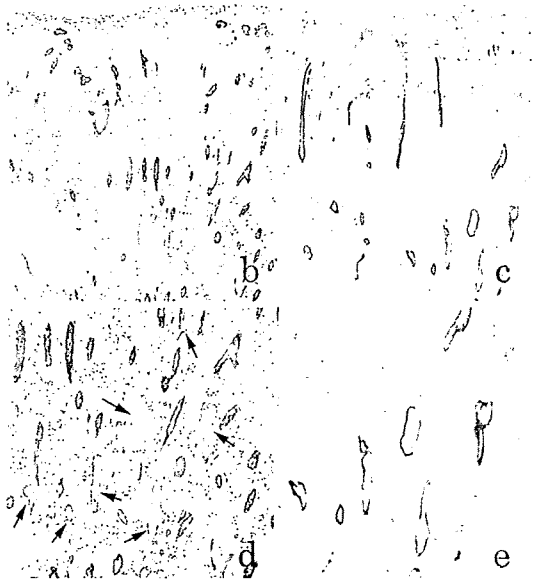
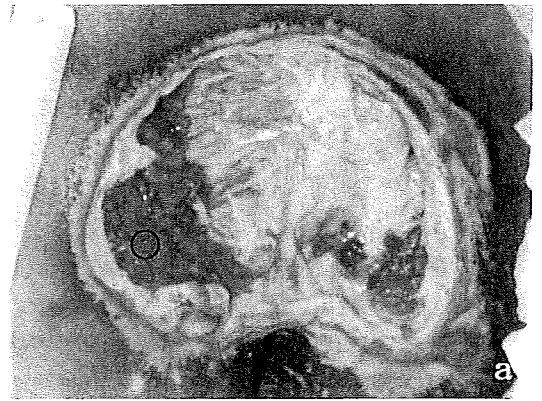
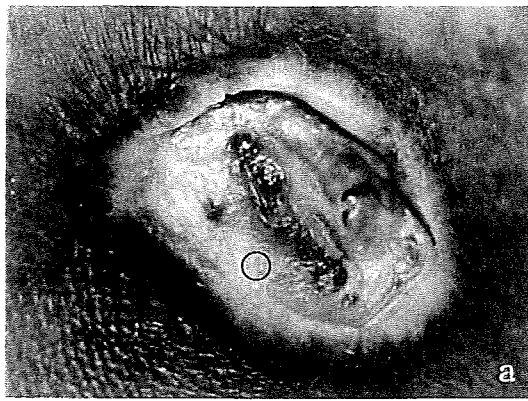


図1 浸軟した壊死組織を伴った部位 (a : 肉眼, b : CD31, c : D2-40) ○組織写真撮影部, 矢印:リンパ管

図2 良好肉芽部 症例4 (a : 肉眼, b : CD31, c : D2-40, d : bの拡大, e : cの拡大) ○組織写真撮影部, 矢印:リンパ管

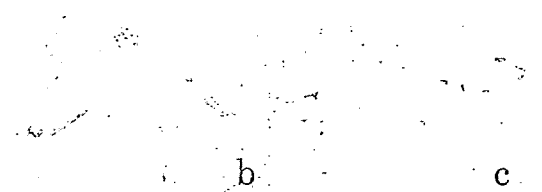
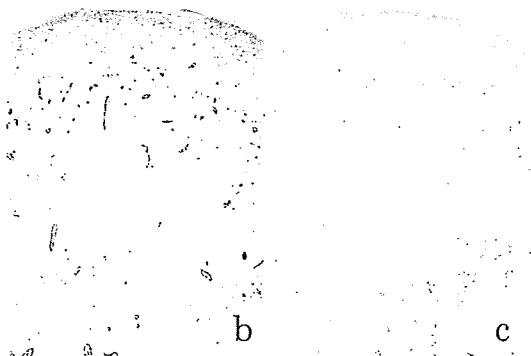
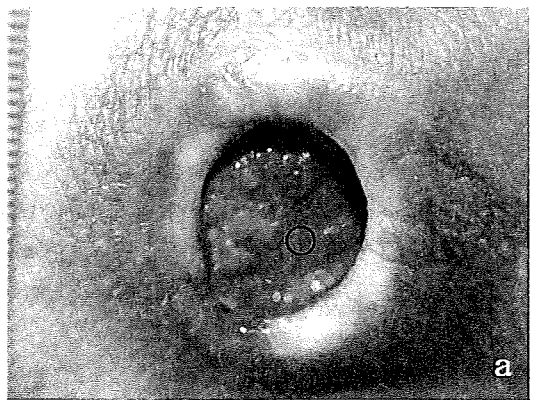
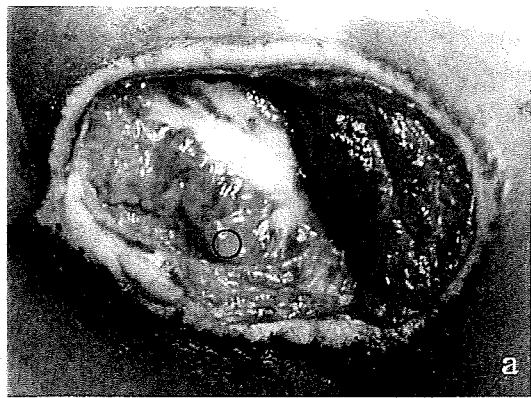


図3 浮腫の強い肉芽部 症例7 (a : 肉眼, b : CD31, c : D2-40) ○組織写真撮影部

図4 線維化が進行し、肉芽の退縮した部位 (a : 肉眼, b : CD31, c : D2-40) ○組織写真撮影部

表1 肉芽組織内の血管数とリンパ管数

症例	肉芽の状態	血管数	リンパ管数
1	不良肉芽部	9.8	0.2
2	良好肉芽部	36.8	5.8
3	良好肉芽部	62.2	6.7
4	良好肉芽部	53.0	5.7
5	不良肉芽部	21.4	3.0
6	不良肉芽部	12.0	0.0
7	浮腫の強い肉芽部	38.0	0.0
8	浮腫の強い肉芽部	61.0	0.0
9	不良肉芽部	31.5	1.3
10	不良肉芽部	13.7	1.0
平均		33.9	2.4
標準偏差		19.9	2.7

*300 μm × 400 μm内の管腔数

す。血管数の平均が33.9本であるのに対しリンパ管数の平均は2.4本とリンパ管数は血管数の1/10以下と少なく、浮腫の強い肉芽部位では血管は多数みられたにもかかわらず、肉芽内にリンパ管がほとんどみられない部位も存在した。

考 察

創傷治癒には線維芽細胞とともに血管内皮細胞が重要な役割を演じていることが報告されており、近年これらの細胞の増殖因子である塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)も治療に使われ始めている¹³⁾。しかしながら創傷治癒に対するリンパ管の役割についての検討は近年まで行われてこなかった。本研究では①リンパ管新生は血管新生より遅れて起こること、②新生リンパ管は拡張しており、数は血管の1/10程度と少ないこと、③よく発達した肉芽では新生リンパ管が潰瘍表面近くまでみられるが、不良肉芽ではリンパ管がみられない症例があること、などが明らかにされた。VEGFR-3の発現を指標とした創傷治癒過程におけるリンパ管新生の実験的研究ではマウスの角膜を使ったCursiefenら¹²⁾の研究で血管新生とリンパ管新生が受傷2日後に同時にみられたと報告している。一方ブタの皮膚を使ったPaavonenら⁴⁾は血管新生は切開後4日目以降に観察されるが、リンパ管新生は5日目以降に観察されると報告している。そして、新生リンパ管の数は本研究同様新生血管より少なかったとも報告している。これら容易に治癒する急性創傷による実験モデルによる報告ではリンパ管新生は血管新生とほぼ同時か、またはやや遅れて開始されると考えられるが、

今回観察した褥瘡病変では浸軟した壊死組織を伴った部位にみられたごとく、初期の肉芽でも血管は肉芽の表層まで多数みられるにもかかわらず、リンパ管は肉芽の表層まで達せず、途中までしかみられない組織が多くみられた。これらの組織ではリンパ管新生は血管新生に遅れていると考えられるが、褥瘡は上記のような急性の創傷と異なり、傷害を受けてから壊死が進行し、肉芽が形成され始めるまでに数日を要することに関係しているのかもしれない。Tregroveら¹⁴⁾は滲出液中のMatrix Metalloproteinase (MMPs)は慢性創傷では急性創傷の30倍も上昇していると述べている。また、Ladwigら¹⁵⁾はこのような蛋白分解酵素が細胞外マトリックスを分解するとともにさまざまな増殖因子や受容体などを分解することにより創傷の治癒を遅らせているのではないかと述べており、リンパ管の発達もこのような理由で抑えられている可能性がある。彼らはまた、慢性褥瘡潰瘍滲出液中のMMPsとそのインヒビターであるTIMPsとの比MMPs/TIMPsは治癒するに従って低下すると述べている。このように滲出液には壊死組織を分解するMMPsが多量に含まれており、褥瘡初期に多量にみられる壊死組織を除去するには血管から滲出した液をリンパ管経由で血管内に還流するより、リンパ管新生が遅れることにより滲出液として創面に排出したほうが壊死物質の除去に都合がよいのかもしれない。よく発達した肉芽ではリンパ管が肉芽表面まで増殖していたが、これは創面の壊死組織が減少し、良好な肉芽が発達するとともに滲出液が減少していくことと関係があると考えられる。線維化が進行し、肉芽の退縮した部位では滲出液も少なく、このためリンパ管はみられるが、管腔はあまり拡張していなかったと考えられる。

また、慢性褥瘡では浮腫や壊死などを伴う不良肉芽がよくみられる。これらの組織では表1にも示したごとくリンパ管は血管にくらべて数が少ないだけでなく、リンパ管のほとんどみられない肉芽もみられた。Paavonenら⁴⁾は慢性褥瘡潰瘍、糖尿病性足潰瘍、非糖尿病性足潰瘍について検討を行い、これらの病変ではリンパ管はほとんど認められず、慢性創傷の深部に観察されるのみだと述べており、われわれのデータとほぼ一致している。

このようにリンパ管は滲出液をコントロールすることにより壊死組織の除去や肉芽の発達に関与していると考えられる。リンパ管の発達が悪いと、MMPsのドレナージ不全や、浮腫が起こり、肉芽の発達を妨げると考えられる。

創傷治癒過程におけるリンパ管新生に関しては既成のリンパ管から出芽するという報告⁴⁾が多いが、近年Maruyamaら¹⁶⁾はCD11b陽性のマクロファージから

リンパ管が形成される可能性を示唆しており, またマクロファージの機能が低下するとリンパ管形成が低下し, 創傷治癒も低下する¹⁰⁾と述べている。本研究ではマクロファージについて検討していないが, 一部管腔を形成していない細胞にもD2-40が陽性のものがみられ, これらの細胞はマクロファージに属するのかもしれない。今後褥瘡病変におけるマクロファージの役割についての検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 清野精彦訳: 微小循環系とリンパ系. ガイトン臨床生理学, 早川弘一監訳, 189-201, 医学書院, 東京, 2002.
- 2) Ji RC: Characteristics of lymphatic endothelial cells in physiological and pathological conditions. *Histol Histopathol* 20(1): 155-175, 2005.
- 3) 飯野靖彦訳: 体液分画. ガイトン臨床生理学, 早川弘一監訳, 303-318, 医学書院, 東京, 2002.
- 4) Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L, et al: Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *Am J Pathol*, 156(5): 1499-1504, 2000.
- 5) Ji RC, Miura M, Qu P, et al: Expression of VEGFR-3 and 5'-nase in regenerating lymphatic vessels of the cutaneous wound healing. *Microsc Res Tech*, 64(3): 279-286, 2004.
- 6) Fukunaga M: Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumors. *Histopathology*, 46(4): 396-402, 2005.
- 7) Yonemura Y, Endou Y, Tabachi K, et al: Evaluation of lymphatic invasion in primary gastric cancer by a new monoclonal antibody D2-40. *Hum Pathol*, 37(9): 1193-1199, 2006.
- 8) 森 将晏, 小山恵美子, 遠藤明美, ほか: 慢性褥瘡潰瘍に見られる血管病変の組織学的研究. 褥瘡会誌, 7(4): 833-837, 2005.
- 9) Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT: Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*, 54(4): 385-395, 2005.
- 10) Sauter B, Foedinger D, Sterniczky B, et al: Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. Differential expression of CD31, CD34, and type IV collagen with lymphatic endothelial cells vs blood capillary endothelial cells in normal human skin, lymphangioma, and hemangioma in situ. *J Histochem Cytochem*, 46(2): 165-176, 1998.
- 11) Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, et al: The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg*, 216(4): 401-408 1992.
- 12) Cursiefen C, Maruyama K, Jackson DG, et al: Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation. *Cornea* 25(4): 443-447, 2006.
- 13) Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al: Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen*, 7(6): 442-452 1999.
- 14) Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al: Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*, 10(1): 26-37. 2002.
- 15) Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, et al: Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest*, 115(9): 2363-2372, 2005.
- 16) Maruyama K, Asai J, Ii M, et al: Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol*, 170(4): 1178-1191, 2007.

褥瘡対策チームの薬剤師

——医師の視点から

磯貝 善哉

ISOGAI Zenzo

▶ 褥瘡対策チームの構成

褥瘡診療にはチーム医療が重要であることは広く認識されており、厚生労働省の告示においても病院における褥瘡対策チームの設置が事実上義務づけられている¹⁾。その告示では、専任の医師と看護師が褥瘡対策チームの必要条件であることが定められている。このような褥瘡対策チームの設置が必要とされた背景には、褥瘡対策は専門的な知識と技術を必要とすることと、病院横断的な対応が必要とされることが理由である。

褥瘡医療の難しい部分は、予防と治療を並行して行う必要があることである。一般に褥瘡対策チームを構成する専門職種は医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士である。薬剤師はそのなかでも治療部分に大きな力を発揮する職種であり(図1)、専門性を十分に活かして病院での褥瘡対策チーム医療に関わり患者に貢献することが求められている。

医師は褥瘡対策チームの専任となることが定められているが、専従(それだけに従事すること)という立場ではなく、また医師の専門性に関しては規定がない^{1),2)}。そのため、すべての褥瘡対策チーム医師が褥瘡に精通することは現時点では期待しがたい。さらに褥瘡を有する患者を比較的多く診療するような中小規模の病院では、皮膚科などの専門性をもつ医師が常動していないことが多いのが実情である。医師は本来、対策チームを総括するとともに治療の中心となり、予防と治療を統合する立場の職種である。

薬剤師のチーム医療への参画は今日では一般的である。本稿では褥瘡対策チームでの必要性と役割について、実際に褥瘡対策チームにおいて臨床に携わる医師の立場から述べることとする。

▶ 褥瘡医療の概要と 褥瘡対策チーム薬剤師の必要性

褥瘡はかつて看護の恥とよばれ、疾患としての診療体系が確立されていなかったことは否めない。それゆえに褥瘡はいったん形成されると治癒しないと長年信じられていた。近年、褥瘡に関する知見が増加し、科学的な手法が導入されることによって褥瘡は治癒すべき疾患に変化しつつある。われわれも褥瘡診療のなかで疾患としての医学的な基盤を整備する研究を進めているが、それらの臨床現場への還元にはまだ時間が必要である。病態が解明され治療が体系化されるにしたがって、褥瘡の本質を理解し医師とともに薬物療法を実践できる薬剤師の力

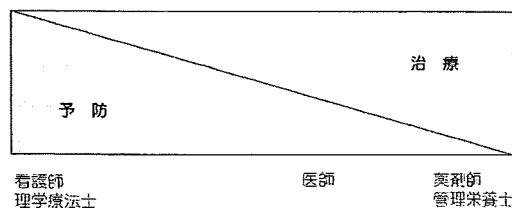


図1 褥瘡対策チームにおける標準的な役割分担



図2 褥瘡の深さによる違い

が必要となってきた。その意味でいえば、褥瘡の疾患としての解明、病態の多様性や治療の根拠が示されつつある現在こそ、褥瘡対策チーム薬剤師が必要とされる状況であるといえる。

▶ 褥瘡を理解するために

褥瘡とは、皮膚表層と骨の間にある軟部組織が圧迫などの外力を受けることで発症する虚血性皮膚潰瘍と定義されている。しかし、褥瘡の病因と病態に相当する悪化要因や治癒阻害要因は非常に多様で複雑である。個々の患者でそれらの要因を明らかにし、要因に応じた対策や治療が行われることが理想である。そのためには褥瘡という疾患が十分解明され、それを正しく理解することが必要である。これは肺炎などの疾患とまったく同様である。

褥瘡への正しい理解には正常の皮膚、皮下組織の構造と機能をおおまかに理解することが大切である。特に、皮膚の物理学的な機能と創傷治癒のメカニズムは重要である。皮膚は、機能の異なった層から形成され、最外層の表皮は分化して角層を形成し、真皮は線維芽細胞とそれが産生する豊富な細胞外マトリックスから形成される。細胞外マトリックスは真皮の機能を果たすための線維構造体に組み立てられる。真皮の多くは膠原線維で形成され、皮下には衝撃を和らげるような脂肪組織が存在する。加齢にともなって真皮の物理学的な機能は低下し、皮膚がたるみをもつようになる。さらに皮下脂肪組織や筋肉が減少するために、クッションとしての組織も

減少していく。

褥瘡では、図2に示されるようにⅡ度（真皮）までの浅い褥瘡と、Ⅲ度以上の深い褥瘡に大別するのがわかりやすい。Ⅲ度以上の深い褥瘡は、真皮や皮下脂肪組織が元通りになることである再生によって治癒するわけではなく、肉芽組織の増生をともなって瘢痕治癒する（図2）。このことは、Ⅱ度の褥瘡が上皮化のみを必要とするのとは治癒機転が異なることを理解する必要がある³⁾。

▶ 褥瘡医療における薬物療法の位置づけと重要性

褥瘡の病態は非常に多様である。その多様性は福井の色分類のような病期による分類、また日本褥瘡学会の提唱しているDESIGN分類によって認識されている³⁾。また合併する感染症も種類があり、しばしば重大な問題になる⁴⁾。これらさまざまな褥瘡の病態に対して使用される薬剤も同様に多岐にわたるので、専門医でさえも把握が困難であることが多い。薬剤師は高い専門性をもって薬物治療に参画することでチーム医療に貢献できる。

褥瘡の治療は薬物療法、外科的治療、理学的治療に大別される。創傷被覆剤も広義には薬物療法に含まれるとしてよい。再建手術以外の治療はいわゆる保存的治療とよばれることはあるが、これは正確に実態を反映するのではなく外用薬物治療とよぶべきである。高齢者の褥瘡においては再建に関する手術治療が容易に行える褥瘡はまれであり、万一そのような場合においても、患者やその家族は最も適切な外用治療と手術療法との差異がど

のようなものであるかを知りたがっている。そのため、褥瘡に対する外用薬物治療は治療上最も重要と位置づけられる。

▶ 褥瘡対策チーム薬剤師の専門性

褥瘡対策チームの薬剤師には褥瘡の薬剤の知識（他稿参照）とともに、褥瘡に関する大まかな病態の理解が必要である。褥瘡、皮膚潰瘍を対象とした薬剤は主剤の効能によって分類されているが、基剤もそれと同様、もしくはそれ以上に重要である⁵⁾。なぜならⅢ度より深い褥瘡の治癒に必要な肉芽組織は表皮に覆われていないために、組織の水分調節能力が十分でなく、外用剤の水分調節能に影響されやすいからである。さらに肉芽組織は血管に富み、膠原線維が乏しく変形しやすい。そのため物理学的にも化学的にも薬剤の選択が重要である。さらに在宅においては、外用剤を実際に外用するという行為でさえ、介助者などの社会的な要因に大きく左右される⁶⁾。このように、褥瘡の外用薬物治療は内用剤や注射剤と違った視点が求められている。

褥瘡対策チーム薬剤師は、臨床の場において多岐にわたる褥瘡治療薬や材料に精通して、病態に基づいた薬剤の提案ができることが望ましい。さらに創傷被覆材は現在上市されているものでも数多くあるので、それらの位置づけと外用剤と使い分けができることも求められる。しかし、創傷に用いられる薬剤の薬理的な情報は現時点では十分とはいえない。さらに創傷という自然治癒すべき疾患では、その効果判定が容易でない面がある。実際に褥瘡対策チームに参画して薬理学の臨床的応用を実践し、経験することは大きな意味があると考えられる。

基剤の特性に留意した外用療法の実践には、褥瘡の病態を把握する必要がある。簡潔に分けると、①急性期で壊死組織の除去を必要とするのか、②肉芽組織の増生を目的とするのか、③上皮化を目的とするのか、④感染の制御を目的とするのか——であり、本来的には医師の仕事ではある。それを踏まえて、主剤の作用と基剤の特性を活かしながら外用治療を選択することが重要であり、薬剤師の専門性が発揮される。これらの治療方針の選択は、褥瘡外用治療の基礎知識（他稿参照）とともに臨床

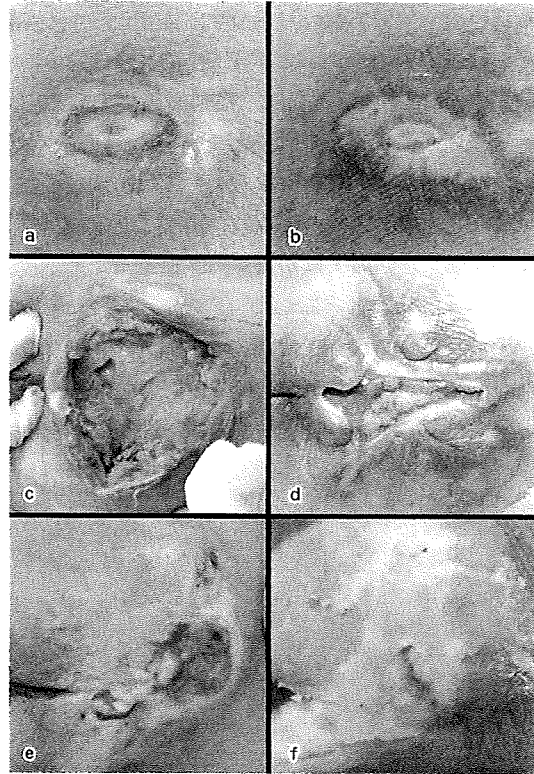


図3 褥瘡チーム医療の実際

現場において褥瘡担当医と連携し、実践することで身につく部分が多い。真剣に褥瘡医療に取り組んでいる医師は、熱意と実力のある薬剤師を必要としている。

▶ 創から病態を読み取る——事例の紹介

国立長寿医療センターでは、前述したように薬剤師との連携において良好な治療結果を得ている。医師は褥瘡病態の多様性を診断し、専門的な薬物治療の基礎となる病態を解析する姿勢が大切である。

①大転子部褥瘡：白色の組織が見えるが創はⅢ度以上ではない。真皮が一部壊死しているが、すべては壊死していないと判断した（図3a）。薬剤師の提案によって、外科的にデブリードマンせず、水分を与える外用剤であるゲーベンクリームやオルセノン軟膏を用いた化学的なデブリードマン（壊死組織除去）をしながら創

の治癒を導いた（図3bはaの7週後の経過）。

- ②仙骨部痔瘡：他院で数カ月治療するもポケットが閉鎖せず。浮腫の顕著な肉芽と病態診断した（図3c）。外科的ポケット切開とともに、薬剤師の提案によってテーピングによる外力の調整とユーパスタコワ軟膏を用いた浮腫性肉芽の制御を行い、創は著明に改善した（図3dはcの10週後の経過）。
- ③仙骨部痔瘡：創縁の段差がなく肉芽が平滑で、上皮化が期待できる病態と診断した（図3e）。そのため薬剤師の提案で、リフラップ軟膏・テラジアパスタブレンド外用剤によって上皮化を図る方針とした。その後、図3fのように速やかに上皮化している（3週後の経過）。

このように、薬剤師の専門性を活かして痔瘡診療に参加し、チーム医療の喜びを感じていただければ幸いです。

●引用文献

- 1) 日本痔瘡学会・編：痔瘡対策の指針。照林社。2002。pp5-26
- 2) 日本痔瘡学会・編：平成18年度診療報酬改定痔瘡関連項目に関する指針。2006。pp1-38
- 3) 村木良一：痔瘡ケアの実際 医師の立場から。調剤と情報。13：24-30。2007
- 4) 磯貝善蔵：痔瘡の病態と分類。調剤と情報。13：10-14。2007
- 5) 古田勝経：薬局別冊 痔瘡外用療法の本ミツ。南山堂。2006。pp25-38
- 6) 磯貝善蔵：高齢者外用治療の標準化にむけて。Home Care Medicinc. 7 (4)：88。2006

セルニルトン錠は、植物花粉のエキスを主成分とする製剤で、薬理学的に抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。

薬価基準収載品

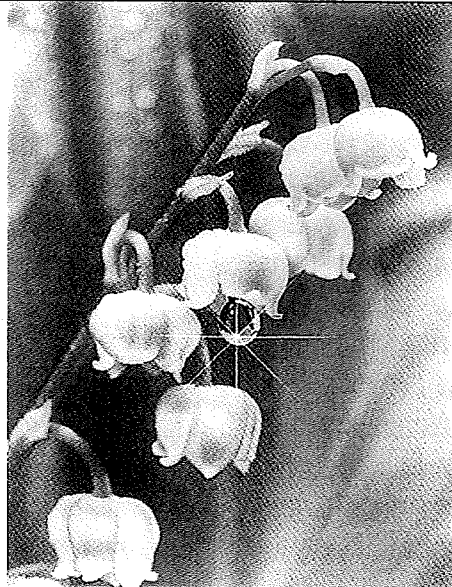
販売元

扶桑薬品工業株式会社

製造販売元

東菱薬品工業株式会社

資料請求先
東菱薬品工業株式会社 学術部
〒100-0006
東京都千代田区有楽町1-10-1



前立腺疾患治療剤

セルニルトン[®]錠

■組成
1錠中セルニチンポーレンエキス63mgを含む淡緑色の錠錠

■用法・用量
1回2錠、1日2～3回経口投与

■効能・効果
1)慢性前立腺炎
2)初期前立腺肥大症による次の諸症状
排尿困難 頻尿 残尿及び残尿感
排尿痛 尿線細小 会陰部不快感

■使用上の注意
副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については承認時及び1997年6月迄の文献報告を参考に集計した。
副作用評価可能症例は984例で、副作用発現例は28例(2.85%)で、その大部分(24例、2.44%)は、胃腸障害、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状であった。

	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚症:		発疹、蕁麻疹等の過敏症状*
消化器:	嘔気、食欲不振、胃部不快感、便秘等	

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
*副作用自発報告を含むため頻度不明。

○その他の使用上の注意については添付文書をご参照下さい。

2005年7月作成

原著

褥瘡に対する記載潰瘍学の確立とその有用性

永井 弥生¹⁾・磯貝 善蔵²⁾・古田 勝経³⁾・石川 治¹⁾

Establishment of descriptive ulcer dermatology for pressure ulcer

Yayoi Nagai, MD, PhD¹⁾; Zenzo Isogai, MD, PhD²⁾; Katsunori Furuta, BS³⁾ and Osamu Ishikawa, MD, PhD¹⁾¹⁾ Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine²⁾ Department of Advanced Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology³⁾ Department of Pharmacology, National Center for Geriatrics and Gerontology

Abstract

We propose "descriptive ulcer dermatology" as a discipline in clinical practice to describe pressure ulcers in detail, with special emphasis on granulation tissue findings. Clinical descriptions of pressure ulcers are organized in the following order: "residual tissue", "granulation tissue", "wound edge" and "surrounding skin". It is particularly important to describe the shape and characteristics of the granulation tissue in detail. The shape is described as "finely granular", "coarsely granular", "flat", or "polypoid or tongue-like". The characteristics are described as "edematous", "sclerotic" or "dry". Furthermore, each finding is etiologically explained. Good granulation tissue is also defined descriptively. Descriptive ulcer dermatology is a clinical discipline that will lead to the best choice of local treatment.

Key words : pressure ulcer, granulation tissue, descriptive ulcer dermatology

要 旨

褥瘡, 特に肉芽の所見を詳細に記載する「記載潰瘍学」の確立を試みた。局所所見を「残存組織」, 「肉芽の色調・形態・性状」, 「創縁の状態」, 「周囲の皮膚所見」の順に体系化した。特に肉芽の形態・性状については詳細な記述が必要と考え, 細顆粒状, 粗大顆粒状, 平坦, 舌状・茸状などの形態, 浮腫状, 硬化性, 乾燥性などの性状, さらに光沢, 肉芽内紫斑, 表面の偽膜の有無等の記載を整理し, 各所見の病態解釈を行った。さらに, 「良好な肉芽」を記載学的に定義した。記載潰瘍学は, 客観的に個々の潰瘍所見とその意味するところを捉え, 理論的に導かれる治療へ繋げる橋渡しの役目を果たすものである。

キーワード: 褥瘡, 肉芽組織, 記載潰瘍学

緒 言

皮膚科医は皮膚疾患を診断する際に, 皮疹の「現症」をとり, それを記載する。たとえば丘疹, 紅斑, 紫斑, 結節, 水疱, びらん, 潰瘍といった皮疹の性状を示す用語を用い, さらに, その色調, 大きさ, 形態, 分布

などを詳細に観察・記載し, 診断へいたるという手順をとっている。

肉芽の色調, 形態, 性状は個々の症例によって多様であるが, このような多様性を詳細に記載する学問体系がこれまで確立されていなかったという点は否めない。経験に基づいて判断してきた肉芽の所見を仔細に

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 ²⁾ 国立長寿医療センター先端医療部先端薬物療法科 原稿受領日 2008年10月20日

³⁾ 国立長寿医療センター薬剤部

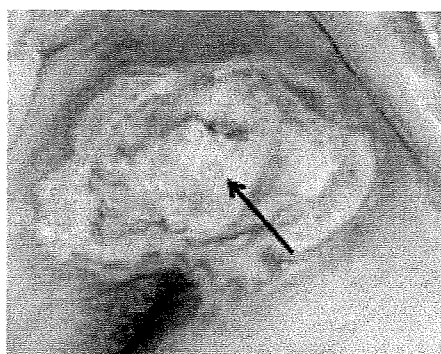
別刷請求先: 永井 弥生

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-19-22

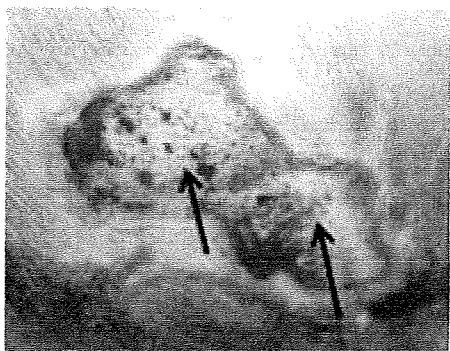
E-mail: yanagai@showa.gunma-u.ac.jp



(a)



(b)



(c)

図1 (a) 壊死した脂肪織
(b) 壊死した筋膜 (→)
(c) 真皮が残存している (→)

表1 肉芽の色調

紅色調	reddish
黒紫色調	blackish-purpuric
黄色調	yellowish
白色調	whitish
黒色調	blackish

観察し、統一された用語で「記載」する、そしてその所見が「何を意味する」かを理解する、こういった学問体系を確立することは皮膚科医の責務であろう。

本論文では、「記載潰瘍学」という臨床的学問体系の確立を試みた。褥瘡治療に慣れた医療者は、経験に基づいて瞬時に褥瘡の状態を把握してしまうかもしれない。しかし、これを記載、説明していくことで、すべてのスタッフが同じ視点から創を観察し、共通の言葉で表現することが可能となる。

局所所見の記載法

褥瘡の局所所見を「残存組織」「肉芽の色調・形態・性状」「創縁の状態」「周囲の皮膚所見」といった項目で体系化した。

1. 残存組織 (図1a-c)

深い褥瘡の場合、壊死組織の有無は最初に評価する視点である。壊死組織が固着した褥瘡では深さの判断

ができないので、厚い壊死組織が除去された状態において残存する組織が何かを評価する。すなわち、壊死した脂肪織 (図1a)、筋膜 (図1b)、腱、骨等の記載となる。浅い褥瘡においては、残存するのは壊死していない真皮ということになる (図1c)。

2. 肉芽の観察

記載潰瘍学で最も詳細な記述を必要とするのは「肉芽」の所見である。不良肉芽という言葉はよく用いられるが、これにはさまざまな状態のものが含まれる。したがって、肉芽については「色調」「形態」「性状」について観察し、表現する必要がある。各項目の所見を逐一記載することにより、一つの肉芽の記載が完成する。

1) 色調 (表1, 図2a, b)

色調はその所見をそのまま表現する。紅色調、黄色調、黄白色調、紫紅色調、黒色調などである。紅色調であれば良好な肉芽の可能性はあるが、これだけで決定できるものではない。黄白色、黄色調は壊死組織の残存、膿苔の固着などの可能性がある。紫紅色調や黒色調であれば圧迫による壊死、すなわち褥瘡のなかの褥瘡 (decubitis in decubitis) 発生と推測しうる。一つの肉芽が複数の色調を呈する場合には、肉芽内の部位とともに色調をそれぞれ記載する。

2) 形態 (表2, 図3a-e)

肉芽の形態は、「細顆粒状」、「粗大顆粒状」、「平坦」、

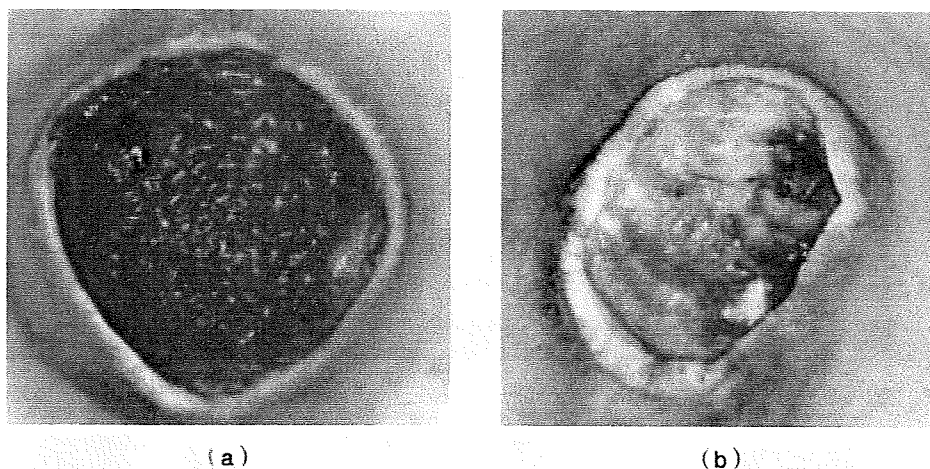


図2 肉芽の色調

- (a) 全体に紅色
- (b) 左半分は紅色から淡紅色，右側は黄白色，2時および4時方向は暗紫紅色を呈する。

表2

肉芽形態	所見	意義	英語表記
細顆粒状	小型で均一な顆粒状。規則的な小さな出血点が見られる	紅色調であれば良好肉芽である	finely granular tissue
粗大顆粒状	肉芽が粗大顆粒状。不規則な大きさでほぼ状に形状変化したもの	浮腫状肉芽と同様	coarsely granular tissue
平坦肉芽	肉芽が平面状なもの	圧迫除去不十分，乾燥（水分不足）による	flat granulation tissue
茸状・舌状肉芽	周囲の肉芽と密着せず，孤立性に有茎性，舌状の形状をとるもの	一方方向への圧迫あり，除圧が不十分である。大型の粗大顆粒状肉芽が茸状を呈することもある	polypoid/tongue-like granulation tissue

「茸状ないし舌状」と分類する。通常，良好肉芽は細顆粒状（図3a）だが時に平坦なこともある。

粗大顆粒状を呈するときは，性状のところで述べる「浮腫状」を呈していることが多い。すなわち水分過剰な肉芽である。これは滲出液過剰，水分の多い外用剤の使用により生じうる（図3b）。

平坦肉芽の多くは肉芽の乾燥，線維化によるが，圧迫が除去しきれていない場合にも起こる（図3c）。時に良好肉芽でもみられることがある。

舌状ないし茸状肉芽は周囲の肉芽組織と密着せず，孤立ないし突出した肉芽である。長期間一方方向からの圧迫が加わり続けると有茎性で扁平な舌状肉芽となる（図3d）。また，粗大顆粒状の肉芽が周囲の肉芽と密着せず独立して大きくなると茸状肉芽を呈する（図3e）。

3) 性状 (表3, 図4a-c)

肉芽の性状は「浮腫状」, 「硬化性」, 「乾燥性」に分類し，さらに光沢，肉芽内紫斑，表面の偽膜の有無に

ついて記載する。粗大顆粒状を呈する肉芽は通常浮腫状であるが（図3b），扁平な肉芽であっても浮腫状を呈することがある。浮腫状であるということは水分の多い肉芽であることを意味する。水分含有量の多い外用剤の使用や細菌増殖による滲出液増加の際に生じる。

硬化した肉芽は通常扁平な形態を呈し，容易には出血せず触診により硬く触れる。すなわち，線維化した肉芽，あるいは水分の不足した肉芽といえる。吸水作用の強い外用剤の使用時などにみられる（図4a）。また，光沢のある肉芽は良好な肉芽，水分過剰な肉芽ともにみられる（図4b）。

肉芽内紫斑はいわゆる「褥瘡のなかの褥瘡」であり，肉芽に局所的圧迫が加わっていることを意味する。黒色調に近くなれば，肉芽の壊死をきたしつつある所見である（図4c）。

偽膜とは肉芽表面に黄色白色調の薄い被膜が付着した状態である（図4c）。これは滲出液が過剰で付着し

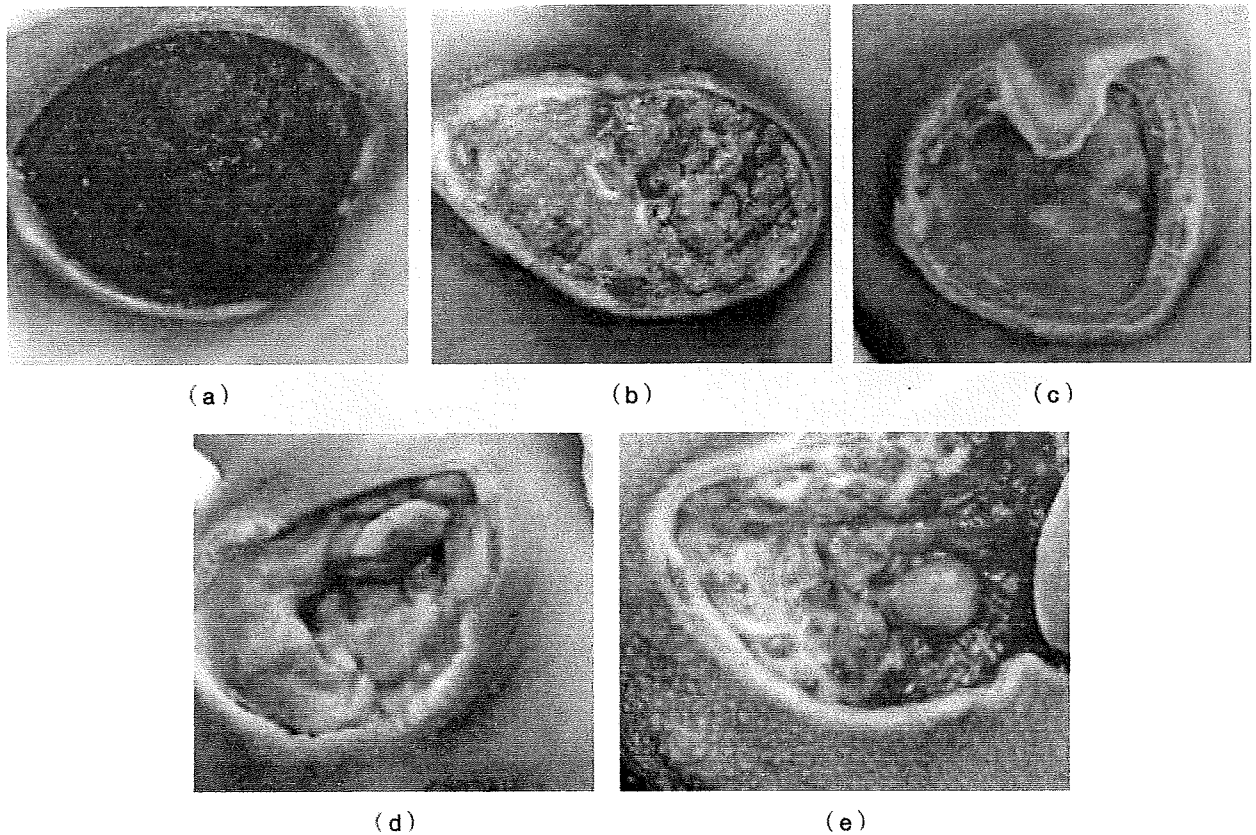


図3 肉芽の形態

- (a) 細顆粒状
- (b) 粗大顆粒状 (性状は浮腫状)
- (c) 平坦肉芽
- (d) 舌状肉芽
- (e) 茸状肉芽

表3

肉芽の性状	所見	意義	英語表記
浮腫状肉芽	ゼラチン状の粗大顆粒状	滲出液の過剰, あるいは不適切な外用剤の使用が原因のことが多い。	edematous granulation tissue
硬化した肉芽	通常白色調, 硬くなった肉芽。出血にくい	創の乾燥および圧迫が除去されていない状態。	sclerotic granulation tissue
肉芽の乾燥	創面が乾燥しすぎていること	水分の不足による。不適切な外用剤の使用時などにみられる。	dry granulation tissue
肉芽の光沢	創面に光沢がある	良好な肉芽, 水分過剰な肉芽ともにみられる。	glossy granulation tissue
肉芽内紫斑	肉芽内に出血がみられること	黒紫色調の斑状出血は圧迫などにより壊死をきたしつつある所見である。	hemorrhagic granulation tissue
肉芽表面の偽膜	薄い黄白色調の被膜を固着する。鋭匙で除去可能	滲出液が過剰で凝固したものが固着する。細菌増殖の徴候, バイオフィルム形成による場合もある。	fibrin-coated film

たもの, あるいは細菌増殖の徴候, バイオフィルム形成による場合などがあり, 鋭匙で除去可能である。

3. 創縁の状態 (表4, 図5a-c)

創縁の記載は潰瘍底との段差がないならかなも

の, 段差があるもの, 段差および創縁の巻き込みがあるものに分類して記載する。なだらかでないものは創縁へ圧迫が加わりやすく, 上皮化を妨げる要因となる。

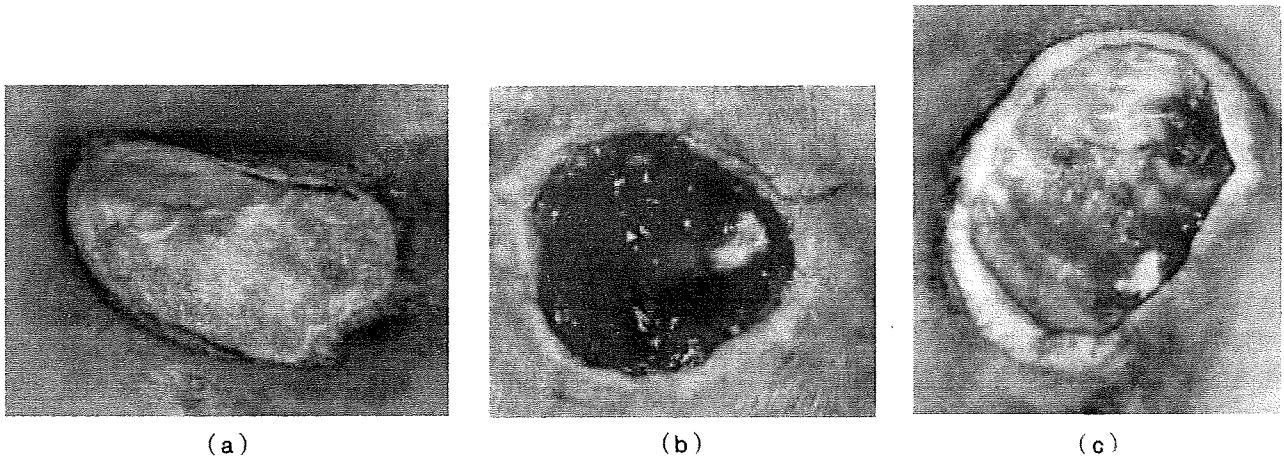
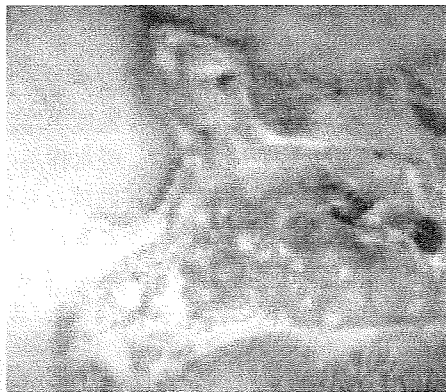


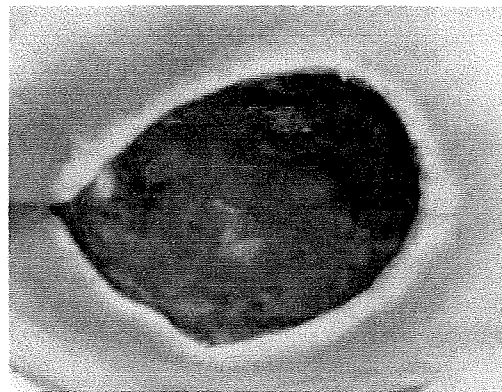
図4 肉芽の性状
 (a) 乾燥性, 硬化性
 (b) 光沢あり
 (c) 表面の偽膜, 肉芽内紫斑あり

表4

創縁	所見	意義	英語表記
なだらかな創縁	潰瘍底と段差がない		flat with smooth edge
段差のある創縁	潰瘍底と段差のある創縁	創の除圧不十分, 滲出液による浸軟などが関与する。	sunken with smooth edge
創縁の巻き込み	段差がありかつ創縁において裏側へ巻き込むように上皮化している		sunken with indented edge



(a)



(b)



(c)

図5 創縁
 (a) なだらか
 (b) 段差がある
 (c) 巻き込みがある

4. 創周囲の皮膚所見 (表 5, 図 6a, b)

創周囲の所見は癒痕, 硬化, 色素沈着, 浸軟, 発赤, 腫脹, 熱感等の有無について記載する。癒痕は周囲から上皮化が進んでいる所見である。硬化は周囲皮下の硬結を意味し, 潰瘍周囲の深部において炎症が改善したあとの所見である (図 6a)。色素沈着は慢性的な外力や反復した炎症所見を示す。創縁の浸軟は段差や巻き込みのある創縁に認められ, 持続する圧迫や細菌増殖による滲出液の増加による (図 6b)。発赤, 腫脹, 熱感は一壊死組織が残り, 感染を有する褥瘡にみられる。これらが生じた際には深部感染を考える。肉芽形成後にみられることはまれである。

5. 良好肉芽を定義する

形態や性状からみた良好肉芽とは, 紅色細顆粒状ないし細かい疣状, 時に光沢や細かい出血を伴うが, 浮腫, 硬化, 乾燥, 偽膜の付着などは伴わない。そして, 粗大顆粒状, 平坦, 舌状・茸状などの所見を呈さないものをいう。

6. 発生部位との関係

部位による形態・性状の違い, 外力やずれの関係についても, 褥瘡の所見と関連づけて考えるべきである。たとえば, 腸骨部, 特に腸骨稜上部では通常, 褥瘡が

表 5 創周囲の皮膚所見
それぞれの所見の有無を記載する。

癒痕	scar
硬化	sclerosis
色素沈着	pigmentation
浸軟	maceration
発赤	redness
腫脹	swelling
熱感	local heat

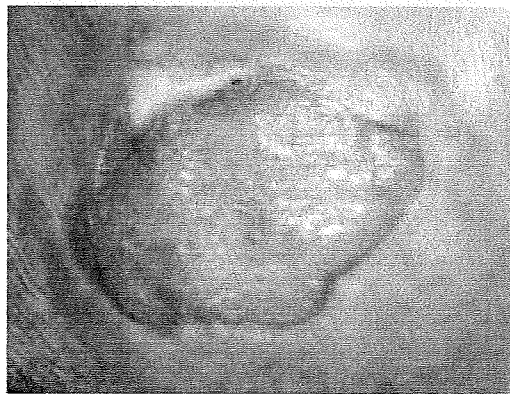
骨の上縁に位置し, ここで上下に動くためにポケット形成や壊死が起こりやすい。大転子部は通常, 緊張が強いゆえに, 筋肉の動きによるずれが生じて治癒にくい。坐骨部についても同様である。なお, ずれの力がかかりやすい部位では平坦な肉芽となりやすい。

7. 褥瘡所見を記載する

上記項目について記載する。たとえば, 図 2b で提示した潰瘍を記載していくと, 色調は黄白色から紅色, 2 時および 4 時方向は一部暗紫紅色である。形態はおおむね扁平だが, 中央は一部粗大顆粒状, 浮腫状の肉芽で, 光沢がある。上半分では偽膜を付している。創縁は段差があり, 一部には巻き込みもあり, 浸軟している。すなわちこの褥瘡は水分過多だが局所の圧迫も除去しきれていないと推定できる。この水分過多の原因としては, 創面の細菌増殖 (いわゆる critical colonization) により滲出液が増加していることが考えられる。局所感染のコントロールによる滲出液の制御が必要という論理的帰結にいたる。

考 察

「不良肉芽」という言葉は, 良好肉芽と対比して記載していく必要があり, これを体系化したものが「記載潰瘍学」の本質である。創の詳細な観察は, 適切な局所治療を選択して褥瘡の早期治癒を目指すために不可欠である。毎日の処置を漫然と行っているだけでは, 決して創の早期治癒は達せられない。たとえば, 乾燥した水分の足りない肉芽であれば水分含有量の多い外用剤に変更すべきである。逆に, 過度の湿潤環境により浮腫状となった肉芽であれば, 吸水作用のある外用剤やドレッシング材を選択しなければならない^{1,2)}。隆起, 浸軟した創縁は圧迫の除去とともに, 細菌増殖のコントロール, 滲出液の制御が必要となる³⁾。この際, 吸



(a)



(b)

図 6 創周囲の所見

(a) 癒痕, 硬化あり

(b) 癒痕, 浸軟あり

水作用の高いドレッシング材は有用であり、さらに吸水・抗菌作用の両者を有する製剤（材）も選択しうる^{1,4,5)}。

潰瘍を注意深く観察し、詳細に記述することにより、初めてその所見の意味するところを理解できるようになる。また、部位による違いも客観的な記述をもって表現することが可能となる。褥瘡医療に携わるすべての人がこのような見方を習得すれば、理論的に導かれた治療へと到達できるようになるであろう。記載潰瘍学は皮膚潰瘍治療に共通の言語と解釈を提供するものである。

文 献

- 1) 古田勝経：外用薬にはどんなものがあるか。褥瘡局所治療ガイドライン編（宮地良樹, 真田弘美 編), 59-80, メディカルレビュー社, 東京, 2007.
- 2) 永井弥生：外用薬と創傷被覆材。褥瘡会誌, 10(1) : 1-9, 2008.
- 3) 石川 治：褥瘡治療の実際。創傷治療プラクティス（石川治, 田村敦志 編), 123-130, 南江堂, 東京, 2006.
- 4) Demling RH, DeSanti L : The role of silver in wound healing. Wounds, 13(1) : 4-15, 2001.
- 5) Percial SL, Bawler PG, Russell D : Bacterial resistance to silver in wound care. J Hosp Infect. 60 : 1-7, 2005.

日本医師会雑誌 第138巻 特別号(2)

平成21年10月15日発行

生涯教育シリーズ—77

高齢者診療マニュアル

別刷

日本医師会