

皮膚疾患

褥瘡

Pressure Ulcer

磯貝善蔵 Zenzo Isogai

高齢者における褥瘡の特徴

褥瘡は外力を病因とする皮膚潰瘍であるが、高齢者における褥瘡の病態は非常に多様である。高齢者褥瘡の発症には内的要因と外的要因が複雑に絡み合っており、以下の特徴がある。①加齢によって皮膚、皮下組織が物理的に脆弱である。②るい瘦や廃用が原因となる筋肉の減少によって骨突出がみられる。③神経疾患、運動器疾患、急性熱性疾患などによって自力体位変換が不可能になり除圧ができず発症する。④介護力の不足によって除圧が不十分で発症する。わが国の褥瘡を有する高齢者の多くはやせ型であり、骨突出のために仙骨部、尾骨部、大転子部、踵部に好発する。

診断のポイントと注意点

1. 褥瘡の定義と診断

褥瘡は以下のように定義されている。身体に加わった外力は骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流を低下、停止させる。この状況が一定時間持続されると、組織は不可逆的な阻血性障害に陥り褥瘡となる。ゆえに荷重部で骨突起部の上に一致して起こる虚血性の皮膚変化は褥瘡を疑う。高齢者では皮膚が骨突起部位から移動することが多いことに留意する。

2. 褥瘡の鑑別診断

褥瘡としばしば誤診される疾患には接触皮膚炎、閉塞性動脈硬化症による皮膚潰瘍、間擦疹、単純疱疹、カンジダ症、壊疽性膿皮症などがあり正確な診断が必要である。

3. 褥瘡の病期と病態

褥瘡の病期は発症2～3週間後までの急性

期とそれ以降の慢性期に大別される。急性期では紅斑に引き続いて水疱や紫斑の所見がみられる。紫斑は皮膚の出血を意味し、Ⅲ度以上の深い褥瘡に発展することを示唆する。急性期では虚血が深部に起こっていても真皮の壊死は遅れて起こる。

その後の経過は、真皮までの浅い褥瘡は毛包組織や汗腺などの皮膚付属器から再生する。皮下脂肪組織や腱、骨、筋肉に達する深い褥瘡は肉芽形成を経て癒合する。これらの深い褥瘡における癒合経過は創面の色調に注目して色分類と呼ばれる病期分類が用いられる(図1)。理論的には赤色の肉芽組織が増生した後に上皮化に向かうが、実際そうでないことも少なくなく、臨床病態は複雑である。

4. 褥瘡の合併症

皮下組織より深部まで達する褥瘡では感染の合併率が高く、適切な対応が必要である。壊死性の感染症をしばしば合併し、致死的になることもある。

治療の進め方

1. 悪化要因の除去

まず創への外力を十分に減少させ、新たな褥瘡の発症や褥瘡の拡大を防ぐことが重要である。適切な体圧分散寝具や座位用クッションなどを使用する。しかし高齢者においては麻痺や神経疾患、体型の変形などの理由で外力の軽減は経験や工夫を要する。療養場面(食事やリハビリテーション)の際に創にどのような外力がかかっているかを視診、触診で把握する。同時に創の性状や形態から悪化要因を推定する。

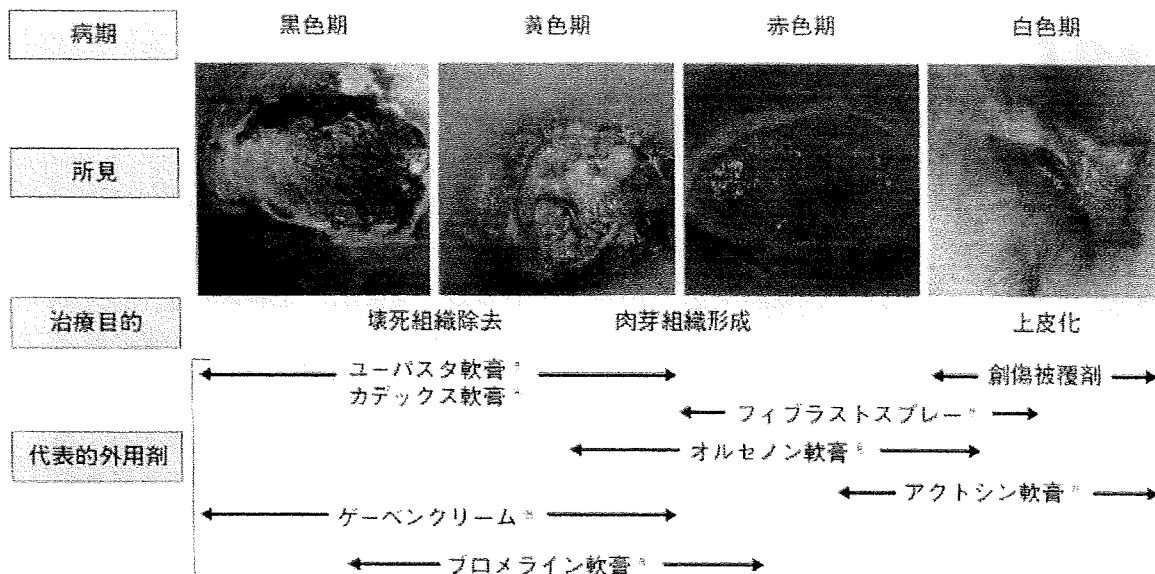


図1 褥瘡の薬剤治療選択

2. 急性期褥瘡への対応

急性期褥瘡は刻々と変化する創傷を評価しつつ、経過を観察することが重要である。しばらくたつと深い褥瘡では壊死組織が固着し、黒色期とも呼ばれる状態になる(図1)。この状態では壊死組織のために治癒機転がまったく起こらないばかりか、感染症の母地となる。壊死組織が少し軟らかくなり、周囲の健常組織と分界されてきた時点でメスや鉗を用いてデブリドマンする。壊死組織は経過とともに明瞭になるため、何回かのデブリドマンを必要とする。深部に壊死を伴う感染や膿瘍形成の場合には、迅速な対応が必要である。

3. 浅い褥瘡

急性期を経過した真皮までの浅い褥瘡であり、悪化要因が除去されていれば創傷被覆剤(デュオアクティブ[®]など)でも治療可能である。感染がなければ、適切な湿潤環境を保つのみでよい。

4. 慢性期の深い褥瘡

急性期を経過し、皮下組織より深部に到達する褥瘡は多様な病態に応じた治療を行う。図1に示すように病期と病態に応じた外用治療を基本にする。肉芽組織は外力に弱いので十分に配慮する。病態を正しく診断し、適切な

治療を行ったうえで外科的な方法を考慮する。

薬物療法の注意点

すべての褥瘡に対して有効な薬剤はなく、適剤適所の治療が必要であることを念頭に置く。急性期では感染予防に留意してユーバスタ軟膏[®]やゲーベンクリーム[®]などの抗菌活性がある薬剤が使われる。顕性の感染には外科的治療と抗生物質の全身的投与を行う。急性期を経過した深い褥瘡は肉芽組織の状態を適切に保つように外用薬物治療を進める。有効成分だけでなく、それを含む軟膏基剤の種類にも留意する。詳細は図1を参考にする。

管理上の注意点

急性期では臥床によって褥瘡が発症するために、臥位ポジションによって発症する仙骨部、踵部の褥瘡が多い。疾患の回復期では頭側挙上での栄養の注入や経口での食事摂取、車椅子座位が開始されるために、尾骨部の褥瘡が多く、逆に仙骨部、踵部は減少する。腸骨部、大転子部では慢性疾患による麻痺や体の変形によって起こることがしばしばであり、体型に応じた体位管理をする。

褥瘡対策チームの薬剤師

——医師の視点から

磯貝 善蔵

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勤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和役割について、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にする。

▶ 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

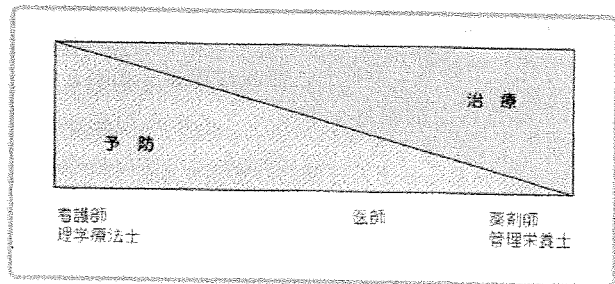


図1 褥瘡対策チームにおける標準的な役割分担



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療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療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療するわけではなく、肉芽組織の増生をともなって瘢痕治療する（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療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も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学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感染の制御を目的にするか——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

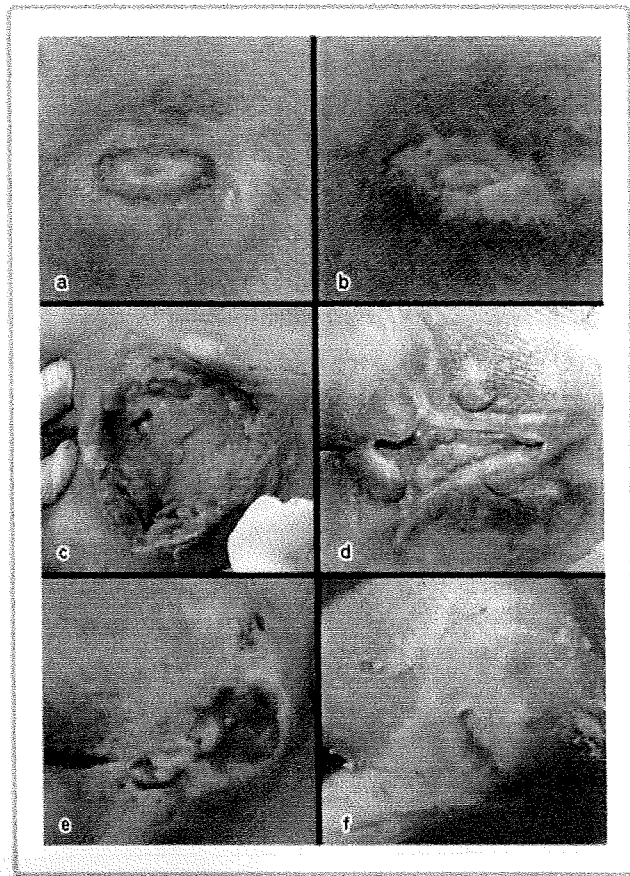


図3 褥瘡チーム医療の実際

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——実例の紹介

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仙骨部褥瘡：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バ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仙骨部褥瘡：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・テラジアバ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褥瘡診療に参加し、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) 日本褥瘡学会・編：褥瘡対策の指針，照林社，2002，pp5-26
- 2) 日本褥瘡学会・編：平成18年度診療報酬改定褥瘡関連項目に関する指針，2006，pp1-38
- 3) 村木良一：褥瘡ケアの実際 医師の立場から，調剤と情報，13：24-30，2007
- 4) 磯貝善哉：褥瘡の病態と分類，調剤と情報，13：10-14，2007
- 5) 占田勝経：薬局別冊 褥瘡外用療法の実践，南山堂，2006，pp25-38
- 6) 磯貝善哉：高齢者外用治療の標準化にむけて，Home Care Medicine，7（4）：88，2006

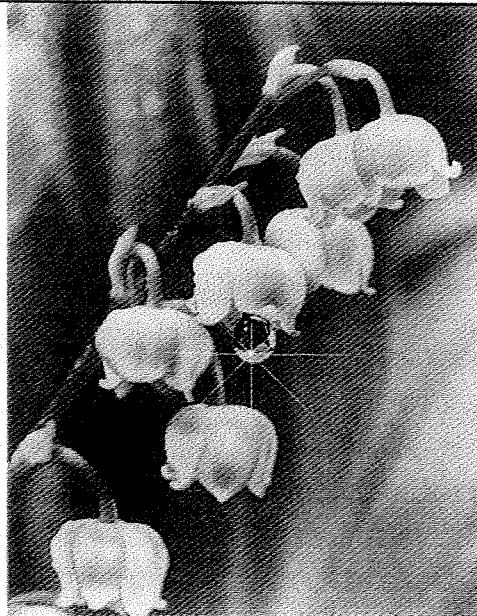
セルニルトン錠は、植物花粉のエキスを主成分とする製剤で、薬理的に抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。

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
東亜薬品工業株式会社

資料請求先
東亜薬品工業株式会社 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

2005年7月作成

■組成 成
1錠中セルニチンボーレンエキス63mgを
含む淡緑色の錠剤

■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934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
皮膚注		発疹、麻疹疹等の過 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まないため頻度不明。

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。

Proteolytic Release of Latent Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Binding Protein-1 (LTBP-1) Fragment in Wound Healing

Koji Mizuno,^a Hiroshi Wachi,^{*,a} Zenzo Isogai,^b Masahiko Yoneda,^c Satoshi Fujii,^d Ken Watanabe,^e and Yoshiyuki Seyama^a

^aDepartment of Clinical Chemistry, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2–4–41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142–8501, Japan, ^bDepartment of Advanced Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36–3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi, 474–8522 Japan, ^cAichi Prefectural College of Nursing and Health, Tougoku, kamishidami, Moriyama-ku, Nagoya 463–8502, Japan, ^dDepartment of Molecular and Cellular Pathobiology and Therapeutics, Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 3–1 Tanabe-Dori, Mizuho-ku Nagoya, 467–8603 Japan and ^eDepartment of Bone and Joint Disease, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36–3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474–8522, Japan

(Received January 26, 2009; Accepted February 10, 2009; Published online March 16, 2009)

Transforming growth factor- β (TGF- β) is a potent growth factor that contributes to wound healing. TGF- β is usually secreted in a latent form complexed with its propeptide, latency-associated peptide (LAP), and LAP covalently binds to a molecule of latent TGF- β binding protein (LTBP). Fibrillin-1 sequesters TGF- β within connective tissue microfibrils through interaction with LTBP-1. However, it is not clear whether TGF- β bound to LTBP-1 is available during wound healing. Therefore, we further characterized LTBP-1, the extracellular regulator of TGF- β in wound healing. LTBP-1 fragments were released from skin by plasmin treatment. The LTBP-1 fragment that is similar to plasmin treatment was also detected in a wound surface. The enzymatic activity of plasmin was also detected in wound surfaces. Immunoblotting analyses showed that the LTBP-1 fragment was preferentially detected in a wound surface with proliferating granulation tissues. These results suggest that proteolytic release of LTBP-1 from a wound surface is physiological and important in regulating wound healing.

Key words—wound healing, latent transforming growth factor- β binding protein, plasmin

*To whom correspondence should be addressed: Department of Clinical Chemistry, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2–4–41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142–8501, Japan. Tel. & Fax: +81-3-5498-5243; E-mail: wchrs_1107@hoshi.ac.jp

INTRODUCTION

Wound healing is a dynamic process of tissue remodeling requiring multiple biological responses.¹⁾ Appropriate activation of sequestered growth factors is one of the requirements for wound healing. Several growth factors associate with the extracellular matrix (ECM), and this association may facilitate proper storage and activation in a tissue specific manner.²⁾

Transforming growth factor- β (TGF- β) is among the most potent regulators of matrix production, and recently the importance of the extracellular regulation of TGF- β has been appreciated.^{3,4)} TGF- β is secreted mostly in an inactive form in what is called the large latent complex (LLC), in which TGF- β polypeptide is non-covalently associated with its N-terminal pro-domain, latency-associated peptide (LAP). In most cases, LAP is covalently linked to latent TGF- β binding protein (LTBP) by disulfide bonds to form the LLC. For the liberation of TGF- β from the LLC, proteolytic cleavage of the LLC may be required. Proteolysis of LLC has been characterized as an initial step in certain latent TGF- β activation reactions.⁵⁾ Plasmin is a potential activator of latent TGF- β ,⁶⁾ and it may be functionally relevant in a number of cell types.⁷⁾ Thus, the sequestration and activation of TGF- β are suggested to be regulated by several steps.

The proteolytic cascade initiated by plasmin is a critical step in the wound healing process.⁸⁾ Plasmin cleaves several ECM components as well as LTBP-1.^{9,10)} Interestingly, impaired activity of the plasmin cascade results in delayed wound healing in mice.^{11,12)} Although TGF- β also plays a criti-

cal role in tissue repair and plasmin-dependent activation of latent TGF- β has been reported,^{7,13} the mechanisms underlying these processes are yet to be elucidated.

In the present study, we focused on the proteolytic release of LTBP-1 from dermal connective tissues. We found that an LTBP-1 fragment is released from dermis by plasmin treatment. Furthermore, a similar LTBP-1 fragment and significant plasmin activity were observed in wound surfaces, suggesting that the release of LTBP-1 from matrices by plasmin is physiologically significant in the wound healing process.

MATERIALS AND METHODS

Plasmin Treatment of Skin—Normal looking skin samples from excess portions of surgery for benign tumors were used in this study, and the protocol was approved by the ethics committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology (Obu, Aichi, Japan). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki Principles (Helsinki, Finland). The skin piece was directly digested by plasmin (100 mU/ml: P1) in 50 mM Tris-HCl, 0.15 M NaCl, pH 7.4 Tris buffered saline (TBS) containing 2 mM CaCl₂ for 3 hr at 37°C. After enzymatic treatment, the solution was centrifuged at 12000 rpm for 20 min. The extracted solutions obtained by centrifugation were precipitated by adding 95% ethanol containing 1.3% (w/v) potassium acetate.

The precipitates were resolved in 7.5% (w/v) sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and blotted. The blots were blocked with 5% non-fat milk in TBS for 1 hr and then incubated with anti-LTBP-1 monoclonal antibody (mAb 388) purchased from R&D (Morrisville, NC, U.S.A.). After washing with 0.05% Tween 20 in TBS, blots were incubated with peroxidase-conjugated anti-mouse IgG (Dako, Denmark). The blots were developed with chemiluminescent substrate [Amersham (Buckinghamshire, UK)] according to instructions of the manufacturer.

Detection of LTBP-1 Fragments from Wound Surfaces—To investigate the wound surface ECM, we established the following sampling and extraction method. Nineteen samples from different wounds for initial analyses, and an additional sixty-two samples for correlation with clinical fea-

tures were obtained by gentle swabbing with gauze or a swab (Nihon Menbou, Tokyo, Japan). Samples were obtained from the pressure ulcer wounds with granulation tissue formation, epithelization, or impaired wounds. For simplicity, the wounds with prominent necrotic tissue were excluded. Acute phase of pressure ulcer wounds were also excluded because of heterogeneity such as bacterial infections and debridement. Samples were stored at -20°C until use. This protocol was also approved by the Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology. All samples were obtained after written informed consent.

The swabbed sample was weighed and extracted with 800 μ l of 6 M guanidine hydrochloride, 50 mM Tris-HCl pH 7.4, and 1/100 (v/v) of (St. Louis, MO, USA) protease inhibitor cocktail for 48 hr at 4°C with gentle shaking. The extracts were collected by centrifugation (2 \times) and precipitated with 3 fold volume of 95% (v/v) ethanol containing 1.3% potassium acetate. After adjusting the total protein content, the extracts were resolved by 7.5% (w/v) SDS-PAGE under non-reducing conditions and blotted onto nitrocellulose membranes. The blots were incubated with mAb 388 and the subsequent procedures were performed as described above. The densitometric quantification of each band obtained by anti-LTBP-1 antibody was performed using ImageJ software 1.40 g. Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) tests were used to evaluate statistical differences among the three groups.

Plasmin Activity from Wound Surface—Serine proteinase activities were revealed by casein zymography. Casein (Wako Pure Chemical industries, Ltd., Tokyo, Japan) was incorporated into 10% (w/v) SDS-PAGE at a final substrate concentration of 0.1% (w/v). Plasmin from human plasma (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN, U.S.A.) was used for a standard, and protein molecular weight markers were loaded onto the gels and resolved by electrophoresis. The gels were agitated in 2.5% (v/v) Triton X-100 for 1 hr and subsequently incubated for 16 to 20 hr at 37°C in buffers optimal for proteolysis.

Statistics—Data were analyzed for statistical significance by analysis of variance (ANOVA) with Fisher's PLSD test. These analyses were performed with the assistance of StatView version 5.0. The results were considered statistically significant when the *p* value was < 0.05.

RESULTS

LTBP-1 Fragment is Released from Cutaneous Microfibrils by Plasmin

We previously demonstrated that LTBP-1 is located on microfibrils in the dermis.¹⁴ MAb 388, which recognized the carboxyl terminal of LTBP-1 (Fig. 1), was detected as reacting with LTBP-1 secreted from normal skin fibroblasts (Fig. 2, lane NSF). The LTBP-1 fragments migrating at <140 kDa released by plasmin treatment were recognized by mAb 388 (Fig. 2, lane PI). In addition, a faint band migrating at <200 kDa also observed in plasmin-treated samples. This band was also observed in the guanidine extracts and is sim-

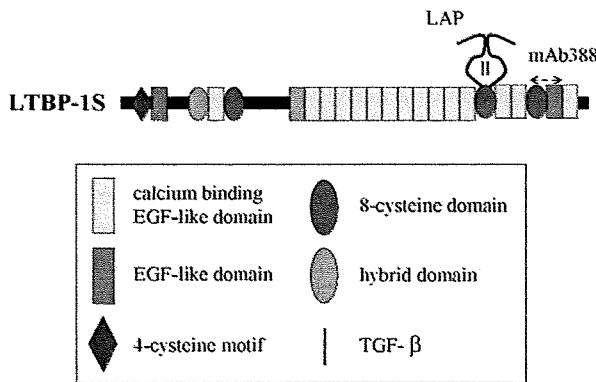


Fig. 1. Schematic Presentation of LTBP-1S (Short Form)
A schematic presentation of the domain structure LTBP-1S (short form) is shown.

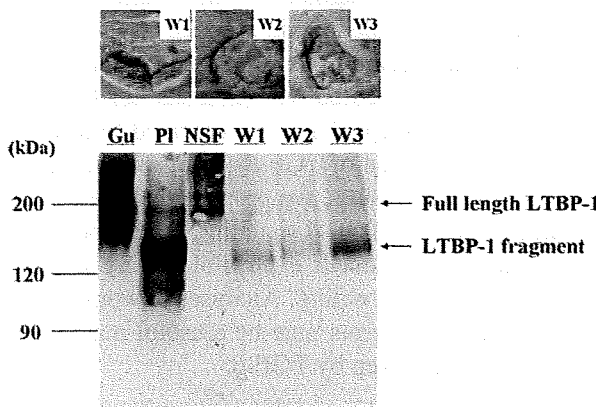


Fig. 2. LTBP-1 Fragments Obtained from Wound Surfaces
By immunoblotting analyses with mAb 388, LTBP-1 fragments from wound surfaces were similar in size to the plasmin-generated fragments from normal dermis. The clinical features of the wound surface were obtained from three different patients (W1–3). These pressure ulcers contained remodeling granulation tissues. The number of the wound picture corresponds to the lane number. PI, plasmin digested normal skin; Gu, 6M guanidine extract from normal skin; NSF, conditioned medium from normal skin fibroblasts.

ilar in size to LTBP-1 in cell culture medium and may represent full-length LTBP-1 molecules. The molecular size of the LTBP-1 fragment generated by plasmin is consistent with the bands observed previously using cell culture.^{15–17}

Since the liberation of TGF- β /LTBP-1 complex from tissues may be important for wound healing, we tried to detect LTBP-1 fragments from the swabbed samples of wound surfaces. LTBP-1 fragments could be observed by immunoblotting using mAb 388 (Fig. 2, lane W1, W2, and W3). The LTBP-1 fragment from the wound surface had a molecular weight similar to the fragment by plasmin digested skin.

Plasmin Activity from Wound Surfaces

Next, we characterized the proteolytic activity from wound surfaces using casein zymography. Caseinolytic signals obtained from samples

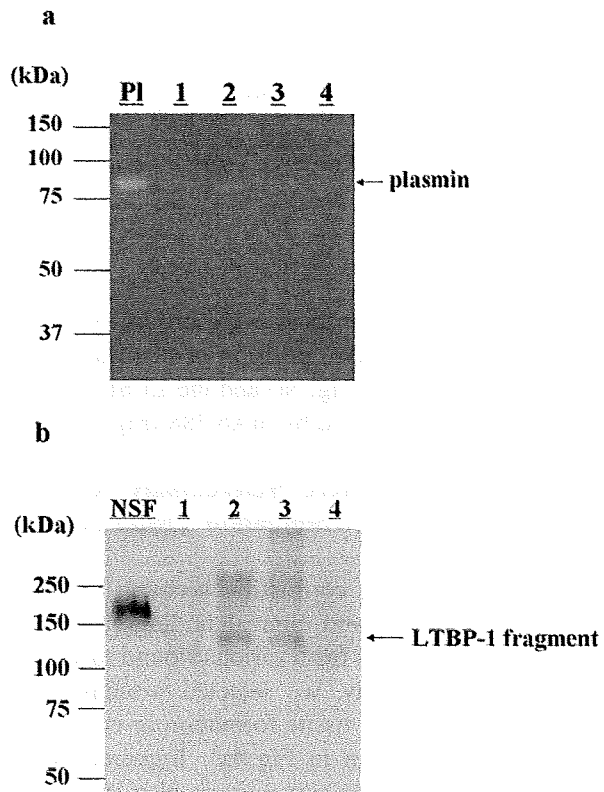


Fig. 3. The Expression of LTBP-1 Fragments from Wounds Depend on the Plasmin Activity
Samples were obtained from wound surfaces of four randomized patients (lanes 1–4). (a) A proteolytic activity with a molecular mass of approximately 80 kDa was detected by casein zymography. Human plasma plasmin (indicated by PI) was used as the positive control for casein zymography. (b) LTBP-1 fragments from the corresponding samples using casein zymography were also detected by mAb 388. NSF, conditioned medium from normal skin fibroblasts.

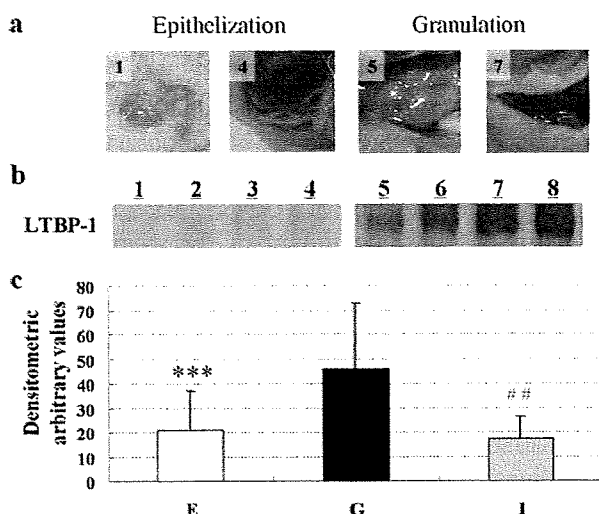


Fig. 4. LTBP-1 Fragment was Characteristically Detected in the Wound with Granulation Tissue Formation

LTBP-1 migrating at < 140 kDa in wounds were quantified by immunoblotting. (a) The pictures of the ulcerative wounds are shown in the upper panels. (b) Representative blots of the samples from epithelizing wounds (Epithelization) and granulation tissue formation (Granulation) are shown in lower panels. Each number of the upper panels corresponds to the sample number of the blots (lower panels). (c) Densitometric arbitrary values of LTBP-1 bands and relative expression of the LTBP-1 fragment in pressure ulcer are presented by a column graph. The bar indicates standard deviation. E, epithelizing wounds ($n = 19$); G, wound with granulation tissue formation ($n = 36$); I, various impaired wounds ($n = 7$). Data were statistically analyzed using ANOVA with Fisher's PSLD test. Significant differences among class means are indicated: ##, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ v.s. G (wound with granulation tissue formation).

of swabbed wound surfaces were observed at the Molecular Weight (MW) position of 80 kDa corresponding to plasmin (Fig. 3a) and the LTBP-1 fragments were also detected by mAb 388 (Fig. 3b).

LTBP-1 Fragments were Preferentially Detected in the Wound with Granulation Tissue Formation

To determine the correlation between LTBP-1 fragment in wound and clinical findings, we further analyzed samples from various wound surfaces. To simplify the study, we selected wounds with proliferative granular tissue formation or epithelizing wounds as shown in Fig. 4a. Impaired healing wounds of various causes were also analyzed. Immunoblotting analyses revealed that the LTBP-1 fragments were dominantly observed in the wound with granulation tissue formation, but not in the wound with epithelization (Fig. 4b). By statistical analyses, LTBP-1 fragments were shown to be a good marker for the wound surface with granulation tissue formation (Fig. 4c).

DISCUSSION

Cutaneous microfibrils sequester TGF- β within the dermal connective tissue through an interaction between fibrillin-1 and LTBP-1.^{14,18} The current study was conducted to elucidate how the sequestered TGF- β , attached to LTBP-1, is released from dermal connective tissues and utilized for a wound healing process.

We demonstrated that LTBP-1 fragments are released from tissue during a physiological process. The presence of the specific LTBP-1 fragments and plasmin activity in the extracts from the wound surfaces suggest that the release of LTBP-1 from the ECM is an important physiological event in wound healing. Furthermore, our data also suggest the correlation between the LTBP-1 fragments and plasmin activities. Plasminogen null mice display delayed wound healing.¹⁹ Plasmin was also reported to enhance TGF- β activity and wound contraction in fibroblast-populated collagen lattices.^{7,20} The pathway of TGF- β activation through LTBP-1 dissociation or liberation by plasmin is likely to be an important factor for the wound healing process.

During the wound healing, granulation tissue formation requires ECM production induced by TGF- β . Also, fibroblast shows contractile properties by phenotypical change into myofibroblast by TGF- β .²¹ In contrast, TGF- β is known to inhibit keratinocyte migration.²² Therefore, an LTBP-1 fragment found in this study may be preferentially generated for the granulation tissue formation. The decreased LTBP-1 fragment in the wound may be suitable for the epithelization process.

Taken all together, our results suggest that sequestered LLCs, located on cutaneous fibrillin microfibrils, are disrupted and disorganized following enzymatic activation of TGF- β during wound healing. From these results, we propose that the extracellular control of TGF- β signaling by components of cutaneous microfibrils is physiologically significant during wound healing. Analyses of wound surface LTBP-1 fragments may be a useful marker of wound healing driven by TGF- β .

Acknowledgement Funding for this study was provided by grants-in-aid from the Ministry of Health and Labor and Welfare of Japan (to ZI, MY, KW, SF).

REFERENCES

- 1) Falanga, V. and Iwamoto, S. (2008) Wound Repair: Mechanisms and Practical Considerations. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Wolff, K. Eds.), 7th ed., McGraw Hill, (New York, USA), pp. 2342–2349.
- 2) Ramirez, F. and Rifkin, D. B. (2003) Cell signaling events: a view from the matrix. *Matrix Biol.*, **22**, 101–107.
- 3) Kaartinen, V. and Warburton, D. (2003) Fibrillin controls TGF-beta activation. *Nat. Genet.*, **33**, 331–332.
- 4) ten Dijke, P. and Arthur, H. M. (2007) Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 857–869.
- 5) Annes, J. P., Munger, J. S. and Rifkin, D. B. (2003) Making sense of latent TGFbeta activation. *J. Cell Sci.*, **116**, 217–224.
- 6) Odekon, L. E., Blasi, F. and Rifkin, D. B. (1994) Requirement for receptor-bound urokinase in plasmin-dependent cellular conversion of latent TGF-beta to TGF-beta. *J. Cell. Physiol.*, **158**, 398–407.
- 7) Sato, Y. and Rifkin, D. B. (1989) Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture. *J. Cell Biol.*, **109**, 309–315.
- 8) Li, W. Y., Chong, S. S., Huang, E. Y. and Tuan, T. L. (2003) Plasminogen activator/plasmin system: a major player in wound healing? *Wound Repair Regen.*, **11**, 239–247.
- 9) Taipale, J., Koli, K. and Keski-Oja, J. (1992) Release of transforming growth factor-beta 1 from the pericellular matrix of cultured fibroblasts and fibrosarcoma cells by plasmin and thrombin. *J. Biol. Chem.*, **267**, 25378–25384.
- 10) Dallas, S. L., Rosser, J. L., Mundy, G. R. and Bonewald, L. F. (2002) Proteolysis of latent transforming growth factor-beta (TGF-beta)-binding protein-1 by osteoclasts. A cellular mechanism for release of TGF-beta from bone matrix. *J. Biol. Chem.*, **277**, 21352–21360.
- 11) Lund, L. R., Green, K. A., Stoop, A. A., Ploug, M., Almholt, K., Lilla, J., Nielsen, B. S., Christensen, I. J., Craik, C. S., Werb, Z., Dano, K. and Romer, J. (2006) Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. *EMBO J.*, **25**, 2686–2697.
- 12) Lund, L. R., Romer, J., Bugge, T. H., Nielsen, B. S., Frandsen, T. L., Degen, J. L., Stephens, R. W. and Dano, K. (1999) Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *EMBO J.*, **18**, 4645–4656.
- 13) Sato, Y., Tsuboi, R., Lyons, R., Moses, H. and Rifkin, D. B. (1990) Characterization of the activation of latent TGF-beta by co-cultures of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self-regulating system. *J. Cell Biol.*, **111**, 757–763.
- 14) Isogai, Z., Ono, R. N., Ushiro, S., Keene, D. R., Chen, Y., Mazzieri, R., Charbonneau, N. L., Reinhardt, D. P., Rifkin, D. B. and Sakai, L. Y. (2003) Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J. Biol. Chem.*, **278**, 2750–2757.
- 15) Dallas, S. L., Miyazono, K., Skerry, T. M., Mundy, G. R. and Bonewald, L. F. (1995) Dual role for the latent transforming growth factor-beta binding protein in storage of latent TGF-beta in the extracellular matrix and as a structural matrix protein. *J. Cell Biol.*, **131**, 539–549.
- 16) Taipale, J., Miyazono, K., Heldin, C. H. and Keski-Oja, J. (1994) Latent transforming growth factor-beta 1 associates to fibroblast extracellular matrix via latent TGF-beta binding protein. *J. Cell Biol.*, **124**, 171–181.
- 17) Taipale, J., Lohi, J., Saarinen, J., Kovanen, P. T. and Keski-Oja, J. (1995) Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, **270**, 4689–4696.
- 18) Raghunath, M., Unsold, C., Kubitscheck, U., Bruckner-Tuderman, L., Peters, R. and Meuli, M. (1998) The cutaneous microfibrillar apparatus contains latent transforming growth factor-beta binding protein-1 (LTBP-1) and is a repository for latent TGF-beta1. *J. Invest. Dermatol.*, **111**, 559–564.
- 19) Romer, J., Bugge, T. H., Pyke, C., Lund, L. R., Flick, M. J., Degen, J. L. and Dano, K. (1996) Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat. Med.*, **2**, 287–292.
- 20) Pins, G. D., Collins-Pavao, M. E., Van De Water, L., Yarmush, M. L. and Morgan, J. R. (2000) Plasmin triggers rapid contraction and degradation of fibroblast-populated collagen lattices. *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 647–653.
- 21) Hinz, B. (2007) Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 526–537.
- 22) Werner, S., Krieg, T. and Smola, H. (2007) Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 998–1008.

研究報告

十全大補湯の褥瘡に対する効果の検討

永井弥生, 長谷川道子, 田子 修, 岡田悦子, 天野博雄,
石川 治

key words pressure ulcer, Chinese medicine, Juzentaihoto

【要 約】

肉芽形成に至った慢性期褥瘡に対し、十全大補湯の治療促進効果を検討した。解析可能な症例は投与群16例、非投与群12例で、12週間の観察期間において、大きさおよび改善率の比較ではいずれも投与群が勝っていた。経過とともに両者間の差が拡大していたが、有意差は得られなかった。プレアルブミン値、Prognostic nutritional index (PNI) 値の推移においていずれも投与群で勝っていた。また、MRSA検出スコアを両群間で比較したところ、投与群では非投与群に比べ平均スコアが低下しており有意差が認められた。褥瘡治療において栄養状態の改善および局所の抗菌作用も期待しうる選択肢として、漢方を積極的に取り入れていくことも検討すべきと思われた。

はじめに

近年の褥瘡治療や予防に対する関心の高まりは著しい。多くの施設あるいは在宅で科学的裏付けのある標準的な褥瘡治療が受けられるようになったことは大きな進歩である。褥瘡を有する患者は多くが寝たきりの高齢者であり、しばしば全身的な合併症を有している。このような患者では慢性栄養不良となりがちであり、それが褥瘡治癒を妨げる負因子として立ちはだかる。漢方薬の褥瘡に対する効果の報告例が近年散見されているが、今後、補助的治療の一つとして有用な選択肢となりうるものであろう。今回、慢性期褥瘡を有する

患者に対する十全大補湯の治療効果を検討したので報告する。

方 法

1) 対 象

群馬大学医学部附属病院皮膚科および関連病院9施設に12週以上の入院ないし入所が見込まれる患者を対象とし、年齢・性別は不問とした(表1)。褥瘡は赤色期でポケットを有さず、2週間の観察期間において、この間に褥瘡が不変ないし悪化している患者とした。なお、不変とは観察期間2週間の褥瘡の縮小率が25%未満とした。経口摂取ないし胃瘻及び経管での投与が不可能な患者、脊髄

2009年4月27日受理

NAGAI Yayoi, HASEGAWA Michiko, TAGO Osamu, OKADA Estuko, AMANO Hiroo, ISHIKAWA Osamu : Assessment of the therapeutic effect of Juzentaihoto on pressure ulcer

共著者：倉石夏紀, 平井伸幸, 石川裕久, 安部万里絵, 曾我部陽子, 鶴岡正利, 山中正義, 根岸 泉
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3-39-22

表1 参加施設
群馬大学医学部附属病院を中心とした群馬県下9施設

	施設名
1	群馬大学医学部附属病院
2	医療法人社団山崎会サンビエール病院
3	財団法人老年病研究所附属病院
4	医療法人大誠会内田病院
5	財団法人榛名荘榛名荘病院
6	医療法人社団三思会東邦病院
7	公立七日市病院
8	社会保険群馬中央総合病院
9	医療法人社団ほたか会ほたか病院

損傷患者は除外した。また、すべての被験者ないし患者家族から、文書にて自由意思による本試験への同意を得た。

2) 試験方法

① 試験デザイン

封筒法により投与群と非投与群に割り付け、群間比較した。A群はツムラ十全大補湯エキス顆粒(医療用)(TJ-48)投与群とし、従来の治療に加え十全大補湯を1日3回、1回2.5gを原則として食前または食間に投与した。ただし、体重35kg未満の場合は1日2回、1回2.5gとした。B群は非投与群(対象群)であり、従来の治療をそのまま継続した。

② 試験スケジュール

評価期間は試験開始から12週とし、試験開始日、4週後、8週後、12週後あるいは治癒時に評価を行った。外用療法は原則として試験開始2週間前から評価終了時まで変更しないこととしたが、白色期に移行した場合の変更は可とした。体位変換等のケアは試験開始前の内容を継続した。

③ 臨床観察項目

褥瘡の評価は長径×短径(mm)、長径×短径か

ら計算される褥瘡の面積(mm²)、褥瘡の深達度分類を予備登録時、試験開始時および評価時に評価した。

臨床検査はプレアルブミン値、血清アルブミン値、リンパ球数、予後栄養判定指数(Prognostic nutritional index: PNI)、血清ヘモグロビン値測定を試験開始時、4週後、12週後(ないし終了時)に実施した。(PNIは血清アルブミン値×10+リンパ球数×0.005で計算)また細菌培養も同時期に行った。培養結果は(-), 1+, 2+, 3+の4段階で示した。

結果

解析可能であった症例はA群(投与群)16例、B群(非投与群)12例であった。投与開始時の褥瘡の大きさを100として、その変化を比較した。4週、8週、12週と進むにつれ両者間の差が拡大しているが、有意差は得られなかった(図1)。褥瘡の大きさの改善率60%以上と未満で比較するとその差は顕著となったが、やはり有意差には至らなかった(図2)。

プレアルブミン値、PNIの経過においていずれ

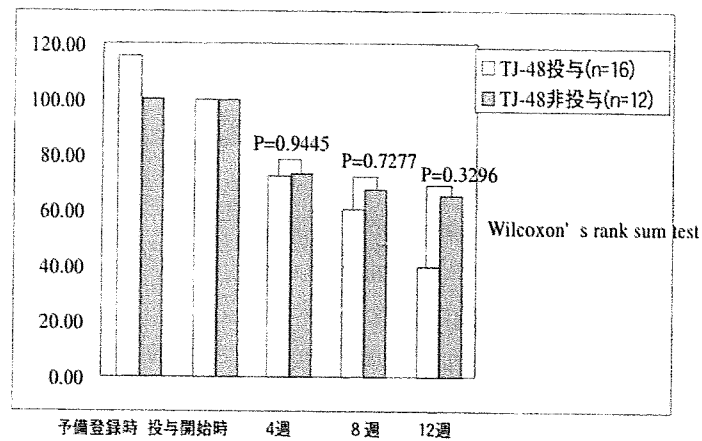
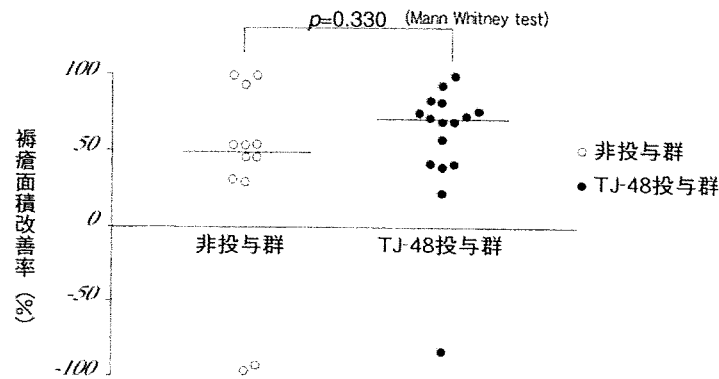


図1 十全大補湯の褥瘡治療効果：面積
投与開始時を100としてその変化をみた。経過とともに投与群で縮小傾向がみられ非投与群との差が拡大したが、有意差はなかった。



	非投与群	TJ-48投与群	Stat.
改善 (60%以上)	3例	10例	p=0.067 フィッシャーの直接確率検定
不変 (60%未満)	9例	6例	

図2 12週治療後における褥瘡面積改善率 (VS.投与前)
改善率の平均値では投与群が勝っていた。また60%以上改善率症例数の比較においても投与群が勝っていたが、有意差はなかった。

も投与群で優っていた (図3, 4)。投与群で有効であった症例を呈示する (図5, 6)。

また、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) が開始時または経過中に検出された症例について、その後の経過を両群で比較検討した (投与群12例、非投与群5例)。1+から3+で示されたスコアの平

均値の比較において、12週の時点では非投与群に比べ投与群でスコアが低下しており有意差が認められた (図7)。

考案

褥瘡を有する患者は多くが慢性的な低栄養状態

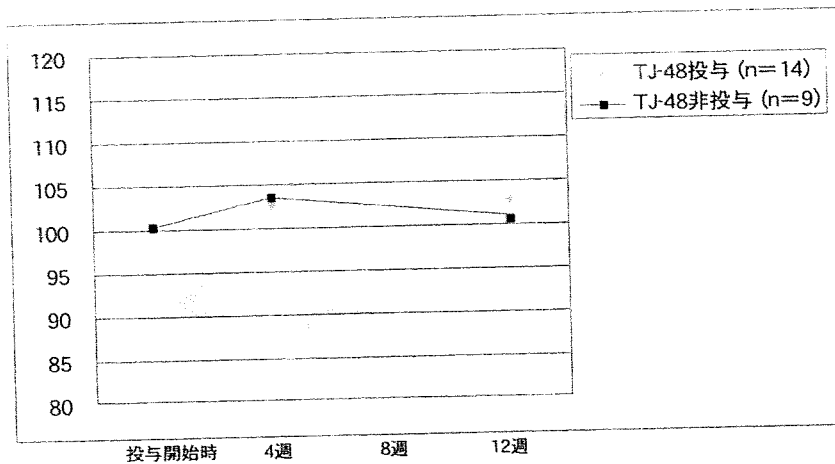


図3 十全大補湯による栄養改善効果 (1) プレアルブミン値
投与開始時を100としてその変化を比較した。平均値は投与群でやや高かったが、有意差はなかった。

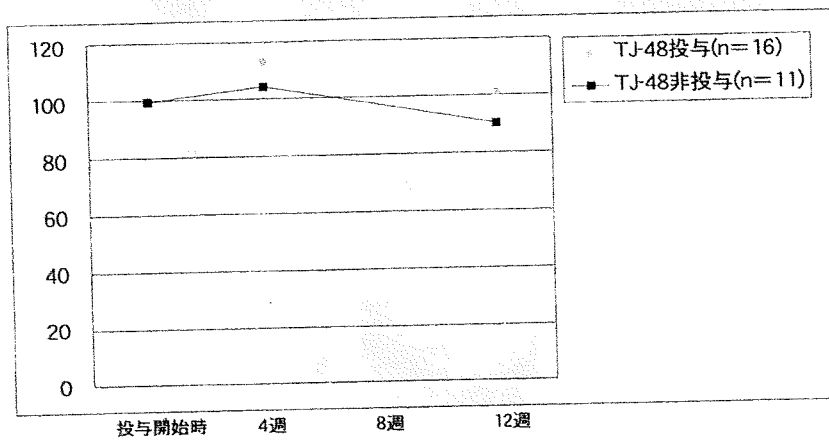


図4 十全大補湯による栄養改善効果 (2) PNI
投与開始時を100としてその変化を比較した。投与群で高値であったが有意差はなかった。

にあり、るいそうによる骨突出、低蛋白血症による浮腫等のために容易に皮膚の損傷を受けやすい。局所的にも蛋白分解の亢進と同時に蛋白合成も抑制されるため、欠損した組織の修復が著しく阻害される。また、低栄養状態ではリンパ球の機能が低下し、創傷治癒阻害因子である感染の危険性が増す。したがって、局所治療とともに栄養状態の改善は褥瘡治療において必須の検討事項といえる。

十全大補湯は代表的な補剤の一つであり、10種の構成生薬より成る。補剤とは消化吸收機能を高めて全身の栄養状態を改善し、また免疫機能を賦活して生体防御機能を回復させ病態の治癒促進をはかる一群の漢方処方である。十全大補湯は補中益気湯、人參養榮湯とともに三大補剤とされており、気虚の病態を使用目標とする四君子湯と血虚の病態を改善する四物湯を合方し、それに黄耆と

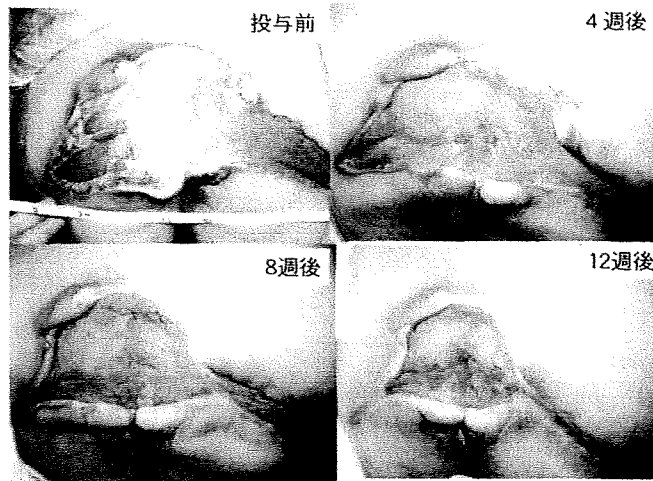


図5 症例1 64歳男性。投与群。
褥瘡は改善傾向。プレアルブミン値は18→24mg/dl と上昇した。

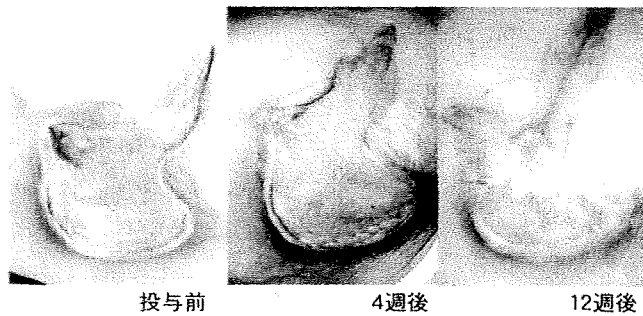


図6 症例2 65歳女性。投与群。
褥瘡は改善傾向あり。プレアルブミン値16→25 mg/dl 上昇した。

桂皮を加えた処方であり、著しい血虚と気虚の状態がある場合に用いる。すなわち各種疾患・術後の体力低下、食欲不振、貧血の補助療法、低血圧などの全身症状に対するほか、慢性化膿性皮膚疾患や褥瘡を含めた皮膚疾患にも用いうる⁹⁾。特に生薬の黄耆には末梢血流量増加作用、利尿作用、抗菌作用、肉芽形成促進作用、止汗作用などがあり、これらの作用は褥瘡治癒促進作用として重要である。そのほかの成分にも末梢血流量増加作用、抗菌作用、抗炎症作用を有する成分も含有されてお

り、本剤の褥瘡に対する治癒促進効果の有用性が理解される¹⁰⁾。

十全大補湯においては、消化器癌の術後における抗癌剤副作用の軽減や宿主免疫能の改善についてはPHA、Con-A、PWMによるリンパ球幼弱化反応が投与群において有意な上昇を認めたことなどが報告されている¹¹⁾。今野らは消化器癌術後の早期投与において自他覚症状の改善のみでなく、サブレッサーT細胞比率の低下および細胞障害性T細胞の増加を認め、免疫能改善に有用であったこと

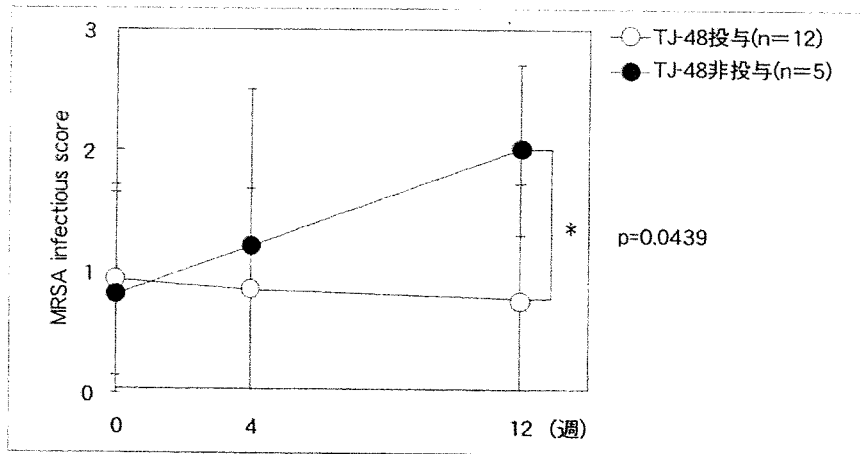


図7 MRSA菌量の比較

投与群・非投与群それぞれにおけるMRSA菌量スコアの平均値の経過を示した。投与群では経過とともに低下傾向であるが非投与群では増加しており、有意差が認められた。(p<0.05: Wilcoxon's rank sum test)

を示している。

今回の検討では、有意差は得られなかったものの投与群において週数を追うごとに褥瘡の改善を認め、栄養状態の指標としたプレアルブミン値やPNIも投与群で勝っていた。PNIはアルブミンと総リンパ球数を組み合わせることにより、より統合的に全身栄養を1つの数式で導き出す方法で、進行期消化器癌患者を対象に提唱された予後推定栄養指数である。小野寺らは3週間程度の積極的栄養管理にもかかわらず、指数が40以下で総リンパ球数が1,000/mm³以下にとどまる場合は、その後2ヵ月以内の死亡率は高いと報告した²⁾。また、澤田らも長期療養の高齢者においてPNI 38以下になると6ヵ月以上の長期生存が難しいとした。さらに、早期のこのような場合には栄養治療が必要であり、アルブミンだけでなく総リンパ球数と組み合わせてPNIとしてみることにより、よりよい評価ができることされている³⁾。

また、慢性創傷の代表的疾患と言える褥瘡にお

いてはしばしば感染症、特にMRSAの保菌状態といったことが問題となる。近年、感染症に対しての補剤の有効性が注目されており、意識障害患者において喀痰からのMRSA陰性化や感染防御に有用であったとの報告がある^{4),5)}。今回の検討においてもMRSAの検出においてコントロール群と比較して有意に勝っていたという結果であったことは注目され、感染防御を目的とした早期投与を検討してもよいかもしれない。

低栄養状態の改善は褥瘡治療における必須事項であり、さまざまなアセスメント、ケアプランを立案し行っている。栄養状態の改善および局所に対する作用も期待しうる選択肢として漢方を積極的に取り入れていくことは有用と思われ、さらなる症例の蓄積が期待される。

文献

- 1) 長坂和彦, 土佐寛順, 髙武司ほか: 婦善建中湯加閉子による褥瘡の治療経験. 日東医誌 49(2): 273-280, 1998
- 2) 根岸 泉, 石川 浩: 褥瘡患者の栄養状態に与える補中

- 益気湯の補助的効果, 日本褥瘡学会誌 4(2): 215, 2002
- 3) 黒川胤臣: 褥瘡患者に対する十全大補湯の有用性とそのメカニズム, Prog Med 21(8): 1828-1832, 2001
- 4) 太田恵一郎: 十全大補湯 (TJ-48), レジデントノート 9: 896-897, 2007
- 5) 丁宗鐵: 方劑薬理シリーズ 十全大補湯 (1), 漢方医学 20(1): 24-29, 1996
- 6) 長浜充二, 金内秀士, 小川泰史ほか: 十全大補湯と免疫機能, Prog Med 9(2): 838-841, 1989
- 7) 竹本則人, 川村秀樹, 丸山博文ほか: 十全大補湯の細胞性免疫に対する作用, 炎症 9: 49-52, 1983
- 8) 今野弘之, 丸尾祐司, 馬場正三ほか: 胃癌術後補助化学療法における十全大補湯併用による免疫改善効果, Biotherapy 11(2): 193-199, 1997
- 9) 小野寺時夫, 五関謙秀, 神前五郎: Stage IV・V 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界, 日外会誌 85: 1001-1005, 1987
- 10) 澤田直子, 小澤恵子, 伊藤明彦ほか: 栄養アセスメントにおけるSGAとODAの関係, 栄養評価と治療 23(6): 571-574, 2006
- 11) 北原正和: MRSAと補劑—臨床の立場から, 臨床検査 47(4): 373-377, 2003
- 12) 北原正和: 国際化に向けての漢方治療の最前線, 日東医誌 58(4): 615-621, 2007

Abstract

We conducted a study on therapeutic effect of Juzentaihoto for patients with chronic pressure ulcers of granulation formation stage. We analyzed 16 patients who administered Juzentaihoto and 12 patients with non-administration. During an observation period of 12 weeks, the administered group showed more improvement in size, however, without significant difference. A prealbumin level and the course of prognostic nutritional index (PNI) tended to be higher in the administered group than non-administered group. When we compared MRSA detection score between both groups, it significantly decreased in the administered group more than non-administered group. We could add Chinese medicine as one of the treatment options for patients with pressure ulcers by improving the nutritional condition and the local anti-microbial effect.

学会のお知らせ

● 第1回 日本心身医学5学会合同集会 ランチョンセミナー

「悪液質の病態と治療における最近の進歩」

日時: 2009年6月6日 (土) 12時~12時50分

会場: 東京フォーラム ホールB5 (1)

座長: 中井吉英 (関西医科大学名誉教授 京都洛西ニュータウン病院名誉院長)

演者: 乾 明夫 (鹿児島大学心身内科学教授)

● 第49回 日本呼吸器学会学術講演会 ランチョンセミナー

「気管支喘息患者の咳嗽および慢性咳嗽に対する漢方薬の応用」

日時: 2009年6月13日 (土) 11時50分~12時50分

会場: 東京国際フォーラム 第9会場 (G402)

会長: 永井厚志 (東京女子医科大学内科学第一講座 主任教授)

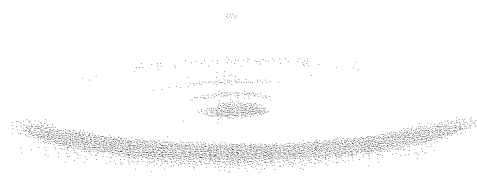
演者: 相良博典 (獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授)

褥瘡対策チームの薬剤師

——褥瘡回診の実際

古田 勝経

FURUTA Katsunori



▶ はじめに

わが国は、どこの国も経験していない超高齢社会が始まっており、また医師や看護師も不足している。この時代背景のなかで、薬剤師は従来どおり調剤、服薬指導を行ってだけでなく、臨床により深く関わる必要性が高まっている。臨床に関わるには薬と病気、治療をセットで考える必要があるが、それらを結びつける「病態」を理解することが重要となる。その難題を解決するためには病態をわかりやすく、理解しやすい分野を選択する必要がある。また医師や看護師不足を補える分野であることも重要である。この病態を学ぶのに適しているテーマに「褥瘡」がある。

褥瘡は古くて新しい病気といわれ、高齢社会を背景に脚光を浴びるようになったが、薬剤師の認識は低いままである。2002年に始まった診療報酬における褥瘡対策未実施減算の要件では「医師、看護師等」と記述され、従来型の医療が行われる印象を強くした。そのため、治療に使用される外用剤や創傷被覆材の適正使用は遅れ、医師や看護師が単なる経験だけで予防や治療を行ってきた。しかし、薬剤の特性が理解されていない状況で効率の良い治療は行われない。今後、ますます在宅医療への移行が進むなかで、褥瘡が大きな問題になることは疑う余地はない。

日本褥瘡学会では、発足当初からチーム医療、多職種連携という標語を使用してきた。褥瘡対策チームに薬剤師が明記されない理由は、褥瘡における薬剤師の実績が

少なく、褥瘡は看護の領域とした誤った考え方が存在するからである。チーム医療のバイオニア的存在である褥瘡への関わりは、薬剤師の臨床への介入に大きく影響するものと考えられる。

▶ 褥瘡対策チーム

国立長寿医療センターは、高齢者における高度先進医療を担うナショナルセンターとして2004年に発足したが、褥瘡は高齢者に特有の病気といっても過言ではなく、チーム医療を実践している。委員会組織は別に存在するが、皮膚科医師1名、薬剤師1名、看護師1名でチームを構成して回診している。

チーム医療を実践するためには、各職種の専門性を尊重することが前提となる。医師は対象となる患者の基礎疾患や原疾患から全身状態を把握し、褥瘡が発生しやすい状態かどうかを総合的に評価し、また発生した褥瘡に対しては、褥瘡局所の病態を把握するとともに、全身状態に配慮した治療に関する指示・決定を行うことが主な役割である。看護師は、ブレーデンスケールなどの発生危険因子予測に基づいて患者の可動性、活動性などの褥瘡の発生要因に配慮し、体位変換や姿勢保持、皮膚の清拭など適切なケアにより予防するとともに、診療の補助者としての役割を担う。発生直後の浅い褥瘡では創傷被覆材を用いて悪化を防止することも行う。薬剤師の役割は次の項で述べる。

国立長寿医療センター薬剤部臨床薬理部長

▶ 薬剤師の役割

1. 創の評価

チームにおける情報の共有はとても重要な部分である。その際に共通言語が必要になるが、DESIGN評価（本特集他稿参照）やDESIGN-R評価を用い、褥瘡の重症度や創の評価を行うことが求められる。DESIGN評価は2002年日本褥瘡学会が提唱した褥瘡の評価指標ツールであり、DESIGN-R評価は2008年に提唱された改訂版で、いずれも重症度分類用と経過評価用がある。あくまでもチームとして情報を共有するための共通言語であり、それがすべてではない。それ以外にも重症度分類や治療過程を表現する色調分類などもある。

創の病態把握にはより詳細な観察が必要となる。それは外力による影響や外用剤、特に基剤の選択に関係している。高齢者の皮膚はたるみ（図1）を伴うために外力の影響を受けやすく、創が存在することにより皮膚の連続性が絶たれ、創の移動や変形を起こしやすい。外力による影響は肉眼的には創の浮腫やうっ滞、多量の滲出液などで確認することができる。

このように、情報の共有に必要なツールとしての共通言語や詳細な病態把握は、治療するうえで医師や看護師と連携を図るためにぜひとも知っておかなければならない。

2. 外用剤・創傷被覆材の適正使用

薬剤師は、患者の全身状態を把握するとともに、全身投与されている薬剤の情報収集、褥瘡局所の病態に適した外用剤や創傷被覆材（以下、材料）の選択はもとより、使用薬剤や材料が効果的に効率良く使用されるための創環境にも配慮する。前述したように、特に高齢者では皮膚のたるみが大きく、創の移動や変形が治療効果に影響するために、薬剤が創内に滞留せず効果が得られにくい状況が作られることもある。

薬剤師の最も重要な役割は、医薬品の適正使用と薬害防止に集約される。それを褥瘡対策で実践するには、第一に創の病態を観察し、把握することである。その病態に適した外用剤や材料を適切に選択し、効果的な使用方法を実践することである。効果が得られない使用法は適正

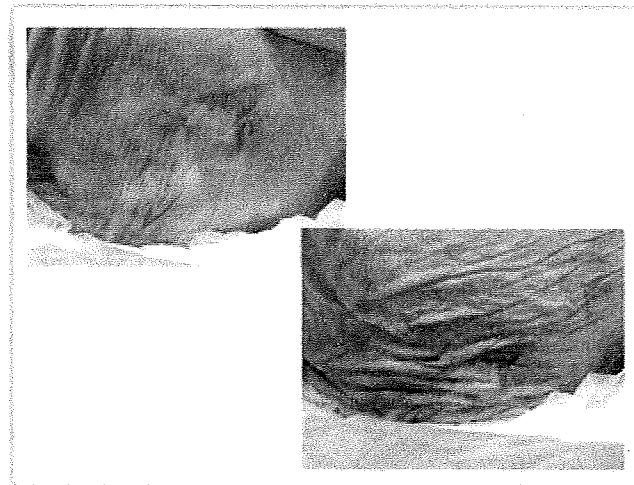


図1 高齢者の皮膚のたるみ

使用とはいえず、医療費の無駄になる。効率の良い治療を行うための提案をして治療期間を短縮し、結果的に医療費の抑制、患者のQOLの向上などにつなげることも重要なことである。

3. 局所環境因子

褥瘡の改善には、全身状態や栄養状態の改善が基本となるが、基礎疾患を安定した状態で維持できている間は（除圧などが防止できていれば）褥瘡も安定している。また栄養状態は急速な改善は見込めないのが一般的である。局所の治療が進んでいく過程で、徐々に栄養状態も上向きになってくるのがほとんどであるため、局所の治療が中心となる。

局所治療には外用剤や材料を用いる外用療法や外科的治療、それに物理療法などがあるが、ごく一般的に行われているのは外用剤や材料を用いた外用療法である。外用剤にはさまざまな剤形があり、軟膏剤、スプレー剤、散剤、ペース、包帯材料など創の形状や滲出液の量によって使い分けることが求められる。滲出液は褥瘡治療に必要な湿潤環境に密接に関係する要素で、局所環境因子とよばれる。局所環境因子には、湿潤以外に、壊死組織の有無、感染の有無、細胞増殖因子（細胞成長因子ともいう）、pH（弱酸性）、温度（冷やさない）、酸素濃度の7因子がある。

湿潤環境：細胞の増殖に不可欠な湿潤状態をつくり、肉