

NCGG方式の統合的な高齢者褥瘡、皮膚潰瘍に関する学問体系の発展と
それらを基盤としたチーム医療体制の提唱に関する研究（23-13）

主任研究者 磯貝善蔵 国立長寿医療研究センター 先端診療部 皮膚科（医長）

研究要旨

3年間全体について

褥瘡・皮膚潰瘍の治療と予防に関して医師、薬剤師、看護師のそれぞれの職能に密接に関連する創傷皮膚科学、創傷薬理学そして創傷物性学について有機的に結びつく形での学問体系を構築した。現場の問題を抽出し治療と予防を並行してすすめることの必要性に基づいてこれらを統合した形にした。

病態の複雑な褥瘡・皮膚潰瘍をどのように診察するかという疑問に応えるため、創傷生物学・創傷皮膚科学では治癒の遷延傾向がみられる炎症所見の持続に相当する所見を浮腫性肉芽組織、そして外力による損傷をうけている所見を摩擦性肉芽組織と定義した。特に肉眼的所見を反映する水分を保持する細胞外マトリックス分子を中心に創所見と創表面蛋白との相関を解析し、浮腫性肉芽組織において特徴的な分子複合体マーカーを発見した。これによって臨床における「創の診方」の根拠を科学的に解説することができた。

外用薬の薬理作用を解明し薬物療法の理論を明らかにする創傷薬理学においては、上記炎症所見に見いだされた分子複合体マーカー形成に外用基剤が創の種々の成分と選択的に相互作用するという仮説をたて研究した。そのために外用基剤への反応を検証する実験系を動物で新規に作成した。そして基剤と創傷分子の相互作用において分子と基剤それぞれの特異性を見出した。この性質は物理化学的な外用剤の特性に関する研究でも裏付けられた。すなわち吸水性と親水性の基剤を創傷皮膚科学の所見に基づいて使い分けることによって適切に創傷治癒過程をコントロールすることが示された。さらに壊死組織を除去する薬剤であるヨードホルムガーゼの効果の機序解明をおこなった。褥瘡・皮膚潰瘍に対する薬物治療の特殊性の解明はNCGGの褥瘡薬物治療のエッセンスであり、これを解りやすく説明した。

創を有する患者の看護に直結する創傷物理学については「創傷の物性」を定義するとともに、部位別の物性の違いを過去のデータベースを用いて解析した。さらに発症部位に特徴的な臨床像を明らかにした。そのことによって部位に応じた看護ケアが可能になった。さらにその問題を解決するための新規の触診ツールSHIPS-Pを作成した。これに基づいて創固定の概念を新規に提唱した。そして創傷の変形を最小限に抑制するための1) マットレスの開発、2) ポジショニング方法の検証をおこなった。種々の褥瘡診療とケア

を理論的に裏付けるものである。

この研究の結果を実際の現場に当てはめると「褥瘡をもたらす外力を老年医学的、老年看護学的に系統的にアセスメントし、かつ発症した褥瘡に関してはその臨床所見や物性を創傷皮膚科学・創傷物理学を基盤として病態を把握し、高齢者に相応しい薬物治療の原理を理解した治療をおこなう」ということである。つまり本質的な褥瘡診療の在り方を統合した形で提示できるようになってきている。このことを研修などによって地道に周知し、高齢者医療の中に褥瘡診療を適切に位置づけ発信していく予定である。

平成25年度について

褥瘡に特有である創内の病態の多様性に注目して、その所見の取り方を系統的にまとめるとともに、特に浮腫性肉芽組織における炎症病態を遷延させる分子複合体マーカーの解明をおこなった。さらにそのマーカーが出現する浮腫性肉芽組織の治療方法に対して創傷に基剤を外用するモデルを確立し、そのモデルにおいても炎症病態分子マーカーを見出した。さらにこのマーカー複合体は吸水性の基剤を適用することにより減少することを見出し、NCGG方式の薬物治療の理論的根拠を明らかにした。また吸水性の外用基剤においてゼラチナーゼ活性が抑制される結果も併せて「組織の水」を調整することで病態をコントロールする治療の根本的な原理を明らかにした。物性に関しては有用な触診ツールであり病態を判断できるツールである「SHIPS-P」を作成した。創傷の物性を基にした創固定の概念を新規に提唱し、種々の具体的な手法を示した。そして治癒に阻害的に働く創傷の変形を最小限に抑制するための1) マットレスの開発、2) ポジショニング方法の開発をおこなった。これらを統合した形で本質的な褥瘡診療の在り方を医療者に周知してきた。

主任研究者：磯貝善蔵 (国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科医長)
分担研究者：古田勝経 (国立長寿医療研究センター高齢者薬物治療研究室長)
根本哲也 (国立長寿医療研究センター長寿医療工学研究部
・診療関連機器開発研究室長)
藤井 聡 (名古屋市立大学大学院薬学研究科教授)
永井弥生 (群馬大学医学部准教授) (平成23—24)
田中マキ子 (山口県立大学教授)
中西健史 (大阪市立大学講師～滋賀医科大学特任准教授) (平成24—25)
小林孝志 (帝京大学ちば総合医療センター准教授)
(平成25年4月～平成26年2月)

研究協力者：村澤裕介 (国立長寿医療研究センター)
米田雅彦 (愛知県立大学看護学部)

野田康彦 (金城学院大学薬学部)
松本尚子 (三重県立看護大学)
高橋佳子 (愛知県立大学看護学部)
宇谷厚志 (長崎大学医学部)
加納宏行 (岐阜大学医学部)
下菌いず美 (国立長寿医療研究センター)
渡辺 研 (国立長寿医療研究センター)
楠 雅代 (国立長寿医療研究センター)
中村博幸 (国立長寿医療研究センター)
久保田怜 (国立長寿医療研究センター)
岡戸京子 (小林記念病院看護部)

研究期間 平成23年4月1日～平成26年3月31日

A. 研究目的

重度褥瘡、皮膚潰瘍に関連する医療・介護コストに関しては世界各国から様々な報告があり、医療、介護費用の2-5%にあたる部分を占めるとされている。我が国では現在、医療を必要とする重度褥瘡、皮膚潰瘍患者が様々な要因から医療供給体制としては不十分な小規模病院や施設や在宅に移っており、そのことがまた治療の遷延化をもたらしている現状がある。2002年の厚生労働省の告示によって褥瘡予防に関する院内対策チームは事実上必須になったが、その本質的・具体的な方法や各職種の役割については全く言及されていない。

我々は最近NCGGにおける褥瘡の治療経過が標準的なデータのおよそ3倍の速さであることを発表した(溝神ら、2010)。その基本的なコンセプトは患者、創を正しく診て各々の病態に適した診療をおこなうことであり、これは他の疾患と全く同様である。しかし、これらのことは我が国および世界の医療者に広まっているとは言い難かった。この理論的な基盤となるNCGG創傷診療のエッセンスは新しい学問的基盤に立脚しており、これらを発展させ整備することが必要である。また褥瘡・皮膚潰瘍においては薬物治療の特殊性や治療と予防を並行してすすめることの必要性から、医師、薬剤師、看護師、理学療法士などの有機的な院内、地域内のチーム医療構築が必要である。これは通常の疾患診療の枠組みと同じであるが、それらの基盤となる本質的な学問体系が十分でないことが、医療現場の混乱をきたしているともいえる。医師は疾患治療の総括の役割を果たすものの、褥瘡に関しては体系化された学問が未整備であることは否定できなかった。薬剤師に関しては外用薬物治療への参画や学問体系自体が今までの薬学教育の視点から抜けていた。さらに外用薬物治療の機序そのものがまったく解明されておらず、自信をもって現場でおこなうことが難しかった。また看護師においては「褥瘡ケア＝創傷被覆剤の使用」というように

捉えられており、褥瘡を悪化させず、かつ個人の特性である基礎疾患や運動機能、そして体型を重視する本質的な「高齢者看護に基づいた看護ケア」に焦点が当てられていなかった。これらの問題は現在各々の専門的なセクションに分割されてしまっており、相互にどのような影響あるのかが未整理であることも要因として大きい。高齢者褥瘡、皮膚潰瘍の生物学的、物理学的、化学的な面に着目してNCGGから新しいオリジナルな学問体系を構築・発展させるとともに、それらを統合した診療体系として様々な職種を対象に発信することが必要である。そのためには褥瘡の生物学的な見地からみた病態の多様性に関しての研究、組織の物理学的特性を新しいコンセプトのもとにおこなう外力の診断と介入、さらに薬剤師の職能にもつながる基剤の特性を活かした治療法の確立が必要である。病院—研究所が一体化された組織の利点を最大限に活かすとともに、現場の視点から問題を提起し、研究に適切に翻訳し、工学、化学、生物学手法を用いて原則を解決していく本質的な研究である。これらの研究が必要とされている背景には様々な臨床的な疑問に答えるための種々のガイドラインではC1（おこなってもよいが、強く勧める理由がない）が殆どであるといった現状がある。我々の研究では臨床現場でみられる現象を科学的に検証することを目的にしている。高齢者褥瘡、皮膚潰瘍においても多職種間での連携の必要性が強調される今こそ、各々に必要な学問体系とともにそれぞれの職種の専門性を活かしたチーム医療の在り方が求められている。

B. 研究方法

3年間全体について

臨床データベース

国立長寿医療研究センターにおいてはすべての褥瘡、糖尿病性皮膚潰瘍を皮膚科専門医が適切な鑑別診断をおこない、その臨床情報を薬剤師、看護師と週に1回の褥瘡回診をおこない詳細に記載してきた。年間のべ550例前後の褥瘡について創の評価や除圧の評価をおこない詳細なデータベースを構築してきた。さらに年間30例前後の院内発症の褥瘡においては直接の原因について具体的な検討を褥瘡対策チーム連絡会でおこない、原因が特定しやすい院内発症褥瘡ケースのデータを集めた。また同意が得られ、一定期間経過が観察可能な患者さんは倫理委員会の承認に従って創傷表面の蛋白質をその臨床所見とともに採取・保存した。また同様の褥瘡データベースは永井らによって群馬大学皮膚科においても作成し相互に検証できるようにした。また研究協力者から匿名化したデータベースの供与を受けた。踵の感染褥瘡に関しては中西が一定の症例を細菌学的な検査とともに集積した。

糖尿病性の足病変についても原則的にすべて皮膚科が診療し、データベースを構築している。まず2年6か月間の12症例を抽出し、その実際的な原因を診療録から抽出した。その際、原疾患と発症部位を詳細に検討し症例を蓄積した。

創傷物理学プロジェクト

褥瘡のような創傷をもつ高齢者のために、物理学的な実験においてはRTSSM（装着型ひずみ測定装置）（根本、田中の分担報告を参照）の開発を基盤とし、23—24年度には褥瘡ポケットを模倣する物性的モデルを構築した。そのモデルを用いて荷重存在下のポケット周囲のひずみを解析した。RTSSMは生体側に装着することが可能なので、実際に創が受ける外力方向、程度や外力の加わった時間を求めることが可能である。

本研究においては寝床時の体圧分布、局所のひずみ変化から褥瘡リスクの推定・評価およびそれぞれの特性評価をおこなった。被験者は、キュートメーターから、皮膚の粘弾性特性を測定し、左肩甲骨周辺の上下に皮膚ひずみ測定用のプローブ（RTSSM）を貼り付けた。この方法によって創傷の近いところから外力を、またマットレスにはあらかじめ体圧分布測定機用シートを敷いてシート上に臥床した上で、状態を変化させておこなった。

また褥瘡の物性的特徴を検討するために臨床データベースを後ろ向きに解析し、褥瘡に関する物性的定義である創の移動と変形の内容を出した。その定義に基づいて臨床データベースから部位別の物性について定性的に評価し、深さ・ポケット形成の有無を調査した。また褥瘡発生データベースを作成し、その基礎疾患と予防の要点をまとめた。さらに現在まで注目されていなかった褥瘡の触診ツールを作成し、その応用方法について発表した。

上記と関連して創変形が少なく、また苦痛の少ない体位変換方法として小枕法の実証を快適性とその体表における外力応答についてRTSSMを用いて検討した。さらに現場で働く看護師の体位変換に関する意識についても調査した。

創傷皮膚科学プロジェクト

上記化学—薬剤プロジェクトへの基礎としての創面評価に関してさらに解析をすすめて発展させた。褥瘡、皮膚潰瘍患者から回収したガーゼ36枚と綿棒180個のサンプルから上記のようにデータベースからの創傷所見の多様性の解析、そしてサンプルから生化学的、免疫学的な手法を用いて解析した。採取方法を滅菌綿棒にしてより臨床の所見との相関が解析できるようにするとともに、従来のような廃棄ガーゼからのサンプルを薬物療法の機序の解析に用いた。特に複数のマーカー分子を簡便に解析するために特異的抗体を用いたドットプロットを中心におこなった。

創傷は上皮成分を欠く組織であるために、そのマトリックス所見は直接的にその創面所見に反映される。創面所見を反映するヒアルロン酸（HA）に関連する分子を中心に創面所見との関連を明らかにすることで、創面評価が可能である。褥瘡創面に貼付したガーゼおよび綿棒より創面分泌物を採取し、HA量の定量、HA分解活性（酸性領域・中性領域）の検出、種々のHA結合タンパクの分析をおこない、創面所見との関連を検討した。また褥瘡表面の炎症性病態と関連する細胞外マトリックス高次構造体について生化学的な手法を用いてより詳細に解析した。具体的にはゲル濾過法、ロータリーシャドウイング、プロットオーバーレイアッセイ、免疫染色などを用いてその性質を解析した。

また臨床経験から壊死組織を効率的に除去することが考えられたヨードホルムガーゼについて試験管内の実験を用いてその作用機序を明らかにした。具体的にはヨードホルムと壊死組織を有する褥瘡表面から得られた蛋白質を反応させ、反応した分解産物を免疫ブロット方法で解析した。

創面薬理学プロジェクト

平成24年度から褥瘡薬物療法の機序解明のために動物実験系を開始した。動物実験についてはセンター内の中村、渡辺との共同研究においてマウスの背部に複数(標準的には3か所)の創傷組織を作成し、異なった外用基剤を接触させた。このように軟膏剤をマウス創傷に外用する研究系は他に例がなく、外用剤を効率的に局所に留まらせるために数々の工夫を模索した。適用した外用剤選択と調整は古田がおこなった。経時的(2日、3日、6日)に創傷組織、ないし表面の蛋白質を採取した。採取した組織はパラフィン包埋の後に切片化し、通常の病理学的染色とともに免疫組織学的に検討した。この方法を使って基剤の異なる外用剤がどのような組織反応を起こすか検討した。

さらに試験管内にて軟膏と創傷分泌物の再構成液との生化学的な相互作用の解析にあたって、蛍光顕微鏡を用いた解析を炎症性の創傷表面から抽出したヒアルロン酸を含む複合体であるVG1F-SHAP-HAなどに絞って解析した。再そのサンプルから薬剤の有用性を検証する研究を臨床データへの適応をこころみた(25年度の項を参考)。

また藤井らは軟膏剤の化学的な性質について以下の2つの研究をおこなった。ALPによる4-nitrophenylphosphate (pNPP)の加水分解反応を利用しマクロゴール溶液を600 μ L混合して反応させ吸光度の測定値から反応速度を算出し、ラインウィーバー・バークの式を用いて反応速度の変化からマクロゴールによるALPの阻害様式を解析した。表皮を欠損した皮膚モデルとしてセルロースエステル半透膜を挟んだフランツ拡散セルを用い、receptor chamberに褥瘡滲出液を模倣した5% BSA-Hanks 緩衝液を満たした。ユーパスタとオルセノンの比率を変えたブレンド軟膏を調製し、donor chamber側に1.2g充填して32°Cに保ち、軟膏が吸水する緩衝液の量(吸水量)を経時的に測定し、時間に対する吸水量から吸水速度定数を算出した。また、スプレドメーターの試料充填孔に調製したブレンド軟膏を充填し、ガラス板をのせ、4、25、40°Cの条件下で軟膏の拡がりの直径を経時的に測定した。長径と短径を測定し、その平均の値を直径とした。各条件について3回測定し、拡がりを変化しなくなった時の直径から降伏値を計算した。

研究班全体を通じて

分担研究者班会議を各年度2回おこない班員相互の研究の調整をおこない共同研究を調整した。臨床現場で観察される現象をどのように研究に翻訳していくかを検討した。またセンター内研究者相互で密接に情報交換をおこない、創の物性の定義、創傷の固定のコンセンサスをおこなってきた。

平成25年度について

臨床データベース構築

上記のように継続して臨床データベース構築をおこなった。特に25年度には糖尿病性足病変に関して発症部位と皮膚の物性に応じた詳細な部位を記したデータベースを構築した。

物性—看護プロジェクト

25年度は褥瘡対策用マットレス4種（ウレタンフォーム，エアフォーム，ウレタン+エアハイブリッドおよび新規開発品）について、寝床時の体圧分布、局所のひずみ変化から褥瘡リスクの推定・評価およびそれぞれの特性評価を皮膚ひずみ測定用のプローブ（RTSSM）と体圧分布測定機用シートを用いて計測し、スモールチェンジ法についてもRTSSMと体圧分布測定機を用いてその皮膚表面のひずみ特性を解析した（根本、田中の項参照）。

一方で、褥瘡の定義である外力が骨の上に加わっておこる軟部組織損傷は現在までの視診を主とする方法だけでは病態に迫ることが不可能であり、触診を理論的、系統的におこなえるツールの開発を班会議、所内会議を通じておこなった。その結果、有用な触診ツールである「SHIPS-P」を討議によって作成した（結果の項を参照）。

生物学—皮膚科プロジェクトおよび化学—薬剤プロジェクト

試験管内にて軟膏と創傷分泌物の再構成液との生化学的な相互作用の解析にあたり、蛍光顕微鏡を用いた解析をおこなった。また炎症性の創傷表面から抽出したヒアルロン酸を含む複合体について組み換え蛋白質と試薬を試験管内で反応させることによって再構成して解析した。つまりVG1FとSHAP-HAを混合し、フィルターを有するチューブ内で時間を決めて反応させ、スピンすることによって軟膏と相互作用される分子とそうでない分子をわけた。同様の実験を蛍光顕微鏡での観察でもおこない、基剤の異なるマクロゴール、親水軟膏と比較した。再そのサンプルから薬剤の有用性を検証する研究を臨床データへの適応をこころみた。

薬剤の化学的な性質を検討する動物実験においては剃毛したマウスにトレパンで創傷を作成し、外用剤を直接接触させる系をほぼ確立した。25年度には創組織と軟膏基剤の相互作用を組織学的に明らかにするために樹脂を注入することで一体として病理標本を作製する新規の方法を開発し、創傷表面の様々な分子がどのように薬剤と相互作用するのかを明らかにした。

さらに（1）マクロゴールのマトリックスプロテアーゼmatrix metalloproteinase (MMP) 活性に与える影響の解析：我々はすでにマクロゴールが創傷浸出液に存在し治癒に影響を与える蛋白分解酵素であるMMPの活性を抑えることを確認している。マクロゴールによるMMP阻害様式を確認するために、モデル実験としてリコンビナントMMP-9および多核白血球

polymorphonuclear leukocyte 由来の MMP-9 を用いて実験系の確立を行った。

(2) 褥瘡治療に用いられるガーゼの吸水性に関する研究：国立長寿医療研究センターで用いられているものと同じガーゼの吸水性を評価し、軟膏剤と一体になった場合の吸水性を評価した。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

患者さんを対象とした全ての研究において個人情報の保護に配慮した。創傷表面蛋白質の採取・保存・解析は国立長寿医療研究センター倫理委員会にして承認された(代表申請者 磯貝善蔵)。動物実験に関しては国立長寿医療研究センター動物実験委員会にて承認(申請者：24年度 中村博幸、25年度 渡辺研)された。また分担研究者の田中の研究に関しては山口県立大学にて倫理審査を受け承認された。

25年度は上記の承認にしたがい、かつヘルシンキ宣言に沿って研究をおこなった。

C. 研究結果

3年間全体について

創傷物理学—看護プロジェクト

NCGGにおける褥瘡・皮膚潰瘍データベースを創傷の物性的な視点で後ろ向きに解析し、かつ班会議でのコンセンサスを得て創傷の変形、移動、そして固定の概念を樹立した。この概念をもとに仙骨部と踵部の褥瘡93例を後ろ向きに評価し、部位依存性の組織特性の差を明らかにした。それによって必要なケアを明確化した(Mizokami et al., 2013a)。すなわち足(多くは踵)の褥瘡においては創変形を考慮する必要性が少ない一方で、仙骨部では単に除圧だけでなく、創変形に対するケアが必要であることが明確化された。さらにこれを別の側面から検討し、2施設で計514創面のデータベースから部位による創傷特性の明確な違いを明らかにした(Takahashi et al., 2013)。つまり大転子、坐骨、仙骨はポケットの発生頻度が高い一方で、踵や足はその頻度が低く部位による大きな差があることが示唆された。

さらに実際NCGGなどで経験的におこなわれている創物性への介入に関して274例の褥瘡データベースから解析し、分類した。そしてその変形の緩和という観点からの介入の一部は仙骨部へのtraction(牽引固定)を報告した(Mizokami et al., 2014)。変形の緩和の具体的な方法は尾骨部の骨の可動性を考慮した方法(木村ら2013)や腸骨部の骨の突起部位からの相対位置の移動(Takahashi et al., 2014 in press)において報告した。またデブリードマンと固定の概念も具体的な例を列挙して報告した(磯貝, Geriatric Medicine 2013)。さらに臨床的に創固定の概念に該当するような介入をおこなった患者を後ろ向きに抽出し、その部位別の頻度を解析したところ仙骨部では様々な固定的方法が行われていた一方で、足部においてはそのような創固定の頻度が低いことが明らかになった。

創傷固定の概念と分類に関して現在投稿中である。

Figure 5

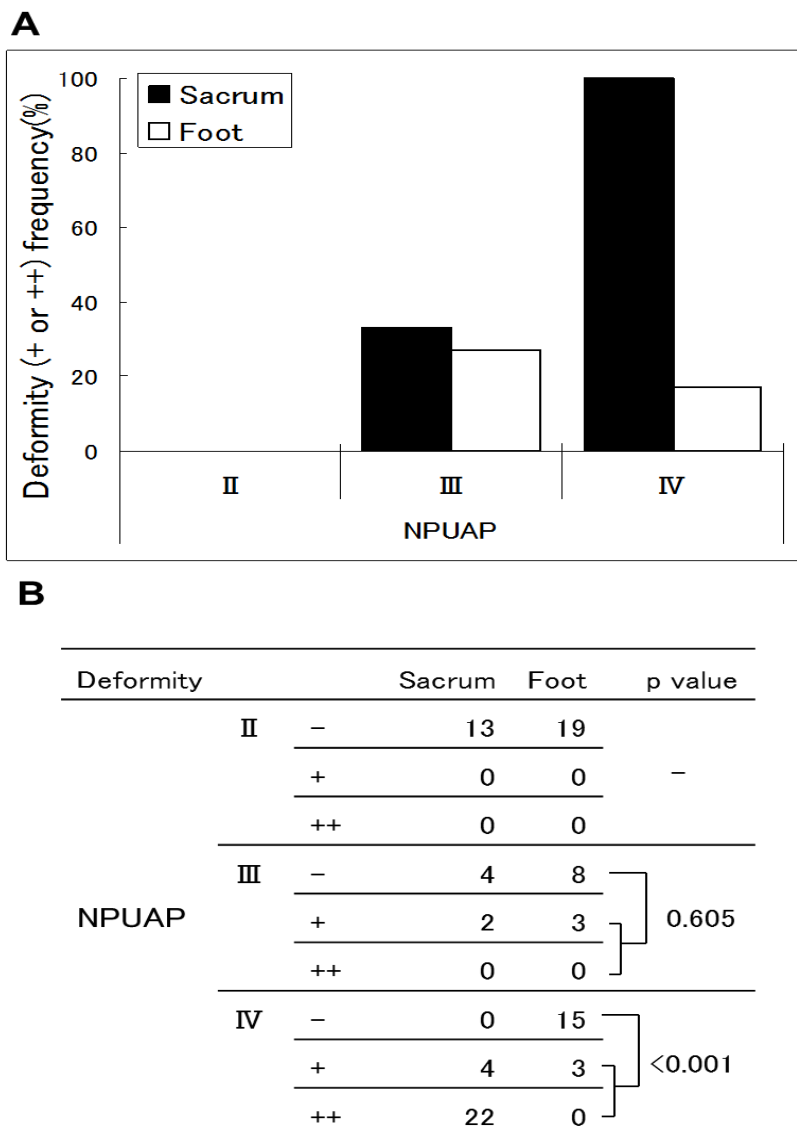


図 仙骨部と足の深い褥瘡の変形の程度の違い (Mizokami et al., 2013a から引用)。

● 創の3次元的な形態	Shape
● 表面温度	Heat sensation
● 炎症所見	Inflammation
● 骨突起との関係	Prominence of bone
● 組織の同定 (表面の触診)	Surface of Tissue
● 創の物性 (創の変形、移動)	Physical properties of wound

表 褥瘡の系統的な触診に役立つSHIPSPツール

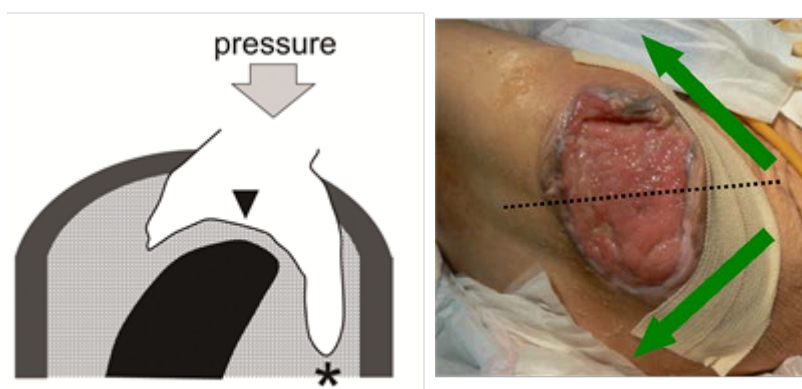


図 褥瘡創面の断面図

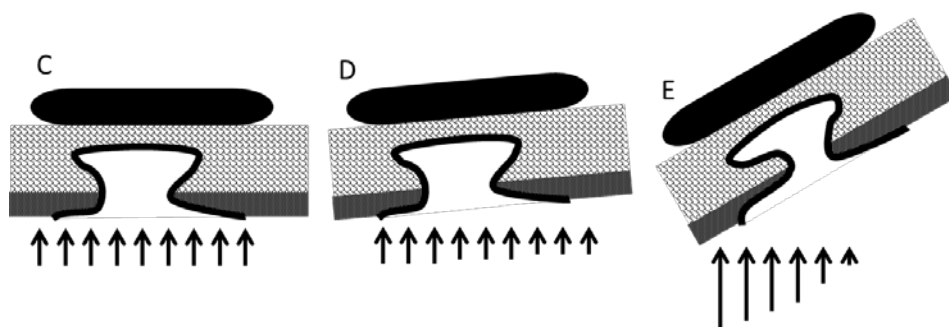
*印の部分が cliff phenomenon

腸骨部褥瘡などに見られるいわゆる Cliff phenomenon の 2次元モデル(Takahashi et al., 2014 in press から 一部改変)

上記の創傷物性に与える影響を最小限にするために小枕法やグローブ法を代表とするスモールチェンジによる皮膚への影響に関して RTSSM を用いて検討した。結果、小枕法やグローブ法は、皮膚へのひずみが低く、従来法と比較し創傷性に及ぼす影響が少ない方法であることが示された。下図に示すような変形しやすい深い仙骨部褥瘡において創傷への影響が少ないことが示唆された(根本、田中らの項参照)。

ポジショニング方法に対する調査では、自信のないままに 75%のスタッフが 2 時間おきの体位変換を実施していた。体位変換におけるスモールチェンジの方法をより早く確立し、看護・介護負担の軽減を図ることが求められた。

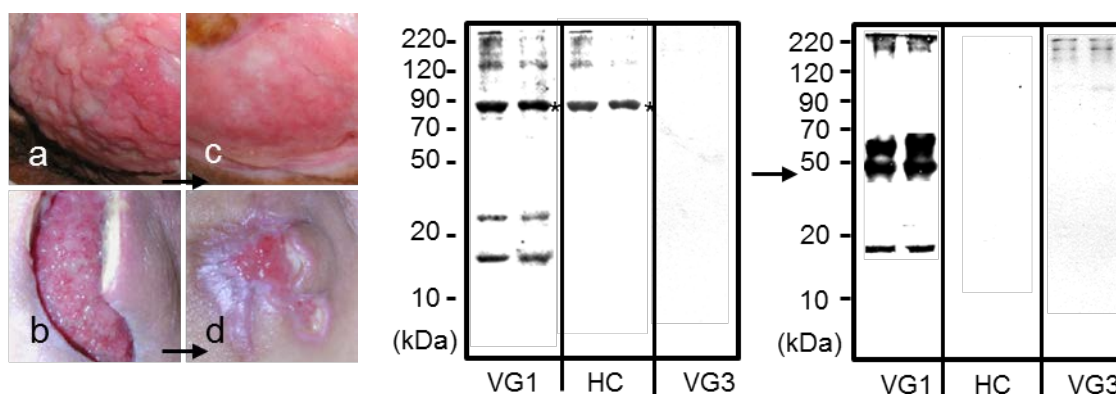
さらに褥瘡発症の定義である加えられた外力に注目して原疾患による特長を分類した。そのことによって外力を発生させるような疾患と褥瘡とを関連づけて捉えることが可能になった(磯貝 難病と在宅ケア 2012、看護技術 2012)。



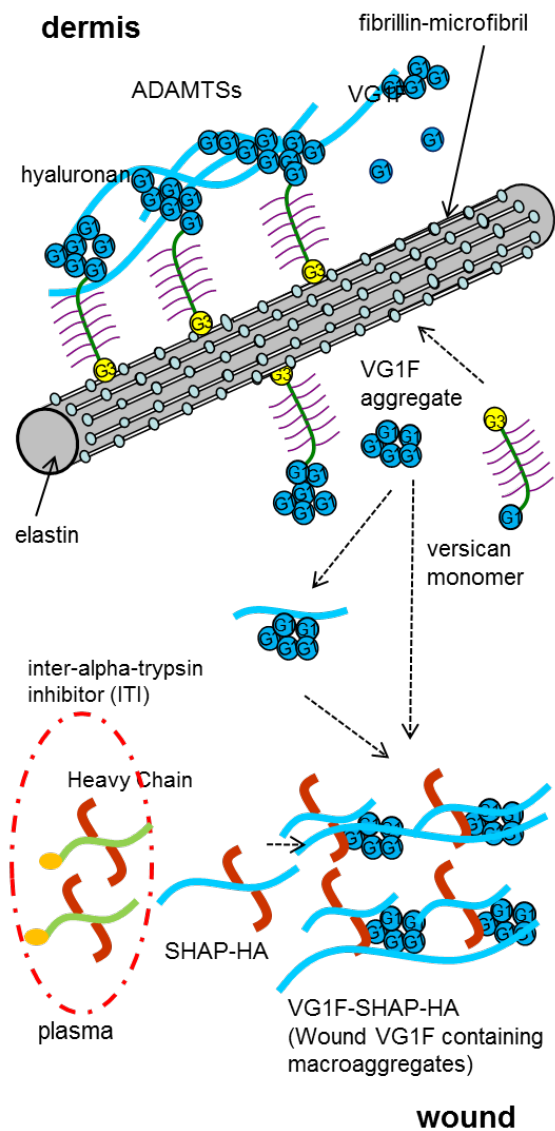
図：スモールチェンジの方法（D）と従来の方法（E）に関する創への影響の概念図。Dのほうが、既に発生した褥瘡への影響が少ないことが推察される。

創傷皮膚科学プロジェクト

褥瘡、皮膚潰瘍の診療において病態を把握する「創傷皮膚科学」に関しては創傷内所見のさらなる解析や創傷表面の蛋白質解析を用いて引き続き創病態の多角的な解析をおこなった。外用薬物療法や創評価の際に重要な要素である創傷肉芽組織の水に注目して、創組織のヒアルロン酸を調節する仕組みを解明するとともに、それらを制御する分子群をマーカーとして解析した。本研究期間においては創面に関して生化学的な解析をおこなっており、それらのマーカーと炎症との関連を示唆するデータを得ている。また特定の分子の発現量とブラインド評価者がつけた記載潰瘍学所見のスコアとの相関を解析中である。また代表的な糖蛋白質であるファイブロネクチンも解析を継続し、創傷の成熟にともなってファイブロネクチンの分解が減少するとともに、観察研究において創傷の成熟に関連した看護ケアが実践されていることを確認した（松本ら 2011）。一方で創の水分量を司るヒアルロン酸、プロテオグリカンなどの分子は褥瘡の浮腫性肉芽組織部位に特徴的な複合体形成をすることが明らかになり、この複合体の形成過程について生化学的に明らかにしてきた（Murasawa et al., 2013）。またこの複合体は肉芽組織の状態を反映することが明らかになった。現時点においてこのマーカー複合体は真皮などに発現するVG1Fと血清由来のSHAPという分子であることが明らかになり、他の疾患においても炎症性病態との関連が明らかになっている。これらをまとめた図を示す。すなわち今まで注目されてこなかった真皮・皮下組織の細胞外マトリックス構成成分と血清成分が局所で混じり合うことによってこれらの病態が形成され、褥瘡や慢性創傷の治癒遅延時に認められた。



図：褥瘡炎症の肉芽組織で見られる VG1-SHAP-HA 複合体形成。プロットのデータ中で*印で示した複合体は褥瘡が治癒していき炎症所見が鎮静化されると検出されなくなる。



図：褥瘡炎症の肉芽組織で見られる VG1-SHAP-HA 複合体形成の形成過程

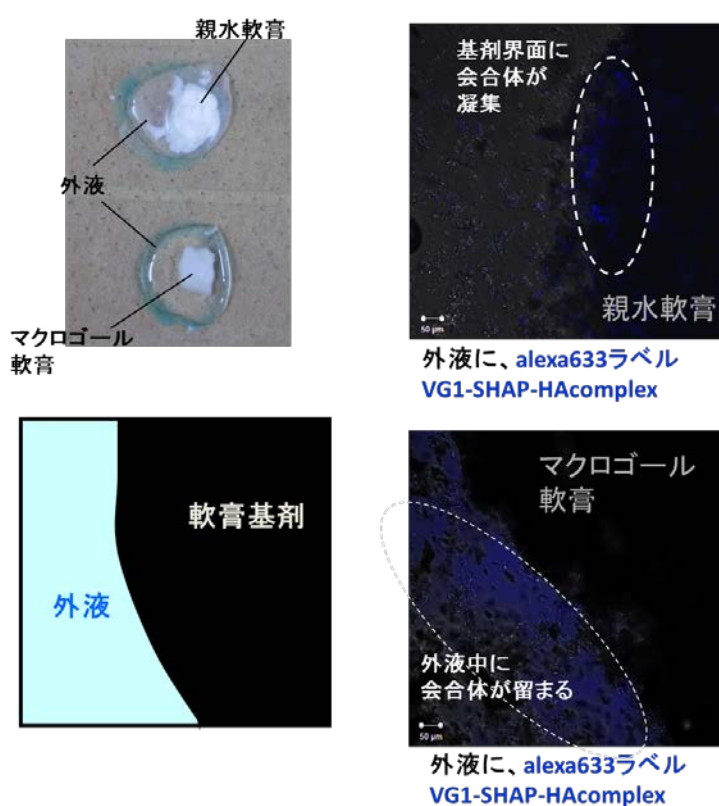
さらに永井らは記載潰瘍学を用いた臨床的な解析から褥瘡の創傷内での所見の多様性を解析した。多様性ありとした褥瘡は仙骨部 47 例中 35 例 (74, 7%)、腸骨および大転子部では 10 例中 3 例 (30%)、坐骨部では 8 例中 2 例 (25%) であった。部位別の解析においても創の部位別の所見と創傷表面蛋白質の多様性が密接に関連することが明らかになった。

創傷薬理学—薬剤プロジェクト

NCGG方式の治療のエッセンスは薬剤、特に基剤の特性を最大限に活かした治療であるが、その学問的な基盤は皆無であった。この2年半の研究で藤井らによって薬剤の物理化学学的な外用剤の吸水性をフランツのセルの系を用いて薬剤特性評価をおこない、最適

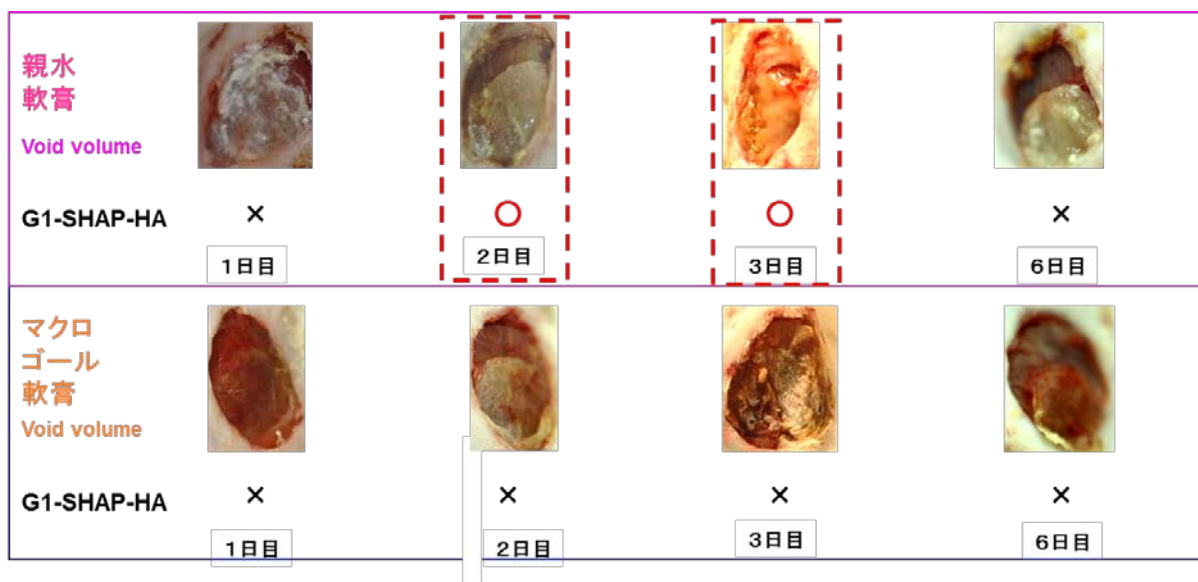
な薬物の混合割合に関して得られた物理化学的データをもとに構築した(Noda and Fujii et al., 2013)。さらにソルベースが慢性創傷でみられるMMP-9の活性を低下させることを見出した。

創傷表面で得られた蛋白質を試験管内で薬剤や材料と反応させることで、生体と薬剤の界面でおきている反応を予測し、実際の薬物療法の結果を予測する系を確立した。下図に示すように親水軟膏はその化学的な性質に基づいて炎症複合体である wound VG1F aggregates を吸着して一体化する一方で、ソルベースはその受動的な吸水能によってその複合体を外液中に留めるような性質が証明された(古田の分担報告も参照のこと)。故に創傷でみられた生体分子が軟膏基剤に依存したクロマトグラフィのように局在を異にすることで機能を発揮することが示唆された。



さらに生体における基剤の役割を明らかにするために動物モデルを作成し、治療過程における創表面の分子を生化学的、免疫学的に解析した創の病態をモニタリングし、炎症病態で見られる総表面マーカーである wound VG1F macroaggregates を解析した。すなわち基剤と創組織の間でおきる反応を解析するために外用剤塗布によって創傷病態をコントロールできるマウス創傷治療モデルを作成した。図に示すようにこのモデルでは基剤の種類によって異なる組織誘導ができること、つまり基剤というシンプルな化学物質で細胞外の水分の調節をすることで組織修復を制御できることが示された(図参照)。親水軟膏を適用した創においては2日目、3日目に浮腫性の肉芽組織が誘導され、患者の褥瘡でみられた

wound VG1F macroaggregates が検出された。病理学的には炎症細胞に富む組織が誘導された。一方マクロゴール軟膏で治療した創ではこのような炎症病態は検出できず、組織学的にも炎症細胞の浸潤が少なかった。この結果は我々の臨床的な経験と一致し、古田が提唱してきた基剤を重視した治療の根本的な原理を示すものであった。



この薬物治療の普及として愛知県薬剤師会との共同事業を通じて薬剤師のための褥瘡薬物治療実習をおこなってきた。

平成25年度について

創傷物理学—看護プロジェクト

創傷物性に基づいてデブリードマンと固定の概念も具体的な例を列挙して報告した(磯貝, Geriatric Medicine 2013)。さらに274例のデータベースから臨床的に固定をおこなった患者を後ろ向きに抽出し、その部位別の頻度を解析したところ仙骨部では様々な固定的方法が行われていた一方で、足部においてはそのような固定の頻度が低いことが明らかになった。創傷固定の概念と分類に関して整理した形で現在投稿中である。

創傷皮膚科学、創傷薬理学プロジェクト

創傷でみられた再構成液との生化学的な相互作用の解析にあたって、蛍光顕微鏡を用いた解析をおこなった。それにあたり炎症性の創傷表面から抽出したヒアルロン酸を含む複合体である VG1F-SHAP-HA について組み換え蛋白質とヒアルロン酸を試験管内で反応させることによって再構成した。それを基剤の異なるマクロゴール、親水軟膏と比較した。親水軟膏では蛋白質成分を軟膏中に取り込む一方で、陰性荷電を有する糖質であるヒアルロン酸を界面に、一方では軟膏との界面に炎症性のマトリックスが留まることを見出した。ま

た動物モデルで治療過程における創表面の分子を生化学的、免疫学的に解析した創の病態をモニタリングし、基剤と創組織の間でおきる反応を解析するために外用剤塗布によって創傷病態を観察できるモデルを作成した。さらに外用剤とマトリックスメタロプロテアーゼ9 (MMP-9)の酵素活性であるゼラチナーゼ活性が低下することを明らかにした(藤井の項参照)。

D. 考察と結論

3年間全体について

本研究における褥瘡、皮膚潰瘍の生物学的、物理学的、化学的な要素はそれぞれ医師、看護師、薬剤師の得意とする職能に概ね相当し、それらの有機的な連携は臨床において必須である。一方で本研究は長寿医療研究センターの機能を活かした病院と研究所との密接なコラボレーションの成果でもある。これらの学問体系を基盤とした医療体制を提唱することで高齢者褥瘡・皮膚潰瘍患者に役立つ研究を目指している。

創傷物理学プロジェクトの結果からは1) 生体側から外力を検知する手法を整備し、概念を報告し、そして治療に結びつけたこと。2) 創傷の物性を定義したために診察方法を明確化され必要なケアが明確化された。3) 上記の要素が部位によって大きく異なること4) 原疾患と創傷との結びつきがあることを整理したことに要約される。その結果をベースにすると、現在まであれもこれも必要とされてきた褥瘡の治療と予防に関して系統的な診察をおこなうことによって限られたケアに集中的に資源を投入できるようになった。また褥瘡・皮膚潰瘍をもつ患者への看護の視点は創傷の物性を把握した上にチームで共有し、適切に固定をおこない、かつ様々な老年症候群との兼ね合いを最大限に追求することに他ならない。このような視点は数多い疫学的な研究では全く考慮されておらず、独自性の高いもので、かつ現場で実際に褥瘡診療をしている機関の視点に基づいている。この点に関しては実用書における情報発信も必要と考えて発信してきている。

創傷皮膚科学プロジェクトに関しては次の化学—薬剤プロジェクトと密接に関連して研究をおこなった。重要な所見としては「粗大顆粒状に盛り上がり浮腫性であり、浸出液の多い病態」と「肉芽組織が摩擦したようになり外力の関与が推定される病態」を新規に見出したことであり、この所見を明確化してきた。特に粗大顆粒状に盛り上がり浮腫性であり、浸出液の多い病態である浮腫性肉芽組織においては血漿成分の流入が多く、炎症が遷延している組織にヒアルロン酸を含む特異的なコンプレックスが形成されることが明らかになった。このように従来の研究と異なり、所見との関連を検討したことによって褥瘡という多様な所見を持つ疾患に対して適切なアプローチが可能になった。また動物モデルにおいては肉芽組織の脆弱性が明らかになるとともに、それを適切な薬物療法によって適切に次のステージに移行させることができるようになってきた。これらの病態はその組織の脆弱性から物性的にも十分な注意を払う必要があるとともに、薬理的な介入を通じて線維化を引き起こし、その物性を変化させることができる。

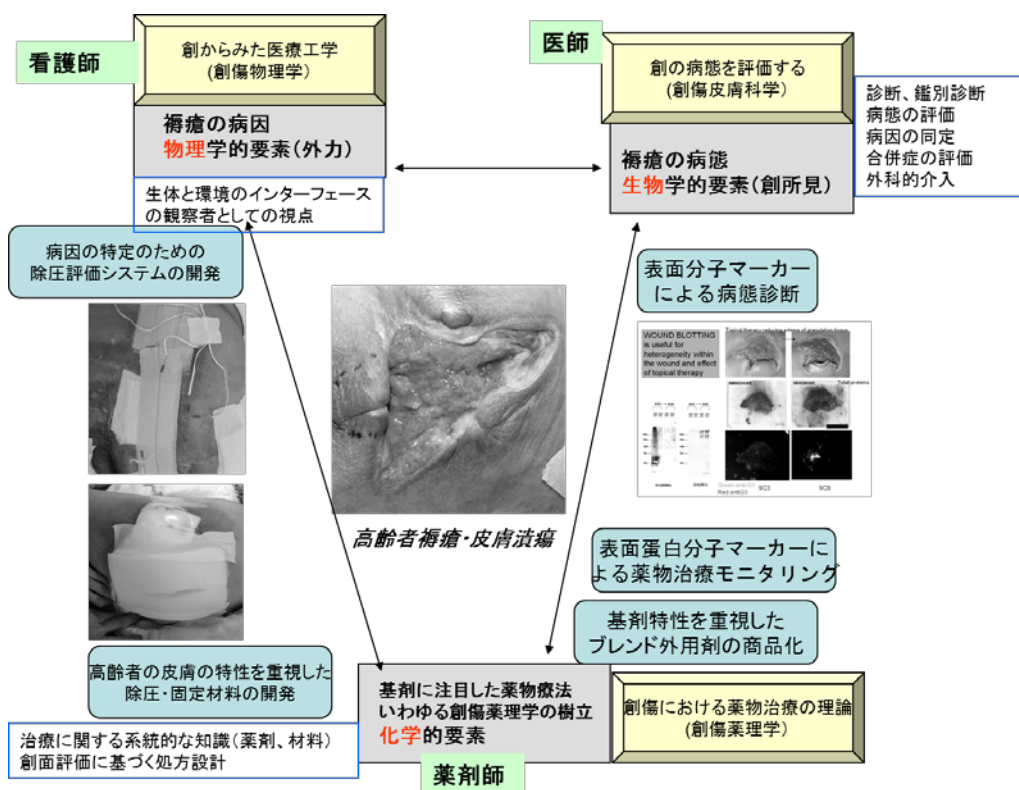
創傷薬理学プロジェクトにおいては一方基剤と創組織の間でおきる反応を解析するために外用基剤塗布によって創傷病態をコントロールできるマウス創傷治療モデルを作成した。このモデルでは基剤の種類によって異なる組織誘導ができること、つまり基剤というシンプルな化学物質で細胞外の水分の調節をすることにより組織修復を外的に制御できることが示された。この知見は古田が長年提唱してきた基剤を重視した治療の原理を論理的に示すものである。

創傷表面で得られた蛋白質を試験管内で薬剤や材料と反応させることで、生体と薬剤の界面でおきている反応を予測し、実際の薬物療法の結果を予測する系を確立した。下図に示すように親水軟膏はその化学的な性質に基づいて炎症複合体である wound VG1F aggregates を吸着して一体化する一方で、ソルベースはその受動的な吸水能によってその複合体を外液中に留めるような性質が証明された(古田の分担報告も参照のこと)。またソルベースが慢性創傷でみられるMMP-9の活性を低下させることを見出した(藤井の分担報告参照)。故に多種多様な生体分子は軟膏基剤にいわばクロマトグラフィのように影響を受けて創と相互作用して機能を発揮することが示唆された。

これらの3つのプロジェクトを統合して明らかになったことを実際の現場に当てはめると「褥瘡をもたらす外力を老年医学的、老年看護学的にアセスメントしつつ、かつ発症した褥瘡に対してはその臨床所見や物性に関して創傷皮膚科学をベースに適切に診断して高齢者に相応しい薬物治療の原理を理解した治療をおこなう」という本質的な褥瘡診療の在り方を統合した形で提示できるようになった。すなわちこれらのことは医師・看護師・薬剤師のそれぞれの職能に相当するものである。現在まで診察の方法や薬剤の使い方や体位管理の根本的な原理が全く不明のまま、統計学的な研究が先行した故に、多くの「エビデンス」が現場で実感できず、乖離が大きい。またこれらの3要素は下図のように互いに密に関連するものである。本研究はナショナルセンターの長所を最大限に活かして現場の声に応え、ものの原理をシンプルに提示することで治療とケアの方法を提示するというゴールに向かっている研究である。学問体系の構築を通じて効率的な褥瘡診療を提唱できるようになった。

平成25年度について

上記のうち、褥瘡の部位別の特徴を説明するような固定にともなう物性の診察と一方基剤と創組織の間でおきる反応を解析するために外用基剤塗布によって創傷病態をコントロールできるマウス創傷治療モデルを作成した。このモデルでは基剤の種類によって異なる組織誘導ができること、つまり基剤というシンプルな化学物質で細胞外の水分の調節をすることで組織修復を外的に制御できることが示された。この知見はNCGG方式の褥瘡・皮膚潰瘍診療をよりわかりやすい形で医療者に周知することが可能になった。



E. 健康危険情報 : なし

F. 研究成果の発表実績・研究発表

研究成果の発表実績論文、著書等

平成 23 年度

1. 松本尚子, 高橋佳子, 磯貝善蔵, 森將晏, 古田勝経, 米田雅彦: 組織水分調節にかかわる細胞外マトリックス分子であるヒアルロン酸の褥瘡における挙動: 日本褥瘡学会誌 13(2):150-156, 2011
2. 久保田怜, 根本哲也, 伊藤安海, 磯貝善蔵, 古田勝経, 松浦弘幸, 島本聡: リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた皮膚特性の評価方法の検討: 実験力学 11, 30-34, 2011
3. 磯貝善蔵, 古田勝経: 褥瘡、病氣と薬パーフェクトブック 2011:1398-1405, 南山堂, 2011
4. 磯貝善蔵: 褥瘡: ガイドライン外来診療 2011、322-329, 日経メディカル 2011
5. Takahashi Y, Kuwabara H, Yoneda M, Isogai Z, Tanigawa N, Shibayama Y. Versican G1 and G3 domains are upregulated and latent transforming growth factor- β binding protein-4 is downregulated in breast cancer stroma. Breast Cancer. 2012
6. 溝神文博, 小出由美子, 古田勝経, 野呂岳志. 高齢者の薬物療法で薬剤師の職能を

揮する；薬事 53 477-481, 2011

7. 古田勝経：褥瘡創面からみたベストマッチングな薬物療法、日本褥瘡学会誌、12(2)：117-122, 2011.
8. 古田勝経：褥瘡治療における薬剤師との連携事例、臨床看護、37(2)：143-148、へるす出版, 2011.
9. 古田勝経：厚生労働省医政局長通知の実践；薬剤師が提案する褥瘡のチーム医療における安全かつ円滑な薬物療法の実践、薬事新報、2702：39-44、2011.
10. Noda Y, Watanabe K, Sanagawa A, Sobajima Y, Fujii S. Physicochemical properties of macrogol ointment and emulsion ointment blend developed for regulation of water absorption. *Int J Pharmaceut* 419: 131-136, 2011
11. Wasa J, Nishida, Y, Shinomura T, Isogai Z, Urakawa H, Arai E, Kozawa E, Futamura N, Tsukushi S, Ishiguro N. Versican Regulates Cell-associated Matrix Formation and Cell Behavior Differentially from Aggrecan in Swarm Rat Chondrosarcoma Cells. *Int J Cancer*. 2012;130(10):2271-81
12. Fumihiro Mizokami, Yusuke Murasawa, Katsunori Furuta, Zenzo Isogai. Iodoform gauze removes necrotic tissue from pressure ulcer wounds by reduction of type I collagen aggregates. *Biol Pharm Bull*. 2012
15. Tetsuya Nemoto, Ryo Kubota, Yusuke Murasawa Zenzo Isogai: Viscoelastic Properties of the Human Dermis and Other Connective Tissues and its Relevance to Tissue Aging and Aging-related Disease In: *Viscoelasticity* (Juan de Vicente eds.) 2012
16. 永井弥生：こんなときどうする？褥瘡管理 Q&A Part1 アセスメント、看護技術 58 (増)：16-25, 2012
17. 永井弥生：皮膚疾患 褥瘡、ビジュアル栄養療法 —メカニズムからわかる治療戦略 丸山千寿子、中屋 豊編、南江堂（東京） pp165-177、2012
18. 永井弥生：ヨウ素製剤をいかに使い分けるか、難病と在宅ケア 17：37-40, 2012

平成 24 年度

1. Mizokami F, Murasawa Y, Furuta K, Isogai Z. Iodoform gauze removes necrotic tissue from pressure ulcer wounds by reduction of type I collagen aggregates. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(7):1048-53.
2. Takahashi Y, Kuwabara H, Yoneda M, Isogai Z, Tanigawa N, Shibayama Y. Versican G1 and G3 domains are upregulated and latent transforming growth factor- β binding protein-4 is downregulated in breast cancer stroma. *Breast Cancer*. 2012;19(1):46-53
3. Wasa J, Nishida, Y, Shinomura T, Isogai Z, Urakawa H, Arai E, Kozawa E, Futamura N, Tsukushi S, Ishiguro N. Versican Regulates Cell-associated Matrix Formation and Cell Behavior Differentially from Aggrecan in Swarm Rat Chondrosarcoma Cells.

- Int J Cancer. 2012;130(10):2271-81
4. Hatano S, Kimata K, Hiraiwa N, Kusakabe M, Isogai Z, Shinomura T, Watanabe H: Versican/PG-M and hyaluronan proteoglycan aggregates are essential for cardiac atrioventricular cushion development and subsequent ventricular septal development. *Glycobiology* 2012 ;22(9):1268-77
 5. Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, Isogai Z, Matsui S, Ikehara S, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A. An Ex Vivo Model Employing Keloid-Derived Cell-Seeded Collagen Sponges for Therapy Development. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):386-93
 6. Eba H, Murasawa Y, Iohara K, Isogai Z, Nakamura H, Nakamura H, Nakashima M. The anti-inflammatory effects of matrix metalloproteinase-3 on irreversible pulpitis of mature erupted teeth. *PLoS One.* 2012;7(12):
 7. Takahashi Y, Yoneda M, Tanaka M, Furuta K, Isogai Z. Ilium pressure ulcer with pathognomonic wound deformity: *Cliff phenomenon* *Int J Dermatol* 2013, in press
 8. 磯貝善蔵、古田勝経：褥瘡：病気と薬パーフェクトブック2012、p1125-1128、南山堂、2012
 9. 磯貝善蔵：神経疾患における褥瘡の予防と治療：難病と在宅ケア 18(6), 53-56, 2012
 10. 磯貝善蔵：褥瘡と全身性疾患のかかわり：看護技術 58(11), 1024-1025, 2012
 11. Tetsuya Nemoto, Ryo Kubota, Yusuke Murasawa Zenzo Isogai: Viscoelastic Properties of the Human Dermis and Other Connective Tissues and its Relevance to Tissue Aging and Aging-related Disease In: *Viscoelasticity* (Juan de Vicente eds.) Intech Rijeka, Croatia, pp 157-170, 2012
 12. 古田勝経：褥瘡チーム医療と薬物療法、大阪府薬雑誌 63(7)：47-52、2012.
 13. 古田勝経、溝神文博、磯貝善蔵：褥瘡対策における薬剤師業務のパラダイムシフト 医療 66(4)：142-146、2012.
 14. 古田勝経：褥瘡患者；薬剤師の視点で臨む病態評価と処方提案－患者のみかたと薬剤選択、月刊薬事 54(1)：75-86、じほう、2012.
 15. 古田勝経：褥瘡；病院薬剤師業務テキスト第5版、日本病院薬剤師東海ブロック編、2012.
 16. 古田勝経、溝神文博：在宅褥瘡と感染、調剤と情報 18(10)：76-81、じほう、2012.
 17. 古田勝経：褥瘡の病態評価と薬物療法、じほう、2012、東京.
 18. 古田勝経：編著；宮地良樹、真田弘美：慢性期褥瘡治療の基本スキーム；褥瘡のすべてがわかる、210-219、永井書店、2012、東京.
 19. 古田勝経：褥瘡ガイドブック；外用剤の概要、日本褥瘡学会編、29-33、照林社、東京.
 20. 溝神文博、古田勝経：褥瘡対策における薬剤師の役割；認知症の治療・ケアガイド、126-131、じほう、2012.
 21. 田中マキ子・柳井幸恵編集「これで安心！ 症状・状況別ポジショニングガイド」中

山書店、2012

22. 田中マキ子「臥位での褥瘡を予防する」(真田弘美、宮地良樹編著『NEW 褥瘡のすべてがわかる』)永井書店 70-84、2012
23. 田中マキ子、柴谷未秋、小村倫生「ずれ力緩和性軟質発泡体と車いすクッションへの適用とその効果」日本褥瘡学会誌 15(1), 24-31, 2013
24. 岩城 壮一郎、松井 恵利華、藤井 聡: スフィンゴシン 1-リン酸のヒト皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン産生に及ぼす影響 日本褥瘡学会誌 2013; 15: 8-14.
25. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. PLoS ONE 2012; 7:e30568 (1-12)
26. Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T. Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. J Biochem 2012;151:611-620
27. Yokoyama R, Itoh S, Kamoshida G, Takii T, Fujii S, Tsuji T, Onozaki K. Staphylococcal superantigen-like protein 3 binds to toll like receptor 2 extracellular domain and inhibits cytokine production induced by S. aureus, cell wall component or lipopeptides in murine macrophages. Infect Immun. 2012;80:2816-25.
28. Iwaki S, Yamamura S, Asai M, Sobel BE, Fujii S. Posttranscriptional regulation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 by sphingosine 1-phosphate in HepG2 liver cells. Biochimica et Biophysica Acta 2012; 1819: 1132-1141
29. Sun X, Zhang M, Sanagawa A, Mori C, Ito S, Iwaki S, Satoh H, Fujii S. Expression of circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. Thromb J 2012 Aug 28;10(1):16.
32. Mizutani N, Kobayashi M, Sobue S, Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, M.D. Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research

平成 25 年度

1. 磯貝善蔵: 創傷の物性に注目した褥瘡治療の手法 Geriatric Medicine, 51(12), 1291-1295, 2013

2. 磯貝善蔵：皮膚科医主導型褥瘡診療：臨床皮膚科 67(2), 142-146, 2013
3. 磯貝善蔵：在宅医療と連携する病院における褥瘡チーム医療：日本臨床皮膚科医会雑誌 : 30(6), 611-614, 2013
4. 磯貝善蔵：皮膚科在宅医療の問題点：臨床皮膚科 68(5), 165-167, 2014
5. 磯貝善蔵：褥瘡を治癒に導く TIME の視点 Infection/inflammation 感染/炎症 深化した TIME による褥瘡ケーススタディ p9-16, 照林社 2013
6. 磯貝善蔵、高橋佳子：パーキンソン病患者の大転子褥瘡—創の炎症を制御しながら ADL を維持：深化した TIME による褥瘡ケーススタディ p98-112, 照林社 2013
7. 磯貝善蔵、高橋佳子：せん妄と脊髄損傷により悪化した褥瘡：深化した TIME による褥瘡ケーススタディ p113-128, 照林社 2013
8. 古田勝経(磯貝善蔵；編集協力)：早くきれいに褥瘡を治す外用剤の使い方 照林社 2013
9. 磯貝善蔵：創固定で治す褥瘡治療のコツ：WHAT' S NEW in 皮膚科学 2014-2015 (宮地良樹編集)：メディカルレビュー社 2014 p146-147.
10. 磯貝善蔵：まず創面をよく診る：間違いだらけの褥瘡・フットケア 変容する創傷管理の常識 (宮地良樹編集)：中山書店 2014 in press
11. 木村まみ、永井弥生、磯貝善蔵：尾骨部褥瘡におけるテープ牽引の有用性：日本褥瘡学会雑誌 15(4), 525-529, 2013
12. 磯貝善蔵：チーム医療での褥瘡アプローチ：Medical Tribune p12, 9.2.2013
13. Takahashi Y, Yoneda M, Tanaka M, Furuta K, Isogai Z. Ilium pressure ulcer with pathognomonic wound deformity: *Cliff phenomenon* Int J Dermatol 2014, in press
14. Mizokami F, Furuta K, Utani A, Isogai Z. Definition of the Physical Properties of Pressure Ulcers and Characterization of their Regional Variance. Int Wound J;2013, 10(5):606-11.
15. Takahashi Y, Isogai Z, Mizokami F, Furuta K, Nemoto T, Kanoh H, Yoneda M. Location-dependent depth and undermining formation of pressure ulcers. J Tissue Viability 2013;22(3):63-67
16. Murasawa Y, Watanabe K, Yoneda M, Zako M, Kimata K, Sakai LY, Isogai Z. Homotypic Versican G1 Domain Interactions Enhance Hyaluronan Incorporation into Fibrillin Microfibrils J Biol Chem 2013, 288(40):29170-81
17. Mizokami F, Furuta K, Isogai Z. Necrotizing Soft Tissue Infections Developing from Pressure Ulcers J Tissue Viability 2014 ;23(1):1-6
18. Mizokami F, Furuta K, Matsumoto H, Utani A, Isogai Z. Sacral pressure ulcer successfully treated with traction, resulting in a reduction of wound deformity. Int Wound J 2014 ;11(1):106-7
19. Takahashi Y, Kuwabara H, Yoneda M, Isogai Z, Tanigawa N, Shibayama Y. Versican

- G1 and G3 domains are upregulated and latent transforming growth factor- β binding protein-4 is downregulated in breast cancer stroma. *Breast Cancer*. 2012;19(1):46-53
20. Kuwabara H, Yoneda M, Isogai Z: Expressional Alterations of Versican, Hyaluronan and Microfibril Associated Proteins in the Cancer Microenvironment. In: *Carcinogenesis* (Kathryn Tonissen eds.) InTech, Rijeka, Croatia, 2013;153-164.
 21. Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, Isogai Z, Matsui S, Ikehara S, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A. An Ex Vivo Model Employing Keloid-Derived Cell-Seeded Collagen Sponges for Therapy Development. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):386-93
 22. Fumihiko Mizokami, masataka Shibasaki, Yasunori Yoshizue, Takeshi Noro, Tomohiro Mizuno, katsunori furuta : Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clinical Interventions in Aging*. No. 8, p. 1015-1021, 2013.
 23. Tomohiro Mizuno*, Fumihiko Mizokami*, Kazuhiro Fukami, Kazuhiro Ito, Masataka Shibasaki, Tadashi Nagamatsu and Katsunori Furuta : The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-acquired. *Clinical Interventions in Aging*. in press 2013.
 24. 古田 勝経、下菌いず美 : Part2 TIME に基づくアセスメント・治療・ケアの実践 CASE7 ポケットのある褥瘡[頭側挙上による圧迫・ずれが大きい]. 深化した TIME による褥瘡ケーススタディ. p. 129-146, 2013.
 25. 古田 勝経、小出由美子 : 特集/皮膚科に役立つフットケア 内服薬、点滴などに関する注意点. *Derma*. No. 207, p. 25-32, 2013.
 26. 古田勝経、溝神文博、宮川哲也、森川拓、永田治、永田実、福澤悦子、油座マミ、櫻井淳二、庄司理恵、藤井聡 : 医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の経済的側面に関する考察. *日本医療・病院管理学会誌*. Vol. 50 No. 3, p. 15-23, 2013.
 27. 古田勝経 : 副作用を考える① たくさん飲めば副作用も多くなります 多剤投与の問題をもっと考えましょう. *月刊ケアマネジメント*. Vol. 24 No. 10, p. 14-17, 2013.
 28. 古田勝経 : 薬剤師による褥瘡治療への介入. *薬局*. Vol. 64 No. 12, p. 138-147 (p. 3058-3067). 2013.
 29. 古田勝経: 褥瘡の病態評価と薬物療法における薬剤師参加の意義. *日本緩和医療薬学雑誌*. Vol. 6, No. 4, P. 75-82. 2013
 30. 古田 勝経 : 早くきれいに 褥瘡を治す「外用剤」の使い方. 照林社. 2013
 31. 加賀谷 肇 他 : 緩和医療薬学 日本緩和医療薬学会編集. 南江堂. 2013.
 33. 古田勝経 : 3. 薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法. 病態と薬

- 理を理解して薬学的ケアを実践する 老年病. 公益財団法人 日本薬剤師研修センター. p. 37-74, 2013.
34. Tetsuya Nemoto, Yasumi Ito, Zenzo Isogai, Hiroyuki Matsuura, Akira Shimamoto, Biophysical examination of the skin and subcutaneous tissues, *TECHNISCHE MECHANIK*, 34, 1, (2014)
 35. 中村昭範, 根本哲也, 加藤公子, 久保田怜, 岩田香織, 牛鼻健二, 桜井亨, 野田信雄, 伊藤健吾, 脳磁図対応の触覚二点識別覚刺激装置の開発と二点識別覚閾値の客観的推定の試み, *日本生体磁気学会誌*, 25, 1, 60 - 61, 2013.
 36. Yoshiko Takahashi, Zenzo Isogai, Fumihiko Mizokami, Katsunori Furuta, Tetsuya Nemoto, Hiroyuki Kanoh, Masahiko Yoneda, Location-dependent depth and undermining formation of pressure ulcers, *Journal of Tissue Viability*, 22, 3, 62-67, 2013
 37. Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda and Kenji Toba, Association of grip strength and related indices with independence of activities of daily living in older adults, investigated by a newly-developed grip strength measuring device, *Geriatrics & Gerontology International*, 14, 2, 77-86.
 38. Andoh Y, Ogura H, Satoh M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N, Eshima K, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiology* 2013;218:561-9.
 39. Satoh H, Fujii S, Tsutsui H. The Relation between habitual sleep duration and blood pressure values in Japanese male subjects. *Environment Health and Preventive Medicine* 2013;18:215-20.
 40. Sugiura T, Dohi Y, Hirowatari Y, Yamashita S, Ohte N, Kimura G, Fujii S. Cigarette Smoking Induces Vascular Damage and Persistent Elevation of Plasma Serotonin Unresponsive to 8 Weeks of Smoking Cessation. *Int J Cardiol* 2013; 166: 748-749.
 41. Mizutani N, Kobayashi M, Sobue S, Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, M.D. Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 2013; 1833:1006-16.
 42. Noda Y, Saito M, Watanabe K, Sanagawa A, Sobajima Y, Fujii S. Physicochemical characterization of tretinoin tocoferil emulsion and povidone-iodine sugar ointment blend developed for improved regulation of wound moisture. *Chem Pharm Bull* 2013; 61: 700-705

43. Itoh S, Yokoyama R, Kamoshida G, Okada H, Takii T, Tsuji T, Fujii S, Onozaki K. Staphylococcal superantigen-like protein 10 (SSL10) inhibits blood coagulation by binding to prothrombin and factor Xa via their γ -carboxyglutamic acid (Gla) domain J Biol Chem 2013; 288: 21569–21580
44. Fujii S. Insulin Resistance and Heart Failure: Underlying Molecular Mechanisms and Potential Pharmacological Solutions. J Cardiovasc Pharmacol 2013; 62, Number 4, October 2013: 379–380.
45. Ito S, Iwaki S, Koike K, Yuda Y, Nagasaki A, Ohkawa R, Yatomi Y, Furumoto T, Tsutsui H, Sobel B, Fujii S. Increased plasma sphingosine-1-phosphate in obese subjects and its capacity to increase expression of plasminogen activator inhibitor-1 in adipocytes. Coronary Artery Disease 2013; 24: 642–650.
46. BURTON ELIAS SOBEL (1937–2013): His Friends Speak. American Journal of Cardiology 2014; 113: 402–405.
47. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Oyama-Manabe N, Fujii S, Ito Y, Nishimura M, Tamaki N. Elevated right ventricular oxidative metabolism evaluated using C-11 acetate PET in patients with pulmonary hypertension. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (in press)
48. Ito S, Iwaki S, Kondo R, Satoh M, Iwabuchi K, Ohkawa R, Mishima Y, Yatomi Y, Furumoto T, Tsutsui H, Fujii S. TNF- α production in NKT cell hybridoma is regulated by sphingosine-1-phosphate: implications for inflammation in atherosclerosis. Coronary Artery Disease (in press).
49. 田中マキ子監修 「ポジショニング学」中山書店、2013
50. 田中マキ子編著「深化した TIME による褥瘡ケーススタディ」照林社、2013
51. 田中マキ子、柴谷未秋、小村倫生「ずれ力緩和性軟質発泡体と車いすクッションへの適用とその効果」日本褥瘡学会誌 Vol. 15, No. 1, 24–31, 2013
52. Nakanisi k: The Japanese Society of Pressure Ulcers Guideline Revision Committee, JSPU Guidelines for the Prevention and Management (3ed Ed.), 褥瘡会誌、16 (1) : 12–90, 2014
53. 中西健史；糖尿病があり、フットケアが大切と言われました。どんなことに気をつければよいのでしょうか？ P. 114–115. 続 患者さんから浴びせられる皮膚疾患 100 の質問. 2013. 6. メディカルレビュー社
54. 中西健史；糖尿病性皮膚潰瘍での免荷装具の使い方 P. 153–155
糖尿病性皮膚潰瘍の発生因子および治癒遷延因子 P. 165–167
糖尿病性皮膚潰瘍に対する高圧酸素療法、LDL アフェレーシス
新しい創傷治療のすべて 褥瘡・熱傷・皮膚潰瘍（皮膚科臨床アセット 12）2013. 6

中山書店

55. 中西健史；創傷痛に対するアセトアミノフェンの使用について P. 47-52, 創傷と痛み, 2013. 7, 金原出版
56. 中西健史；皮膚科に役立つフットケア 編集企画 p. 1-78, Monthly Book Derma 207, 2013. 8, 全日本病院出版協会
57. 中西健史；糖尿病のスキンケア p. 49-54, Monthly Book Derma 210, 2013. 11, 全日本病院出版協会
58. 中西健史；日常で役立つ糖尿病足病変とフットケアの知識 責任編集 p. 1119-1187, Visual Dermatology, 2013. 11, 秀潤社
59. 中西健史；フットケアの現状, What's new in 皮膚科学 2014-15 P. 150-151 2014. 2, メディカルレビュー社
60. 中西健史；鶏眼・胼胝治療の決め手：スピール膏が奏効しない時の解決法は？, 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法 P. 114-115 2014. 3, メディカルレビュー社
61. 中西健史；局所治療を理解する 基本的な局所治療, ナースのための糖尿病フットケア技術 P. 190-193 2014. 3, メディカルレビュー社

学会発表

平成 23 年度

1. 磯貝善蔵：神経疾患における褥瘡の管理、チーム医療実践プログラム、神経疾患におけるケアの実践とリスクマネージメント：第 52 回日本神経学会学術集会. 2011. 5. 17-20
2. 村澤裕介、米田雅彦、磯貝善蔵：真皮と褥瘡肉芽組織由来パーシカン G 1 ドメインを含むマクロコンプレックス形成：第 43 回日本結合組織学会. 2011. 6. 10-11
3. 磯貝善蔵：高齢者の褥瘡発生の傾向と合理的な予防対策：第 53 回日本老年医学会総会. 2011. 6. 15-17
4. 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：高齢者褥瘡に対する積極的な薬物療法の有用性：第 53 回日本老年医学会総会. 2011. 6. 15-17
5. 根本哲也、久保田怜、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、松浦弘幸：マットレスたわみ量とシーツ接触面の湿度との関係：第 13 回日本褥瘡学会. 2011. 8. 26-27
6. 久保田怜、根本哲也、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、島本聡、松浦弘幸：リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた骨突出部周辺の皮膚ひずみ評価. 第 13 回日本褥瘡学会. 2011. 8. 26-27 8
7. 磯貝善蔵：感染創の見極めと対処法. 第 13 回日本褥瘡学会. 2011. 8. 26-27
8. 藤井聡、野田康弘：褥瘡治療用外用薬の吸水特性の評価に関する研究. (日本褥瘡学会研究助成中間報告) 第 13 回日本褥瘡学会. 2011. 8. 26-27
9. 永井弥生 褥瘡と紛らわしい皮膚疾患第 13 回日本褥瘡学会 2011. 8. 26-27
10. 磯貝善蔵：病院医師の立場から (シンポジウム：褥瘡医療における医師と薬剤師の協

働) .平成 23 年度愛知県地域医療再生調査研究事業、居宅療養管理指導に役立つ褥瘡
実習研修会 (上級編) 2011. 9. 11

11. 古田勝経 : 在宅での褥瘡治療に薬剤師が関わる意義. 介護保険・健康日本21研修会、
2011. 7. 24.
12. 古田勝経 : フィジカルアセスメント褥瘡の局所外用治療の実際. 第21回日本医療薬学
会年会、2011. 10. 2.
13. 古田勝経 : 薬剤師の視点を活かした褥瘡外用療法とフィジカルアセスメントの重要性、
平成23年度全国国公立大学薬剤部職員研修、2011. 10. 18.
14. 野田康弘、藤井聡 : ブレンド軟膏の吸水性の調整機構について. 第13回日本褥瘡学
会学術集会 2011. 8. 26
15. 古田勝経、溝神文博、木ノ下智康、磯貝善蔵、野呂岳志 : 褥瘡の治療期間を短縮する
薬剤師の役割、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2011、
2011. 11. 23. 名古屋
16. 村澤裕介、米田雅彦、磯貝善蔵 : 褥瘡創部と正常真皮におけるパーシカンG1ドメイ
ンの多様なコンプレックス形成とその意味 : 第9回エラスチン研究会. 2011 12. 2-3、
東京
17. 正岡愛、堀江千恵子、近藤公美子、楠雅代、下菌いず美、古田勝経、磯貝善蔵 : 院内
における褥瘡新発生の傾向と今後の取り組みへの課題 : 第8回日本褥瘡学会中部地方会。
2012 2. 12. 名古屋
18. 岡戸京子、古田勝経、磯貝善蔵、前川厚子 : 専門職コンサルテーションと連携によっ
て完治した難治性褥瘡の1例 : 第8回日本褥瘡学会中部地方会 2012 2. 12. 名古屋
19. 高橋佳子、米田雅彦、尾之内博規、古田勝経、三浦久幸、磯貝善蔵 : 地域皮膚科クリ
ニックにおける褥瘡訪問診療の現状と問題点 : 第8回日本褥瘡学会中部地方会。2012
2. 12. 名古屋
20. 下菌いず美、楠雅代、古田勝経、磯貝善蔵 : 背部褥瘡発生患者に対する半側臥位での
頭側拳上 : 第8回日本褥瘡学会中部地方会 2012 2. 12. 名古屋
21. 高橋佳子、米田雅彦、尾之内博規、古田勝経、三浦久幸、磯貝善蔵 : 褥瘡に対する皮
膚科訪問診療の現状からみた褥瘡地域連携システムの必要性 : 第14回日本在宅医学会、
第16回日本在宅ケア学会合同学術集会 2012 3. 17-18. 東京

平成 24 年度

1. Yoshiko Takahashi, Zenzo Isogai, Hiroyuki Kanoh, Hisako Matsumoto, Masahiko
Yoneda: Location-dependent properties of pressure ulcer wounds. 4th Congress of
the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
2. Fumihiro Mizokami, Yusuke Murasawa, Katsunori Furuta, Zenzo Isogai : Iodoform gauze
removes necrotic tissue from pressure ulcer wounds by fibrinolytic activity. 4th
Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan

3. Hisako Matsumoto, Zenzo Isogai, Yoshiko Takahashi, Katsunori Furuta, Masahiko Yoneda: Changes of fibronectin in wound surface of pressure ulcer. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
4. Yusuke Murasawa, Masahiko Yoneda, Zenzo Isogai: Unique versican-HA complex in wound tissue. 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
5. 磯貝善蔵、古田勝経：褥瘡に合併した感染症の診療：第111回日本皮膚科学会総会 2012. 6. 1-3. 京都
6. 村澤裕介、米田雅彦、中村博幸、渡辺研、木全弘治、磯貝善蔵：褥瘡、発生真皮組織におけるパーシカンG1-SHAP-ヒアルロン酸コンプレックス 肉芽組織由来パーシカンG1ドメインを含むマクロコンプレックス形成：第44回日本結合組織学会・第59回マトリックス研究会合同学術集会：2012. 6. 7-8、東京（座長）（学会賞受賞）
7. 磯貝善蔵、徳田治彦、佐竹昭介：糖尿病患者に発症した足潰瘍性病変の多様性：第53回日本老年医学会総会. 2012. 6. 15-17、東京
8. 根本哲也、伊藤安海、久保田怜、大河原裕晶、島本聡、松浦弘幸、古田勝経、磯貝善蔵：ベッドギャジアップ時における皮膚固定具による骨突出部の徐ひずみ性. 第31回数理解科学講演会. p. 75-76, 2012. 8. 25. 東京
9. 堀江千恵子、正岡愛、近藤久美子、楠雅代、下菌いず美、古田勝経、磯貝善蔵：院内における褥瘡発生の傾向と今後の取り組みへの課題: 第14回日本褥瘡学会. 2012. 9. 1-2、横浜
10. 熊谷由起江、南保茂美、鈴木美樹、下菌いず美、楠雅代、古田勝経、磯貝善蔵：在宅へ退院される患者と家族へのパンフレット作成～高齢の介護者に注目して～：第14回日本褥瘡学会. 2012. 9. 1-2、横浜
11. 小田祥子、楠雅代、下菌いず美、古田勝経、磯貝善蔵：褥瘡予防対策についての院内教育の効果と看護師の意識変化～アンケート調査からの考察～：第14回日本褥瘡学会. 2012. 9. 1-2、横浜
12. 古田勝経：褥瘡専門学会としての危機管理—支援物資の提供について—、第14回日本褥瘡学会、2012. 9. 1. 横浜
13. 宮川哲也、野原葉子、山口啓子、青山明弘、溝神文博、野田康弘、水野正子、古田勝経：褥瘡治療薬サミット in 新潟を開催して、第14回日本褥瘡学会、2012. 9. 2. 横浜
14. 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：褥瘡ハイリスクケア加算の妥当性の検証～極度の皮膚の脆弱（黄疸）患者と強度の下痢患者について～：第14回日本褥瘡学会. 2011 9. 1-2、横浜
15. 洪 英在、磯貝善蔵、遠藤英俊、川嶋修司、佐竹昭介、西原恵司、小林正樹、三浦久幸：腹壁皮下輸液により、壊死性筋膜炎に至った一例：第3回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 2012. 9. 1-2、福岡

16. 根本哲也, 久保田怜, 伊藤安海, 島本聡, 松浦弘幸, 古田勝経, 磯貝善蔵: 皮膚の可動性とロボットと接触する部位の軟組織損傷リスクの関係. 日本ロボット学会第30回記念学術講演会. p. 240, 2012. 9. 17-20. 北海道
17. 大島浩子, 根本哲也, 久保田怜, 石川耕介, 松井康素, 原田敦, 磯貝善蔵, 新畑豊, 加納周美: 生活支援ロボット登場の実証試験: 健常者による立ち乗り搭乗型ロボットの試乗と安全性の検討: 第23回日本老年医学会東海地方会 2012. 10. 6 名古屋
18. 根本哲也, 久保田怜, 松浦弘幸, 古田勝経, 磯貝善蔵, 伊藤安海, 島本聡: 骨突出部周辺の皮膚の変形計測: 第23回日本老年医学会東海地方会 2012. 10. 6 名古屋
19. 小林孝史, 輪千浩史, 里史明, 水野晃治, 磯貝善蔵, 早川和人: 創傷における gelatinase の役割—Matrix metalloproteinase (MMP)-9 発現は悪化因子か?: 第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2012. 10. 13-14 大阪
20. 中村博幸, 村澤裕介, 磯貝善蔵: MMP-3の抗炎症、組織再生作用の検討: 第10回エラスチン研究会. 2012. 12. 7-8, 東京
21. 村澤裕介, 栗林忠弘, 中村博幸, 米田雅彦, 磯貝善蔵: 肉芽形成過程におけるパーシカンG1マクロコンプレックスの役割: 第10回エラスチン研究会. 2012. 12. 7-8, 東京
22. 高橋佳子, 溝神文博, 古田勝経, 加納宏行, 米田雅彦, 磯貝善蔵: 褥瘡の発生部位による特徴: 第32回褥瘡研究会. 2013. 2. 19. 名古屋
23. 磯貝善蔵: 高齢者医療の中での褥瘡チーム医療(特別講演): 第9回日本褥瘡学会中部地方会 2013. 3. 10. 岐阜
24. 小田祥子, 楠雅代, 下菌いず美, 古田勝経, 磯貝善蔵: 褥瘡予防対策についての院内教育の効果と看護師の意識変化~アンケートからの考察~: 第9回日本褥瘡学会中部地方会 2012. 3. 10. 岐阜
25. 高橋佳子, 小松万喜子, 磯貝善蔵, 米田雅彦: 創傷治癒におけるヒアルロン酸に対する加圧の影響: 第9回日本褥瘡学会中部地方会 2013. 3. 10. 岐阜
26. 堀江千恵子, 正岡愛, 近藤公美子, 下菌いず美, 古田勝経, 磯貝善蔵: 院内における褥瘡発生の傾向と今後の取り組みへの課題: 第9回日本褥瘡学会中部地方会 2013. 3. 10. 岐阜
27. 溝神文博, 古田勝経, 磯貝善蔵: ハンチントン病の不随意運動が影響する外力をコントロールし著効した右足外側褥瘡: 第9回日本褥瘡学会中部地方会 2013. 3. 10. 岐阜
28. 古田勝経: 褥瘡の病態と薬物療法, WEB ライブセミナー, じほう, 2012. 9. 30
29. 古田勝経: 褥瘡が早く治る3つのポイント, 第22回日本医療薬学会年会, 2012. 10. 2.
30. 根本哲也, 久保田怜, 伊藤安海, 島本聡, 松浦弘幸, 古田勝経, 磯貝善蔵: 皮膚の可動性とロボットと接触する部位の軟組織損傷リスクの関係. 日本ロボット学会第30回記念学術講演会. p. 240, 2012. 9. 17-20. (北海道)
31. 久保田怜, 根本哲也, 伊藤安海, 島本聡, 松浦弘幸, 原田敦: 転倒時に外力を免ずる材料が骨に与える緩衝性の評価. 日本ロボット学会第30回記念学術講演会. p. 240,

2012. 9. 17-20. (北海道)

32. 根本哲也, 伊藤安海, 久保田怜, 大河原裕晶, 島本聡, 松浦弘幸, 古田勝経, 磯貝善蔵 : ベッドギャッジアップ時における皮膚固定具による骨突出部の徐ひずみ性. 第31回数理学講演会. p. 75-76, 2012. 8. 25. (東京)
33. 久保田怜, 根本哲也, 伊藤安海, 大河原裕晶, 島本聡, 松浦弘幸, 原田敦 : コンピュータシミュレーションを用いた高齢者の骨補強による骨折予防方法の検討. 第31回数理学講演会. p. 77-78, 2012. 8. 25. (東京)
34. 大河原裕晶, 根本哲也, 久保田怜, 原田敦, 松浦弘幸 : ジャイロセンサを用いた歩行時の脚部動作の測定. 第31回数理学講演会. p. 79-80, 2012. 8. 25. (東京)
35. 田中マキ子, 大江典子, 三村真季, 梶原隆司「体位が及ぼす筋への負担の検討」第14回日本褥瘡学会学術集会 9月 於 : 横浜市
36. 田中マキ子, 柴谷未秋「ずれ力緩和性軟質発泡体のへたり特性」第14回日本褥瘡学会学術集会 9月 於 : 横浜市
37. Makiko Tanaka, Miaki Shibaya: Suitable composition for wheel chair cushion using shear stress relief foam, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
38. Miaki Shibaya, Makiko Tanaka: The thickness decline property of shear stress relief foam, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
39. Motoko Nakamura, Miwa Murakami, Katuta Toyota, Makiko Tanaka, Noriko Oue, Maki Mimura, Ryuji Kajiwara: Examination of the pressure redistribution method in the operative treatment using low friction gloves, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, 2012. 9. 2-6, Yokohama, Japan
40. Yasuhiro Noda, Satoshi Fujii: NOVEL BLENDED OINTMENTS DEVELOPED FOR PRESSURE ULCERS PROPERLY REGULATE AMOUNT OF EXUDATES IN WOUNDS The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies 2012. 09. 04. Yokohama, Japan
41. Satoshi Fujii, Shiori Ito, Yuichiro Yuda, Erika Matsui, Soichiro Iwaki, Kazuya Iwabuchi EFFECTS OF S1P ON COLLAGEN AND CYTOKINE EXPRESSION IN SKIN FIBROBLAST AND NKT HYBRIDOMAS The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies 2012. 09. 06. Yokohama, Japan. 等

平成 25 年度

1. Tetsuya Nemoto, Yasumi Ito, Zenzo Isogai, Hiroyuki Matsuura, Atsushi Harada, Biophysical examination of the skin and subcutaneous tissues, 3rd International Conference on Material Modeling, , 2013 9. 8-11 Warsaw, Poland.
2. Yusuke Murasawa, Hiroyuki Nakamura, Masahiko Yoneda, Koji Kimata, Zenzo Isogai: Versican G1 fragment-SHAP-HA complex found in wound tissue. 9th Pan Pacific

- Connective Tissue Societies Symposium., 2013. 11. 24-27., Hong Kong. (Poster Award)
3. 村澤裕介、中村博幸、米田雅彦、木全弘治、磯貝善蔵：創傷治癒過程におけるパーシカンG1マクロコンプレックスの役割：第45回日本結合組織学会・第60回マトリックス研究会合同学術集会：2013. 6. 28-29. 和歌山
 4. 岩永聰、与崎マリ子、八木裕輔、前村浩二、北岡隆、谷岡未樹、田村寛、山本洋介、服部友保、磯貝善蔵、萩朋男、吉浦浩二、宇谷厚志：日本人弾性線維仮性黄色腫におけるABCC6遺伝子変異の解析：第45回日本結合組織学会・第60回マトリックス研究会合同学術集会：2013. 6. 28-29. 和歌山
 5. 磯貝善蔵：原疾患・部位・創物性を考慮した体位変換：多職種連携の要(シンポジウム体位変換間隔への革新)：第15回日本褥瘡学会:2013. 7. 19-20. 神戸
 6. 磯貝善蔵：在宅医療支援としての褥瘡チーム医療(ワークショップ 褥瘡管理におけるチーム医療の展開)：第15回日本褥瘡学会:2013. 7. 19-20. 神戸
 7. 高橋佳子、米田雅彦、田中マキ子、古田勝経、磯貝善蔵：ポケットを有する腸骨部褥瘡の臨床的特徴—崖現象(cliff phenomenon)—：第15回日本褥瘡学会:2013. 7. 19-20. 神戸
 8. 村澤裕介、栗林忠弘、中村博幸、米田雅彦、古田勝経、磯貝善蔵：軟膏基剤によって誘導される創傷治癒の制御、その継時的解析：第15回日本褥瘡学会:2013. 7. 19-20. 神戸
 9. 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症についての検討：第15回日本褥瘡学会:2013. 7. 19-20. 神戸
 10. 松井むつみ、山口純世、口ノ町まゆみ、磯貝善蔵、徳田治彦：高度肥満をもつ高齢糖尿病患者のフットケア介入の検討～包括的フットケアの必要性～ 第27回東海糖尿病治療研究会 糖尿病患者教育担当者セミナー 2013. 9. 8. 名古屋
 11. 高橋佳子、古田勝経、米田雅彦、磯貝善蔵：ポケット部位上でのⅡ度褥瘡：第10回日本褥瘡学会中部地方会：2014. 3. 2. 浜松
 12. 磯貝善蔵：皮膚科学から発展させた褥瘡診療：第10回日本褥瘡学会中部地方会：2014. 3. 2. 浜松
 13. 古田勝経：服薬指導シリーズ32「褥瘡」。第51回リカレントセミナー。兵庫。2013. 4. 7.
 14. 古田勝経：薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法。病態と薬理を理解して薬学的ケアを実践する-老年病-。大阪。2013. 5. 19.
 15. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。福岡。2013. 6. 9.
 16. 古田勝経：薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法。病態と薬理を理解して薬学的ケアを実践する-老年病-。東京。2013. 6. 19.
 17. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。広島。2013. 6. 22.

18. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。宮城。2013. 7. 13.
19. 古田勝経：薬剤をこう使えば早く治る～薬の効く創環境～。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 19.
20. 古田勝経：薬剤：褥瘡が早く治る創環境と外用薬の使い方。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 20.
21. 古田勝経：DESIGN-Rを活用した薬物療法。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 20.
22. 古田勝経：・薬剤師が褥瘡に関わる必要性と意義・法的問題・褥瘡の予防と薬物治療（栄養を含む）・壊死組織のない褥瘡治療壊死組織のない褥瘡治療。褥瘡実習初級編研修会。愛知。2. 13. 7. 28.
23. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。北海道。2013. 9. 7.
24. 古田勝経：深い褥瘡の病態と治療について -症例検討を含む-（実習あり）。居宅療養管理指導に役立つ褥瘡実習研修会。愛知。2013. 9. 15.
25. 古田勝経、溝神文博：病例検討-病態評価 DESIGN-Rについて。居宅療養管理指導に役立つ褥瘡実習研修会。愛知。2013. 9. 15.
26. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の薬物療法。第23回日本医療薬学会年会。宮城。2013. 9. 22.
27. 古田勝経：褥瘡の薬物治療。第4回褥瘡薬物治療研修会。千葉。2013. 10. 6.
28. 古田勝経：早くきれいに褥瘡を治す外用薬の使い方とその医療経済効果。在宅褥瘡研究会。愛知。2013. 10. 13.
29. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。愛知。2013. 10. 26.
30. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。東京。2013. 10. 27.
31. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。大阪。2013. 11. 16.
32. Satoshi Fujii. Sphingosine 1-phosphate posttranscriptionally regulates the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in human liver derived cells. The 8th Aso International Meeting. Kumamoto 05172013
33. 野田 康弘、藤井 聡 ブレンド軟膏（ユーパスタとオルセノン軟膏）の吸水性、ヨウ素の放出性および展延性 第15回日本褥瘡学会 神戸 2013. 07. 19
34. 鈴木 匡, 木村 和哲, 明石 恵子, 大原 弘隆, 金 允勝, 藤井 聡 医療系学部連携による「チーム医療に貢献する薬局薬剤師養成」研修 <3年間の成果検証>日本薬学会第134年会 2014.03.30 (熊本)
35. 鬼頭 慧, 隅田 師玄, 今井 敬司, 宮崎 剛, 安田 貴美子, 三木 健義, 伏見 友

- 里, 今井 大輔, 鈴木 匡, 藤井 聡 薬剤師を対象としたフィジカルアセスメント教育プログラムの開発と評価 (第 2 報) 日本薬学会第 134 年会 2014. 03. 30 (熊本)
36. 山中なみ子、田中マキ子「肥満患者に対するスモールチェンジ法による有効性の検討」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 37. 高橋誠、田中マキ子、柴谷未秋「変性シリコーン樹脂を用いた傾斜構造発砲体の力学的特性 (1)」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 38. 柴谷未秋、高橋誠、田中マキ子「変性シリコーン樹脂を用いた傾斜構造発砲体の力学的特性 (2)」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 39. 山中なみ子、田中マキ子「スモールチェンジ法による体位変換の有効性-患者・看護師への効果の検討-」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 40. 篠原美奈、田中マキ子、大江典子、三村真季、梶原隆司「体位変換方法の有効性の検討-第 1 報: 良肢位保持と仰臥位保持との比較-」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 41. 田中マキ子、篠原美奈、大江典子、三村真季、梶原隆司「体位変換方法の有効性の検討-第 2 報: 介入型体位変換方法と自動体位変換機能付きエアマットレスとの比較-」第 15 回日本褥瘡学会 神戸市、2013
 42. 中西健史; 糖尿病足病変における外用剤の使い方のコツ, 第 112 回日本皮膚科学会総会ランチョンセミナー5 2013. 6 (横浜)
 43. 中西健史; 創傷アセスメントのピットフォール, 第 15 回日本褥瘡学会ランチョンセミナー, 2013. 7 (神戸)
 44. 中西健史; 足の皮膚がん, 第 10 回日本フットケア学会鎌倉セミナー 教育講演 5 2013. 10, (鎌倉)
 45. 中西健史; 創傷治療のピットフォール~アセスメントをマスターしよう~, 第 12 回日本フットケア学会ランチョンセミナー 2014. 3 (奈良)
 46. 中西健史; フットケア Up date 2014, 岡山県医師会皮膚科部会 岡山市医師会皮膚科・泌尿器科専門医会, 2014. 3 (岡山)
 47. 中西健史; 皮膚科から発信するフットケア, 第 2 回北近江創傷研究会, 2014. 3 (彦根)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

薬物療法と創面評価の検討に関する研究

分担研究者 古田 勝経 国立長寿医療研究センター病院 高齢者薬物治療研究室長

研究要旨

昨年度の研究から高齢者の皮膚は加齢変化に伴いタルミを伴い、皮膚自体が動きやすく、真皮を越える創では変形が起こり、創内に薬剤が滞留しない薬剤滞留障害を起こす可能性がある。また創内面が擦れ合うことで肉芽形成が円滑に行われにくい創環境が生まれる可能性があることも明らかとなった。これは外力によるずれや摩擦が発生することから、創内へ充填された外用剤の効果が失われることになりかねない。褥瘡で使用される外用剤では軟膏剤が多く、滞留障害によって基剤による湿潤環境調節が保持できなくなり、主剤の薬効を発揮するための必要量が満たされず、滞留障害が発生する。これが湿潤環境に影響すると考えられ、基剤の効果が肉芽形成にどう影響するのかを組織切片を用いて検討した。今回は基剤の特性によって湿潤調節が異なることに注目し、肉芽形成に関係する細胞外マトリックスに対する影響について検討した。

A. 研究目的

薬剤を創内に滞留することにより、適切な湿潤環境調節ができると考え、従来、基剤の特性を活用して創内の滲出液の吸水や保湿、水分の補給をおこなっているが、この基剤の特性が創面の肉芽組織に対してどのような影響を及ぼすかは昨年度検討した。今回は、マウスの実験的創傷モデルを作製して3種類の基剤を選定して使用した。3種類の基剤は、親水性基剤のうち水溶性基剤で吸水性を有するマクロゴール軟膏、同じ親水性基剤のうち水分含有量の多い乳剤性基剤で補水性を有する親水軟膏の2種類、またマクロゴール軟膏と親水軟膏を7：3の配合比によりブレンドした基剤1種類を選定した。3種類は実際に臨床治療に汎用されている軟膏剤の基剤のみとした製剤である。これらの基剤が創の治療過程において細胞外マトリックスにどう影響を及ぼすかを検討した。

B. 研究方法

薬剤を創内に滞留するとともに、適切な湿潤環境調節を目的とした水分コントロールが治療に影響することから、従来臨床使用されている軟膏剤の基剤のみ、あるいは基剤のみの製剤の特性の検討するために以下の2種類の基剤と1種類のブレンド基剤を選定して使用した。2種類の基剤は、親水性基剤のうち水溶性基剤の効果としての吸水性をマクロゴール軟膏で、同じ親水性基剤のうち水分含有量の多い乳剤性基剤の効果として補水性を親水軟膏で選定した。水分コントロールのために親水軟膏とマクロゴール軟膏を3：7にブレ

ンドした基剤 1 種類の細胞外マトリックスに与える影響を調査するために血清由来タンパク質とヒアルロン酸との共有結合複合体 (SHAP-HA) の形成を比較検討した。マウス背部の創傷を形成し、3 種類の基剤で被覆し、時間ごとに組織を採取し病理学的生化学的に解析した。

(倫理面への配慮)

被験者を対象としていない。

C. 研究結果

基剤による影響では創面と基剤界面に対して、それぞれ異なる 3 種類の基剤において異なる現象が観察された。肉芽組織の増生に関わる部分では親水軟膏では基剤界面に SHAP-HA が塊状に形成されることが観察され、病組織においても細胞核が存在する良好な肉芽増殖がみられた。またマクロゴール軟膏では基剤界面に SHAP-HA が形成されなかった。病理組織学的にも線維の多い組織が見られた。一方、親水軟膏とマクロゴール軟膏をブレンドした基剤では基剤界面に帯状の SHAP-HA が形成され、親水軟膏の肉芽形成とは異なる挙動が観察された。

D. 考察と結論

今回の検討結果から、従来から考えられていた基剤の特性を活用した湿潤調整に基剤が影響するだけでなく、基剤の特性が細胞外マトリックスの形成に関与していることが明らかとなった。親水軟膏は適度な水分によって SHAP-HA の形成が円滑に進み、肉芽形成を促すと考えられた。しかし、マクロゴール軟膏では SHAP-HA の形成がないために肉芽形成はうながされず、線維化した組織が形成される結果となり、水分を吸水することにより肉芽増殖に必要な SHAP-HA が形成されず、線維化した上皮化に適した環境が作られることが考えられる。実際、創の上皮化では肉芽形成時の湿潤環境よりも低い水分量にする必要があることがそのことを示していると考えられる。ブレンドした基剤では吸水性がマクロゴール軟膏に比べ強くないために、SHAP-HA は形成されるが、強い肉芽形成は起こらず、より上皮化に適した環境づくりに寄与している可能性が高いことが明らかとなった。従来、基剤は添加物であり、効果にはほとんど影響はないと考えられてきたが、このことから薬効成分が作用するとともに、創面と基剤界面の間で細胞外マトリックスへの影響が起こっていることになる。この結果、基剤による創の水分コントロールは薬剤の効果を高める重要な技術として大きな役割を果たす可能性がでてきた。これらのことから基剤界面や創面を含めた人工的な細胞外マトリックスが形成されるトータルマトリックスと考えられ、さらに肉芽形成における湿潤調節目的に使用されるブレンド軟膏についても検討する必要性が高まった。今後さらに、この点について検討していきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Fumihiko Mizokami, masataka Shibasaki, Yasunori Yoshizue, Takeshi Noro, Tomohiro Mizuno, katsunori furuta : Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. Clinical Interventions in Aging. No. 8, p. 1015-1021, 2013.
2. Tomohiro Mizuno*, Fumihiko Mizokami*, Kazuhiro Fukami, Kazuhiro Ito, Masataka Shibasaki, Tadashi Nagamatsu and Katsunori Furuta : The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Hospital-acquired. Clinical Interventions in Aging. in press 2013.
3. 古田 勝経、下菌いず美 : Part2 TIME に基づくアセスメント・治療・ケアの実践 CASE7 ポケットのある褥瘡[頭側挙上による圧迫・ずれが大きい]. 深化した TIME による褥瘡ケーススタディ. p. 129-146, 2013.
4. 古田 勝経、小出由美子 : 特集/皮膚科に役立つフットケア 内服薬、点滴などに関する注意点. Derma. No. 207, p. 25-32, 2013.
5. 古田勝経、溝神文博、宮川哲也、森川拓、永田治、永田実、福澤悦子、油座マミ、櫻井淳二、庄司理恵、藤井聡 : 医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の経済的側面に関する考察. 日本医療・病院管理学会誌. Vol. 50 No. 3, p. 15-23, 2013.
6. 古田勝経 : 副作用を考える① たくさん飲めば副作用も多くなります 多剤投与の問題をもっと考えましょう. 月刊ケアマネジメント. Vol. 24 No. 10, p. 14-17, 2013.
7. 古田勝経 : 薬剤師による褥瘡治療への介入. 薬局. Vol. 64 No. 12, p. 138-147 (p. 3058-3067). 2013.
8. 古田勝経 : 褥瘡の病態評価と薬物療法における薬剤師参加の意義. 日本緩和医療薬学雑誌. Vol. 6, No. 4, P. 75-82. 2013
9. 古田 勝経 : 早くきれいに 褥瘡を治す「外用剤」の使い方. 照林社. 2013
10. 加賀谷 肇 他 : 緩和医療薬学 日本緩和医療薬学会編集. 南江堂. 2013.
11. 古田勝経 : 3. 薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法. 病態と薬理を理解して薬学的ケアを実践する 老年病. 公益財団法人 日本薬剤師研修センター. p. 37-74, 2013.

2. 学会発表

1. 古田勝経:服薬指導シリーズ 32「褥瘡」. 第51回リカレントセミナー. 兵庫. 2013. 4. 7.
2. 古田勝経 : 薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法. 病態と薬理を理解して薬学的ケアを実践する-老年病-. 大阪. 2013. 5. 19.

3. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。福岡。2013. 6. 9.
4. 古田勝経：薬剤師の視点による褥瘡の病態評価と薬剤を活かす薬物療法。病態と薬理を理解して薬学的ケアを実践する-老年病-。東京。2013. 6. 19.
5. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。広島。2013. 6. 22.
6. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。宮城。2013. 7. 13.
7. 古田勝経：薬剤をこう使えば早く治る～薬の効く創環境～。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 19.
8. 古田勝経：薬剤：褥瘡が早く治る創環境と外用薬の使い方。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 20.
9. 古田勝経：DESIGN-Rを活用した薬物療法。第15回 日本褥瘡学会。兵庫。2013. 7. 20.
10. 古田勝経：・薬剤師が褥瘡に関わる必要性と意義・法的問題・褥瘡の予防と薬物治療（栄養を含む）・壊死組織のない褥瘡治療壊死組織のない褥瘡治療。褥瘡実習初級編研修会。愛知。2. 13. 7. 28.
11. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。北海道。2013. 9. 7.
12. 古田勝経：深い褥瘡の病態と治療について -症例検討を含む-（実習あり）。居宅療養管理指導に役立つ褥瘡実習研修会。愛知。2013. 9. 15.
13. 古田勝経、溝神文博：病例検討-病態評価 DESIGN-Rについて。居宅療養管理指導に役立つ褥瘡実習研修会。愛知。2013. 9. 15.
14. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の薬物療法。第23回日本医療薬学会年会。宮城。2013. 9. 22.
15. 古田勝経：褥瘡の薬物治療。第4回褥瘡薬物治療研修会。千葉。2013. 10. 6.
16. 古田勝経：早くきれいに褥瘡を治す外用薬の使い方とその医療経済効果。在宅褥瘡研修会。愛知。2013. 10. 13.
17. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。愛知。2013. 10. 26.
18. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。東京。2013. 10. 27.
19. 古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の病態評価と薬物療法-協働薬物治療管理を目指して-。病院診療所薬剤師研修会。大阪。2013. 11. 16.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし