

長寿医療委託研究費
総括研究報告書

高齢者における褥瘡・皮膚障害等に対する効果的予防・治療法開発に関する研究

研究代表者 磯貝 善蔵 国立長寿医療センター・先端薬物療法科・医長

研究要旨

急速に進む高齢化社会を背景に在宅医療が推進される現状において褥瘡対策は重要な課題である。我々は褥瘡対策の問題点を臨床現場の視点から以下の二つに集約できると考えてきた。1) 高齢者における皮膚の物理学的性質や様々な体位の制限から生じる創面が受ける外力を軽減できていない。2) 高齢者に相応しい外用治療に関する知見が十分でなく多様な創に対する最適な治療が選択されていない。現場では褥瘡診療に関する患者の個別要因を科学的に解決できずにいる。本研究ではこの問題を解決するため、「創傷物理学」と「創傷薬理学」と呼ぶ二つの新しい学問体系を構築した。創傷物理学では創の物性についての概念を作成した。創の変形、移動、固定の概念を2次元モデルを用いて定義した。さらに臨床における物性のデータを写真や動画によって集め仙骨部褥瘡と踵部褥瘡の物性の違いを明らかにした。またひずみゲージを用いて実際の外力をモニターする系を作成し臨床応用した。2) 創面薬理学という学問体系においては試験管内で基剤の特徴を含めて薬剤を解析する系を確立した。さらに創面からの蛋白質を薬剤と反応させることによって薬剤の作用を解析した。これらの薬物療法の効果は我々が樹立してきた記載潰瘍学と創表面蛋白解析によって評価した。以上いけば褥瘡診療における物理的、化学的、生物学的な知見は我々が提唱する「長寿方式の褥瘡診療」である医薬看の有機的なチーム医療の基盤となる学問体系である。

研究分担者

根本 哲也 (国立長寿医療センター・長寿医療工学研究部・診療関連機器開発研究室・室長)

古田 勝経 (国立長寿医療センター・薬剤部・副薬剤部長)

永井 弥生 (群馬大学大学院医学研究科・皮膚病態学・講師)

米田 雅彦 (愛知県立大学看護学部・栄養代謝学・教授)

輪千 浩史 (星薬科大学・薬学部・准教授)

藤井 聡 (名古屋市立大学大学院薬学研究科・病態解析学分野・教授)

宇谷 厚志 (京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座・准教授)

野田 康弘 (金城学院大学・薬学部・准教授)

A. 研究目的

急速に進む高齢化社会を背景に在宅医療が推進されるにあたって褥瘡への対策は重要な課題である。病院群の機能分化や在院日数短縮に伴って褥瘡患者は急性期病院から減少したように見えるが、療養型病院や介護施設においては依然として頻度が高い。国立長寿医療センターにおいても全入院患者の約5%が褥瘡を有しており、それらの褥瘡自体も経過が長い。この事実は在宅や施設において褥瘡を効率的に予防・治療できていないことを示唆している。最新の文献によると殆どの褥瘡治療の臨床試験において治療の有効性に関する「エビデンス」を示せていない。褥瘡以外の皮膚潰瘍も類似の状況である。我々はこれらの問題点を臨床現場の視点から以下の二つに集約できると考えてきた。1)

高齢者における皮膚の物理学的性質や様々な体位の制限から生じる創面が受ける多様な外力を軽減できていない。2) 外用治療に関する知見が十分でなく多用な創に対して最適な治療が選択されていない。つまり現場では褥瘡予防と治療に関して日夜患者の個別要因に向き合っているものの、問題点を科学的に解決する方法に乏しかった。

上述したように高齢者の褥瘡・皮膚潰瘍は外力による創組織の損傷が避けにくいため治癒しにくい。体型や運動能力、創の性状に差がある高齢者では個別要因に配慮しなくては解決不可能である。例えば仰臥位での膝関節の屈曲の際に仙骨部に力が加わることを実感するように、創への直接の圧迫がない状況でも創は間接的に外力を受ける。さらに治療面でも脆弱な肉芽組織を外力から保護するための現実的な方法や装具と、その基盤になる皮膚の物理学的特性の加齢変化に関する知見である創傷物理学が現場で求められている。

一方で高齢者の褥瘡・皮膚潰瘍の治療に関しては創の病態の多様性を正確に把握すると同時に、治療の基礎となる外用薬の薬理学、薬剤学的知見が必要である。創は上皮組織を欠き肉芽組織は結合組織と血漿のせめぎ合いの場であるとともに、脆弱な肉芽組織に薬剤は直接作用する。我々は外用治療において基剤の重要性を強調してきたが、褥瘡・皮膚潰瘍治療薬の薬理学的情報は主剤の薬効に限られており外用剤全体としての生物物理学的、生化学的知見に乏しい。褥瘡・皮膚潰瘍に関わる臨床医、臨床薬剤師にとっては褥瘡の多様な病態に対応できる臨床的な薬剤情報としての創傷薬理学・創傷薬剤学が必要とされている。

本研究は高齢者皮膚の物理学的特性を考慮した外力の診断とその対策、さらに薬剤の化学的特性を活かした治療の最適化を目的としている。これらの物理的、化学的な介入による創傷治癒への関与は今まで研究してきた褥瘡、皮膚潰瘍の臨床的、生化学的な病態診断を用いて生物学的に評価することが可能である。現場の視点から問題点を見出し、それを科学的に解決する独創性のある研究である。

B. 研究方法

高齢者における褥瘡・皮膚障害の外力診断法と対策法の確立: 研究分担者の根本が物理的な研究をおこなった。また磯貝、古田らと適宜討議しながらここなった。臨床では磯貝、宇谷、永井が高齢者における創の物理学的性質を評価する臨床的指標の素案を作成し、班会議にて討議した。また動画や連続写真を用いて症例データを収集した。創変形をおこす褥瘡の部位や年齢、創周囲の皮膚・皮下組織・骨組織の物性的特徴に留意してデータを収集した。さらに物性変化の原因になる病理学的、生化学的変化を正常と創面において過去の病理組織切片を用いて検討した。一方ひずみゲージを用いたモニタリングを用いて高齢患者での創への外力を評価した。さらに創傷の変形を理解しやすくするために、高齢者の皮膚特性を反映した褥瘡モデル作成に着手した。

一方で根本らが中心になって生体外の寝具の物理的な特性を調べた。治療面では創への外力が除去しにくい高齢者に対してレストンなどを用いて創の変形抑制をおこなった10例余の使用例を集積した。またその効果をひずみゲージと創表面蛋白解析にて物性

的、生化学的に評価した。さらに星薬科大学にて作成されたマウス褥瘡モデルを用いて摩擦との関連を検討し臨床的、組織学的に解析した。

高齢者における褥瘡・皮膚障害の薬物療法の

開発：研究分担者の野田、藤井、古田を中心に薬剤や創傷被覆剤の創への作用機構の解明をおこなった。多様な肉芽組織に直接的に作用する外用薬の吸水効果(水分との相互作用)をフランツのセルを用いて物理化学的に検証した。さらに創表面から得た蛋白質と軟膏基剤との相互作用を試験管内の系で生化学的に解析した。具体的には創表面蛋白質を軟膏と反応させて創傷治癒に重要な役割をきたすマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の活性をザイモグラフィで検討した。さらに創面の薬物治療による変化をI型コラーゲン分子やヒアルロン酸結合分子などの創傷マーカーのウエスタンブロット法などで検討した。またユーパスタ(UP)、カデックス軟膏(CO)、ヨードコート(IC)についてヨウ素の放出性および吸水性を評価また経時的な創所見変化を記載潰瘍学的にも評価した。さらに高齢者の外傷、糖尿病、熱傷、膠原病などによる皮膚潰瘍にも同様の手法を導入し病態評価、治療のモニタリングをおこなった。

(倫理面への配慮)

国立長寿医療センターを始め各研究機関で承認を得。個々の患者へは書類での同意を得た。

C. 研究結果

高齢者における褥瘡・皮膚障害に関する外力評価と対策法の確立(物理学プロジェクト)

ト)：最初に現在まで全く注目されていなかった創の物性所見を定義し、創の移動と変形概念を作成した。また褥瘡・皮膚潰瘍への外力を直接外力(圧力を含む)と間接外力に分類した。これらを基盤に実際の高齢者褥瘡・皮膚潰瘍症例において創の物性所見、創に外力をもたらす基礎疾患、そして創の記載潰瘍学的所見を一連の形でデータを集積した。その結果高齢者の仙骨部のIV度褥瘡では我々が定義した「創の移動と変形」が著明であるが、踵部ではIII度より深い創であっても「創の移動と変形」が認められなかった。さらに仙骨部では同一創でも方向によって創の変形度が著明に異なる傾向が明らかになるとともに、記載潰瘍学やwound blottingにおける創面内での多様性が明らかになった。さらに実際の創周囲への外力に関しては代表的な症例でひずみゲージを用いてより客観的に証明した。その基盤となる組織脆弱性に関しては加齢真皮では弾性線維関連分子の減少が免疫組織学的に認められ物性変化の原因と考えられた。さらに寝具の物性を計測する系を開発して、シーツのかけ方など実際の看護方法に指針を示した。創傷装具の開発に関してはレストンスポンジ装着時の創の変形抑制効果をひずみゲージによる外力測定と創表面蛋白解析にて評価し有用性を示した。またマウス褥瘡モデルでは骨と矢状断方向での病理切片作成をおこない血栓、表皮の肥厚など実際の褥瘡への類似点を多数見出した。さらにこのモデルにおいても創表面蛋白質を解析できる系を確立した。

高齢者における褥瘡・皮膚障害の薬物療法の

開発(化学プロジェクト)：褥瘡治療外用薬の物理化学的性質の解析ではフランツのセルの系を用いて軟膏剤を評価する方法を開

発した。この方法によって種々の外用剤の吸水性を客観的に評価することが可能になった。また後発医薬品における吸水性の違いも見出した。また実際の臨床現場で頻用されているヨウ素を含む外用剤の殺菌効果をより客観的な形で示した。ユーパスタ (UP)、カデックス軟膏 (CO)、ヨードコート (IC) についてヨウ素の放出性および吸水性を評価さらに外用薬と創表面蛋白質との相互作用では壊死組織を除去するヨードホルムガーゼと吸水性外用薬のソルベースを対象に試験管内の評価系を確立した。ソルベースは褥瘡の創面滲出液と反応させるとMMP-9の活性を低下させることが明らかになった。一方、ヨードホルムガーゼはMMP-9活性を変化させなかったが、他のプロテアーゼ活性を選択的に抑制することで創の清浄化に寄与することが示唆された。

D. 考察

褥瘡臨床現場の問題点を二つに集約できると考え研究を進めた。1) 高齢者における皮膚の物理学的性質や様々な体位の制限から生じる創面が受ける多様な外力を軽減できていない。2) 外用治療に関する知見が十分でなく多用な創に対して最適な治療が選択されていない。この問題を解決するために以下の研究プロジェクトを構成した。

高齢者における褥瘡・皮膚障害に関する外力評価と対策法の確立(物理学プロジェクト)

においては概念の確立、平面モデルの作成をおこなった。創の移動、変形、固定の概念を確立した。すると部位によって異なる褥瘡の性質は治療だけでなく、看護や介護にとっても業務を効率化する有益な情報である。この知見をもとに患者に即した効率的な褥瘡対

策がおこなわれることが期待される。

高齢者における褥瘡・皮膚障害の薬物療法の開発(化学プロジェクト)においては薬剤の物理化学的な性質をより客観的な形で示すためのいくつかの方法を開発した。研究分担者の古田によって提唱されていた基剤を重視した外用療法がより現場の医療者に理解できるようになることが考えられる。また一部のラップを用いた治療の功罪も明らかにすることが可能である。これらの創傷薬理学は褥瘡や皮膚潰瘍の診療に参画する薬剤師に必須の知識である。

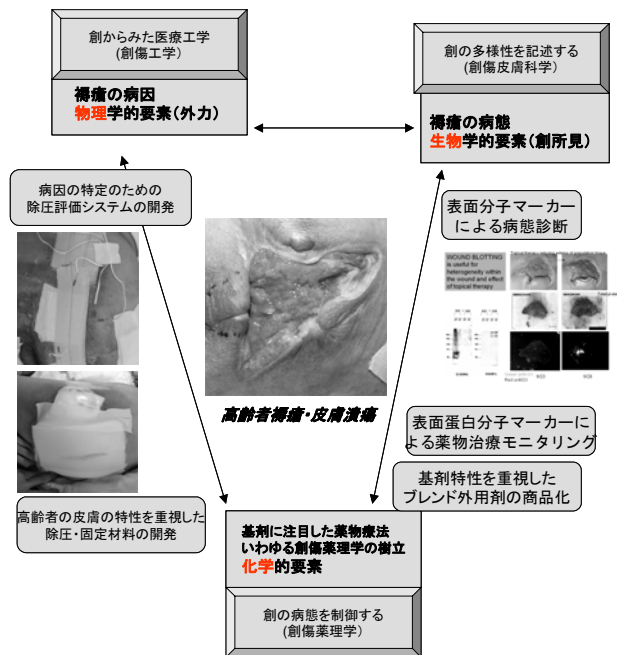
E. 結論

高齢者の褥瘡・皮膚障害の個別性に留意した病因診断と治療に関して多面的なアプローチで研究をおこなった。創傷物理学では生体(創面)からみた外力という新規の概念を構築し現場の諸問題を解決する方法を開発した。さらにひずみゲージや物性学的モデルを用いて理解しやすい形にした。創傷薬理学では外用薬剤の基剤に注目した物理化学的な解析をおこなうとともに、創表面蛋白解析を用いて外用剤の作用機構を検証する系を作成した。これらは以下の図に示すように相互に密接に関連している。そしてこの研究によって現場の褥瘡診療での要点が明確になり患者、医療者、介護者に役立つ診療体系の構築を目指すことができる。さらに有機的なチーム医療を特徴とする「長寿方式の褥瘡診療」の基盤になる学問体系が確立することになる。

F. 健康危険情報

なし

褥瘡・皮膚潰瘍の病因である外力(物理学)と創の病態(生物学)を明らかにし、高齢者にふさわしい外用治療(薬剤学)を提供する。



G. 研究発表

1. 論文発表

- 永井弥生、磯貝善蔵、古田勝経、石川治：褥瘡に対する記載潰瘍学の確立とその有用性：日本褥瘡学会誌 11(2), 105-111, 2009
- 磯貝善蔵：高齢者の特徴と高齢期に多い疾病および障害：皮膚科。5訂介護支援専門員基本テキスト。長寿社会開発センター 第3巻 p43-45 2009
- 磯貝善蔵：褥瘡対策チームの薬剤師—医師の観点から 月刊薬事 51, 187-190, 2009
- 磯貝善蔵：褥瘡：日本医師会雑誌特別号(高齢者診療マニュアル) 138, 266-267, 2009
- Mizuno K, Wachi H., Isogai Z, Yoneda M., Fujii S, Watanabe K, Seyama Y. Availability of Latent TGF- β binding protein-1 (LTBP-1) in Wound Healing. J.

Health Sci., 2009; 55; 468-472

- 磯貝善蔵：外用薬：看護技術 56(1), 81-86, 2010
- 磯貝善蔵：多彩な褥瘡病変と褥瘡と間違しやすい皮膚病変：薬局 61(3), 353-357, 2010

2. 学会発表

- Chika Orii, Yusuke Murasawa, Naoko Matsumoto, Masahiko Yoneda, Zenzo Isogai: Monitoring of Pressure Ulcer Detecting ECM Fragments From Wound Surface. 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium., 2009.6.4-7., Yokosuka, Japan
- Yusuke Murasawa, Orii Chika, Ken Watanabe, Zenzo Isogai: G1 domain of versican in transitional granulation tissue in pressure ulcer. 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium., 2009.6.4-7., Yokosuka, Japan
- 磯貝善蔵：褥瘡の多様な病態を解析する創傷皮膚科学の樹立：第49回日本老年医学会、2009, 6.18-20, 横浜
- 遠藤英俊、三浦久幸、徳田治彦、細井孝之、佐竹昭介、洪英在、磯貝善蔵：CGA36(長寿医療センター版)の有用性の検討：第49回日本老年医学会、2009, 6.18-20, 横浜
- 磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：創の変形を考慮しひずみゲージを用いて手術後の管理をして診療した褥瘡の1例：第11回日本褥瘡学会。2009.9.4-5、大阪
- 折居千賀、村澤裕介、松本尚子、米田雅彦、磯貝善蔵：褥瘡創面細胞外マトリッ

- クスを用いた病態解析：第11回日本褥瘡学会．2009.9.4-5、大阪
- ・ 村澤裕介、折居千賀、渡辺研、磯貝善蔵：褥瘡病態把握の為の「創面蛋白の電気魚拓」技術とその有用性：第11回日本褥瘡学会．2009.9.4-5、大阪
 - ・ 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、折居千賀、村澤裕介、大島弓子、米田雅彦：褥瘡の創表面に存在するファイブロネクチン分子の検出と病態との関連：第11回日本褥瘡学会．2009.9.4-5、大阪
 - ・ 磯貝善蔵、古田勝経、溝神文博、野竹恵美子、佐竹昭介、遠藤英俊：国立長寿医療センターにおける褥瘡チーム医療：第249回日本皮膚科学会東海地方会．2009.9.13、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵、村澤裕介、折居千賀、古田勝経、加納宏行、米田雅彦：褥瘡の多様性を解析する創表面マトリックス分子マーカーの開発と意義：第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会．2009.10.10-11、京都
 - ・ 磯貝善蔵：床ずれ（褥瘡）の基礎知識と医療 在宅医療メイツ講習会 2009, 10. 2, 大府
 - ・ 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：国立長寿医療センター方式による褥瘡チーム医療：第20回日本老年医学会東海地方会．2009.10.17、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵、森將晏、押本由美、古田勝経：褥瘡における記載潰瘍学的所見と病理学的所見との対応：第250回日本皮膚科学会東海地方会．2009.12.13、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵：褥瘡の疾患としての特徴と診療 2010年日本褥瘡学会公認第1回中部地方会教育セミナー：2010.2.20、大府
 - ・ 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：ヨウ素製剤とトレチノイントコフェリル軟膏のブレンド薬剤による肉芽形成作用の検討：第5回日本褥瘡学会中部地方会．2010.2.21、大府
 - ・ 楠雅代、野竹恵美子、押本由美、磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：体圧分散寝具の効果的なシーツのかけ方の検討：第5回日本褥瘡学会中部地方会．2010.2.21、大府
 - ・ 松本尚子、高橋佳子、磯貝善蔵、古田勝経、米田雅彦：褥瘡創面における血清ヒアルロン酸結合タンパク質SHAPの存在について：第5回日本褥瘡学会中部地方会．2010.2.21、大府
 - ・ 押本由美、西井匠、小井手一晴、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、根本哲也、松浦弘幸：リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた褥瘡周辺部のひずみ分布：第5回日本褥瘡学会中部地方会．2010.2.21、大府
 - ・ 根本哲也、押本由美、西井匠、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、松浦弘幸：被接触物の影響による皮膚変形エネルギーの評価：第5回日本褥瘡学会中部地方会．2010.2.21、大府
 - ・ 磯貝善蔵：“じょくそう”ってなに？ 市民公開講座、2010.2.21、大府
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- 研究協力者
村澤 裕介（国立長寿医療センター）
桑原 宏子（大阪医科大学）
松本 尚子（中部大学）
加納 宏行（土岐総合病院、岐阜大学）
押本 由美（国立長寿医療センター）