

高齢者の基礎疾患・環境・組織老化に依存する皮膚創傷の診療基盤構築 (22-14)

主任研究者 磯貝 善蔵 国立長寿医療研究センター 皮膚科部 (部長)

研究要旨

皮膚・軟部組織は人体最外層に存在する巨大な臓器である。日常臨床において皮膚の様々な創傷は頻度が高く、疼痛、ボディーイメージの変化、創部からの蛋白質の漏出、軟部組織感染症や敗血症の合併などの様々な症候・病態を呈する。よって、患者の自立を阻害するとともに様々な苦痛をもたらす。高齢者を取り巻く環境の変化に伴い、皮膚には介護・転倒時や機器などの接触の際に様々な力学的負荷が加わるが、その要因には基礎疾患や患者背景さらには組織の老化が複雑に絡み合っている。実地臨床においては高齢者の個別性に応じた治療やケアが重要と感じる医療者は多いが、創傷の病態を読み取る手法や、創と患者全体と関連付ける基盤となる考え方・概念が未整備である。それらの理解には高齢者特有の疾患や状態、そして組織物性を十分理解した予防・治療策が必要になる。本研究では1) 高齢者に多い疾患・状態と最外層臓器である皮膚との関連の明確化。2) 外力と加齢皮膚との相互作用の解明をおこない、多様な状況に応用の効く診療体系の構築が必要と考えてきた。

初年度となる令和4年度は1) は薬剤・認知症・パーキンソン病に関連した物理的皮膚障害の調査をおこなった。特にパーキンソン病に伴った褥瘡のケースを調査し、原疾患と薬物療法の関連に注目して整理した。分類をおこない概念化をおこなった。さらに今までの薬剤との関連を整理して、「薬剤関連性褥瘡」の概念化と診断基準作成をおこなった。

2) 外力と加齢皮膚との相互作用に関しては物性モデル作成のための皮膚の物理的特性を評価するために、実地医療者に対する体感調査のための評価系を確立した。これで得られた値を以前の研究で得られた機器や触診による値と統合して評価し、高齢者皮膚物性を疑似した褥瘡モデルの作成をおこなう予定である。これによって、多様な体位管理やポケット切開などの原理が説明可能なモデル作成をおこなうことを目的とする。

また、高齢者の四肢に軽微な外力でおこるスキントアの研究では臨床的に三角形の近似した形態をとることが以前の我々の研究で得られていた。そこで、発生機序を解明するために数理的モデルを作成した。この数理モデルによると、スキントアは作用点が移動し、弾性体としての性質があり、かつ剛性が低い皮膚という状況が揃った皮膚に発症しやすいことが示唆された。このモデルの妥当性を、臨床で観察された発症部位や頻度などと比較して、予防の原則を示すことができる。

主任研究者 磯貝善蔵 国立長寿医療研究センター 皮膚科部（部長）
分担研究者 溝神文博 国立長寿医療研究センター 薬剤部（薬剤師）
小井手一晴 国立長寿医療研究センター 健康長寿支援ロボットセンタ
ー・生活支援ロボット・人工知能開発研究室

A. 研究目的

皮膚・軟部組織は人体最外層に存在する巨大な臓器である。日常臨床において皮膚の様々な創傷は頻度が高く、疼痛、ボディイメージの変化、創部からの蛋白質の漏出、軟部組織感染症や敗血症の合併など様々な症候・病態を呈す。よって、患者の自立を阻害するとともに甚大な苦痛をもたらす。高齢者を取り巻く環境の変化に伴い、皮膚には介護・転倒時や機器などの接触の際に様々な力学的負荷が加わるが、その要因には基礎疾患や患者背景さらには組織の老化が複雑に絡み合っていることも確かである。実地臨床では高齢者の個別性に応じた治療やケアが重要と感じる医療者は多いが、創傷の病態を読み取る臨床的手法や、創と患者全体と関連付ける基盤となる考え方・概念が未整備である。それらの理解には高齢者特有の疾患や状態、そして組織物性を十分理解した予防・治療策が必要になる。本研究では1) 高齢者に多い疾患・状態と最外層臓器である皮膚との関連の明確化。2) 外力と加齢皮膚との相互作用の解明をおこない、多様な状況に応用の効く診療体系の構築を目標としている。

初年度となる令和4年度は

1) は薬剤投与・認知症・パーキンソン病に関連した物理的皮膚障害である褥瘡の調査をおこなった。特にパーキンソン病に伴った褥瘡のケースを調査し、原疾患と薬物療法の関連に注目して整理した。分類をおこなうとともに、概念化をおこなった。さらに服薬アドヒアランスの低下に起因する褥瘡発生の症例を報告し、今までの薬剤との関連を整理して、「薬剤関連性褥瘡」の概念化と診断基準を作成した。これは服薬アドヒアランスの低下に起因する褥瘡発生であり、これらを合わせた薬剤関連褥瘡のコンセプトの樹立を目指し実態調査の計画を、研究計画を立案した。

2) 外力と加齢皮膚との相互作用に関しては物性モデル作成のための皮膚の物理的特性を評価するために、実地医療者に対する体感調査のための評価系を確立した。これで得られた値を以前の研究で得られた機器や触診による値と統合して評価し、高齢者皮膚物性を疑似した褥瘡モデルの作成をおこなった。これによって、多様な体位管理やポケット切開などの原理が説明可能なモデル作成をおこなうことを目的とする。

また、高齢者の四肢に軽微な外力でおこるスキントアの研究では臨床的に三角形の近似した形態をとることが以前の我々の研究で得られていた。そこで、発生機序を解明するために数理的モデルを作成した。この数理モデルによると、スキントアは作用点が移動し、弾性体としての性質があり、かつ剛性が低い皮膚という状況が揃った皮膚に発症しやすいことが示唆された。このモデルの妥当性を、臨床で観察された発症部位や頻度などと

比較して、予防の原則を示すことを目的としている。

B. 研究方法

(1) 全体計画

1) 高齢者に多い疾患・状態と最外層臓器である皮膚との関連の明確化をおこなう（溝神、磯貝）。薬剤・認知症・パーキンソン病関連などと創傷との関連性並びに因果関係をわかりやすく説明するような分類と調査をする。

2) 外力と皮膚との相互作用との関連（小井手、磯貝）

外力によっておこる皮膚障害に関連して、高齢者の組織老化を反映させたモデル作成を中心におこなう。

(2) 年度別計画

令和4年度：パーキンソン病、認知症に関連する創傷の部位、形態、深さ、発症背景などを後ろ向きに調査する。得られた結果を様々な観点から概念化していく。また、薬剤誘発性褥瘡については、公開されている薬剤添付文書等から有害事象としての褥瘡を抽出する。それによって注意すべき薬剤をリスト化する。溝神が主に担当する。

皮膚加齢変化については段階的に硬さを作成した物性モデルを作成し、普段高齢者の創傷の診療に関わっている医師・看護師が評価をおこない、医療者の経験に基づいた物性を間接的に調べる系を作成する。

令和5年度：高齢者の疾患と創傷の関連においては、パーキンソン病、認知症に関連する皮膚創傷の概念化と統計学的な解析をおこなう。薬剤誘発性褥瘡については薬剤師・医師に周知をおこなう。

上記で調査した値を基にした褥瘡のcomputer assisted design(CAD)を用いたモデルを作成する。そのCADモデルにFEM（有限要素法）で外力をかけて部分的な応力を解析することにより臨床で観察される外力と内部損傷の関連をシュミレーションする。このことにより、深い褥瘡を有する患者のケアを体系化することが可能となる。

(倫理面への配慮)

画像解析の研究、薬剤関連性褥瘡研究に関しては国立長寿医療研究センター倫理委員会にて承認を得ておこなった。そのほかの研究はヒトを対象とせず、研究倫理の対象外である。

C. 研究結果

令和4年度：

1) **高齢者に多い疾患・状態と最外層臓器である皮膚との関連**：今年度は高齢者に多いパーキンソン病に関して後ろ向きに調査した。診療録から18名のパーキンソン病患者の褥瘡に関して発症部位の情報を複数の研究者にて解析した。パーキンソン病患者の褥瘡において原疾患との関連性を基に分類した（表1）。その結果、抽出した情報から18例中

10 例がパーキンソン病との関連があると判断された。そのうち 8 例はパーキンソン病の特徴である不完全な自己での体位変換により【可動性があるのに褥瘡ができた】可能性を考えた。その他 2 例はパーキンソン病患者における薬剤関連性褥瘡という新たなカテゴリーに属するとした。服薬アドヒアランス低下による褥瘡発生症例を検討した。

表 1

	Complete akinesia (完全な無動)	Incomplete akinesia (不完全な無動)
PD specific (パーキンソン病特異的)	Bedridden by terminal-stage of PD (進行したパーキンソン病による寝たきり)	Temporal akinesia (疾患の時間変動による外力)
		Inadequate mobility (不完全な可動性による外力)
PD non-specific (非特異的)	Bedridden by other diseases (パーキンソン病以外の疾患による寝たきり)	

パーキンソン病患者の可動性を向上させる作用を持つ levodopa は必要性の高い薬剤であるため、服用アドヒアランスの維持は重要である。在宅で levodopa が処方通りに服薬できなかったことが誘因となって発症した仙骨部褥瘡の 2 症例を見出した。86 歳女性。在宅で一人暮らしパーキンソン病患者の仙骨部褥瘡。処方されている levodopa の内服ができなくなった

た関連で無動となり仙骨部に Stage IV 褥瘡を発症した。77 歳男性。もともと歩行可能であ

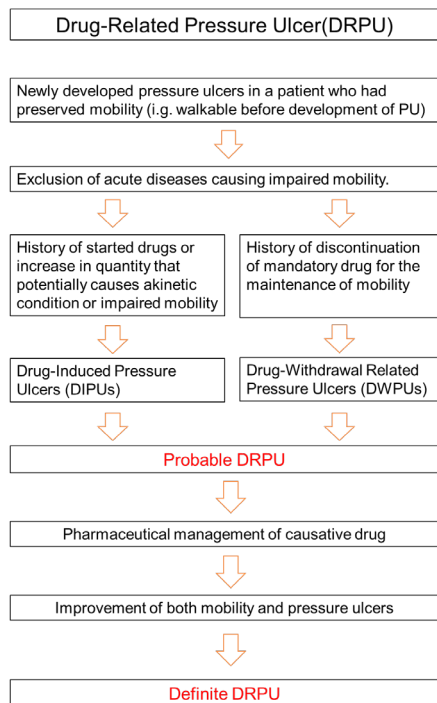


図 1 薬剤関連性褥瘡の暫定診断基準

り、認知障害があった。パーキンソン病の運動機能障害を有するレビー小体型認知症と診断された。levodopa を処方されたが、内服しておらず仙骨部に Stage IV の褥瘡を発症し、感染を伴った。いずれの例も levodopa 内服を再開することで歩行できるようになった。また、除圧も円滑にできたため、治療も順調であった。2 例とも服薬アドヒアランス不良が誘因と考えた。また、我々が以前報告した薬剤誘発性褥瘡との異同も含めて考察するとパーキンソン病患者の可動性に大きく寄与する薬剤の服薬アドヒアランスの維持は褥瘡発症予防と治療に重要であることが示唆された。これらの薬物離脱による褥瘡と以前から報告してきた薬剤誘発性褥瘡を統合して「薬剤関連性褥瘡」として概念化した。さらに暫定的な診断基準を作成した。この概念と診断基準案は国際雑誌に発表した (Mizokami and Isogai 2022)。薬剤誘発性褥瘡という褥瘡の概念は薬物投与に起因した外力によって発症した褥瘡を指す。薬剤離脱関連褥瘡という褥瘡の概念は、レボ

ドパ製剤などの薬剤を服薬できない（服薬アドヒアランスの低下）により、可動性が低下し褥瘡発生に至る症例をさす。そこで、薬剤誘発性褥瘡（DIPU）と薬剤離脱関連褥瘡（DWPU）の状態を統合した、「薬物関連褥瘡」（drug-related pressure ulcer DRPU）の新しい包括的な概念を提唱した。原因となる薬剤は、皮膚・軟部組織に直接作用を及ぼさないと考えられているため、褥瘡は一般的に薬物有害事象として認識されることが少ない。しかし、高齢者に多い固有の疾患や薬物とあいまって薬剤関連褥瘡は潜在的な発生件数は多いと考えられる。DRPU の概念は、薬剤師の新たな褥瘡予防における重要な役割を示すと考え、対応することが求められる。図1は、思案した薬剤関連褥瘡の鑑別フロチャートである。実態調査をもとに本フロチャート案を完成させる予定である。

2) 外力と加齢皮膚との相互作用の解明：

臨床に即した加齢皮膚・創傷のモデル作成には、褥瘡・スキンテアの好発部位における高齢者皮膚の物性データが必要である。我々は以前、高齢者の皮膚物性を部位別に測定し、一部を報告した。しかし、褥瘡等の創傷部位では測定が困難であることに加えて、機器による測定に限界があると考えられた。そこで、



1: 最も硬い~6: 最も柔らかい

図2 様々な硬さを模倣したモデル

実際に経験豊富な医療者による体感調査をおこなうアイデアを得た。そこで、材料メーカーに依頼して段階的に異なる硬さを作成した物性モデルを作成した（図2）。それを用いて普段高齢者の創傷の診療に関わっている医師・看護師に依頼して触った感触をモデルと比較して評価をおこなった。実例では高齢者の創傷に従事している医療者に「80歳女性の仙骨部の触った感触はモデルのどれに近いですか？」と質問し、皮膚物性を図のモデルと比較することで、高齢者皮膚物性を間接的に調べる系を作成した。現在まで6名のデータを得ている。

次に皮膚表面が軽微な外力によって損傷する弁状創（いわゆるスキンテア、図3）について、発症機序を明らかにしようとした。以前の我々の研究から1) 高齢者の前腕に多い 2) 発症方向がほぼ決まっている 3) 創傷の形態が三角形に近似できるという特徴を見出した。そこで、外力と皮膚物性との関係性に注目した。しかし、実際の患者さんの皮膚に創傷を発症させることは現実的にも倫理的にも困難である。加えて実際の発症機序は医療者に観察されることは稀であり、主任研究者も現場を観察した経験はない。そこで、創



図3

形状や部位を手掛かりとし、皮膚表面の変形と二次元格子状モデルで表現した数理、および単純要素モデルを構築した。数理モデルは皮膚を二次元の有限な平面とみなし変形は粘弾性挙動とし、皮膚表面のみの挙動解析であることから皮下組織の構造変化は無視した。皮膚には変形の限界があり限界以上の過剰な引張荷重などの外力下において断裂（破壊）すると仮定し、この断裂が連続的に進行するとスキんテアに進展するものと考えた。このモデルはスキんテアでみられる三角形に近似した創形状を説明できる。また単純要素を用いたモデル実験では、有限な一方向に変形する弾性体を格子状にとり任意の格子点にかかる外力によって粘弾性要素の変形限界を定義し数理モデルと比較検証をおこなった。

二次元格子状モデルによる数理モデル

格子状最小単位である 2×2 の格子模型について方向依存性のない均質な弾性を持つ理想的なモデルとしたときの構造およびベクトルを図4に示した。

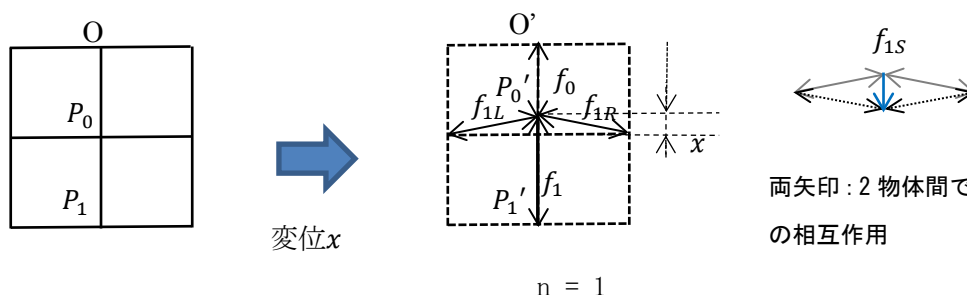


図4 二次元格子状モデル

図4のように平面上に座標を取り格子一つの自然長を a とすると、縦中央下向きに座標をとった。ここで力を加えない状態を $0(0), P_0(a), P_1(2a), P_2(3a), \dots$ 、一定の力を加え皮膚の伸び縮み後の位置をそれぞれ $0', P_0', P_1', P_2', \dots$ と仮定した。この場合固定点になるのは $0=0'$ と $P_n=P_n'$ の両端と左右の格子点となる。外力を加えると P_0 は変位し P_{n-1} までの n 個の格子点が力のつり合いにより適切な位置まで変位することになる。

・ $n = 1$ の場合。変位を x とした場合、縮む力は kx 、伸びる力は kx 、横からの力は左右

方向の力が相殺するため、残りを合わせて、 $2k(\sqrt{a^2+x^2} - a) \frac{x}{\sqrt{a^2+x^2}} = 2kx(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}})$ となり、すべての力の合力は、

$$f_0 + f_1 + f_{1R} + f_{1L} = 2kx + 2kx \left(1 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}}\right) = 2kx \left(2 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}}\right)$$

と計算できる。座標は

ばね定数

↓

$$f_0 + f_1 + f_{1R} + f_{1L} = 2kx \left(2 - \frac{a}{\sqrt{a^2+x^2}}\right)$$

↑

変位

皮膚に加わる力

f

$0'(0)=0(0)$ 、 $P_0'(a-x)$ 、 $P_1'(2a)=P_1(2a)$ 、となり OP_0' と $P_0'P_1'$ に弾性力が自然長 (a) からの変位 (x) に比して働くことがわかる。

この数式を臨床的な観点から再検討すると弾性係数 k と変異 x が力 f を規定することになる。つまり数式の右側が f を規定し、 f の総和が組織の応力 (剛性) を上回るとスキンテアが発生するとモデル化できる。つまり、このような三角形のスキンテアが発症するためには 1) x に相当する皮膚の移動性 (変位)、 2) k に相当する皮膚の弾性 (ばね定数)、 3) f に相当する裂け目ができる程度の適度に脆弱な物性 (皮膚老化?) が必要条件と考察できる。左に簡略化した式を示す。このモデルは臨床的に観察される 1) 前腕に多いこと、 2) 四肢長軸方向に多いこと、 3) 加齢皮膚に多いという事実を説明可能である。

D. 考察と結論

本研究では高齢者を取りまくパーキンソン病や薬剤の最外層臓器への力学的な侵襲に注目して、症例検討から概念化をおこなった。また、一部を報告し、それに基づいて薬剤関連性褥瘡の概念を樹立した。さらに薬剤師を対象に薬剤関連性褥瘡の研究プロトコールを作成した。

いっぽう、高齢者の組織物性からのアプローチでは経験の多い医療従事者に対する感応検査をおこない、妥当性のあるモデルを作成した。さらにスキンテアに関しては数式モデルを作成した。

これらの研究は実践において高齢者の様々な皮膚障害を診療する医療従事者にとって根本的な原則をわかりやすく提示するものである。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

論文発表 (主任研究者)

1. Kato, M., Mizokami, F., Takeda, A., Matsumoto, H., & Isogai, Z. (2022). Pressure ulcer induced by discontinuation of levodopa: Case report of an older patient with Parkinson's disease. *Journal of Tissue Viability*.
2. 磯貝善蔵：介護者への問診で睡眠障害が明らかになった認知症高齢者の結節性痒疹：Visual Dermatology, 21(3), 2022
3. 磯貝善蔵：皮膚潰瘍外用薬：3皮膚科の主な治療法：今日の皮膚疾患治療指針 医学書院 p230-232, 2022
4. 磯貝善蔵：創傷・再生医療：皮膚疾患診療実践ガイド 文光堂 p298-300, 2022
5. 磯貝善蔵：褥瘡：皮膚疾患診療実践ガイド 文光堂 p451-454, 2022
6. 磯貝善蔵：放置してはいけない皮膚疾患：(リハビリテーション現場で知っておきたい高齢者の皮膚トラブル対応の知識)：Monthly Book Rehabilitation, 271(2), 9-

13, 2022

7. 磯貝善蔵：高齢者の皮膚を考慮した褥瘡予防と対策：日本褥瘡学会雑誌：24(2), 116-122, 2022
8. 磯貝善蔵：褥瘡治療薬選択のポイントは：Visual Dermatology, 21(8), 786-787, 2022
9. Mizokami F, Isogai Z. Drug-related pressure ulcers: a new concept and assessment procedure for clinical pharmacists. Eur J Hosp Pharm in press
論文発表（分担研究者）
 1. Kato, M., Mizokami, F., Takeda, A., Matsumoto, H., & Isogai, Z. (2022). Pressure ulcer induced by discontinuation of levodopa: Case report of an older patient with Parkinson's disease. Journal of Tissue Viability.
 2. Mizokami F, Isogai Z. Drug-related pressure ulcers: a new concept and assessment procedure for clinical pharmacists. Eur J Hosp Pharm in press
 3. 溝神 文博；【皮膚科医・薬剤師の素朴な疑問 Q&A】(Part3.)Q&A 疾患でお互い注意する点を学ぼう!(解説 17) 薬剤師への質問 他科からも抗ヒスタミン薬が処方されていることがわかったらどう対処しますか?(Q&A) Visual Dermatology, 21(8) 810-811, 2022

学会発表（主任研究者）

1. 磯貝善蔵；褥瘡の鑑別疾患と合併する感染症に対する対処法について（教育講演）：第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜
2. 磯貝善蔵；褥瘡のアセスメント（教育講演）：第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜
3. 磯貝善蔵；皮膚科医が教える褥瘡診療（教育講演）：第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜
4. 磯貝善蔵；褥瘡患者の診察～局所と全体の考え方～（教育講演）：第17回日本褥瘡学会中部地方会学術集会. 2022. 6. 12. 名古屋
5. 磯貝善蔵；皮膚科医力を活かした皮膚潰瘍診療：第79回群馬実地皮膚科医会・第11回日本臨床皮膚科医会群馬県支部総会：2022. 5. 22. (Web) 前橋
6. 磯貝善蔵、根本哲也、小井手一晴；高齢者の四肢に好発する皮膚外傷（スキンテア）の発症機序：エラスチン・関連分子研究会第6回学術集会. 2022. 11. 22-23. 大阪
7. 磯貝善蔵、野村昌代；右下腿、左5趾切断後の左足糖尿病性足潰瘍・蜂窩織炎の1例：第3回日本フットケア・足病医学会学術集会. 2023. 2. 11-12. 奈良

学会発表（分担研究者）

1. 溝神文博；薬剤誘発性褥瘡と褥瘡発生を考える。第4回皮膚褥瘡外用薬学会 学術

集会. 2022. 6. 12. WEB

2. 溝神文博；(シンポジウム) 褥瘡治療に関わる薬剤師の責務を令和4年度診療報酬改定から考える. 第4回皮膚褥瘡外用薬学会 学術集会. 2022. 6. 12. WEB
3. 溝神文博；褥瘡発生と薬剤について. 第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜
4. 溝神文博；(シンポジウム) リハビリテーション職種連携の課題と展望 褥瘡発生と薬剤について. 第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜
5. 溝神 文博、加藤雅斗、磯貝善蔵；Levodopa の服薬アドヒアランス不良が誘因となった歩行可能な仙骨部褥瘡の2症例. 第24回日本褥瘡学会学術集会. 2022. 8. 27-28. 横浜

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