

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に関する研究
(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・軟部組織は最外層に存在する巨大な臓器であり、日常臨床で高齢者皮膚疾患は頻度が高い。とりわけ皮膚創傷は疼痛、ボディイメージの変化、創部からの蛋白漏出、軟部組織感染症や敗血症の合併などの様々な症候・病態を呈するため、患者の自立を阻害すると同時に苦痛をもたらしている。皮膚には介護・転倒時や機器などの接触によって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。実地臨床で高齢者の個別性に応じた治療やケアが重要と感じている医療者は多いが、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。一つの理由として研究における「現場の観察」がなされていないことが挙げられる。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解明。2) 外力と加齢皮膚との相互作用の解明をおこなう。薬剤・認知症・パーキンソン病関連の皮膚障害の調査とその分類、概念化とともに高齢者皮膚を疑似した褥瘡、外傷のモデルの作成をおこなった。

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においては、薬剤関連性褥瘡という概念を提唱した。これは薬剤誘発性褥瘡と薬剤離脱性褥瘡の概念を統合したものである。薬剤離脱性褥瘡は、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、軟部組織に直接障害を及ぼさないため、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が、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。本年度は多施設での後向き研究を開始し、1,113症例を収集した。その結果、DRPUでは服薬薬剤数、服用回数ともに多い傾向があり、さらに精神、神経用薬剤の服用が多い傾向が認められた。また、パーキンソン病に関連した褥瘡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。

2) 外力と加齢皮膚との相互作用に関して物性モデル作成のための皮膚の物理的特性で

は、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。ここ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を作成した。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が証明できた。

褥瘡の形態によって内部の応力状態がどのように変化するかを坂井らはシュミレーションモデルウレタンで作成したモデルを作成して検討した。外力を加えたウレタンモデルを用いた実験および有限要素解析を行っており、起き上がり時に患部に係る力学的条件の再現を行っている。その結果、オーバーハング部の有無によって皮膚組織同士の接触の有無や、圧縮応力の分布範囲に差異が見られた。また、通常おこなわれているポケット切開という外科的治療によって皮膚組織同士の接触が無くなり、圧縮応力やせん断応力の発生が防がれることが示唆された。

また、高齢者の四肢に軽微な外力でおこるスキンテア（皮膚挫創）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スキンテアの数理的モデルを作成した。この数理モデルによると、スキンテアは作用点が移動し、皮膚が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時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、予防の要点を分かりやすく示すことができ、いわゆる臨床研究なしに患者さんに還元できる。

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）

坂井 建宣 埼玉大学 大学院理工学研究科（教授）

A. 研究目的

皮膚・軟部組織は最外層に存在する巨大な臓器であり、日常臨床での高齢者皮膚疾患は頻度が高い。とりわけ皮膚創傷は、疼痛、ボディイメージの変化、創部からの蛋白漏出、軟部組織感染症や敗血症の合併などの様々な症候・病態を呈するため、患者の自立を阻害するとともに苦痛をもたらしている。皮膚には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。実地臨床で高齢者の個別性に応じた治療やケアが重要と感じている医療者は多いが、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う。薬剤・認知症・パーキンソン病

関連の皮膚障害の調査とその分類、概念化とともに高齢者皮膚を疑似した褥瘡、外傷のモデルの作成をおこなう。

B. 研究方法

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

	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)	

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)。

スキンテア (高齢者の皮膚挫創) に関する 2 次元格子状モデルによる数理モデルにおいては、皮膚科医師と工学研究者のディスカッションによって数式形成をおこなった。

薬剤誘発性褥瘡の方法については分担研究者の溝神の項に記述した。

表 1

(倫理面への配慮)

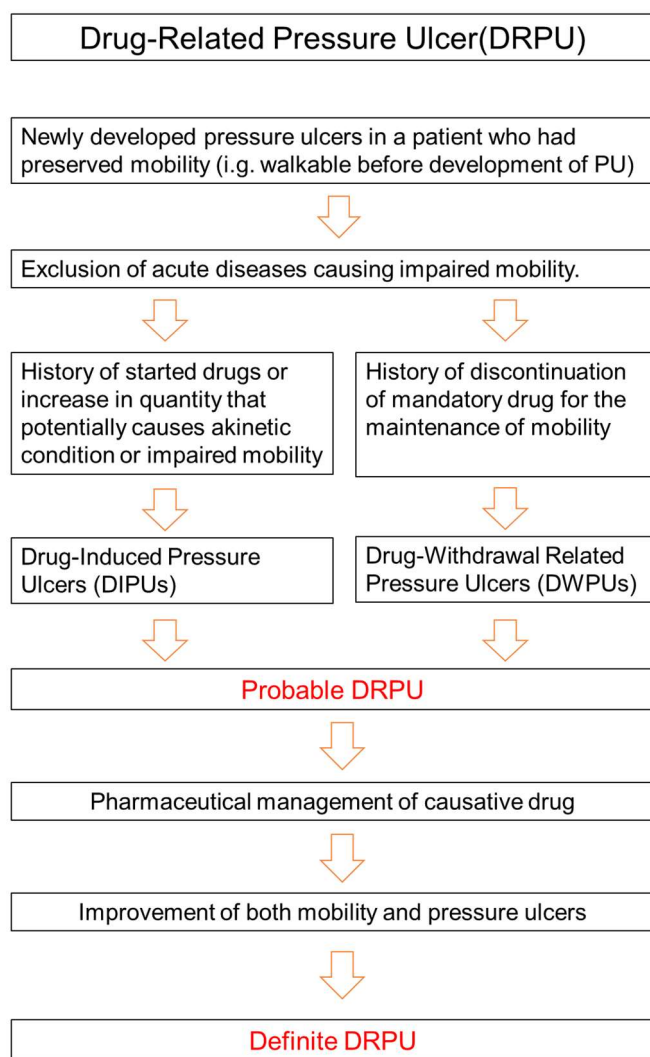
研究の種類に応じて倫理委員会に申請した。それぞれの研究の特性に応じて倫理申請をおこなった。

C. 研究結果

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: 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症症例を検討した。

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。



薬剤関連褥瘡のコンセプトの樹立：

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2つの状態を統合した「薬物関連褥瘡」（drug-related pressure ulcer DRPU）の包括的な概念を新規に提唱した。原因となる薬剤は、軟部組織に直接害を及ぼさないため、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が、薬剤関連褥瘡は潜在的な発生件数が多いと考えられる。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。また、「薬物関連褥瘡」の原因となる薬剤は、軟部組織に直接障害を及ぼさ

ないため、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が、薬剤関連褥瘡は潜在的な発生件数が多いと考えられる。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。本年度は多施設での後向き研究を開始し、1,113症例を収集した。その結果、服薬薬剤数、服用回数ともに多い傾向があり、さらに精神、神経用薬剤の服用が多い傾向が認められた。

二次元格子状モデルによるスキントリア数理モデル

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3に示した。

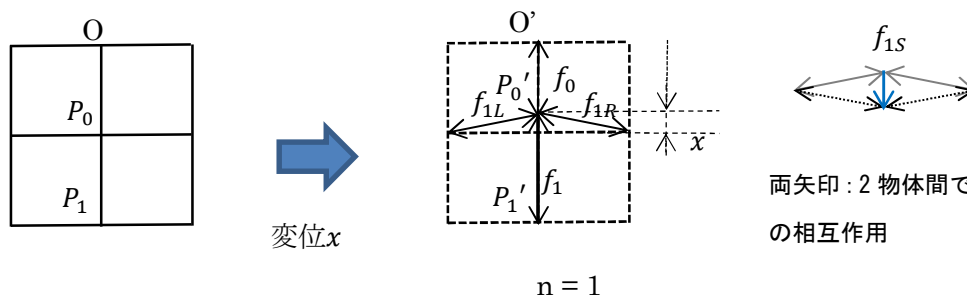


図3 二次元格子状モデル

図3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 $O(0), P_0(a), P_1(2a), P_2(3a), \dots$ 、一定の力を加え皮膚の伸び縮み後の位置をそれぞれ $O', P_0', P_1', P_2', \dots$ と仮定した。この場合固定点になるのは $O=O'$ 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。

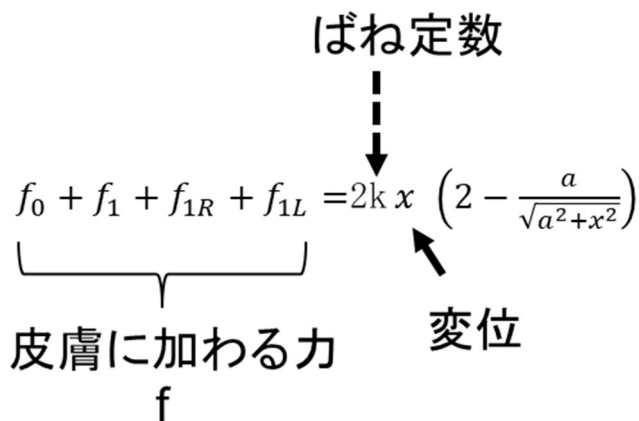
・ $n = 1$ の場合

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 $O'(0)=O(0)$ 、 $P_0'(a-x)$ 、 $P_1'(2a)=P_1(2a)$ 、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)を上回るとスキントリ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トリ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

本研究は高齢者特有の外力に注目して、外力と生体の相互作用の本質を明らかにすることを目標といた。外力の一つとして捉えられるのが高齢者特有の疾患や薬剤による予期しにくい外力である。溝神の研究では薬剤関連褥瘡の診断基準を規定し、概念を整理したのち多施設における調査研究をおこなった。その結果、薬剤関連褥瘡の可能性が高い群 128 名では服薬薬剤数が平均 10.4 剤であり、服薬回数が 3.5 回と他群より多く、また精神神経用剤の服用が多かった。また、概念がオーバーラップするパーキンソン病と褥瘡の関連もまとめ、褥瘡が「高齢者特有の疾患や環境因子」に起因する疾患であることを多くの医療者に認識することができてきた。これらの結果は日本褥瘡学会の教育講演において発表することによって、医療者に周知することができてきた。

いっぽう、褥瘡を有する患者のケアという概念が今までなかった。特に褥瘡の難治要因ではある、ポケット形成に関する要因がなかったため、坂井らの研究においては、高齢者の皮膚・軟部組織の褥瘡潰瘍の形態によって、褥瘡創面にあたる外力が異なることが示された。また、日常臨床でおこなっているポケット切開の理論的な背景を示すことができた。本研究は新しい切り口で診療の要点を示すことで、情報を提供することで診療を変えることが可能である。

E. 健康危険情報：該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 磯貝善蔵：褥瘡：VI 通年で見かけがちな皮膚炎 外来で鑑別診断に困ったら季節をヒントに皮膚を診る（メジカルビュー社：矢上晶子編集） p232-237, 2023
- 2) 磯貝善蔵：褥瘡のある人のポジショニング方法：ポジショニング学 体位管理の基礎と実践 中山書店（田中マキ子監修、市岡滋、磯貝善蔵、前重伯壮、柳井幸恵編集） p196-199, 2023
- 3) 磯貝善蔵：ポジショニングの困難要因 1) 認知症、2) パーキンソン病、3) せん妄：ポジショニング学 体位管理の基礎と実践 中山書店（田中マキ子監修、市岡滋、磯貝善蔵、前重伯壮、柳井幸恵編集） p327-336, 2023
- 4) Nishida H, Sasaki T, Taga Y, Murasawa Y, Simizu S, Matsushita S, Isogai Z, Hattori S, Daa T, Nagamine N, Sekine A, Fujiwara S. Presence of microfibril associated glycoprotein 4 and type V collagen and the possible absence of

fibrillin-1 in bead-like structures in elastofibroma. J Dermatol Sci. 2023 in press

- 5) 磯貝善蔵:褥瘡:最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針 総合医学社 2023—2024 p167-171, 2023
- 6) 磯貝善蔵:褥瘡と間違えやすい皮膚疾患:月刊薬事, 65(4), 673-676. 2023
- 7) 磯貝善蔵:褥瘡の鑑別診断と合併する感染症への対処法について:日本褥瘡学会雑誌: 25(2), 73-78, 2023
- 8) 溝神文博 褥瘡発生と薬剤について 日本褥瘡学会誌 25(2):79-83 2023.6.20
- 9) 溝神文博 【褥瘡治療・予防における薬物療法】(PART 1)褥瘡治療・予防における全身療法 褥瘡の発生に影響する薬剤(薬剤関連褥瘡)(解説) WOC Nursing Vol.11 No.4, 16-22 2023
- 10) 溝神文博 褥瘡発生と薬剤について 日本褥瘡学会誌 25(2):79-83 2023.6.20
- 11) 溝神文博 【褥瘡治療・予防における薬物療法】(PART 1)褥瘡治療・予防における全身療法 褥瘡の発生に影響する薬剤(薬剤関連褥瘡)(解説) WOC Nursing Vol.11 No.4, 16-22 2023

2. 学会発表

- 1) 磯貝善蔵:「かたち」からわかる褥瘡の原因と治療(教育講演):第20回日本褥瘡学会九州・沖縄地方会 学術集会. 2023.5.20.福岡
- 2) 磯貝善蔵:褥瘡研究のスタートアップ:第25回日本褥瘡学会学術集会(教育講演) 2023.9.2-3.神戸
- 3) 磯貝善蔵:改定 DESIGN-R@2020 について2) DTI の機序(教育講演). 第25回日本褥瘡学会学術集会 2023.9.2-3.神戸
- 4) 磯貝善蔵:褥瘡に特徴的な慢性型ポケット形成に関する機序.第74回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2023.10.28-29.京都
- 5) 磯貝善蔵:高齢者の「あし」の皮膚疾患に対する実践的マネジメント.第74回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2023.10.28-29.京都
- 6) 溝神文博 薬剤師が行う褥瘡予防～薬剤関連褥瘡を予防しよう!～ 第19回日本褥瘡学会東北地方会学術集会 2023.6.24 宮城
- 7) 溝神文博 薬剤関連褥瘡とは 第25回日本褥瘡学会学術集会 2023.9.1 神戸
- 8) 溝神文博、木ノ下智康、宮川哲也、関根祐介、磯貝善蔵 薬剤誘発性褥瘡の実態解明に関する研究 第25回日本褥瘡学会学術集会 2023.9.1 神戸
- 9) 溝神文博 褥瘡治療・予防に関する全身状態の把握 第33回日本医療薬学会年会 2023.11.5 仙台
- 10) 小野拓登, 磯貝善蔵, 根本哲也, 坂井建宣, 褥瘡の形態変化が内部の応力状態に及ぼす影響, 日本実験力学会 2023 年度年次講演会, pp.137-138

- 11) 溝神 文博 薬剤師が行う褥瘡予防～薬剤関連褥瘡を予防しよう！～ 第 19 回日本褥瘡学会東北地方会学術集会 2023.6.24 宮城
- 12) 溝神 文博 薬剤関連褥瘡とは 第 25 回日本褥瘡学会学術集会 2023.9.1 神戸
- 13) 溝神 文博、木ノ下 智康、宮川 哲也、関根 祐介、磯貝 善蔵 薬剤誘発性褥瘡の実態解明に関する研究 第 25 回日本褥瘡学会学術集会 2023.9.1 神戸
- 14) 溝神 文博 褥瘡治療・予防に関する全身状態の把握 第 33 回日本医療薬学会年会 2023.11.5 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況

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