

平成22年5月6日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19592433
 研究課題名（和文） 皮膚創傷を美しく治癒させる看護ケアのための動物を用いた基礎的研究
 研究課題名（英文） A basic research by using small animals for nurse care curing beautifully the cutaneous wound.
 研究代表者
 中谷 壽男（NAKATANI TOSHIO）
 金沢大学・保健学系・教授
 研究者番号：60198124

研究成果の概要（和文）：皮膚創傷治癒に重要な因子を動物実験で示した。創傷治癒過程のどの時期でもタンパク栄養は重要であった。創に角があるとそこが突出した癍痕になるので、角を作らないようにすることが重要であった。リンパ管が正常に新生されることが重要であった。エストロゲンの存在は重要であった。キトサンオリゴ糖の液やイソフラボンが創傷治癒に有効かどうかはまだ不明で、今後の検討が必要であった。このような結果を利用することが、看護技術・ケアに重要である。

研究成果の概要（英文）：We indicated the important factors for cutaneous wound healing through a series of researches. Protein given at any time during the wound healing was important. Making no angles in the wound was important which became scar with protrusions at the angles. Normal new lymphatics and the existence of estrogen were important for wound healing. It was unclear whether chitoooligosaccharide or isoflavon was effective on wound healing and it was necessary to investigate their effects in the future. It is very important for the nursing technique and care by using these results.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：皮膚創傷治癒

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：基礎看護学，看護技術，皮膚創傷治癒，看護ケア

1. 研究開始当初の背景
 褥瘡を含む皮膚創傷を看護技術，看護ケアで

美しく治癒させるには，創傷を被覆材や洗浄
 などといった外からのケアや栄養やホルモ

ンなどの体の内からのケアの両方が必要であることは良く知られているが、いろいろな創傷治癒にかかわる要因は多数あり、まだ十分に検討されていない状況である。

そこで、次のような要因を少しずつ調べていくことにした。創傷の悪化をもたらす要因として、無タンパク食、タバコ、アルコール、治癒を促進する要因として、キトサンオリゴ糖、マイナスイオン、創の癒痕の形状に影響のある要因として、創の形状と考へて、実験を行うことにした。

しかし、研究分担者等との話し合いをして、実際にこの3年間で行ったのは、2.の研究の目的にあるように、餌、創の形状、キトサンオリゴ糖、リンパ管、エストロゲンといった要因で研究を行った。

2. 研究の目的

(1) 無タンパク餌から途中で正常な餌に変更することで、創がどのように治癒するかを検討する。栄養状態の悪い状態が続いていても、正常な栄養を与えることの重要性を示すことを目指した。

(2) 創の形、円形、正方形、菱形、で治癒過程がどのように異なるかを検討する。創の形状で癒痕が異なり、どのような形状が綺麗な癒痕になるかを目指した。

(3) キトサンオリゴ糖を腹腔内、創に直接塗布した場合の治癒過程を検討する。甲羅から作られるキトサンオリゴ糖の有効な資源利用を目指した。

(4) 創傷治癒過程にリンパ管が関与しているかどうかを検討する。創傷や癌での血管の重要性のみならず、リンパ管の創傷治癒における重要性を示すことで、リンパ管の基礎研究がさらにすすむことを目指した。

(5) 閉経モデルとして卵巣摘出した後、皮膚に塗布したエストロゲン、または、エストロゲン用効果があるイソフラボンに餌に混ぜて投与することで、創傷治癒が促進するかどうかを検討する。エストロゲンの重要性とその皮膚塗布と言う簡便な投与方法や、大豆に含まれるイソフラボンを閉経後に摂取することで、創傷治癒に効果があることを目指した。

上記の点を検討することで、創傷を綺麗に治癒させる看護ケアに寄与できることを目指している。

3. 研究の方法

2.研究の目的(1)での方法を以下のとおり記載する。後は、これを少し変更した方法を採用した。動物は雄ラットを使用。創は体部を剃毛後背部の左右に二カ所の皮筋を含む長方形の全層欠損創を作製。創は乾燥防止のためにハイドロコロイドドレッシング材で治癒するまで毎日被覆。創は毎日、写真

撮影し、OHPシート用いて、創縁をトレースし、コンピュータに取り込み、創面積を測定。創傷治癒過程の途中で創と周囲の皮膚を採取して組織切片を作製して観察。餌の投与方法は、正常な餌での飼育。無タンパク食で創が治癒するまで飼育。無タンパクで飼育後、創の炎症期、肉芽形成期、創再構築期に正常な餌に変更する。結果は、体重の変化、創面積の変化、創の組織学的特徴、血清のタンパクとアルブミン値測定を行った。

研究の目的(2)では、動物は雄マウスを使用。作製した創の形状は円形、正方形、菱形であった。結果は創傷治癒過程での創形と癒痕の形状、創面積、創の組織学的変化を検討した。

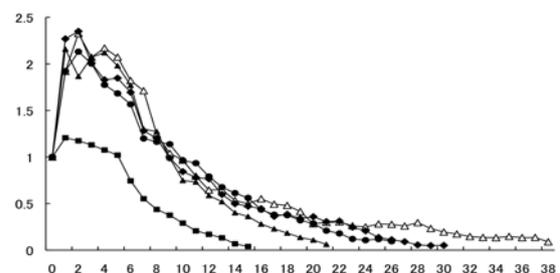
研究の目的(3)では、動物は雄マウスを使用。創形は円形で、腹腔内に液状のキトサンオリゴ糖を投与、または、創に直接に濃度を変えたキトサンオリゴ糖液を塗布して、創の性状、面積、組織を調べた。

研究の目的(4)では、動物は雄マウスを使用。創の形状は円形。まず、正常な創傷治癒過程での新生リンパ管と血管の出現と創面積あたりの数を求めた。次に、新生リンパ管を抑制する薬剤(MAZ51)を投与して、リンパ管新生が抑制されて、創傷治癒がどうなるかを調べた。

研究の目的(5)では、動物は雌マウスを使用。創形は円形。まず、卵巣を摘出し、エストロゲン産生を無くした後に、エストロゲンを皮膚に毎日塗布するか、エストロゲン様作用をもイソフラボン含有する餌を与えた。創傷治癒過程を観察した。

4. 研究成果

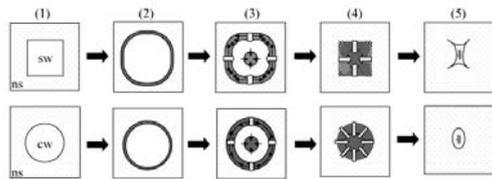
研究の目的(1): 無タンパク餌(図の△)を与え続けると、皮膚全層欠損創が治癒するまでに、正常な餌(図の■)を与えていたのと比較すると、約3倍延長した。無タンパク餌から正常な餌に変更する時期を創治癒の炎症期(図の▲)、肉芽形成期(図の●)、再構築期(図の◆)すると、この順に創傷は早く治癒した。



創面積の変化の図
縦軸は相対的創面積、横軸は創作製後の日数

この研究は雑誌論文の1.に掲載予定である。研究の結果は当たり前のようであるが、どのような時期であっても、正常な餌にすることで、創傷治癒は促進することが、動物実験で初めて明確に示したものである。これを踏まえて、人間でも創傷治癒を促進させるには、常に、栄養状態を良くすることが重要であることを示す重要な実験成果である。

研究の目的(2): 正方形(下図のSW), 菱形といった角を持つ創は、途中で、角が消失して、円形になり(図の(2)から(3)), その後、角が再度出現し(図の(4)), 癒痕は角が突出した星形となった(図の(5))。一方、円形創(下図のCW)の癒痕は円形から楕円形のままであった(図の(5))。創傷治癒過程で出現する筋線維芽細胞の分布(色付きの部分)は、創縁に出現、創中央に出現、創全体に出現し、消失して行くという過程が明らかになった。(図の中の矢印は創の収縮方向を示す)



この研究の一部は雑誌論文の8.に掲載された。角をもつ創はその部分が突出した癒痕として残存することが、初めて明らかになった。また、筋線維芽細胞の出現が創縁から創中心へと出現するのではなく、創縁と創中心で別に出現するという興味深いことが初めて明らかにされた。

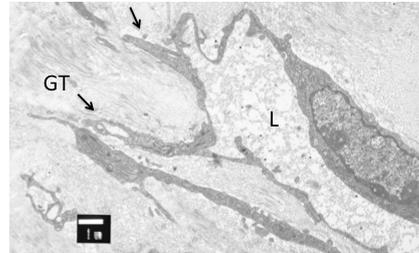
人で創を人工的に作製する必要があるときは、角を作製するとそこが突出して癒痕として残存することを考えにいて、作製する必要があることを、臨床医が知って応用されることが期待される。

研究の目的(3): 1%キトサンオリゴ糖液を腹腔内に毎日投与しても、創傷の治癒は促進しなかった。長期の投与で腹腔内に無菌性炎症を誘発した。1, 5, 10%のキトサンオリゴ糖を直接に創に塗布したが、創治癒は促進せず、10%では、膿を伴う炎症をおこしてしまった。

この研究の一部は雑誌論文6.と10.に掲載された。キチンの被覆材は効果あるとして利用されているが、水溶性のキトサンオリゴ糖は腹腔内や創への直接塗布で効果があられず、他の炎症を起こすこともあることが分かり、使用には十分な注意が必要であることを示すことができた。ただし、キトサンオリゴ糖が本当に創傷治癒に効果あるかないかは、もっといろいろな条件でしないといけないので、この研究はそのための嚆矢とな

った意義は大きい。

研究の目的(4): 創傷治癒過程で、新生リンパ管(下図のL)の出現時期は新生血管の出現時期よりも2-3日遅れ、肉芽形成期の後期にあたるということが明確になり、この時期は表皮がほぼ創表面を覆うので、この時期の浸出液排泄に重要な役割があることを示すことができた。



図は透過型電子顕微鏡で観察した肉芽組織内(GT)に出現した新生リンパ管(L)。矢印はリンパ管の内皮細胞が伸展している部位を示す。

次に、新生リンパ管の阻害のために薬品のMAZ51を使用したが、完全にはリンパ管の新生を阻害できず、明確にリンパ管が新生されないと創傷治癒が阻害されるかどうかを示すことはできなかった。しかし、3匹のマウスで、創治癒が遅延したものでは、リンパ管がほとんど見られなかったので、リンパ管新生が間違いなく抑制されると、創傷治癒が遅延する可能性がある結果は得られた。

この研究の一部は雑誌論文4.に掲載された。この研究で、リンパ管は癌の成長で重要であるのみならず、リンパ管の新生は創傷治癒に重要な役割を担っていることがある程度示された。さらに、リンパ管の創傷における役割を研究するための重要な基礎データが得られ、リンパ管研究にさらに寄与することが期待される。

研究の目的(5): 極めて以外なことに、卵巣を摘出したマウスの創傷治癒は、正常なマウスと比較しても、遅延しないことが判明した。しかし、エストロゲンを皮膚に塗布すること、すなわち血中のエストロゲン濃度を高くすることで、創の治癒は約2日早くなることが判明したので、エストロゲンの創傷治癒促進効果があることが示された。一方エストロゲン様効果のあるイソフラボンを含む餌(0.01mg/1g 餌、人での一日の安全量より計算)を与えたが、創傷治癒は特に促進しなかった。少し炎症期が短くなったようだが、はっきりしなかった。

この研究はまだ、論文にはなっていないし、学会での発表もまだであるが、修士論文と学部の卒業研究として発表済みである。女性の閉経後の創傷治癒が遅延すると言われ、エス

トログエン欠乏との関係が強く言われているなかで、マウスでの卵巣の摘出では、治癒が遅延するかどうかははっきりしないことが分かり、これからの実験方法を検討していかないといけないことを示すことができた重要な研究である。一方で、エストロゲンを毎日皮膚(創部と違う部位)に塗布することで、創傷治癒が促進した結果が出たことは、エストロゲンの投与方法として、皮膚に塗布することを、勧めるための重要な研究である。さらに、イソフラボンはこのような量では、はっきりと創傷治癒に関係していないようだが、炎症期は少し短いようであったことから、さらに検討を加えていくための基礎研究として重要なものである。

これらの一連の研究は、皮膚創傷治癒が、どのような要因(栄養、創形状、キトサンオリゴ糖、リンパ管新生、ホルモン)で促進されるか、遅延するか、変化がないかを示してきているので、これらを利用して、看護技術やケアをどうするかを考える一助となることが期待される。例えば、創を奇麗にするには、栄養には十分配慮したケア、角を不必要に作製しないようなケア、創に良いと言われていることを行っているにもかかわらず観察して行くケアといったことである。

今後は、(1)論文にしていない研究を論文として発表すること。(2)糖尿病を伴わない肥満では、創傷治癒が遅延するかどうかを明らかにしたい。(3)インドネシアでは蜂蜜を創傷に塗布して効果あるとの意見を受けて、日本の蜂蜜での創傷治癒効果を明らかにしたい。(4)卵巣を摘出して人の閉経後の状態と異なるかもしれないので、高齢のマウスを用いて、創傷治癒に体する卵巣摘出の影響やエストロゲンの効果を明らかにしたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

1. Tsuda, K., Nakatani, T., Sugama, J., Okuwa, M., Hiromi Sanada, S., Influence of the timing of switching a protein-free to a protein-containing diet on the wound healing process in a rat all-layer skin defect. *International Wound Journal*, in press, 査読有
2. 木森佳子, 臺美佐子, 須釜淳子, 中谷壽男, 肘窩における皮静脈と皮神経の走行関係: 静脈穿刺技術のための基礎研究。形態・機能, 8 巻 (2010), 67-72, 査読有
3. 原由里子, 黒川佳奈, 浦井珠恵, 大桑麻由美, 中谷壽男, 筋肉注射で重要な生体の腋窩神経走行推定のために, 後上腕回旋動脈を

超音波血流検知器および超音波診断装置で測定することの有効性の研究。形態・機能, 8 (2010), 59-65, 査読有

4. Shimamura, K., Nakatani, T., Ueda, A., Sugama, J., Okuwa, M., Relationship between lymphangiogenesis and exudates during wound healing process of mouse skin full thickness wound. *Wound Repair and Regeneration*, 17(2009), 598-605, 査読有

5. 島村きみ, 大桑麻由美, 中谷壽男 (他 6 名), 腋窩神経の走行を推定するために, 神経に伴行する後上腕回旋動脈の位置をポケット型超音波血流検知器を用いて測定することの有効性の研究。形態・機能, 6 (2008), 83-87, 査読有

6. 島村きみ, 紺家千津子, 大桑麻由美, 須釜淳子, 中谷壽男 (他 3 名), 1%キトサンオリゴ糖の長期腹腔内投与による皮膚創傷治癒への影響と腹膜炎の誘起。形態・機能, 6 (2008), 83-87, 査読有

7. 藤居久美子, 須釜淳子, 中谷壽男, 真田弘美, 大桑麻由美, ずれが褥瘡治癒に及ぼす影響 -ラット褥瘡モデルを持田組織学的研究-。日本褥瘡学会誌, 9 (2007), 152-159, 査読有

8. Mawaki, A., Nakatani, T., Sugama, J., Konya, C., Relationship between the distribution of myofibroblasts, and stellate and circular scar formation due to the contraction of square and circular wound healing. *Anatomical Science International*, 82 (2007), 147-155, 査読有

9. Tanaka, A., Tanaka, S., Miyamoto, K., Yi, S.-Q., Nakatani, T., Gross anatomical study of the sympathetic cardiac nerves in the house musk shrew (*Suncus murinus*). *Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 250 (2007), 468-476, 査読有

10. 島村きみ, 紺家千津子, 須釜淳子, 中谷壽男 (他 4 名), 1%キトサンオリゴ酸の腹腔内投与がマウスの皮膚創傷治癒過程におよぼす効果。形態・機能, 5 (2007), 97-104, 査読有

[学会発表] (計 90 件)

1. 中谷壽男, 浦井珠恵, 大桑麻由美 (他 7 名) 筋線維芽細胞による, 四角形皮膚創傷の治癒過程における創の形態。第 115 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2010 年 3 月 28 日, 盛岡県民会館 (岩手県)
2. 浦井珠恵, 中谷壽男, 大桑麻由美, 松尾淳子, 角のある皮膚創傷の治癒過程における癒痕の形—筋線維芽細胞との関連性を中心に—。第 39 回日本創傷治癒学会, 2009 年 12 月 9 日, 都市センターホテル (東京都)

3. 木森佳子, 臺美佐子, 中谷壽男, 須釜淳子, 肘窩における皮神経と皮静脈の走行関係: 皮静脈内注射と行うための基礎研究。コ・メディカル形態機能学会第8回学術集会, 2009年9月12日, 仏教大学(京都府)
4. 木森佳子, 伊東美穂, 石黒春奈, 永井幸恵, 中谷壽男, 大桑麻由美, 無蛋白食がラット皮膚全層欠損層の治癒過程に及ぼす影響—筋線維芽細胞と新生血管について—。第11回日本褥創学会学術集会, 2009年9月5日, 大阪国際会場(大阪府)
5. 島村きみ, 中谷壽男, 須釜淳子, 紺家千津子, 大桑麻由美(他4名), マウス皮膚創傷治癒過程におけるリンパ管新生と浸出液との関係。第10回日本褥瘡学会学術集会, 2008年8月30日, 国際展示場(兵庫県)
6. Shimamura, K., Nakatani, T., Sugama, J., Konya, C., Okuwa, M.(他3名), Relationship between exudate and new lymphatics during wound healing. 3rd World Union of Wound Healing Societies, 2008.6.6, Metro Toronto Convention Centre (Canada)
7. 中谷壽男, 大桑麻由美, 島村きみ, 須釜淳子, 紺家千津子, キトサンオリゴ糖水溶液の皮膚全層欠損創への塗布が創傷治癒過程におよぼす影響。第37回日本創傷治癒学会, 2007年12月6日, 横浜ロイヤルパークホテル(神奈川県)
8. 島村きみ, 中谷壽男(他7名), キトサンオリゴ糖の皮膚創傷への貼付による皮膚炎の誘起。コ・メディカル形態機能学会第6回学術集会, 2007年9月15日, 愛媛大学(愛媛県)
9. 津田恭子, 中谷壽男, 須釜淳子, 紺家千津子, 大桑麻由美(他5名), 無蛋白食から蛋白食へ変更時期がラット皮膚全層欠損層の創傷治癒過程に及ぼす影響。第9回日本褥瘡学会学術集会, 2007年9月7日, 前橋商工会議所会館(群馬県)
10. Shimamura, K., Nakatani, T., Konya, C., Sugama, J.(他4名), The effect of chitooligosaccharide on the process of skin wound healing of mice. The 20th annual symposium on Advanced Wound Care and the Wound Healing Society Meeting, 2007.5.1, Tampa Convention(USA)

[図書] (計9件)

1. 中谷壽男他3名, 中央法規, ナースのためのプロフェッショナル“脚”ケア, 真田弘美, 大桑麻由美 編著, 第1章アセスメントと実践のもととなる正常な脚の構造・機能, 2009. 1頁-18頁

[その他]

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/sugama/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中谷 壽男 (NAKATANI TOSHIO)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号: 60198124

(2) 研究分担者

須釜 淳子 (SUGAMA JUNKO)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号: 00203307

紺家 千津子 (KONYA CHIZUKO)
金沢大学・保健学系・准教授
研究者番号: 20303282

大桑 麻由美 (OKUWA MAYUMI)
金沢大学・保健学系・准教授
研究者番号: 30303291