

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20665

研究課題名(和文) 看護理工学的手法を用いた肥満者の皮膚アセスメントにおける客観的パラメータの探求

研究課題名(英文) Exploring objective parameters in skin assessment of obese people using bioengineering nursing approach

研究代表者

松本 勝 (Matsumoto, Masaru)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任助教

研究者番号：40751904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：肥満者・過体重者において真皮層の構造に変化が引き起こされることが明らかにされてきた。本研究では、看護理工学的手法を用いた肥満者・過体重者の皮膚のアセスメントにおける客観的パラメータを探求した。その結果、高周波超音波診断装置による真皮の厚み、真皮エコー輝度が有用なパラメータとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have revealed that changes in the structure of the dermal layer are caused in obese and overweight people. In this study, objective parameters in the assessment of obesity and overweight's skin using bioengineering nursing methods were explored. As a result, it was suggested that the dermal thickness and the dermal echogenicity by the high-frequency ultrasonography could be useful parameters.

研究分野：基礎看護学

キーワード：超音波診断装置 真皮構造 肥満者 皮膚アセスメント

1. 研究開始当初の背景

肥満とは脂肪細胞が肥大し、増殖する現象である。WHO では Body Mass Index (BMI) 30 以上を肥満、BMI25 以上を過体重と定義しているが、特にアジアの民族では糖尿病や高血圧をはじめとする生活習慣病の発症リスクが BMI25 以上から高まることから、本邦では BMI25 以上を「日本人の肥満」と定義し、生活習慣病に対する早期対策を提唱している。肥満による内臓脂肪の蓄積は心疾患や糖尿病のリスクを増大させ生命の危機をもたらすことは既に明らかにされているが、皮下脂肪蓄積によってもたらされる皮膚の健康障害についてはこれまでほとんど明らかにされてこなかった。海外では BMI30 以上の重度肥満者の皮膚において、皮膚真皮層のコラーゲン繊維の不可逆的な断裂・減少、炎症性皮膚疾患の増加、術後の創傷治癒遅延などが報告されている。本邦では BMI25-30 の過体重者においても生活習慣病のリスクが高まることから、過体重者の皮膚にも何らかの変化が起こっている可能性があると考えられるが、これまで明らかにされていない。

これまで、肥満に伴う皮膚脆弱化とそのメカニズムに加えて、BMI25 以上のヒトにおいても皮膚脆弱化が起こっていることが明らかにされてきた。まず肥満マウスでは、皮下脂肪増加に伴う皮膚酸化ストレス増加により、真皮ではコラーゲン線維の断裂・減少と外力に対する抵抗力の低下が起こっていること、表皮において潜在的炎症や酸化ストレスの増加が起こっていることが明らかになっている。つまり動物を用いた基礎的研究において肥満によって表皮・真皮の構造や機能に障害が起こり、皮膚が脆弱化していることが明らかになっている。

申請者は次の段階であるヒトにおける皮膚アセスメントの確立を目指して臨床研究を行ってきた。まず日本人過体重・肥満男性の真皮構造変化の可能性に注目し、高周波超音波診断装置により皮膚内部の構造の可視化を試みた。その結果、普通体重者に比べて過体重者・肥満者では真皮エコー強度の低下、真皮厚みの増加が起こっていることを明らかにした(松本他, 日本創傷オストミー失禁管理学会第 22 回学術集会, 2013)。また日本人過体重者・肥満者では、普通体重者に比べて毛包の細胞における皮膚酸化ストレスレベルが増加していることも明らかにし、報告した。その後、過体重男性の真皮構造と皮膚酸化ストレスに焦点を当て、さらに大腿部、腹部、上腕部の複数箇所で行った(Matsumoto et al., International Journal of Cosmetic Science, 2014)。

これまでの臨床研究から、ヒト肥満者および過体重者の皮膚アセスメントには、超音波診断装置による真皮構造の観察、毛包の解析による皮膚酸化ストレスレベルの測定が有用である可能性があると考えられるが、のいくつかの課題が残っており、それらの課題を

克服し肥満者・過体重者の皮膚アセスメントにおける客観的パラメータを探究することが本研究の目的である。

2. 研究の目的

本研究では、看護理工学的手法を用いた肥満者・過体重者の皮膚のアセスメントにおける客観的パラメータを探求した。本研究の目的は、超音波診断装置にて観察する皮膚構造パラメータと実際の皮膚組織との比較により超音波画像による皮膚構造解析の妥当性を検証すること、超音波画像のキャリブレーション機器を作成することにより、皮膚構造パラメータの信頼性を担保すること、非侵襲的方法を用いて肥満・過体重者の皮膚内部の生化学的反応のアセスメントを行うこと、肥満・過体重者の皮膚において真皮構造と皮膚生理機能のパラメータとの関連を明らかにし、スキンケアの必要性を検証すること、の 4 つである。

3. 研究の方法

超音波診断装置にて観察する皮膚構造パラメータと実際の皮膚組織との比較

本研究では、書面によるインフォームドコンセントを得られた帝王切開による出産経験のある 12 名の妊婦を対象とし、出産前に帝王切開の癒痕部と周囲皮膚を 20MHz の高周波エコー (DermaScan C®, CortexTechnology, Denmark) で撮影した。反復帝王切開時、産科医によって癒痕部の組織が採取され、コラーゲン・エラスチン染色に供された。染色画像を用いてコラーゲン量とエラスチン量の定量を行った。

超音波画像のキャリブレーション機器の開発

20MHz のプローブを有する高周波エコー (DermaScan C®, CortexTechnology, Denmark) 2 台を使用し健康成人 1 名の前腕一部位で画像を取得した。真皮下層のエコー輝度をファントムのエコー輝度で除した数値を輝度比として算出した。ファントムとしてグレインを含むシリコンパッドを作成し使用した(図 1)。2 台のエコー AB 間の真皮エコー輝度の誤差、輝度比の誤差を算出した。

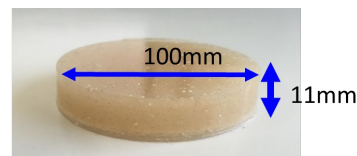


図 1. 開発したシリコンパッド

非侵襲的方法を用いた肥満・過体重者の皮膚内部の生化学的反応のアセスメント

定量的 Skin blotting と呼ばれる新規で非侵襲的な方法を使用した。過体重者および肥満者を含む健康成人 57 人(日本人男性)を

対象とし、体組成とともに腹部および大腿皮膚で検出された TNF- α のレベルを測定し、続いて相関分析を行った。

肥満・過体重者の皮膚における真皮構造と皮膚生理機能のパラメータとの関連

日本人の男性過体重者および肥満者において、減量前後の皮膚パラメータを比較し、減量により変化するパラメータを明らかにすることに目的を変更した。BMI が 25 以上で 20 歳から 64 歳までの日本人男性を対象とした。1 年間の縦断データを解析するため、ベースライン時および 1 年後の体重減少率、真皮の厚み、真皮エコー輝度、皮膚酸化ストレスレベルの測定を行った。エコーとして 20MHz のプローブを有する高周波エコー (DermaScan C[®], CortexTechnology, Denmark) を使用した。皮膚酸化ストレスレベルとして、体表より採取した毛根より mRNA を抽出し、cDNA を合成後、RT-PCR 方に供し、Hmox1 の遺伝子発現レベルを解析した。

4. 研究成果

超音波診断装置にて観察する皮膚構造パラメータと実際の皮膚組織との比較

瘢痕部は密な構造であったが、低エコーであった。エコー輝度とエラスチン陽性面積に有意な相関が認められ ($r=0.53$, $p=0.026$) たが、コラーゲン陽性面積とは有意な相関は認められなかった ($r=0.34$, $p=0.17$)。真皮エコー輝度はコラーゲンの量や密度よりはむしろ、エラスチンの量とより相関することが明らかとなった。

超音波画像のキャリブレーション機器の開発

2 台のエコー A および B における真皮エコー輝度はそれぞれ $27.3 \pm 2.7\%$ 、 $44.6 \pm 4.0\%$ であり、有意差があった ($p < 0.001$)。また、エコー A およびエコー B における輝度比はそれぞれ $4.1 \pm 0.5\%$ 、 $5.0 \pm 0.4\%$ であり、有意差があった ($p=0.01$)。エコー AB 間の真皮エコー輝度の誤差は 38.6% であったのに対し、輝度比の誤差は 18.2% であった。

シリコンパッドをリファレンスとすることで、機器間の誤差を小さくすることが出来たと考える。一方で、シリコンパッドのエコー輝度は真皮のエコー輝度と比較すると低値であり、図 2. に示すようにシリコンパッド表面での超音波ビームの反射のため、シリコンパッド内部の画像に散乱あるいは減衰がみられる。

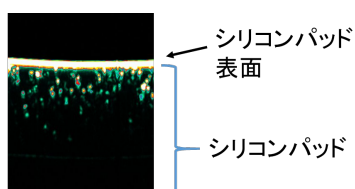


図 2. シリコンパッドのエコー画像 (厚みを 1 mm としても同じ画像であった)

今回シリコンにより硬いパッドとなったことが低エコーとなった原因であると考えられる。今後は高周波エコーでより高輝度で観察が可能な柔らかいパッドへ改良する、グレインの濃度を高くするなどの検討をし、異なるエコー間での輝度比の誤差を小さくすることが課題である。

非侵襲的方法を用いた肥満・過体重者の皮膚内部の生化学的反応のアセスメント

Body Mass Index (BMI)、体脂肪重量および内臓脂肪指数などの肥満の重症度と、腹部及び大腿部の皮膚上で検出された TNF- α のレベルとの間に有意な正の相関がみられた。

肥満・過体重者の皮膚における真皮構造と皮膚生理機能のパラメータとの関連

1 年後も調査できた対象者は 17 名であった。17 名はいずれも 1 年間で減量しており、そのうち BMI 25 未満となった者は 10 名、BMI 25 以上のままであった者は 7 名であった。減量し普通体重となった 6 名の 20 - 30 代の男性では、腹部の真皮厚み減少がみられたのは 3 名 (50%) であり、真皮エコー輝度の増加はみられなかった。一方で、大腿部では真皮の厚み減少と真皮エコー輝度が 5 名 (83.3%) でみられた。皮膚酸化ストレスレベルは減量による減少がみられなかった。

以上の結果より、超音波診断装置により観察した真皮厚み、真皮エコー輝度は減量による皮膚特性の変化を反映する客観的パラメータとなりうる可能性がある。その一方で、減量後の皮膚特性の変化がみられる年齢や身体部位が限られている可能性があり、今後の肥満者および過体重者に対するスキネクア開発には、要因探索が必要である。

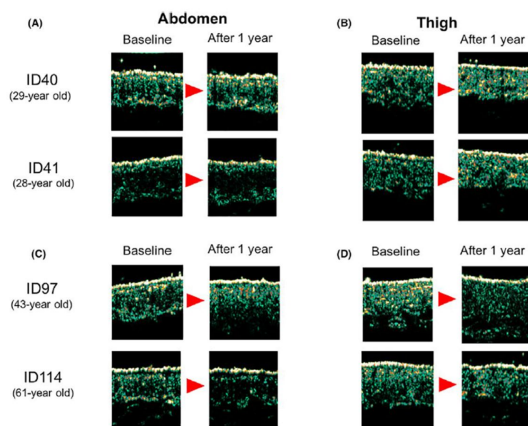


図 3. 減量前後の真皮エコー画像

(A, B) 過体重から普通体重まで減量した 20 歳代の男性。(C, D) 過体重から普通体重まで減量した 40 歳代以上の男性

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 8 件、すべて査読あり)

1. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Tawara M, Kobayashi M, Minematsu T, Sanada H, Sugama J. (2018) : Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Research and Technology*, 2018 Jan 27. doi: 10.1111/srt.12443. [Epub ahead of print]
2. Matsumoto M, Ogai K, Ohashi R, Tanaka K, Aoki M, Kobayashi M, Sugama J. (2018) : Influences of different wiping methods cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal : A quasi-experimental study. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018;5(1):22-30.
3. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Yokogawa M, Tawara M, Sugama J, Minematsu T, Nakagami G, Dai M, Sanada H. (2016) : Relationship between dermal structural changes on ultrasonographic images and skin viscoelasticity in overweight and obese Japanese males. *Health*, 8 (11): 1029-1039.
4. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Ota R, Hashimoto K, Wada R, Kobayashi M, Sugama J. (2017) : Wash or wipe? A comparative study of skin physiological changes between water washing and wiping after skin cleaning. *Skin Research and Technology*, 23(4):519-524.
5. Iuchi T, Kobayashi M, Tsuchiya S, Ohno N, Dai M, Matsumoto M, Ogai K, Sato A, Sawazaki T, Miyati T, Tanaka S, Sugama J. (2017) Objective assessment of leg edema using ultrasonography with a gel pad, *PLoS One*, 12(8): e0182042.
6. Ogai K, Matsumoto M, Dai M, Aoki M, Kobayashi M, Maeba H, Uchide K, Sugama J. (2018) Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin: Relationship between collagen/elastin content and echogenicity, *Journal of Nursing Science and Engineering*, 5(1):65-73.
7. Ogai K, Matsumoto M, Minematsu T, Kitamura K, Kobayashi M, Sugama J, Sanada H. (2015). Development of an improved method for quantitative analysis of skin blotting: Increasing reliability and applicability for skin assessment, *International Journal of Cosmetic Science*, 37(4): 425-432.

8. Ogai K, Matsumoto M, Minematsu T, Kitamura K, Kobayashi M, Sugama J, Sanada H. (2016) Increased level of skin tumor necrosis factor-alpha (TNF-) in Japanese obese males measured by quantitative skin blotting. *International Journal of Cosmetic Science*, 38(5): 462-469. IF: 1, 542

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Kobayashi M, Sugama J. Effect of weight loss on the dermal structure and oxidative stress of skin in overweight and obese Japanese males. *International Society for Biophysics and Imaging of the Skin (ISBS) World Congress 2016, Lisbon, Portugal, June 2016.* (示説)
2. 松本勝, 大貝和裕, 青木未来, 井内映美, 小林正和, 臺美佐子, 須釜淳子. 高周波超音波画像装置による真皮構造アセスメントのためのファントムの作成と評価, 第 55 回日本生体医工学会大会, 富山, .2016 年 4 月. (示説)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rounenkango.m.u-tokyo.ac.jp/>

<http://wmn.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 勝 (MATSUMOTO, Masaru)

東京大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号 : 40751904