

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06648・19K20756

研究課題名(和文)高齢者の失禁関連皮膚炎に対する新たな予防法の開発 細菌による尿素分解に着目して

研究課題名(英文)Development of a new preventive method for incontinence-associated dermatitis in the elderly: focusing on urea degradation by bacteria

研究代表者

麦田 裕子(Mugita, Yuko)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・助教

研究者番号：00804874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：細菌による尿素分解に着目した新たな失禁関連皮膚炎予防法の確立を目指した。

1. 抗菌剤およびウレアーゼ阻害剤添加が細菌による尿素分解の抑制する効果を検証した(in vitro実験)。結果、抗菌剤とウレアーゼ阻害剤の両者を一定濃度以上添加することで、尿素分解によるアンモニア産生が抑制され、皮膚およびパッドpHの上昇抑制に貢献する可能性が示唆された。

2. 細菌による尿素分解抑制をコンセプトとし試作したパッドの性能を検証した(in vitro実験)。結果、細菌含有尿の滴下後4時間までの抗菌性能およびpH上昇抑制能が認められた。失禁関連皮膚炎予防を目的とした新規パッド開発につながる重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者は失禁を有する方が多く、また、皮膚構造の変化に伴う皮膚機能の低下も有することから、高齢者はIAD発生リスクが極めて高い。実際、失禁を有する高齢者のIAD有病率は高く、有効な予防法の開発が喫緊の課題である。

本研究では、IAD予防に効果的なパッドを開発する基盤として、尿素分解によるpH上昇を抑制するというコンセプトの有効性を明確化した。今後、このコンセプトに基づき開発された新たなパッドの使用により、失禁を有する高齢者におけるIAD発生率あるいは重症度が低減することが予想される。IAD予防における新たな介入方法を臨床に提示することができ、IADに苦しむ高齢者の利益に直接貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study was to establish a new method to prevent incontinence-associated dermatitis by focusing on urea degradation by bacteria.

We tested the effect of adding an antimicrobial agent and a urease inhibitor on the inhibition of urea degradation by bacteria (in vitro experiments). The results suggested that the addition of both antimicrobial agents and urease inhibitors above a certain concentration suppressed ammonia production by urea degradation and may contribute to the suppression of skin and pad pH elevation.

We also verified the performance of a prototype pad based on the concept of inhibiting urea degradation by bacteria (in vitro experiment). The results showed that the pads' antimicrobial performance and ability to inhibit pH elevation were confirmed up to 4 hours after urine containing bacteria was absorbed by the pads. Important finding that could lead to the development of new pads for the prevention of incontinence-associated dermatitis were obtained.

研究分野：創傷看護学、看護理工学

キーワード：失禁関連皮膚炎 アンモニア 尿素分解酵素 細菌 尿素 失禁 皮膚生理機能 パッド

1. 研究開始当初の背景

失禁は加齢とともに多く認められる症状の一つであり、失禁を有する高齢者では、尿便が長時間皮膚と接触することで生じる失禁関連皮膚炎 (incontinence-associated dermatitis、IAD) が深刻な問題となっている (Gray M et al, 2007)。ひとたび発生した IAD は疼痛や搔痒感を伴い、特に尿便に繰り返し接触するたびに激しい疼痛を繰り返し生じることで、quality of life を著しく低下させる。特に高齢者は、加齢に伴う皮膚機能の低下のため、IAD が発生しやすく治癒しにくいという特徴を有している。臨床看護師は失禁を有する高齢患者における IAD の問題性を強く認識しており、また IAD の発生要因が尿便の付着という看護師の日々のケアに直結する事象であることから、看護の領域においては IAD が他の皮膚炎とは特に区別して位置づけられるのが国際的にも標準になっている。IAD は、失禁患者のケアにあたる看護師が取り組むべき課題であり、その発生予防と悪化予防が喫緊の課題である。

IAD の実態調査より、IAD の重要な発生要因は便であると考えられている (Bliss DZ et al, 2006)。臨床では IAD の予防のために様々な介入が行われている。IAD の最たる予防法は失禁そのものの予防であるが、寝たきりで機能性失禁を伴う患者の多くは排泄の自律が困難であるため、その多くはおむつを使用している。おむつを使用する高齢者に対する主たる IAD 予防法は、皮膚洗浄による付着した尿便の除去と、皮膚保護材の塗布である。しかし、便失禁患者に対しこれらの予防的介入を実施しても 19% の患者に依然 IAD が発生したとの報告がある (Driver DS, 2007)。臨床の看護ケアとして IAD に対する有効な予防法の確立が求められており、そのためには IAD の病態の把握が必要である。

これまで本研究代表者は、IAD の病態を明らかにすることを目的に、便失禁による IAD のモデルラットを作製し、その病態学的検討を行ってきた (図 1)。その結果、皮膚浸軟 (過度の湿潤状態) と便中消化酵素の作用により皮膚バリア機能が低下した状態において、タンパク質分解酵素および便中細菌が経皮的侵入することで組織損傷を生じるという IAD 発生機序が示唆された (Mugita Y et al, 2015)。一方で、皮膚に生理食塩水で浸軟のみを再現した皮膚浸軟モデルラットでは、皮膚バリア機能の低下は認められたものの皮膚障害の発生には至らなかった (Minematsu T et al, 2011)。以上の結果より、IAD の発生にはバリア機能低下皮膚におけるタンパク質分解酵素および細菌の作用が影響していると考えられる。



図 1. 便失禁による IAD モデルラットにおける所見

今回、IAD の予防法として皮膚バリア機能の一つである皮膚 pH に着目した (図 2)。健康な皮膚では、皮膚常在細菌叢が皮脂を分解し皮膚表面を弱酸性に保つことで外来細菌の繁殖を抑制しているが、皮膚が尿便に曝露すると、便中細菌が産生する尿素分解酵素であるウレアーゼが、尿中の尿素を分解しアンモニアを発生させ、皮膚表面 pH を上昇させる (Ichikawa-Shigeta Y et al, 2014; Dorothy BD, 2006)。これにより皮脂膜の細菌増殖抑制能が低下し、細菌負荷が著しく高い状態になることや、タンパク質分解酵素活性が上昇するため、IAD 発生ハイリスク状態となる。ウレアーゼは、代表的な腸内細菌の一種であり尿路感染起因菌としても報告されているプロテウス属菌において活性が高いため、尿路感染患者あるいは尿便失禁併存患者において IAD 発生リスクが高まっていると考えられる。

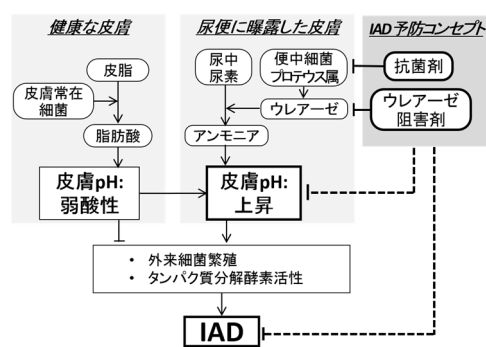


図 2. 本研究の概念図

以上のことから、プロテウス属菌の産生するウレアーゼを抑制しおむつ内 pH・皮膚 pH の上昇を防ぐことが IAD 予防に効果的であると仮説を立てた。しかし、これまでウレアーゼ抑制による pH 変動と IAD 予防に関する検討はなされておらず、その効果は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、細菌による尿素分解に着目した新たな IAD 予防法の確立を目指して、プロテウス属菌産生ウレアーゼを抑制することにより、細菌含有尿およびパッドの pH 上昇を抑制できるか検証した。プロテウス属菌産生ウレアーゼの抑制のコンセプトとして、まず細菌の抑制のために抗菌剤の

使用が効果的であると考えられる。しかし、ウレアーゼは菌死滅後も環境に残存する可能性があるため、抗菌剤のみでなくウレアーゼ阻害剤を併用することが効果的であると考えられる。

以上のことから、研究1. 抗菌剤およびウレアーゼ阻害剤添加が細菌による尿素分解の抑制する効果の検証 (in vitro 実験) を行った。その上で、研究2. 細菌による尿素分解の抑制をコンセプトとした試作パッドの pH 上昇抑制効果の検討 (in vitro 実験) を行った。

3. 研究の方法

研究1. 抗菌剤およびウレアーゼ阻害剤添加が細菌による尿素分解の抑制する効果の検証

実験に用いる細菌種は、高いウレアーゼ活性を有するとの報告があるプロテウス属菌 (*Proteus mirabilis*) を選択した。プロテウス菌以外の細菌の影響を排除するためにフィルター滅菌した人工尿を溶媒として使用した。また、おむつ内における溶媒濃縮の影響を再現するために、吸水ポリマーを添加した。溶媒にプロテウス菌を添加し (最終 OD=0.1)、抗菌剤 (0-100 ppm, 濃度 5 段階) およびウレアーゼ阻害剤 (0-1000 ppm, 濃度 5 段階) を添加し、経時的に菌密度、アンモニア濃度を測定した。

研究2. 細菌による尿素分解の抑制をコンセプトとした試作パッドの pH 上昇抑制効果の検討

細菌による尿素分解抑制をコンセプトとしたパッドを産学連携により試作した。人工尿に細菌 (*Proteus mirabilis*) を添加し (最終 OD=0.1)、試作パッド (抗菌剤・ウレアーゼ阻害剤を両者含有) および従来パッド (抗菌剤・ウレアーゼ阻害剤をいずれも含まない) に滴下した後、37 度でインキュベートしながらパッド表面 pH、におい強度 (アンモニア産生の代替指標) を経時的に測定した。また、パッド含有細菌尿を絞り出して抽出し、細菌数を測定した。

パッドの改良 (抗菌剤の種類や固定方法の改良) を産学連携により繰り返し行ったうえで、同様のパッド効果検討実験を繰り返した。

4. 研究成果

研究1. (Mugita Y et al, 2020)

菌密度は、抗菌剤の添加濃度上昇に応じて減少した。アンモニア濃度は、抗菌剤とウレアーゼ阻害剤の両者添加群において、単独添加あるいは両者非添加よりも低値であった。さらに、抗菌剤とウレアーゼ阻害剤の添加濃度上昇に応じてアンモニア濃度は減少した (図3)。

本研究結果より、抗菌剤とウレアーゼ阻害剤の両者を一定濃度以上パッドに添加することで、尿素分解によるアンモニア産生が抑制され、皮膚およびパッド pH の上昇抑制に貢献する可能性が示唆された。失禁関連皮膚炎予防を目的とした新規パッドの開発コンセプトにつながる重要な知見が得られた。

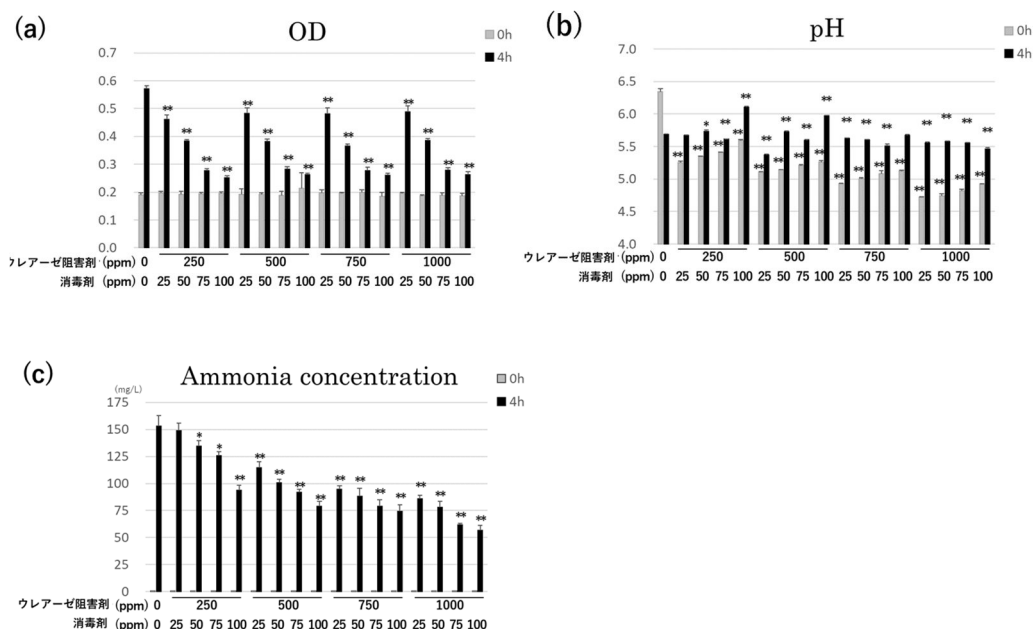


図3. 消毒剤とウレアーゼ阻害剤による細菌の尿素分解抑制効果の検証

フィルター滅菌した人工尿に吸水ポリマーを添加した後、プロテウス菌を添加し、消毒剤 (0-100 ppm, 濃度 5 段階) およびウレアーゼ阻害剤 (0-1000 ppm, 濃度 5 段階) を添加した。薬剤添加 0, 4 時間後に細菌密度 (a)、アンモニア濃度 (b)、pH 値 (c) を測定した。群間比較は Dunnett 法により行った。

研究 2.

抗菌剤およびウレアーゼ阻害剤を含む試作パッドの有効性を検証した結果、pH 上昇抑制効果およびにおい抑制効果は認められなかった（図 4）。パッド内に滴下された細菌含有尿が、抗菌剤・ウレアーゼ阻害剤と効果的に接触するよう、抗菌剤・ウレアーゼ阻害剤のパッド内の固定位置を改良する必要があると考えられ、パッド開発のための重要な示唆が得られた。

その後、ウレアーゼ阻害剤のパッド内固定が困難であることから、パッドに抗菌剤のみを含有させる方針とし、抗菌性能向上のためのパッドの改良（抗菌剤の種類や固定方法の改良）を繰り返し行った。その試作パッドを用いた抗菌性能検証を実施した結果、細菌含有尿の滴下後 4 時間までの抗菌性能が認められた。臨床でのパッド交換頻度を考慮し、細菌含有尿滴下 6~8 時間後まで抗菌性能が維持されることを目標に、パッドに含有させる抗菌剤の種類や含有方法の改良を行っている。

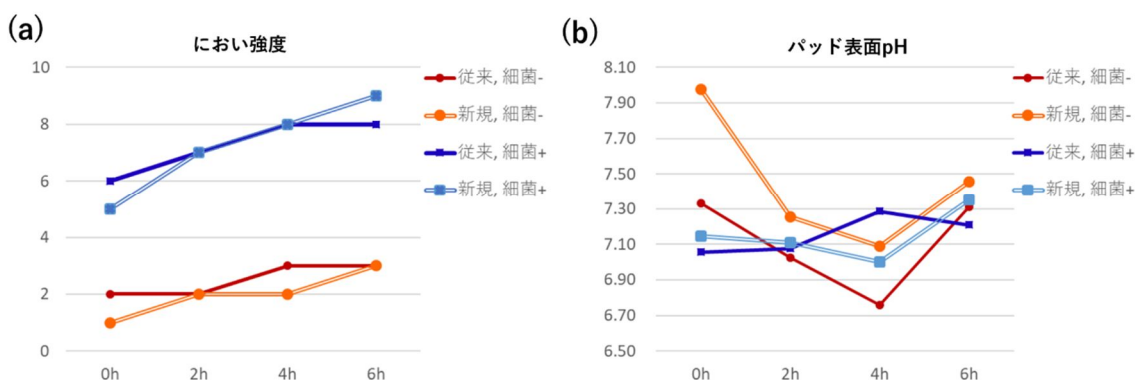


図 4. パッド試作品の有効性の予備検討 (*in vitro* 実験)

試作パッド（消毒剤・ウレアーゼ阻害剤を両者含有）および従来パッド（消毒剤・ウレアーゼ阻害剤をいずれも含まない）に細菌含有尿を滴下した後、37℃ でインキュベートしながら、におい強度（主観的評価）(a)、およびパッド表面 pH 値 (b) を経時的に測定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mugita Y, Nakagami G, Minematsu T, Kitamura A, Sanada H	4. 巻 17
2. 論文標題 Combination of urease inhibitor and antiseptic inhibits urea decomposition-induced ammonia production by <i>Proteus mirabilis</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Wound Journal	6. 最初と最後の頁 1558-1565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iwj.13422	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mugita Yuko, Minematsu Takeo, Nakagami Gojiro, Sanada Hiromi	4. 巻 15
2. 論文標題 Influence of digestive enzymes on development of incontinence-associated dermatitis: Inner tissue damage and skin barrier impairment caused by lipolytic enzymes and proteases in rat macerated skin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Wound Journal	6. 最初と最後の頁 623 ~ 632
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iwj.12906	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mugita Yuko, Koudounas Sofoklis, Nakagami Gojiro, Weller Carolina, Sanada Hiromi	4. 巻 30
2. 論文標題 Assessing absorbent products' effectiveness for the prevention and management of incontinence-associated dermatitis caused by urinary, faecal or double adult incontinence: A systematic review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Viability	6. 最初と最後の頁 599 ~ 607
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtv.2021.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 麦田 裕子, 仲上 豪二郎, 真田 弘美.
2. 発表標題 Proteus mirabilisに対する消毒剤, ウレアーゼ阻害剤による尿素分解抑制効果の検証.
3. 学会等名 第7回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麦田 裕子, 峰松 健夫, 仲上 豪二郎, 須釜 淳子, 真田 弘美
2. 発表標題 失禁関連皮膚炎モデルラットにおけるN-(3-Oxotetradecanoyl)-L-homoserine lactoneの治癒促進効果の検証
3. 学会等名 第37回日本看護科学学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mugita Yuko, Koudounas Sofoklis, Nakagami Gojiro, Weller Carolina, Sanada Hiromi
2. 発表標題 Assessing absorbent products' effectiveness for the prevention and management of incontinence-associated dermatitis caused in adults: a systematic review
3. 学会等名 The 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麦田 裕子, 仲上 豪二郎, 浦井 珠恵, 峰松 健夫, 北村 言, 真田 弘美
2. 発表標題 失禁関連皮膚炎予防における新規パッドの有効性の検証 - 細菌による尿素分解に着目して
3. 学会等名 第34回日本老年泌尿器科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 峰松健夫, 麦田裕子.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 照林社	5. 総ページ数 9
3. 書名 エキスパートナース2017年12月号. PART1 発生メカニズム 発赤を見たときにはもう遅い! IADで知っておきたい新しい「発生メカニズム」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 失禁関連皮膚炎抑制剤スクリーニング方法	発明者 小山英俊、真田弘美、仲上豪二朗、麦田裕子	権利者 国立大学法人 東京大学、大王製紙株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、2017-191487	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------