

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500461

研究課題名（和文） 褥瘡発症メカニズムの解明と褥瘡予防・治療法の開発

研究課題名（英文） Analysis of the pathogenesis of pressure ulcers and development of the preventive and therapeutic measures

研究代表者

川真田 聖一（KAWAMATA SEIICHI）

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：30127641

研究成果の概要（和文）：ラットの褥瘡実験モデルで、圧力と傷害との関係を検討した。70 と 60 mmHg では圧迫部に浮腫や痂皮が生じたが、100 mmHg より軽度だった。50 mmHg では大部分のラットで傷害を認めなかった。また、傷害の顕著な違いにもかかわらず、50 mmHg と 60 mmHg 以上の間で血液が流れている毛細血管の割合に有意差はなかった。したがって、圧力の低下で褥瘡の予防は可能であり、褥瘡の発生には圧迫による虚血だけでなく、他の要因の関わりが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Using our rat model of the pressure ulcers, we examined the effect of varying the magnitude of pressure on the severity of injuries. At 70 and 60 mmHg, edema and skin necrosis were milder than those at 100 mmHg. At 50 mmHg, no or minor focal skin changes were observed in the majority of rats at 50 mmHg, suggesting that prevention of the pressure ulcers is possible by reducing pressure. In spite of the remarkable differences of injuries, the extent of capillary closure was not significantly different between pressures at 50 mmHg and at 60 mmHg or higher. These findings suggest that the severity of injuries is not entirely determined by ischemia due to pressure and other factors possibly play a role in the pathogenesis of pressure ulcers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：褥瘡、床ずれ、磁石、皮膚、虚血、ラット

1. 研究開始当初の背景

褥瘡は、体位変換が困難な臥床者に発生し易く、発症すると難治性で、患者数が多いため医療上大きな問題となっている。しかし、患者によって褥瘡の発生状況が多様であること、患者から試料を採取することは倫理上問題があることから、病態解明が遅れている。褥瘡の研究を発展させるため、著者らは褥瘡の動物実験モデルを確立したので、この方法を応用して研究を発展させることが可能になった。

2. 研究の目的

磁石を使い、1日1回4時間100 mmHgの圧力でラットの腹壁を連続5回繰り返し圧迫すると、約8割の動物で圧迫部の一部ないし大部分で皮膚が壊死して痂皮が形成された。褥瘡発生のしくみを調べ、予防法を開発するため、圧力、虚血と傷害の重症度との関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

麻酔した8週齢ラットの下腹部を横切開し、腹膜腔に金メッキしたネオジウム磁石(25×20×2 mm)を挿入して縫合した。術後3、4日から上腹部の皮膚に別の磁石(25×20×5 mm)を当て、腹壁を挟む2つの磁石で、1日1回4時間100、70、60あるいは50 mmHgの圧力で、連続5回腹壁を圧迫し、その後は無処置で経過を観察した。圧迫の圧力は、腹壁のうえに置く磁石と皮膚の間に挟むアクリル板の厚さを0.1 mm単位で変えて調節した。

100 mmHgでは、圧迫開始翌日から皮膚の浮腫と軽度の発赤がみられた。圧迫回数が増すと発赤が増強して、上皮欠損、皮膚の変色と壊死が生じ、5回圧迫後2、3日の間が最も

傷害が重度だった。32匹中14匹で圧迫部の約3/4以上の面積に壊死が起こり、痂皮が形成された。32匹中12匹で、圧迫部の約3/4未満で、壊死と痂皮が生じた。32匹中6匹は、発赤だけか表層の壊死にとどまった。また、5回圧迫後1-3日の間に圧迫部は明らかに収縮した。その後、痂皮は徐々に小さくなり、最後の圧迫後4-12日の間に、ほとんどの痂皮は剥がれて深い潰瘍ができた。潰瘍は徐々に小さくなり、5回圧迫後20日には過半数が治癒した(図1)。以上のように、褥瘡の動物実験モデルが確立できた。

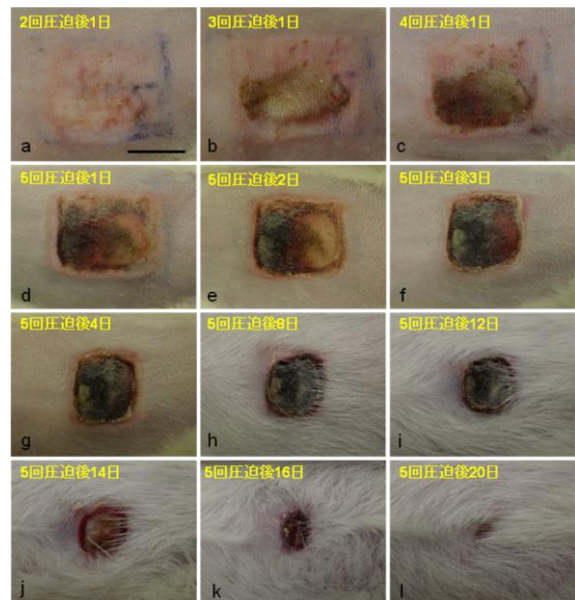


図1. 1日1回4時間100 mmHgの圧力で連続5回圧迫を繰り返したラット腹壁の変化。圧迫部の大部分が壊死に陥り、痂皮が形成されている。痂皮は徐々に小さくなって剥がれ、潰瘍が形成されて次第に治癒した。写真の左側が尾側。スケールバー=1 cm。業績①から引用。

次に、圧力だけを変化させ、1日1回4時間で連続5回圧迫の条件は変えずに実験し、圧力の影響を調べた。

70 mmHgでは、圧迫開始の際に圧力調節のために使用したアクリル板の厚さは、1回

目 7.96±0.21 mm、2回目 7.20±0.31 mm、3回目 6.33±0.29 mm、4回目 6.14±0.52 mm、5回目 6.14±0.36 mm (mean±SD, n=8)で、圧迫による皮膚の浮腫によって、薄くなった。70 mmHg では、大部分のラットで、圧迫部の一部だけが変色して痂皮が形成された。

60 mmHg では、圧力調整で使用したアクリル板の厚さは、1回目 9.15±0.13 mm、2回目 8.70±0.51 mm、3回目 8.16±0.58 mm、4回目 7.48±0.49 mm、5回目 7.13±0.42 mm (n=10)で、圧迫による皮膚の浮腫が進行し、アクリル板は次第に薄くなった。傷害の程度は様々で、一般に 70 mmHg と比べて軽度だった。浮腫と発赤だけで回復したラット、一部の表皮欠損にとどまり痂皮が形成されなかったラット、圧迫部の一部で痂皮が形成されたラットなどが観察された。

50 mmHg では、9匹中 8匹のラットで、圧力調整で使用したアクリル板の厚さが、1回目 10.26±0.14 mm、2回目 10.25±0.21 mm、3回目 10.18±0.32 mm、4回目 10.10±0.45 mm、5回目 9.98±0.65 mm (n=8)とほぼ不変で、腹壁の浮腫は認められなかった。肉眼的、顕微鏡的にもほとんど異常は認められなかった。したがって、圧力が 50 mmHg 以下では、傷害を防ぐことができる可能性が示唆された。しかし、9匹中 1匹は 60 mmHg で圧迫した場合と同様の経過を辿って、アクリル板は圧迫回数が増すにつれて薄くなり、肉眼的にも傷害を認めた。

上記の様に、圧力によって肉眼および顕微鏡レベルで傷害に差があったことから、傷害程度の違いが虚血の差に原因があるかどうか検討した。麻酔した 4 週齢ラットを人工呼吸して開胸し、腹壁を 0 から 100 mmHg まで様々な圧力で圧迫しながら、トマトレクチン 200 μg を含む液 200 μl を心臓から注入して全身を循環させた。トマトレクチン注入 2

分後に人工呼吸を停止して 5 分後に腹壁を採取し、2 枚連続の凍結切片を作製した。抗 PECAM-1 抗体で免疫染色して血管を検出し、血液が流れていたかどうかは、隣接の凍結切片を免疫染色して、毛細血管内皮にトマトレクチンが結合しているかどうかで判定した。全毛細血管数に占めるトマトレクチン陽性毛細血管数の割合（血管開通率）を求めた。血管開通率は、圧力がかからない場合は 62.8±10.1% (n=5)だったが、10 mmHg では 34.7±18.5% (n=5)で、圧力が増すと一層低下したが圧力依存性ではなく、50 mmHg と 60 mmHg 以上の間で有意差はなかった。したがって、60 mmHg 以上の圧力と比べて 50 mmHg では傷害が著しく軽いことは、虚血の差で説明できなかった。また、50 mmHg で圧迫した 1 匹は 60 mmHg の圧迫と同様の経過を辿ったことから、褥瘡には長時間の虚血以外の要因が影響している可能性が示唆された。

4. 研究成果

① 褥瘡実験モデルを使用し、圧力と傷害との関係を調べた結果、圧迫時間と回数が同じ場合、圧力が 100 mmHg から 70、60、50 mmHg に低下するにつれて傷害が軽度になった。50 mmHg では、圧迫した 9 匹中 8 匹でほとんど傷害が起こらなかったため、身体接触面の圧力を下げることによって、褥瘡を防ぐことができる可能性が示唆された。

② 血液が流れる毛細血管の割合は、圧力の増加によって低下したが、圧力依存性ではなく、50 mmHg と 60 mmHg 以上の間で有意差はなかった。したがって、褥瘡の発生には、長時間の虚血だけでなく、それ以外の要因が関わる可能性が推測された。

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 5 件)

- ① Kawamata S, Kurose T, Honkawa Y, Kubori Y, Muramoto H. Development and repair of experimental pressure ulcers in the rat abdominal wall induced by repeated compression using magnets, Arch Histol Cytol, 査読有, in press
- ② Sugimoto Y, Mochizuki H, Miyagi H, Kawamata S, Kiuchi Y, Histological findings of uveal capillaries in rabbit eyes after multiple intravitreal injections of bevacizumab, Curr Eye Res, 査読有, 38(4): 487-496, 2013
doi: 10.3109/02713683.2013.763990
- ③ Usami S, Kurose T, Ando Y, Hayakawa M, Kawamata S, Reduced soleus muscle injury at long muscle length during contraction in the rat, Anat Sci Int, 査読有, 86(1): 50-57, 2011,
doi: 10.1007/s12565-010-0085-3
- ④ Hori J, Deie M, Kobayashi T, Yasunaga Y, Kawamata S, Ochi M, Articular cartilage repair using an intra-articular magnet and synovium-derived cells, J Orthop Res, 査読有, 29(4):531-538, 2011
doi: 10.1002/jor.21267
- ⑤ Sugimoto Y, Mochizuki H, Okumichi H, Takumida M, Takamatsu M, Kawamata S, Kiuchi Y, Effect of intravitreal bevacizumab on iris vessels in neovascular glaucoma patients, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 査読有, 248(11):1601-1609, 2010, doi: 10.1007/s00417-010-1406-x

[学会発表] (計 6 件)

- ① 川真田聖一、黒瀬智之、ラット褥瘡実験モデルにおける圧力と傷害の重症度および虚血程度の検討、第11回コ・メディカル形態機能学会学術集会、2012年9月22日、東京
- ② Kurose T, Kawamata S, Development and repair process of experimental pressure ulcers induced by repeated compressions using magnets in the rat, 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, September 2-6, 2012, Yokohama

- ③ Kawamata S, Kurose T, The effect of pressure on capillary closure in the rat abdominal wall, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, August, 26-29, 2012, Kyoto

- ④ Kurose T, Nosaka S, Maeda H, Kawamata S, The effect of tissue temperature on capillary opening and closing in the rat abdominal wall, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, August 26-28, 2012, Kyoto

- ⑤ Kawamata S, Kurose T, Honkawa Y, Kubori Y, Muramoto H, Experimental pressure ulcers induced by repeated compression using magnets, 第116回日本解剖学会学術集会、2011年3月29日、横浜市

- ⑥ 川真田 聖一、遺体を用いたコ・メディカルの解剖実習：必要性と実習受け入れ側の負担軽減について、第116回日本解剖学会学術集会、2011年3月28日、横浜市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川真田 聖一 (KAWAMATA SEIICHI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：30127641

(2) 研究分担者

黒瀬 智之 (KUROSE TOMOYUKI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：20363054

(3) 連携研究者

()

研究者番号：