

氏名・（本籍）	みぞかみ ふみひろ 溝神 文博（愛知県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博士乙第 4702 号
学位授与の日付	平成 26 年 7 月 10 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	褥瘡治療における薬剤師からの積極的薬物療法の提案と その有用性について
論文審査委員	（主査）教授 福島 紀子（博士（医学）） （副査）教授 服部 豊（医学博士） 教授 中村 智徳（博士（薬学））

論文内容の要旨

褥瘡とは身体に一定時間外力が加わることにより、骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流が持続的に低下することで起こる不可逆的な阻血障害と定義される疾患である。急速な高齢化を迎えて在宅医療を推進している今日では、褥瘡発生リスクは高まっており、褥瘡治療を効果的に行うことは重要な課題である。全国的にみても、褥瘡有病率は減少していないのが現状である。一般に褥瘡が難治である理由は、患者ごとに基礎疾患や体の変形・拘縮、療養環境などの発生要因が異なること、予防と治療を同時に行わなければならないこと、褥瘡の病態が多様であることが挙げられる。さらに、重度褥瘡は壊死性軟部組織感染症を合併しやすい。また、加齢に伴う皮膚・皮下組織の変化や基礎疾患、体位制限などから生じる創への外力に対する認識もなく、外用薬物療法に関しても、軟膏の基剤に関する知見が十分ではないため適切な薬剤選択がなされていないなど褥瘡治療には様々な問題がある。褥瘡は、医師・薬剤師・看護師等によるチーム医療で予防と治療を適切かつ同時に進めることが必要であるが、薬剤師が治療薬の提案など積極的に褥瘡治療に参加している施設は少ない。しかし、厚生労働省は薬剤師に対して「調剤された外用剤の貼付、塗布又は噴射に関し、医学的な判断や技術を伴わない範囲内での実技指導を行うこと」とし、薬剤師の外用薬物療法への関与を促している。（医政医発 0319 第 2 号 薬食総発 0319 第 2 号）

本研究は、チーム医療で褥瘡治療を円滑に行うため、新たな薬学的視点の褥瘡治療を研究し、薬剤師が治療に関与することの有用性を検証することを目的とした。

今回の研究では、3つの新たな薬学的視点の褥瘡治療の研究として、「1.高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症についての検討、2.ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する作用、3.加齢変化に伴う創の移動・変形とそれらを緩和する創の固定についての検討」を行い、更に薬剤師が治療に参加することへの有用性を検証する研究として、「4.

褥瘡チーム医療に薬剤師が関与することの有用性について」を行った。

これらは、国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認（承認番号：436、575、587）を得た上で実施した。

1. 高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症についての検討

重度褥瘡に合併する壊死性軟部組織感染症の臨床的特徴を調査したところ、壊死性筋膜炎スコアは、 5.5 ± 3.3 であり低リスク症例が多いことがわかった。また、外科的なデブリードマンの際に深部壊死組織より採取した検体の細菌培養を行ったところ、最も多く検出された細菌は、*Bacteroides fragilis* であった。3 菌種以上が検出されたのは 20 症例（83%）であった。グラム陽性菌、陰性菌の同時検出は 23 症例（96%）であり、好気性菌と嫌気性菌の同時検出は 17 症例（71%）であり多種多様な菌種が検出されていることが判明した。カルバペネム系抗生物質の使用は、17 症例（71%）であった。30 日死亡率は、2 症例（8%）と低値であり、死因としては、敗血症に伴う多臓器不全であった。早期の外科的デブリードマン、広域スペクトルの抗生物質の投与が有効であった。

2. ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する作用

重度褥瘡 60 症例 53 名の患者を後ろ向きに調査したところヨードホルムガーゼ治療群が 30 症例、既存軟膏療法治療群が 30 症例であった。壊死組織の割合の経時的変化(ヨードホルムガーゼ治療群 / 既存軟膏療法治療群) 0 週目は、 $85.8 \pm 14.4\% / 84.4 \pm 21.2\%$ ($p=0.361$)、1 週間後 $35.2 \pm 18.2\% / 68.3 \pm 19.2\%$ ($p<0.001$)、2 週間後 $8.7 \pm 8.8\% / 74.9 \pm 38.2\%$ ($p<0.001$)、3 週間後 $2.0 \pm 2.8\% / 51.4 \pm 41.2\%$ ($p<0.001$)、4 週間後 $0.2 \pm 1.0\% / 46.8 \pm 47.1\%$ ($p<0.001$) であり有意にヨードホルムガーゼ群の治療成績が優れていた。また、使用済みのガーゼに付着したタンパク質をドットプロット法により解析したところヨードホルムガーゼを用いた創では、ポイドポリユームに溶出される I 型コラーゲンが通常のガーゼに比べて減少していた。(n=3) また、ウエスタンブロッティングによる解析では、I 型コラーゲンの単量体(1)、二量体(1)、三量体(1)がすべて観察された。ヨードホルムガーゼは壊死組織に多量に含まれる粗大凝集型の I 型コラーゲンを単量化する働きがあることが示唆された。

3. 加齢変化に伴う創の移動・変形とそれらを緩和する創の固定についての検討

高齢者の褥瘡で起こる創の変化を創の移動と創の変形として整理した。創の移動とは、骨と創の位置関係が移動することであり、褥瘡 I~II 度(真皮が保たれている)の比較的浅い創で起こりやすい。創の変形とは創の立体的形状が変化することであり、褥瘡 III~IV 度(皮下組織欠損)の深い褥瘡で起こりやすい。このような創の物理学的性質の変化は、部位(仙骨や踵など)の物性の違いによって異なる。また、創の変形は、創の

難治化、ポケット形成、軟膏の滞留障害を引き起こす可能性がある。この創の変形を緩和する固定方法を考案し治療に用いたところ迅速に治療が行えた。

4. 褥瘡チーム医療に薬剤師が関与することの有用性について

褥瘡チーム医療治療群（薬剤師の積極的関与）の患者数は295名（男性：156名、女性：139名）でハイリスクケア加算群（非薬剤師の関与）は80名（男性：46名、女性34名）で、平均年齢（ \pm SD）（褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群）は81.1 \pm 9.2歳 / 80.1 \pm 11.7（ $p=0.269$ ）であった。褥瘡の重症度別に治癒期間を比較したところ、褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群は、Stage II 15 \pm 10日 / 27 \pm 12日（ $p<0.001$ ）、Stage III 37 \pm 26日 / 102 \pm 134日（ $p<0.001$ ）、Stage IV 114 \pm 63日 / 230 \pm 172日（ $p<0.001$ ）であり、治癒期間が有意に褥瘡チーム治療群で優れていることが示唆された。

以上3つの新たな薬学的視点に基づいた褥瘡治療の研究を行い、新しい褥瘡治療の有用性を示した。また、これらの考え方をもとにした薬剤師が積極的に関与する医師・薬剤師・看護師によるチーム医療は有用であることが示された。現在、褥瘡治療において薬剤師の介入は少ない。しかし、薬剤師も褥瘡治療において薬剤の選択や薬効評価、外力を考慮した外用軟膏薬を行うことで治癒期間の短縮が行える可能性が示唆された。今後、さらなる薬剤師の参画を目指しエビデンスの蓄積、また知識や技術の普及を行うことが必要である。

論文審査結果の要旨

論文の発表後、副査2名と研究科委員による諮問並びに質疑応答が行われた。副査からは、本研究は、臨床現場でこれまで経験的に行われていた薬剤師の薬学的知識を活かした活動を、過去のデータを使い解析し、その有用性を示したものであり、今回の一連の研究が、これからの薬剤師の薬学的指導につながるものであり重要な内容である。しかし、まだすべてが明確になったわけではないものもあり、これからの研究に期待するものであるとの意見が述べられ、今後の研究の更なる展開についての質問があった。研究科委員からは、一連の研究は興味深いとの評価があげられたが、ヨードホルムガーゼの効果については、他の抗菌剤との比較をしているか、ガーゼのみの場合や他剤のガーゼでの試験をしているのかなどの質問や、褥瘡の壊死組織の割合の求め方や、創の移動等について質問があった。また、褥瘡チーム医療に薬剤師が加わることの有用性では、ハイリスク加算群との比較をしているが、それだけでよいのか、職種間の業務の差になっていないかなどの質問があげられた。

発表者はこれらの質問に対して、予備調査も含め、自己の実験データの結果を示し、丁寧に分かりやすく的確に応答した。また、褥瘡チーム医療に薬剤師が加わることの有用性については、継続して今後も行っていく研究についても説明があった。

発表者は、臨床現場において、褥瘡治療に対する薬学的視点での介入の経験が豊富であり、褥瘡治療の医薬品や衛生用品の使用についても精通しており、今後の本領域における研究者として取り組むべき課題や、研究の方向性をしっかり持っていることがうかがえた。

その後の判定会議で、本論文の内容は、本学の博士(薬学)の学位に十分値するものと判断された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

- 1) Mizokami F, Furuta K, Isogai Z. Necrotizing soft tissue infections developing from pressure ulcers. *J Tissue Viability* 2014; 23:1-6.
- 2) Mizokami F, Murasawa Y, Furuta K, Isogai Z. Iodoform gauze removes necrotic tissue from pressure ulcer wounds by fibrinolytic activity. *Biol Pharm Bull.* 2012; 35:1048-53.
- 3) Mizokami F, Furuta K, Utani A, Isogai Z Definitions of the physical properties of pressure ulcers and characterisation of their regional variance. *Int Wound J.* 2013 10:606-11.
- 4) Mizokami F, Furuta K, Matsumoto H, Utani A, Isogai Z. Sacral pressure ulcer successfully treated with traction, resulting in a reduction of wound deformity. *Int Wound J.* 2014 11:106-7.
- 5) 溝神文博、古田勝経、野田康弘、磯貝善蔵 高齢者褥瘡に対する薬剤師主導型の褥瘡対策チームの有用性 *日本病院薬剤師会雑誌* 第46巻12号;1643-1646 2010.
- 6) 古田勝経, 溝神文博, 宮川哲也, 森川拓, 永田治, 永田実, 福澤悦子, 油座マミ, 櫻井淳二, 庄司理恵, 藤井聡 医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の経済的側面に関する考察 *日本医療・病院管理学会誌* 第50巻3号; 199-206 2013.

【参考論文】

- 1) Takahashi Y, Isogai Z, Mizokami F, Furuta K, Nemoto T, Kanoh H, Yoneda M. Location-dependent depth and undermining formation of pressure ulcers. *J Tissue Viability* 2013 22:63-7.