

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

溝神文博

2014

第1章 序論	1
第2章 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	
第1節 高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の特徴	
第1項 緒言	3
第2項 方法	3
第3項 結果	4
第4項 考察	6
第2節 小括	8
第3章 ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する作用	
第1節 臨床的効果	
第1項 緒言	9
第2項 方法	10
第3項 結果	11
第4項 考察	12
第2節 使用済みガーゼの解析の生化学的解析	
第1項 緒言	14
第2項 方法	14
第3項 結果	15
第4項 考察	16
第3節 in vitro 解析	
第1項 緒言	17
第2項 方法	17
第3項 結果	17
第4項 考察	18
第4節 小括	19
第4章 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	
第1節 創の移動・変形の定義	
第1項 緒言	20
第2項 方法	20
第3項 結果	21

第4項 考察	22
第2節 創の物理的性質を考慮した薬物療法	
第1項 緒言	24
第2項 症例	24
第3項 創固定の概念	24
第4項 考察	25
第3節 小括	26
第5章 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	
第1節 治癒期間の考察	
第1項 緒言	27
第2項 方法	27
第3項 結果	29
第4項 考察	31
第2節 小括	33
第6章 総合考察	34
第7章 結論	36
謝辞	37
引用文献	38
Figure	44
Table	66

第1章 序論

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¹。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いる。褥瘡患者は、病院の機能分化や在院日数の短縮に伴い急性期病院からは減少したようにみえるが、療養型病院や介護施設、在宅では依然として高い有病率である¹。国立長寿医療研究センターでも平均して5%程度であり、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。このことは在宅や施設などで褥瘡を効果的に予防・治療できていないことを示唆する。そのため、褥瘡治療を効果的に行うことは重要な課題である。

「褥瘡予防管理ガイドライン」によると褥瘡患者は、75歳以上の患者が50%を占めるとあり¹、褥瘡は高齢者に特有の疾患といっても過言ではない。褥瘡は全身状態の悪い患者だけでなく、運動機能低下や認知機能障害、麻痺などを伴う患者、すなわちパーキンソン病や認知症患者などに合併することが多く、一旦発症すると難治化しやすい。一般に褥瘡が難治であるとされている理由は、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、褥瘡の病態が多様であること、治療薬の主薬と軟膏基剤の選択・使用が多種であること、重度褥瘡に壊死性軟部組織感染症を合併しポケット形成を伴うことである。さらに高齢者の皮膚・皮下組織の物理的性質や基礎疾患、体位制限などから生じる創への外力に対する認識もなかった。

新たな治療法の開発など様々な研究が行われているが、施設や在宅の現場では、高価な創傷被覆材や外科的治療、陰圧閉鎖療法などの治療は行えないことが多い。また、在宅では正しい知識を持たない医療従事者が安価であるためラップ療法というサランラップを用いた治療を行うことがあり、重篤な感染症を合併し死に至るケースも報告されている^{2,3}。外用軟膏療法は感染症を誘発しにくい¹が、軟膏剤の適切な知識を持つ薬剤師による在宅褥瘡への参加はほとんどないのが現状である。

褥瘡の治療を行うには、病態評価に関する医師の知識、軟膏剤・創傷被覆材に関する薬剤学的な薬剤師の知識、除圧や体位交換などの看護学的な看護師の知識が必要であり、各職種専門性が発揮される褥瘡対策チームが必要不可欠である⁴。しかし、薬剤師は褥瘡チームには入っているが、積極的に褥瘡治療（軟膏選択等）に関与する施設は少ないため、薬剤師の専門的知識は褥瘡治療へ十分生かされていない。しかし厚生労働省は、平成26年3月19日付で医政局医事課長と医薬食品局総務課長との連名で在宅等での薬

剤師業務の現状を踏まえ、服薬指導の一環として行う薬剤の使用方法に関する実技指導のうち、薬剤師が実施できる業務に対して通知を出した（医政医発 0319 第 2 号 薬食総発 0319 第 2 号）。その内容は、「薬剤師が、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」としており、薬剤師の外用薬物療法への関与の必要性は増している。

これらの褥瘡治療を取り巻く問題に対して国立長寿医療研究センターでは、褥瘡を新たな学問体系として捉え研究を行っている。創面の多様性を記載するとともに創の病態解析を考察する「創傷皮膚科学」、創表面での外用薬の薬理作用を解明する「創傷薬理学」、創傷の物理学的特徴に注目した「創傷物理学」である。本稿においては、褥瘡治療に対する適切な外用薬物療法を行うために必要な新たな薬学的視点に基づく褥瘡治療を研究し、薬剤師参画に伴う褥瘡チーム医療の有用性を検証することを目的とした。

第2章 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

第1節 高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の特徴

第1項 緒言

褥瘡において壊死性軟部組織感染症は重篤な合併症である。特に、壊死性筋膜炎やガス壊疽などは、筋膜や筋肉に波及して急速に広がり死亡率は30%程度と報告されている。^{5,6}壊死性軟部組織症といっても、臨床像と死亡率の違いから様々な定義がなされている^{7,8}。Clarkらは、壊死性軟部組織感染症を clostridium 性ガス壊疽と非 clostridium 性の壊死性筋膜炎に分類している⁸。また、Urschelは、壊死性筋膜炎を Necrotizing fasciitis type I と type II に分類している⁹。脊髄損傷患者の褥瘡に合併した壊死性筋膜炎をまとめた症例報告¹⁰、ならびに高齢者褥瘡に対する感染症の総説はある^{11,12}が詳しい調査報告は少ない。

一般的に壊死性筋膜炎は壊死性軟部組織感染症の中でも、発熱やショックといった全身症状を伴い、敗血症を引き起こすため重篤になりやすく、褥瘡に合併した場合は褥瘡病変を越えて巨大化する。そのため、褥瘡に起因する壊死性軟部組織感染症は早期に適切に診断し治療する必要があると考えられる。しかし、日本褥瘡学会予防・管理ガイドライン¹においては、進行する壊死性筋膜炎などの場合は起因菌に応じた全身抗菌薬の投与を考慮するとあるが、起因菌は示されていない。そこで、本研究では褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の起因菌などの臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

第2項 方法

1. 症例

本研究は、国立長寿医療研究センター（大府市、日本）で実施した。国立長寿医療研究センターは、緊急を含む一般的な医療サービスを提供し、病床数300床で年間約5000人の患者を診察しており、患者の90%以上が65歳以上の高齢者である。褥瘡対策チームにて褥瘡回診を週に1回行なっている。研究対象期間は、2005年1月より2012年12月までとし、対象患者は褥瘡より発症した壊死性軟部組織感染症の患者を対象とした。電子カルテ調査項目は、年齢、性別、発症部位、抗生剤投与歴、合併症、外科的介入方法、生化学データ、細菌培養検査、壊死性筋膜炎スコア（The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis score ; LRINEC score）¹³である。LRINECスコアは、C反

応性タンパク (CRP)、白血球数、血糖値、血清ナトリウム濃度、ヘモグロビン値から計算するスコアである。

2. 褥瘡から発生する壊死性軟部組織感染症の定義と診断

壊死性軟部組織感染症は、壊死性筋膜炎、ガス壊疽、その他臨床的に皮下組織の壊死、筋膜、筋肉の壊死を含めた。しかし、褥瘡感染には、2つの病態が存在するため概念を整理するため Fig. 1 のように定義を行った。Fig. 1A は、褥瘡部位の感染が筋膜に達することで微小血栓が形成され虚血となり壊死を伴う感染症を壊死性軟部組織感染症として分類した。この壊死性軟部組織感染症は、筋膜に感染しているため骨隆起を越えて創部が拡張し巨大な褥瘡を形成する。一方、Fig. 1B は褥瘡の壊死組織内に限局した感染であり、褥瘡部位を超えて感染が広がらないものを局所感染褥瘡として分類した。

本研究においては、褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症に関しては、日本褥瘡学会が認定する褥瘡認定医師を有し、十分な経験を積んだ皮膚科医が米国褥瘡諮問委員会

(National Pressure Ulcer Advisory Panel : NPUAP) の基準に準拠して創の深さを判定し、骨組織の位置に基づき部位を特定し、外科的デブリートマン時に深部より採取した壊死組織より細菌培養結果、病理学的所見、Finger test、コンピューター断層撮影検査 (Computed Tomography : CT 検査)、患者の全身状態を総合的に判断し診断を行った。また、Fig.1B に示される感染褥瘡や蜂窩織炎、骨髄炎は除外した。

第3項 結果

1. 患者の臨床的特徴

調査期間中に 624 名の褥瘡患者が入院しており、その中で診断基準を満たした患者は 24 名 (4%) であった。患者の臨床的特徴を Table 1 にまとめた。患者の平均年齢は 82.9 歳 (range, 65-98 歳) であり、14 名 (58%) は女性であった。また、入院時の平均 LRINEC スコアは、5.5 (range, 2-11) であり、壊死性筋膜炎の可能性が高くなるとされている 6 点以上の症例は、11 名 (46%) と半数以下であった。全症例で、CRP は上昇しており、血清アルブミン値は、入院時の値で変化せず推移していた。24 名中 18 名 (75%) は認知症を、14 名 (58%) は糖尿病を合併していた。

2. 褥瘡より発症した壊死性軟部組織感染症の特徴

本研究においては、仙骨部（11名、46%）が好発部位であり、続いて、大転子（4名、17%）尾骨（4名、17%）であった。（Table 1）CT検査が実施された患者は21名（88%）であった。肺炎、尿路感染症を合併した症例は11症例（45.8%）であった。すべての褥瘡は、NPUAP分類においてIV度の診断であり、Fig. 2 A, C で示すように診断された直後の褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症は、微小血栓が形成されているため黒色壊死組織を有し肉芽組織がみられなかった。代表的症例において（Fig. 2 A-D）、外科的デブリードマンを施工すると黒色の壊死した筋膜及び筋肉がみられた。対照的に局所感染褥瘡の症例では（Fig. 2 E, F）、外科的デブリードマンにて壊死組織を取り除くと黄色壊死組織がみられた。

3. 深部壊死組織から培養された細菌検査結果

本研究の症例の検体はすべて、創面からスワブ検体を取る方法ではなく、外科的なデブリードマンの際に深部壊死組織（筋膜や靭帯など）より採取した検体である。外科的デブリードマンは入院後72時間以内に施工された。細菌培養検査結果において、最も多く検出された細菌は、*Bacteroides fragilis*であった。1症例を除き、複数菌種が検出され、3菌種以上の混合感染が20症例（83%）であった。グラム陽性菌では、*Corynebacterium* spp.、*Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*: MRSAを含む)、グラム陰性菌では、*Enterococcus faecalis*、*Escherichia coli*、*B. fragilis*が多く検出された。また、グラム陽性菌、陰性菌の同時検出率は96%（23症例）であり、好気性菌と嫌気性菌の同時検出率は71%（17症例）であった（Table 2）。

4. 治療効果と予後について

本研究の症例では、褥瘡から発症した壊死性軟部組織感染症の治療は、抗生物質の点滴静注と外科的デブリードマンが施行された。また、1症例は家族の拒否により外科的デブリードマンが施行されなかった。7症例（29%）は菌血症となり、検出菌種は、*B. fragilis*が最も多く検出された。抗生物質の種類と組み合わせに関してはTable 3に示した。カルバペネム系抗生物質の使用率は、71%（17症例）であった。また、その他の治療として多くの症例で脱水をきたしており、輸液の治療を行った。30日死亡率は、8%（2症例）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。

第4項 考察

本研究では、後ろ向き調査研究として高齢者の褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の臨床的特徴を調査するために実施された。なぜなら、壊死性軟部組織感染症は致死的であり、局所感染褥瘡と病態が異なり、予後・治療法が異なるが、混同されることが多く、認識されていないことも多い。

合併症として認知症が最も多いが、高齢の患者を対象としたことが要因であると考えられる。認知症は複雑な病態であり、自己の判断能力の低下、廃用症候群の合併などがあり、発見が遅れることもあるため、褥瘡に壊死性軟部組織感染症を合併するリスク因子となる可能性があると考ええる。先行研究を調査したところ、認知症と褥瘡感染に焦点を当てた研究はないが、我々は、重要なリスク因子であると考ええる。重症感染症は糖尿病患者において悪化するとの報告があり¹⁴、本研究においても高頻度にみられた。

また、壊死性筋膜炎の重症化スコアとされている LRINEC スコアは他の研究¹⁰と比べ低値を示した。おそらく、評価項目にクレアチニンなどの項目が影響を及ぼしたことが考えられる。加齢に伴い、筋肉量は低下し^{15,16}、クレアチニンの産生が低下するため上昇しにくいと考えられる。さらに筋肉の萎縮は骨突出が現れやすくなり、褥瘡の危険因子である。また、筋膜炎の感染であるため筋肉の損傷が少ない症例が多く、マーカーとなりにくい可能性がある。さらに、白血球数や CRP 値も加齢に伴い炎症に対して反応性が低下することもあるため LRINEC スコアは高齢者褥瘡では予測因子になりにくい可能性がある。

本研究の利点として、細菌学的検査の検体、例えば皮下組織、靭帯、筋膜や腱といった深部壊死組織より採取された点である。先行研究^{10,17}では、細菌検査の検体採取方法が明記されていない。したがって、本研究の細菌検査は、高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の菌種のデータとして有用であると考ええる。

Urschel⁹は、壊死性筋膜炎を Necrotizing fasciitis type I と type II に分類している。Type I は、本研究のような非連鎖球菌性で嫌気性菌などの混合感染が多く比較的進行が緩徐である。一方、Type II は A 群溶連菌によって引き起こされる事が多く進行が急速に進むが本研究ではみられなかった。好気性菌では、*Enterococcus* spp.、嫌気性菌では、*B. fragilis* や *Peptostreptococcus* spp.などが検出された。これは、解剖学的に仙骨部や尾骨部に多いために糞便による腸内細菌の感染と考えられる¹⁸。また、本研究でみられた、好気性菌と嫌気性菌の混合感染は、慢性創傷の感染においても同様な結果であると

の報告があり^{19,20}、広域スペクトルを補える抗生物質の投与が必要であると考えられる。

死亡率に関しては、以前の報告²¹よりも低値であった。その理由として、早期の外科的デブリードマンが施行されたこと、広域スペクトル抗生物質であるカルバペネム系抗生物質が適切に使用されたことによるものと推察される。

本研究は、非常に限定された症例を対象とした後ろ向き調査研究であるため、研究結果に偏りがあるが、本研究は高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の経験的治療に対する起因菌の推定に役立つと考えられる。正しい鑑別に基づいた治療を行うことで、適切な褥瘡医療に繋がることを期待する。

第2節 小括

高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症と局所感染褥瘡の概念を整理し、壊死性軟部組織感染症について後ろ向き調査を行い、以下の知見を得た。

1. 高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症では、LRINEC スコアは他の研究と比べ低値を示した。そのため高齢者褥瘡では、LRINEC スコアが低値でも重度の感染を合併している可能性があり、マーカーとなりにくい可能性がある。
2. 外科的なデブリードマンの際に深部壊死組織（筋膜や靭帯）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。グラム陽性菌・陰性菌の同時検出率は96%（23 症例）であり、好気性菌と嫌気性菌の同時検出率は71%（17 症例）であった。3 菌種以上の検出が20 症例（83%）であり混合感染が多いことが明らかとなった。
3. 治療に関しては、外科的デブリードマンと抗菌薬による治療を行った。抗菌薬では、カルバペネム系抗生物質の使用率が71%（17 症例）であった。30 日死亡率は、8%（2 症例）と低値であり、その死因としては敗血症に伴う多臓器不全であった。混合感染が多いため早期の外科的デブリードマンと広域抗生物質の投与が治療法として有用である可能性が示唆された。

本研究は、高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の経験的治療に対する起因菌の推定に役立つと考えられる。

第3章 ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する作用

第1節 臨床的効果

第1項 緒言

ヨードホルム（トリヨードメタン、 CHI_3 ）は、黄色の結晶又は結晶性の粉末で刺激臭がある。歴史的には、Serulla が 1822 年に化学物質を発見し、1843 年には Dumas はその組成を発表した。1880 年には、Bouchardat が初めてヨードホルムを医療に使用した²²。ヨードホルムガーゼはヨードホルムとガーゼで構成されており、臨床医の経験に基づいて創の抗菌活性を示す消毒として利用されている。

デブリードマンは、慢性創傷（下腿潰瘍、褥瘡、または熱傷など）の壊死組織を管理する上で重要である^{23,24}。デブリードマンの例として外科的切除、湿らせたドレッシング材（生理食塩水に浸したガーゼ）、ハイドロコロイドドレッシング、デキストラノマーや様々な酵素を用いて行われている²⁵⁻²⁸。創傷治療において壊死組織の除去は、必須の行為であり、外科的なデブリードマンが最も有用である。しかし、虚弱高齢者においては侵襲が強く、また専門性をもつ医師の不足などにより困難な場合が存在する。外用療法による化学的デブリードマンが低侵襲であり用いられることが多いが壊死組織除去に対する有効な薬剤は少ない。過去 20 年間で酵素製剤による壊死組織除去薬が開発されており例えば、Elase（fibrinolysin/DNAse, Parke-Davis Pharmaceutical, Hoofddorp, Netherlands）や Novuxol（collagenase, Knoll Pharmaceutical, Ludwigshafen, Germany）、である^{24,27}。しかし、これらの酵素製剤は、安定性に問題があり販売が中止された。現在上市されている薬剤で唯一使用出来るのは、ブロメライン軟膏®だけである。

深い褥瘡の初期段階において、壊死組織は創の内部にあり²⁹、真皮、脂肪組織、筋膜、腱や靭帯から構成されており複合的な組織学的な性質をもつが、主な細胞外マトリクスの構成成分は I 型コラーゲンである³⁰。褥瘡治療で最も重要な治療は壊死組織の除去であり、壊死組織の構成成分である I 型コラーゲン繊維の溶解をいかに素早く行うかが重要である。

国立長寿医療研究センターでは、経験的にヨードホルムガーゼが壊死組織の除去に有効であることを経験している。そこで本研究は、症例対照研究によるヨードホルムガーゼの有効性を調査することを目的とした。

第2項 方法

研究は、国立長寿医療研究センター（大府市、日本）で実施した。国立長寿医療研究センターは、緊急を含む一般的な医療サービスを提供し、病床数 300 床で年間約 5000 人の患者を診察しており、患者の 90%以上が 65 歳以上の高齢者である。褥瘡患者は、週に 1 回、褥瘡対策チームにて回診を行なっている。研究対象期間は、2008 年 6 月～2010 年 12 月までとした。調査期間中の褥瘡有病率は、2.8%-11.0%であった。

研究対象患者は、国立長寿医療研究センターにて 2008 年 6 月～2010 年 12 月の間に壊死組織除去の目的で、ヨードホルムガーゼまたは従来軟膏療法（スルファジアジン銀クリームもしくは、ポビドンヨードシュガー）を行った 60 症例を検討した。傷の大きさは、日本褥瘡学会による DESIGN-R¹ の S:サイズの測定方法に準じて週 1 回測定した。褥瘡の皮膚損傷部の長径（cm）と短径（長径と直交する最大径（cm））を測定し、それぞれをかけたものを数値として表現する。深さに関しては、米国褥瘡諮問委員会（National Pressure Ulcer Advisory Panel : NPUAP）の基準に準拠して創の深さを判定し、壊死組織の面積は、UTHSCSA imagetool Ver3.0（Department of Dental Diagnostic Science at The University of Texas Health Science Center, TX, U.S.A.）と Photoshop CS4（Adobe Systems Inc., CA, U.S.A.）を用いて写真をトレースし壊死組織の面積を算出し決定した。また、ヨードホルムガーゼの副作用発現を調査する目的で、トリヨードサイロニン（T3）、サイロキシシン（T4）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の生化学的検査を参照した。

ヨードホルムガーゼ群、従来軟膏療法群での治療は 1 日 1 回創処置を以下のように行った。ヨードホルムガーゼ治療群では、生理食塩液にて洗浄後、ヨードホルムガーゼ（玉川衛材株式会社、東京、日本）を創部に挿入し、トップドレッシングにポリウレタンフィルムドレッシング材（バイオクルーシブ、Johnson and Johnson Medical Inc.,Arlington, TX, U.S.A.）で創保護を行った。従来軟膏療法群では、生理食塩液で洗浄後、創の湿潤環境に応じて、スルファジアジン銀軟膏（ゲーベンクリーム、田辺三菱製薬株式会社、大阪、日本）、ポビドンヨードシュガー軟膏（ユーパスタコーワ軟膏、興和創薬株式会社、東京、日本）を死腔が出来ないように塗布し、トップドレッシングにポリウレタンフィルムドレッシング材（バイオクルーシブ、Johnson and Johnson Medical Inc.,Arlington, TX, U.S.A.）を使用し創保護を行った。

統計解析には、Mann-Whitney の U 検定もしくは、t 検定を用いて統計ソフト（JMP,

version 8.0 for Windows; SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A) を用いて解析した。本研究は国立長寿医療研究センターの倫理委員会承認を得て行った (受付番号: 436)。

第3項 結果

ヨードホルムガーゼによる治療を2週間行い、壊死組織を除去できた2症例を示す。迅速かつ選択的に壊死組織の除去が行われている。(Fig. 3) また、同時に赤色肉芽の増殖を認めた。期間内の重度褥瘡患者53名の60箇所の褥瘡を後ろ向きに調査しTable 4に示した。53名の患者の平均年齢は80歳(44-98歳)であり、性別は男性25名、女性28名であった。そのうちの66%の患者は、介護施設からの患者であり、残りの患者は、在宅褥瘡であった。また、当センターでの発症症例はなかった。すべての患者で褥瘡以外の疾患、循環器系疾患や、認知症、糖尿病といった疾患を有していた。ヨードホルムガーゼ治療群が30症例27名で、既存軟膏療法治療群が30症例26名であった。ヘモグロビン値は、(ヨードホルムガーゼ群/既存軟膏治療群) 10.4 ± 2.0 g/dL / 11.4 ± 2.2 g/dL ($p=0.065$) であった。血清アルブミンの平均は、(ヨードホルムガーゼ群/既存軟膏治療群) 2.8 ± 0.5 g/dL / 3.2 ± 0.6 g/dL ($p=0.007$) で有意にヨードホルムガーゼ群の方が低かった。合併症の指標であるCharlson Comorbidity Indexは、(ヨードホルムガーゼ群/既存軟膏治療群) 3.2 ± 1.5 / 3.2 ± 1.4 ($p=0.489$) で、日常生活自立度の指標であるBarthel indexは、(ヨードホルムガーゼ群/既存軟膏治療群) 12.4 ± 21.2 / 14.7 ± 30.0 ($p=0.387$) であり、アルブミン値以外の臨床データに違いはなかった。

ヨードホルムガーゼ群、既存軟膏治療群で治療を行った創の特徴をTable 5.に記した。既存軟膏治療群でスルファジアジン銀クリームによる治療を行った患者は24名で、ポビドンヨードシュガー軟膏で治療を行った患者は6名であった。創の大きさは(ヨードホルムガーゼ治療群 / 既存軟膏療法治療群) 17.6 ± 19.6 cm² / 7.7 ± 8.2 cm² ($p=0.004$)、壊死組織の割合は、 85.8 ± 14.4 % / 84.4 ± 21.2 % ($p=0.361$) であり、ヨードホルムガーゼ群の方がより創が大きく重症患者に使用していた。治療期間は(ヨードホルムガーゼ群/既存軟膏治療群)、 14.1 ± 9.7 / 29.0 ± 24.5 ($p=0.002$) でありヨードホルムガーゼ群のほうが有意に壊死組織除去に優れていた。また、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 ± 14.4 % / 84.4 ± 21.2 % ($p=0.361$)、1週間後 35.2 ± 18.2 % / 68.3 ± 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 $0.2 \pm 1.0 \% / 46.8 \pm 47.1 \%$ ($p < 0.001$) であった (Fig. 4)。ヨードホルムガーゼ群では、60%の患者が2週間以内に壊死組織を除去でき、一方既存軟膏療法群は4週間で20%の症例が壊死組織を除去できた (Fig. 5)。

また、副作用 (甲状腺機能障害) の可能性がある症例で調査を行った ($n=4$) が、T3、T4、TSH はそれぞれ、 2.09 ± 0.3 、 1.31 ± 0.09 、 2.94 ± 1.2 であった。また中毒症状はなかった。

第4項 考察

本研究で、ヨードホルムガーゼは深い褥瘡の初期治療で重要である深部壊死組織除去に有効であることが示された。ヨードホルムガーゼは既存軟膏療法よりもはるかに速やかに除去できることが明らかとなった。また、症例に使用したヨードホルムガーゼは、最大で創の大きさの2倍程度であり、少量で優れた壊死組織効果を発揮し同時に肉芽増殖もあり、副作用の発現症例もみられなかった。

マゴットセラピー³¹は、米国などで慢性創傷の壊死組織として使用されている。日本においては、保険適応外であり比較することはできなかった。筋膜、腱などの結合組織由来の深部壊死組織は、I型コラーゲンに豊富でそれを効率的に除去する薬剤は現場で求められている。患者背景において、アルブミン値以外の差はみられなかったが、創の特徴においては、ヨードホルムガーゼ群が有意に重症な症例が多い。その理由として、アルブミン値は滲出液と共に減少したためであると考えられる。本来は、感染褥瘡に対するヨードホルムガーゼの前向きな調査研究が望ましいが、症状が重篤になる場合が多く生死に関わるため倫理的に難しい。また、ヨードホルムガーゼ自体が黄色であり、特有の匂いを有しているため、容易に鑑別できるため二重盲検比較試験は行うことは難しい。

本研究では、身体所見や創に対する悪影響および、定期的な血液分析に基づく甲状腺機能異常等の副作用の発現は認められなかった。米国薬局方³²におけるヨードホルムガーゼの1日投与量の上限は2gとされている。本研究で使用したヨードホルムガーゼは、最大で30cm×30cmのガーゼを1枚であり、ヨードホルム換算量は0.33gであるため投与量上限を超えていない。また、多くの症例は創の大きさの2倍程度の使用量であり

使用量は極量よりも少ない。ヨードホルム使用における中毒の報告³³⁻³⁵はいくつかあり、ヨウ素自体は悪心、肝臓および腎機能障害、ならびに他の疾患を引き起こすことが知られているため今後も副作用に関して更なる調査が必要であると考ええる。

第2節 使用済みヨードホルムガーゼの生化学的解析

第1項 緒言

症例対照研究において、既存軟膏治療よりもはるかに素早く壊死組織を除去することが示唆されたが、ヨードホルムガーゼ自体の作用機序は日本薬局方においても記されていない。そこで、使用後のヨードホルムガーゼを用いて創表面のタンパク質を生化学的に解析し、ヨードホルムガーゼが壊死組織に対してどのように影響をあたえるか調査した。

第2項 方法

検体

すべての検体は、国立長寿医療研究センターで採取され、検体採取にあたり国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を得た（受付番号：436）。その上で、患者・家族に書面にて同意得て患者から採取し、検体は-80℃で保管した。生化学的解析に用いた検体は、継続的にガーゼを使用している創傷で、通常のガーゼからヨードホルムガーゼに変更したときの連続2日間の検体を用いた。

その後ガーゼは、6M グアニジン塩酸を含む緩衝液（6M グアニジン塩酸塩、50mM トリス塩酸、1mM フッ化フェニルメタンシルホニル、1%プロテアーゼインヒビターカクテル（Sigma、pH7.5に調整）にて4℃で72時間、ゆるやかに攪拌しながら抽出し、上清を12000rpmで10分間遠心分離して回収した。I型コラーゲンの標準物質として新田ゼラチン（大阪、日本）のコラーゲンを使用した。

ゲルろ過、ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）、免疫ブロット解析

6M GDN 溶液中に溶解したタンパク質試料を、セファロース CL-2B ゲルカラムクロマトグラフィーで分離した³⁶。溶出分画は、高分子量分画（フラクション：28-34; H）、中間分子量分画（フラクション；46-52 ; M）、低分子量分画（フラクション；62-68; L）と区分けした（Fig. 6）。分画は、ドットブロッキングによってニトロセルロース膜上に固定化した。ウエスタンブロッキングでは、タンパク質サンプルは、特に明記しない限り、非還元条件下で7.5%アクリルアミド SDS-PAGE を用いて、エタノールにより

沈殿させ、分離した。ゲル上で分離したタンパク質を、ニトロセルロース膜上 (Bio-Rad 社、CA、USA) に移した。ドットブロット又はウエスタンブロットに使用する膜は 0.1% tween-20 を含むトリス緩衝液に 5% 脱脂乳 (Dako 社、デンマーク) を入れ室温にて 1 時間静置し、 $\alpha 1$ -I 型コラーゲン抗体 ($10 \mu\text{g/mL}$, Abcam) を含む TBST に 2% milk と二次抗体 (Dako) を入れインキュベーションした。ブロットには ECL (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) を使用した。ドットブロット解析によって得られたシグナルは、Image J software によって定量した。3 つの独立した群をグループごとに解析し、平均 \pm 標準偏差にて示し、統計解析に分散分析を使用した。

第 3 項 結果

ヨードホルムガーゼ (IG) の壊死組織への反応を調査するために、ヨードホルムガーゼと通常のガーゼ (CG) に付着するタンパク質を生化学的に解析した。CG と IG では同じ創に連続 2 日使用した結果ゲルろ過にて検出される分子は異なっており、ボイドボリューム付近に出現するタンパク質は IG 群では有意に減少していた (Fig. 6A, B)。また、壊死組織は主に I 型コラーゲンの高分子凝集体で構成されるため、CG、IG 群でそれぞれ確認した。その結果、CG 群では、ボイドボリューム付近 (H: fractions 25–35) でコラーゲン検出されたが、一方 IG 群では検出されなかった (Fig. 6A)。しかし、IG 群の中間分画 (M: fractions 45–55) と低分子量分画 (L: fractions 60–70) では、明確に検出された (Fig. 6A)。また、この結果は、複数の実験、異なる創傷 ($n=3$) から再現性を確認した。H 分画、M+L 分画でシグナル強度を比較したところ有意に IG では群で H 分画の減少がみられた (Fig. 6B)。次に、創傷からとれたコラーゲン分子とペプシン消化した標準物質の I 型コラーゲンをウエスタンブロットにて解析した。I 型コラーゲンのすべての分子種、単量体 ($\alpha 1$)、二量体 ($\beta 1$)、三量体 ($\gamma 1$) が観察された (Fig. 6C)。また、すべての分子種 I 型コラーゲンがすべての治療経過で検出された (Fig. 6C)。

最後に、ウエスタンブロットにて、創の表面タンパク質を CG 群、IG 群で比較し解析した。その結果、非凝集型 I 型コラーゲンは主に IG 群の創傷上の表面タンパク質から観察された (Fig. 6D)。

第4項 考察

壊死組織に対するヨードホルムガーゼの効果について創面タンパク質を用いて調査したところ、ヨードホルムガーゼ群は粗大凝集型のI型コラーゲンが単量化していることが示唆された。I型コラーゲンは筋膜や腱に多く分布しており、これらの壊死から構成される壊死組織ではI型コラーゲン繊維がほとんどの部分を占める²⁹。また、組織病理学的研究においても褥瘡の創ではコラーゲン組織の変性が多いことが報告されている³⁷。この報告からもあるように壊死組織にはコラーゲン繊維が多く、選択的にI型コラーゲンを単量化させることでヨードホルムガーゼは創傷の壊死組織除去を行った可能性が高いことが示唆された。

第3節 *in vitro* 解析

第1項 緒言

症例対照研究において、既存軟膏治療よりもはるかに素早く壊死組織を除去することができ、処置使用後のヨードホルムガーゼを用いた創表面のタンパク質の生化学的解析によってI型コラーゲンを単量化させる作用を明らかにした。そこで臨床検体だけでなく、*in vitro*においても同様の結果が出るか確認するため、研究を行った。

第2項 方法

In vitro の研究においては、国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を得た上で（受付番号：436）、患者・家族に書面にて同意得て、外科的デブリードマンを施行した際に破棄する壊死組織を検体として使用した。壊死組織（100mg）をリン酸緩衝液（PBS）にて3回洗浄しヨードホルムガーゼ（IG、25cm²）か通常のガーゼ（CG、25cm²）を3mLのPBSで37°C 24時間インキュベーションした。インキュベーション後、ガーゼと不溶性組織を3000×gで3分間遠心分離を行い除去した。上清を回収し、残存した組織とガーゼは、6M Gdn 溶液にて4°Cで72時間抽出した。また、ヨードホルムの溶液調整には、ヨードホルムガーゼ（25cm²）を3mLのPBSで4°C 1時間インキュベーションし作成した。

第3項 結果

In vitro においてヨードホルムガーゼが壊死組織に直接作用し低分子のI型コラーゲンが放出されるかどうか実験を行った。壊死組織とヨードホルムガーゼ（IG）と通常ガーゼ（CG）を6M グアニジン塩酸塩緩衝液にて抽出した。解離性条件下でのゲルろ過では、CG群では高分子のI型コラーゲンを検出したが、IG群では、中間体及び低分子量のコラーゲンを検出した（Fig. 7A）。この結果から創傷面で使用したヨードホルムガーゼには一貫してコラーゲンに対する線溶活性があることを示している。さらに、ウェスタンブロットによる解析では、IGに低分子のI型コラーゲンが付着し、可用性画分には存在していなかった（Fig. 7B, C）。壊死組織をヨードホルム溶液とともにインキュベーションした結果、非凝集型のI型コラーゲンが確認された（Fig. 7D）。

第4項 考察

In vitro の実験においてヨードホルムガーゼの壊死組織に対する反応を調査した。壊死組織とヨードホルムガーゼをインキュベーションした結果、壊死組織から単量化した I 型コラーゲンが放出された。また、興味深いことにコラーゲン分子の大部分がヨードホルムガーゼ自体に付着していた。ヨードホルムガーゼによる I 型コラーゲンの詳細な放出メカニズムは現時点では明らかではないが、いくつかのマトリクス分解酵素活性に影響をおよぼすことが確認されている。本研究ではヨードホルムガーゼの抗菌効果に対する機序は調査を行っていない。しかし、本作用機序は抗菌活性との関係は低いと考えられる。また、本研究からコラーゲンの線溶活性を調査することは壊死組織除去作用の薬効評価試験になる可能性があるかと推察された。

第4節 小括

ヨードホルムガーゼの臨床効果検討と使用済みガーゼを用いた創面タンパク質の解析、また、壊死組織を用いた *in vitro* の研究からヨードホルムガーゼの壊死組織 (I型コラーゲン) への作用を明らかにした。

1. 国立長寿医療研究センターのヨードホルムガーゼを使用した患者と既存軟膏治療で治療した患者を比較したところヨードホルムガーゼ群が有意に壊死組織の除去が行えており、また、約60%の患者が2週間以内に壊死組織を除去できていた。副作用の発現もなく良好な治療成績を得た。
2. 使用済みヨードホルムガーゼと通常のガーゼを使用して創面タンパク質の解析を行った結果、深い褥瘡の壊死に多い腱や筋膜などの壊死に多量に含まれる高分子のI型コラーゲンがヨードホルムガーゼ群において単量化されていることが明らかになった。
3. 壊死組織とヨードホルムガーゼもしくは通常ガーゼをインキュベーションし *in vitro* で実験を行った結果、臨床検体と同様のI型コラーゲンの単量化がみられた。

ヨードホルムガーゼは、臨床結果、臨床検体、試験管内での実験で一貫してコラーゲンの除去作用を示したが、詳しいヨードホルムガーゼのコラーゲン放出メカニズムは不明であるため更なる調査が必要である。

第4章 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

第1節 創の移動・変形の定義

第1項 緒言

褥瘡は仙骨や腸骨といった骨の上に部位特異的に発症する。多くの場合、直接的な圧迫やせん断応力が原因となり皮膚の虚血性変化に伴い発症し、褥瘡の臨床は非常に特異的であり治療に際し問題になりやすい³⁸。治療と予防においていくつかの無作為割付試験が行われているが、難治性の慢性創傷と考えられている³⁹。

除圧マットレスは、褥瘡の予防に有効であり⁴⁰、除圧や治療などはガイドラインなどで推奨されている^{41,42}。しかし、褥瘡の患者は、変形拘縮のため駆動域が制限されることが多く⁴³、創部にかかる外力を完全に取り除くことは非常に難しい。

褥瘡に対する外力の影響を調査した研究は少ないが、臨床的に創の形が変化することを経験している。そのため、外力によって生じる傷の物理的変化を調査する必要があると考えた。本研究では、褥瘡の物理的な側面を記述するため仙骨と足の褥瘡を比較し臨床的調査を行った。

第2項 方法

創について

すべての創は国立長寿医療研究センターの入院患者から抽出した。本研究では、1975年のヘルシンキ宣言を厳守し研究を行った。当センターのすべての褥瘡は、日本褥瘡学会のガイドラインに沿って、褥瘡認定師である医師、薬剤師により治療を行なっている。すべての褥瘡は、週1回写真とサイズを計測した。創の物理的特性は、壊死組織が完全に除去された段階で評価した。また、褥瘡の重症度は米国褥瘡諮問委員会（National Pressure Ulcer Advisory Panel; NPUAP）基準に基づき評価した。

創の身体的検査

創の身体的検査は以下の2つのプロセスを用いて側臥位にて評価を行った。一つ目の検査は、「創の移動」である。創の周囲（創縁から約2 cm）を手で動かし移動度の評価を行った。2つ目の検査は、「創の変形」である。創や損傷部位の直径は力を加える前後に測定。可変領域のサイズは、油性マーカーにてマークした。

創傷の物理的特性の定義

加齢に伴う創の物理的特性の変化を理解しやすくするために用語の定義を行った。始めに創の2次元的な変化を捉えるために、創と骨組織との相対的な位置関係が変化することを「創の移動」と定義した。(Fig. 8A) 創の移動を調査するために創の周囲にマークを付け、創周囲の皮膚を強制的に動かすことで調べた。例えば、寝たきりの仙骨部褥瘡の患者で頭側挙上をする場合を除き外力は左右にのみかける。移動度は、創の中心が骨の隆起から移動した距離を測定した。移動度は、1–3cm は+、3cm 以上の移動は++と定義した。

次に、創の3次元的な変化を捉えるために、創の立体的形状が変化することを「創の変形」と定義した。(Fig. 8B) 創の変形度は変形前の創の直径を a 、変形した変化量を c とし、 c/a で表した。つまり、0.1 以下は変形なし (–)、0.1–0.5 は変形度+、0.5 以上を変形度++とした。移動度の定義は Fig. 8C に示した。

統計的手法

すべての褥瘡は NPUAP 分類と各部位ごとにそれぞれ移動度、変形度を調査しカイ二乗検定を用いて SPSS (version 12.0 for Windows; SPSS, Inc, Chicago, IL) を用いて解析した。

第3項 結果

創の物性評価

患者の平均年齢は 80 歳 (range 55 歳~100 歳) であった。褥瘡患者の特徴は、骨の部位によって褥瘡部位を明確に分類し、足部褥瘡患者 (n=48) ; 81.6±10.1 歳、仙骨部褥瘡 (n=45) ; 平均年齢 78.1±9.2 歳であった。著明な皮膚軟部組織感染症を合併した症例 (例 ; 蜂窩織炎や筋膜炎など) は除外した。方法で定義された手法を用いて、タイプごとに症例数をデータベースより調査した。Fig. 9A は、NPUAP 分類の II 度の褥瘡である。重力により仙骨 (矢印) の隆起より創が下に移動していることがわかる。Fig. 9B は、重力により移動した創を強制的に移動させた写真である。創部が骨の真上にきていることを示している。対照的に Fig. 9C, D は、NPUAP 分類の III 度の踵褥瘡である。踵の褥瘡は重力や強制的な外力による移動を示さない。

Fig. 10A は、NPUAP 分類の IV 度の褥瘡である。皮膚のたるみが大きく重力により完全に創が変形した尾骨部褥瘡の写真である。一方、Fig. 10B では、上方に創を持ち上げると創が見える。Fig. 10C, D は、NPUAP 分類の IV 度の褥瘡である。同様に重力による創の重度変形がみられる。対照的に、Fig. 10E, F は NPUAP 分類の IV 度の踵褥瘡である。踵褥瘡は外力により変形を示さない。

創の移動

次に仙骨と足の褥瘡についてデータベースを用いて創の移動について評価し Fig. 11 に示した。仙骨部褥瘡はすべての NPUAP 分類において、足褥瘡と比較して有意に創の移動を示した ($p < 0.001$)。

創の変形

最後に仙骨と足の褥瘡についてデータベースの症例を元に創の移動について評価し Fig. 12 に示した。NPUAP 分類の II 度では、どちらも変形を示さなかった。III 度では、有意な差がないものの変形を示す症例があった。一方 IV 度では、仙骨部褥瘡は全例で変形を示し、足褥瘡と比較して有意に変形を示した ($p < 0.001$)。

第 4 項 考察

褥瘡の物理的および機械的な側面を評価した研究があるが、本研究では、新たに褥瘡の物理的特性を記述する為の新しい用語を定義し、創傷物理学という新しい概念を提案した。

褥瘡の物理的特徴を解析した結果から創の移動と創の変形は部位や深さにより大きく異なることがわかった。この知見は、創周囲の皮膚の物理的性質が影響を及ぼすと考えられる。特に真皮と皮下組織の部位による分布量の違いが創の物理的性質に影響を及ぼしたと考えられる⁴⁴。褥瘡は加齢とともに発生頻度が増加するため、若年者と比べ真皮や皮下組織が異なると考えられる。また、皮膚の結合組織の分布は物理的性質において重要な因子であると考えられている⁴⁵。

虚弱高齢者が臥床すると Fig. 10A, C で示すように皮膚、皮下組織のたるみにより傷が見えなくなる。これは、加齢に伴う真皮や皮下組織の物理的特徴の変化であると考え

る。また、今回調査した症例は非常に高齢の患者が多く、若年者の褥瘡と比較すると創の移動・変形は起こりやすいことが予想される。今後若年者との比較も行う必要があると考えられる。

創の変形は仙骨部の深い褥瘡で比較的起こりやすい。この理由として、NPUAP 分類のⅡ度と定義される浅い褥瘡では、真皮が残存するため創の形態が安定しやすいと考えられる。真皮は、コラーゲン繊維と細胞外マトリクスが共に架橋構造を形成するため、創の形状を支持することができると考えられる。また、脂肪組織の物理的性質は、真皮とは異なるため、皮下組織は容易に外力の影響を受けやすく変形しやすい⁴⁶。そのため、褥瘡治療において真皮が残存するかどうかは、創の形状に影響を与えるため、治療においても重要な要素であると考えられる。

我々の足の深い褥瘡では、創の変形はみられなかった。Wolff らによる調査では、創周囲の物理的性質が、創の形状を維持するため重要であると報告している⁴⁷。実際、生体力学的な研究において踵部の皮下組織は非常に強固であることが知られている⁴⁸。また、我々は予備的な研究において足部においても踵部と踝部では、褥瘡の物理的性質が異なることを確認している。

これらの創の変形は、形状を変化させるだけでなく、創がこすれ合うことによる摩擦という新たな外力を発生させ、創傷治癒の遅延をもたらす。したがって、創の変形を抑制することが治癒促進に繋がると考えられる。これらの新しいコンセプト「創傷物理学」が褥瘡治療において新たな知見をもたらす研究やケアに役立つことを期待する。

第2節 創の物理的性質を考慮した薬物療法

第1項 緒言

褥瘡は骨の上に外力に伴い引き起こされる皮膚及び皮下軟部組織の欠損として定義される⁴⁹。皮下を越える深い褥瘡はしばしば難治性の褥瘡となる。これは、患者ごとに皮膚欠損に特徴があり、また、発生要因、基礎疾患、身体的特徴、生活環境など様々な要因が重なるために治療の複雑化をもたらす。また、褥瘡の形成の病因は完全には理解されていない。また、加齢的变化にともなう褥瘡の皮膚や軟部組織の物理的性質の変化が難治化の要因ともなる。先に述べた創傷物理学の概念をもとに、非常に巨大な褥瘡をテープによる牽引 (traction by bandage) で迅速に治療できた症例を示す。

第2項 症例

81歳男性で廃用症候群にて施設入所中の患者である。仙骨部の褥瘡が巨大であり、難治であるため当センターを受診した。入院時の所見は、血清アルブミン値 2.7 g/dL、DESIGN-R¹点数は、D4 E6 s12 i1 g3 n0 p12 合計 34点であり、創の大きさは、81 cm²であった。Fig. 13Aの矢印のように創が変形することで断裂ができ、創が重なり合い摩擦される状態にあった。このことにより治癒遅延が起こっていると考えられた。また、軟膏を塗布しても創外に出てしまい軟膏の滞留障害を起こしていた。そこで Fig. 13Bのようにエラスチコンテープ®による創の牽引を行い、ユーパスタ®軟膏による治療を行った。牽引後2週間後の写真が Fig. 13Cであり、急激に創が収縮し創の変形も解消された。6週間後には創の形態も安定し退院となった (Fig. 13D)。

第3項 創固定の概念

Fig. 14は創の牽引による創の物性変化の概略図である。本症例では、左図のように創が層状になり折りたたまれることで創内部が摩擦され難治化していたと推察される。テープによる牽引を行ったのが右図であるが、創の変形が解消され軟膏滞留を行いやすい環境が整ったと推察された。

第4項 考察

褥瘡に伴う皮膚の欠損の病因は完全には理解されていない。Ohura ら⁵⁰によると褥瘡に伴う皮膚の欠損は液状化壊死と外力によって引き起こされると論じている。しかし、創にかかる外力の完全な除去は通常は困難である。特に、褥瘡にかかる重力は直接的な圧迫を介さないため軽減することはできない。そのため、エラスチコンテープによる牽引を行い、重力を最小限に留める努力を行った。非常にシンプルな方法であるが、軟膏療法の効果を最大限引き出すための手法として有益な可能性がある。また、この方法は褥瘡にかかる直接的な外力を軽減することを目的としていないため、患者個々に身体的特徴や基礎疾患や外力要因を考察し外力除去に務めることが必要である。患者ごとに創の物性を評価し創部に外力のかかりにくい体位交換・頭側挙上、外力を考慮した軟膏療法を行う必要があると考える。

第3節 小括

加齢に伴う皮膚の物理的性質の変化、褥瘡の皮膚の欠損に伴う物理的性質の変化を総合的に評価する為の新たなコンセプトである創傷物理学を提唱し創傷治療に対して新たな概念を提供し以下の知見を得た。

1. 創と骨組織との相対的な位置関係が変化することを「創の移動」と定義した。この移動は部位的に特徴があり、仙骨部など真皮や皮膚軟部組織の結合組織が比較的ルーズな場所では、移動が起こりやすい。また、踵部では、結合組織が強固であり比較的起こりにくい。
2. 創の3次元形状が変化することを「創の変形」と定義した。この変化も部位的に特徴があり、仙骨部など真皮や皮膚軟部組織の結合組織が比較的ルーズな場所では、移動が起こりやすい。また、踵部では、結合組織が強固であり比較的起こりにくい。形状を変化させるだけでなく、創がこすれ合うことによる摩擦という新たな外力を発生させ、創傷治癒の遅延をもたらす。
3. 仙骨部褥瘡において皮膚の欠損が起こることで、創内部が擦れあい、また、軟膏の滞留障害を引き起こした症例に対して、エラスチコンテープ®による牽引 (traction by bandage) で迅速に治療できた症例を示した。テープによる牽引で創にかかる外力を弱め軟膏の滞留障害を防止し、軟膏療法の効果を最大限に引き出すことができた。

高齢者褥瘡において皮膚の物理的性質の変化を捉えることは、難治化要因を特定する一つの手がかりになり、これらを抑制する創の牽引という方法で軟膏療法の効果を引き出すことが出来た。これは薬剤を局所に留め効果を発揮させるという一つのドラッグデリバリーシステムであると考えられる。

第5章 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

第1節 治癒期間の考察

第1項 緒言

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きる不可逆的な阻血性障害¹と定義される疾患である。褥瘡の病態は多様であり^{51,52}また、治療に用いられる軟膏基剤や創傷被覆材の特性も製剤ごとに異なり多様である^{53,54}。さらに、圧迫・ずれの防止の方法や除圧・体位変換方法も多様である。褥瘡の治療を行うには、病態評価に関する医師の知識、軟膏剤・創傷被覆材に関する薬剤学的な薬剤師の知識、除圧や体位交換などの看護学的な看護師の知識が必要であり、各職種専門性が発揮される褥瘡対策チームが必要不可欠である⁴。しかし薬剤師は褥瘡チームには入っているが、積極的に褥瘡治療（軟膏選択等）に関する施設は少ないため、褥瘡チームの中で薬剤師の知識は十分に活用されていない。一方、2006年に褥瘡ハイリスク患者ケア加算が導入され、大学病院などの大規模病院では、主に Wound, Ostomy, and Continence Nurses (WOCN; 皮膚排泄ケア認定看護師) が褥瘡を管理している⁵⁵。WOCN が専従で褥瘡の管理を行なっている施設では、褥瘡ハイリスク患者ケア加算を算定でき、該当患者1人に対して入院するごとに500点を加算するものである。WOCN が、褥瘡予防だけでなく治療などを多職種と連携して管理している。

さらに、褥瘡を有する患者では、在院日数が10.8日増加するとの報告⁵⁶があり、医療経済に与える褥瘡の影響は大きいと考える。褥瘡の予防のみならず、褥瘡が早く治癒することは医療費の削減につながると考えられる。そこで本研究は、医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療治療群と褥瘡ハイリスクケア加算群で、治癒期間を算出し比較することで褥瘡チーム医療への薬剤師の参画の有用性を多施設で検討した。

第2項 方法

1) 研究デザイン

褥瘡の治癒過程の処置にかかる費用と治癒期間を national pressure ulcer advisory panel (NPUAP) 分類ごとに調査する後ろ向き研究である。

2) 調査期間

調査期間は2008年1月から2011年12月とした。

調査は入院した後、褥瘡治療が開始され両群が関与し始めた日から3週間を関与期間とした。

3) 対象施設

褥瘡チーム医療治療群

日本褥瘡学会が認定する日本褥瘡学会認定師の資格を有する薬剤師が積極的に関与する医師・薬剤師・看護師等の褥瘡チーム医療にて褥瘡治療を行った患者のデータを収集した。

ハイリスクケア加算群

褥瘡ハイリスク患者ケア加算を算定している施設、つまり褥瘡チームの他にWOCNが褥瘡管理を専従で治療・予防・管理を行い、WOCNが積極的に関与しており、また薬剤師が積極的にチームに参加できていない施設でデータを収集した。

4) 対象患者

NPUAP分類のStage IIからStage IVの患者を対象としStage Iの患者は発赤のみで早期に治癒し差がつきにくいことから除外とした。

5) 調査項目

A 治癒速度の検討

治癒速度の検討に関しては、DESIGN-Rは褥瘡の治癒予測の目安になるとされ、DESIGN評価点数より治癒期間との相関が高いとされている。そのため、経過評価用のDESIGN-R {D:Depth (深さ), E:Exudate (滲出液), S:Size (大きさ), I:Inflammation/Infection (炎症/感染), G:Granulation tissue (肉芽組織), N:Necrotic tissue (壊死組織), P:Pocket (ポケット)}を用いて褥瘡認定師あるいはWOCNが週一回、創評価を行いDESIGN-Rの経時変化を2群間で比較した。

B 治癒期間の推定

以前の報告⁴をもとに褥瘡の重症度分類のうち、DESIGN評価点数より治癒期間との相関が高いとされているため、経過評価用のDESIGN-R {D:Depth (深さ), E:Exudate (滲出液), S:Size (大きさ), I:Inflammation/Infection (炎症/感染), G:Granulation tissue (肉芽組織), N:Necrotic tissue (壊死組織), P:Pocket (ポケット)}を用いて創評価を行った。治癒期間の算出方法は、入院期間内に治癒した症例は実際の治療

日数とし、退院により治癒まで経過観察できなかった症例は DESIGN-R 評価点数が治癒期間と相関する¹ことを利用して、以下の式を用いて治癒日数を予測した。

$$(\text{治癒予測日数}) = (\text{治療開始時の DESIGN-R 点数}) / (\text{治癒速度})$$

$$(\text{治癒速度}) = \{ (\text{治療開始時の DESIGN-R 点数}) - (\text{介入終了時の DESIGN-R 点数}) \} / (\text{治療に介入した日数}) \text{ と定義した。}$$

6) 倫理的配慮

本研究は国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を取得して実施した（受付番号：587）。疫学研究の倫理指針に基づき適切な倫理的配慮を行い、患者情報は、匿名化し個人が特定できないように配慮した。

7) 解析方法

結果は平均±標準偏差（SD）で示した。検定に関しては、t 検定もしくは、Mann-Whitney 検定を用いて解析した。また、Table 7において Cochran-Armitage 検定を使用した。 $p < 0.05$ を有意差有り と判定した。統計ソフトは JMP, version 8.0 for Windows（SAS Institute Inc., Cary, NC）を用いて解析した。

第3項 結果

施設背景は Table 6 に示した。調査に参加した 9 施設は病床数が 200 床から 300 床前後の中規模施設が多く、入院患者の平均年齢は 55 歳から 79 歳と非常に幅広い。また、在院日数も 11 日から 20 日と大きく差があり、在院日数が短い施設では患者の平均年齢が若く、在院日数が長い施設では平均年齢も高い。褥瘡の院内発生率は 1-3% 程度であり、どこの病院も低い水準であった。しかし、褥瘡有病率は 7% 以上と高い施設もあった。褥瘡回診に関しては、多くの施設で週 1 回行われているが、その回診時間は 2 時間以内であり回診メンバーは施設により様々であった。医師・薬剤師・看護師の 3 職種は褥瘡チーム医療治療群で関与していたが、ハイリスクケア加算群では、薬剤師の関与がなかった。しかし、どの施設でも褥瘡委員会の委員に薬剤師は参加していた。

患者背景は、Table 7 に示した。褥瘡チーム医療治療群の患者数は 295 名（男性：156 名、女性：139 名）、ハイリスクケア加算群は 80 名（男性：46 名、女性 34 名）で両群に有意な差はみられなかった。平均年齢（±SD）（褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群）は 81.1 ± 9.2 歳 / 80.1 ± 11.7 ($p=0.269$)、ヘモグロビン値は 10.6 ± 1.9

g/dL / 10.7 ± 2.2 g/dL ($p=0.502$)、アルブミン値は 2.7 ± 0.6 g/dL / 2.8 ± 0.6 ($p=0.257$) であった。NPUAP 分類にて分類すると、褥瘡チーム医療治療群: Stage II 96 名 (33%)、Stage III 105 名 (36%)、Stage IV 94 名 (32%) であり、ハイリスクケア加算群: Stage II 30 名 (38%)、Stage III 30 名 (38%)、Stage IV 20 名 (25%) であった。DESIGN-R の深さ (D) に関しては、NPUAP 分類の Stage 分類と同じ結果となった。その他項目の点数 (\pm SD) (褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群) の平均は、滲出液 (E) 2.5 ± 1.9 / 2.4 ± 1.6 ($p=0.339$)、大きさ (S) 5.7 ± 3.1 / 5.9 ± 2.6 ($p=0.298$)、炎症/感染 (I) 1.1 ± 2.2 / 1.3 ± 2.5 ($p=0.255$)、肉芽組織 (G) 3.4 ± 1.9 / 3.0 ± 2.3 ($p=0.067$)、壊死組織 (N) 2.3 ± 2.1 / 2.0 ± 2.2 ($p=0.301$)、ポケット (P) 2.6 ± 6.6 / 1.2 ± 3.2 ($p=0.038$) であった。DESIGN-R の各項目を比較すると褥瘡チーム医療治療群がポケットのある難治な症例が多かった。発生部位 (褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群) は、仙骨 103 名 (35%) / 44 名 (55%)、尾骨 28 名 (9%) / 7 名 (9%)、大転子 42 名 (14%) / 8 名 (10%)、腸骨 15 名 (5%) / 4 名 (5%)、下腿 17 名 (6%) / 0 名、踵 30 名 (10%) / 9 名 (9%)、外踝 11 名 (4%) / 4 名 (5%)、背部 20 名 (7%) / 1 名 (1%)、肩 8 名 (3%) / 0 名、その他 (頭、顔、尺骨など) 21 名 (7%) / 3 名 (4%) であった。治療開始後悪化した症例は、褥瘡チーム医療治療群で 1 症例、ハイリスクケア加算群で 15 症例あった。

A. 治癒速度の検討

両群の治癒速度を比較するため治癒の予測となるとされている DESIGN-R 点数 (\pm SD) の経時変化を比較した。結果はそれぞれ、褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群は、1 週目 22.7 ± 13.4 点 / 20.8 ± 7.7 点 ($p=0.498$)、2 週目 17.4 ± 11.5 点 / 21.0 ± 11.5 点 ($p=0.034$)、3 週目 13.6 ± 10.9 点 / 17.8 ± 8.5 点であった。 ($p=0.013$, Fig.15)。

B. 褥瘡チーム医療による治癒期間の推定

治癒期間 (\pm SD) (褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群) は、Stage II 15 ± 10 日 / 27 ± 12 日 ($p<0.05$)、Stage III 37 ± 26 日 / 102 ± 134 日 ($p<0.05$)、Stage IV 114 ± 63 日 / 230 ± 172 日 ($p<0.05$) であった (Fig.16)。

第4項 考察

今回の調査施設は中小規模病院である。褥瘡回診はほとんどの施設で週一回行われており約2時間要している。褥瘡チーム医療治療群では、医師・薬剤師・看護師での回診が行われており、また日々の処置にも薬剤師が関与している施設が多かった。一方、ハイリスクケア加算群の回診は薬剤師の関与がなく、また日常の処置も看護師のみで行なっている施設が見受けられた。褥瘡の悪化例はそれぞれ、褥瘡チーム医療治療群で1症例(0.3%)、ハイリスクケア加算群で15症例(18.8%)であり、ハイリスクケア加算群の方が悪化した症例が多かった。これらの症例の特徴をみると、薬剤滞留のための外力評価や適切な病態評価に応じた薬効評価が行われていないため、湿潤環境に適した薬剤選択や外力コントロールを行っていない症例であった。

治癒速度に関しては、DESIGN-Rの減少速度と治癒予測日数で比較した。褥瘡チーム医療治療群では、2週目、3週目で有意差をもってDESIGN-Rの合計点数が減少しており、治癒速度が早いと考えられる。悪化した症例も1症例を除き関与した症例全てで治癒傾向が認められた。また、治癒予測日数比較においてもすべての重症度で褥瘡チーム医療治療群が有意であった。海外の報告ではStage IIの50%⁵⁷、Stage IIIとStage IVの90%は8週間以内に治癒しないと報告⁵⁸があるが、本研究でのチーム医療治療群のStage IIはほぼ治癒している。また、その後の経過を観察するとStage IIIも8週以内に半数近く治癒していた。

褥瘡チーム医療治療群において、薬剤師は病態評価から湿潤環境を考慮した薬剤の選択や薬効評価、外力を考慮した外用軟膏薬の使用に関与することが治癒促進につながったと推察される。高齢者の皮膚は加齢に伴いたるみやシワができ、そのため創の移動変形が起こる⁵²。これらを抑制することにより軟膏滞留や創内部がこすれ合うことを減少させることができ、治癒促進につながる⁵⁹。また、医師は病因の同定と病態の評価や基礎疾患との関連を評価し、看護師は体位変換やポジショニングなど患者の身体機能に配慮した除圧を行うことで円滑な褥瘡治療が行われると推察される。

本研究の限界として以下のようなことが考えられる。1番目として調査施設に偏りがある。薬剤師が褥瘡回診に参加している施設は多いが、本調査施設のように積極的に介入して治療に参加している施設が少なく、調査施設に偏りがある。2番目として中小規模の病院であり、大規模病院が参加していないことである。3番目として、栄養士や作業療法士、理学療法士などの介入している施設が少なく、これらすべての職種が関与す

るチーム医療についても今後検討する必要がある。

本研究では、様々な研究限界はあるものの、医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療治療群の治癒成績が優れていた。薬剤師の介入が少ない褥瘡治療の分野では、今後褥瘡治療の中心となる外用軟膏剤の適切な使用を推進するため薬剤師の積極的な参画が必要であると考えられる。褥瘡治療の本来のあるべき姿である医師・薬剤師・看護師等がそれぞれの専門性にもとづくチーム医療の中で、薬剤師による専門性が褥瘡の治癒過程に何らかの影響を与え得ることが本研究から示唆された。今後、薬剤師がチーム医療の中でどのようにその専門性を発揮していくと良いかについては、更なる検討が必要である。

第3節 小括

褥瘡チーム医療の中で薬剤師の参画がなされていない施設が多く、またその有用性も示されていない。その中で、日本褥瘡学会 褥瘡認定師の資格を有する薬剤師が、軟膏選択や塗布などの処置や薬剤滞留を目的とした外力コントロールを行うことの有用性を以下のように示した。

- 1 薬剤師が積極的に介入した医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の有用性を皮膚排泄ケア認定看護師による褥瘡ハイリスクケア加算群と比較し調査したところ、治癒の予測となるとされている DESIGN-R 点数 (\pm SD) の経時変化は、褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群は、1 週目 22.7 ± 13.4 点 / 20.8 ± 7.7 点 ($p=0.498$)、2 週目 17.4 ± 11.5 点 / 21.0 ± 11.5 点 ($p=0.034$)、3 週目 13.6 ± 10.9 点 / 17.8 ± 8.5 点であった。 ($p=0.013$)。
- 2 治癒期間 (\pm SD) (褥瘡チーム医療治療群 / ハイリスクケア加算群) の推定は、Stage II 15 ± 10 日 / 27 ± 12 日 ($p<0.05$)、Stage III 37 ± 26 日 / 102 ± 134 日 ($p<0.05$)、Stage IV 114 ± 63 日 / 230 ± 172 日 ($p<0.001$) であった。

薬剤師が積極的に褥瘡医療に参画することで褥瘡治療が円滑に行われる可能性が示唆された。

第6章 総合考察

近年、医療技術の発展はめざましいものがあり、以前は治療が困難であった疾患が可能となってきており、新たな治療法や薬物の開発が進められている。しかし、褥瘡に関する治療は、少しずつ進歩してきているものの未だに難治性であり、予防と治療において根本的な解決には至っていない。褥瘡の予防技術やマットレス等の進歩や在院日数の短縮などから大学病院など大規模病院では減少しているが、褥瘡を専門で診る医療従事者の少ない在宅や介護施設等での増加している傾向にある¹。さらに、重度褥瘡は致死性の皮膚軟部組織感染症を引き起こし、致命的なことがある^{5,6}。そのため、褥瘡に対する正しい理解と正しい治療を普及させることが重要であると考え。これらの問題に対して筆者は、高齢者褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症の臨床的特徴を調査し、起因菌とともに治療法を提示した。薬剤師の役割として、**Empiric therapy**として、腎機能や組織移行性、培養歴などを参考にした抗生物質を投与設計する必要があると考える。また、経験的に治療されている部分の多い褥瘡を学問的に捉え、新たな創傷治療の概念とその治療法の開発を試みた。その一つが、創面での外用薬の薬理作用を解明する「創傷薬理学」である。本稿では、ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する効果を調査した。ヨードホルムガーゼは非常に古くからある薬剤であり⁶⁰、200年近い歴史を持つ薬剤である。古くから殺菌消毒作用を有する薬剤として使用されてきた。本研究では、褥瘡に対する壊死組織除去作用の有無とその作用機序の解明を行った結果、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作用があることが明らかになった。壊死組織を除去できるとされている薬剤はあるもののヨードホルムガーゼほど明確にデブリードマンできる薬剤はなく、他の薬剤は作用が緩徐な薬物が多い。また、ヨードホルムガーゼは抗菌活性も有り、非常に素早く壊死組織を除去できることから、感染を起こしやすい壊死組織を有する褥瘡の早期治療が行え、褥瘡に合併する感染症を減らすことができる。また、皮膚科や形成外科がない病院での壊死組織除去方法として安全に化学的デブリードマンが行えるため有用性が高いと考えられる。創傷面のタンパク質を解析し創面上での薬剤の挙動を明らかにする学問体系は今までになく、今後、軟膏基剤を使用した創面タンパク質の挙動なども研究を行うことで基剤特性とその作用機序が明確になると考える。

褥瘡の発症と外力は非常に重要であり、様々な研究が行われているが、創傷に外力が加わった時の創の変化を捉えた研究はなかった。筆者は、外力によって生じる傷の物理

的变化を明確にする必要があると考え、褥瘡の物理学的な側面を記述するための用語「創傷物理学」を確立した。加齢に伴う真皮・皮下組織の物性変化は「しわ、たるみ」などで表現される。また、褥瘡のように深部欠損を伴うような創傷では、このような加齢変化は健常な皮膚よりも変化が大きく影響も大きいと考えられる。本稿では、これらの変化を「創の移動」、「創の変形」として定義を行った。特に、創の変形は、形状を変化させるだけでなく、創がこすれ合うことによる摩擦という新たな外力を発生させ、創傷治癒の遅延をもたらす。また、軟膏治療を行った場合では、創外に容易に軟膏が出てしまうため、軟膏の滞留障害をもたらす。したがって、創の変形を抑制することが治癒促進に繋がると考えられる。これらのコンセプトをもとにしたエラスチコンテープ®による創の牽引を行い軟膏療法の効果を最大限引き出すことができ早期の治療を行うことができた。この方法は、患者ごとに身体的特徴や基礎疾患や外力要因を考察したのちに行わないと適切な効果が得られないばかりか悪化を招く危険もあるため、適切なフィジカルアセスメントを行い、患者ごとに創の物性を評価し創部に外力のかかりにくい体位交換・頭側挙上、外力を考慮して牽引をする必要がある。この方法は、軟膏療法の効果を最大限に引き出すことができると考え、これらの新しいコンセプト「創傷物理学」が褥瘡治療において新たな知見をもたらした。研究やケアに役立つことを期待する。

これらの治療方法をもとにした薬剤師が積極的に関与する医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療を実践し、その有用性を検証した結果、WOCNが主体となった医師・看護師による褥瘡医療と比較して治癒速度が2倍であり、早期に治癒させることが可能であることが明らかになった。薬剤師の介入が少ない褥瘡治療の分野において、今後褥瘡治療の中心なる外用軟膏剤の適切な使用を推進するため薬剤師の積極的な参画が必要であると考えられる。褥瘡治療の本来のあるべき姿である医師・薬剤師・看護師等がそれぞれの専門性にもとづくチーム医療 (Fig.17) の中で、薬剤師の専門性を生かしていくことが今後の褥瘡医療を改善する一つの方策となると考える。今後、薬剤師がチーム医療の中でどのようにその専門性を発揮していくと良いかについては、更なる検討が必要である。

第7章 結論

1. 褥瘡の感染には2つの病態が有り、「局所感染褥瘡」と「褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症」の概念を定義した。外力により形成した阻血性潰瘍性壊死に局限し感染を起し病態を局所感染褥瘡とし、「褥瘡に合併した壊死性軟部組織感染症」は、褥瘡の発症部位の骨の隆起を越えて拡張して壊死を起こしたものとして定義した。壊死性軟部組織感染症の起因菌は、*Bacteroides fragilis*が最も多く腸内細菌叢が目立ち、グラム陽性菌・陰性菌、好気性菌・嫌気性菌の混合感染であるため早期の外科的デブリードマン、カルバペネム系抗生物質が治療法として有効である。
2. ヨードホルムガーゼの壊死組織に対する作用を創面タンパク質から解析する手法を開発し、解析したところ深部壊死組織（腱や筋膜）などに多く含有されている粗大凝集型のI型コラーゲンを単量化する作用があることが明らかになった。また、ヨードホルムガーゼを患者に使用した場合の効果は、既存軟膏治療で治療した患者と比較したところヨードホルムガーゼ群が有意に壊死組織の除去が行えており、約60%の患者が2週間以内に壊死組織を除去できていた。副作用の発現もなく良好な治療成績を得た。
3. 加齢に伴う皮膚の物理的性質の変化、褥瘡の皮膚の欠損に伴う物理的性質の変化を総合的に評価する為の新たなコンセプトである創傷物理学を提唱した。創と骨組織との相対的な位置関係が変化することを「創の移動」と定義した。創の3次元的形状が変化することを「創の変形」と定義した。仙骨部など真皮や皮膚軟部組織の結合組織が比較的ルーズな場所では、移動・変形が起こりやすいが、踵部では結合組織が強固であり比較的起こりにくい。また、形状を変化させるだけでなく、創がこすれ合うことで生じる摩擦によるポケット形成、創が変形することで軟膏の滞留障害が起こるため創傷治癒の遅延をもたらす。エラスチコンテープ®による創の牽引（traction by bandage）で迅速に治療できた症例を示した。テープによる牽引で創にかかる外力を弱め軟膏の滞留障害を防止し、軟膏療法の効果を最大限に引きだせることが明らかになった。
4. 薬剤師の積極的関与による医師・薬剤師・看護師等による褥瘡チーム医療を実践し、薬剤師の有用性を検証した結果、皮膚排泄ケア認定看護師による褥瘡ハイリスクケア加算群と比較し調査したところ、治癒期間は、NPUAP分類 Stage IVで約2倍の治癒速度であった。

謝辞

本研究をまとめるあたり、多大なる御指導、御助言を頂きました慶應義塾大学教授 福島紀子博士、独立行政法人国立長寿医療研究センター臨床研究推進部高齢者薬物治療研究室長 古田勝経氏、同皮膚科 磯貝善藏博士に深甚なる謝意を表します。また、本研究の実施にあたり、御指導ならびに御鞭撻を賜りました国立長寿医療研究センター 先端診療部 村澤裕介博士、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学分野 宇谷厚志博士、豊橋創造大学 保健医学部看護学科 松本尚子博士、金城学院大学薬学部 野田康弘博士、上越地域医療センター病院 薬剤科 宮川哲也氏、岡波総合病院 薬剤部 森川拓氏、愛知県厚生農業組合連合会 足助病院 薬剤科 永田 治氏、碧南市民病院 薬剤部 永田 実氏、公立富岡総合病院 薬剤部 福澤 悦子氏、労働者健康福祉機構 福島労災病院 薬剤部 油座 マミ氏、NTT 東日本 東北病院 薬剤部 櫻井 淳二博士、労働者健康福祉機構 東北労災病院 薬剤部 庄司理恵氏、国立大学法人旭川医科大学 臨床検査医学講座 藤井 聡博士、また、国立長寿医療研究センター 薬剤部一同に謹んで感謝の意を表します。

引用文献

1. 日本褥瘡学会編. 褥瘡予防・管理ガイドライン. 東京: 照林社; 2009.
2. 盛山吉弘, 平山薫, 太田真裕美, et al. いわゆる"ラップ療法"施行中に感染症を発生し、当院へ搬送された症例の検討. *日本褥瘡学会誌* 2011.07 2011;13(3):438.
3. 盛山吉弘, 平山薫, 太田真裕美. 湿潤療法の教育に関する提言・"ラップ療法"施行中に当院へ搬送された事例の検討をふまえて. *日本褥瘡学会誌* 2012.10 2012;14(4):598-604.
4. 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* 2010;46(12):1643-1646.
5. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*. 1996;224(5):672-683.
6. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg*. 1995;221(5):558-563.
7. 井上治, 久木田一朗, 田村裕昭. 文献紹介 (ガス壊疽及び壊死性筋膜炎) Clostridium 性ガス壊疽, 壊死性筋膜炎, Fournier 壊疽など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法 (HBO)--国内外の主要な文献から. *日本高気圧環境・潜水医学会雑誌* 2010;45(2):49-66.
8. Clark L, Moon R. Hyperbaric oxygen in the treatment of life-threatening soft-tissue infections. *Respiratory care clinics of North America*. 1999;5(2):203-219.
9. Urschel JD. Necrotizing soft tissue infections. *Postgraduate medical journal*. Nov 1999;75(889):645-649.
10. Citak M, Backhaus M, Tilkorn DJ, et al. Necrotizing fasciitis in patients with spinal cord injury: an analysis of 25 patients. *Spine*. 2011;36(18):E1225-1229.
11. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1390-1396.
12. Smith PW, Black JM, Black SB. Infected pressure ulcers in the

- long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(5):358-361.
13. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535-1541.
 14. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12).
 15. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(8):945-948.
 16. Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc.* 2002;42(6):847-857.
 17. Backhaus M, Citak M, Tilkorn DJ, Meindl R, Schildhauer TA, Fehmer T. Pressure sores significantly increase the risk of developing a Fournier's gangrene in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011;49(11):1143-1146.
 18. Cantrell M, Norman DC. *Skin and soft tissue infections in the elderly.* London: Balliere's Clinical infection Disease; 1998.
 19. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med.* 2002;34(6):419-427.
 20. Drinka P, Bonham P, Crnich CJ. Swab culture of purulent skin infection to detect infection or colonization with antibiotic-resistant bacteria. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(1):75-79.
 21. Citak M, Fehmer T, Backhaus M, et al. Does spinal cord injury influence the mortality rate in patients with necrotizing fasciitis? *Spinal Cord.* 2012;50(4):338-340.
 22. The Ministry of Health L, Welfare. *The Japanese pharmacopoeia.* 15th ed. ed. Tokyo, Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2006.
 23. Nanninga PB. Clinical management of venous leg ulcers. In: JR M, ed. Vol 2:

- Wounds; 1990:205-212.
24. Hellgren L. Debridement: an essential step in wound healing. In : Westerhof W editor. Leg ulcers. In: J V, ed: diagnosis and treatment. Amsterdam: Elsevier Science; 1993:305-312.
 25. Haury B, Rodeheaver G, Vensko J, Edgerton MT, Edlich RF. Debridement: an essential component of traumatic wound care. *Am J Surg*. Vol 135. United States 1978:238-242.
 26. Dyson M, Young S, Pendle CL, Webster DF, Lang SM. Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. *J Invest Dermatol*. Nov 1988;91(5):434-439.
 27. Westerhof W, Jansen FC, de Wit FS, Cormane RH. Controlled double-blind trial of fibrinolysin-desoxyribonuclease (Elyase) solution in patients with chronic leg ulcers who are treated before autologous skin grafting. *J Am Acad Dermatol*. Jul 1987;17(1):32-39.
 28. Mekkes JR. Debridement of necrotic venous leg ulcers using absorbing polysaccharide pads. In: Westerhof W, ed. Vol 17: J Drug Ther Res; 1992:253-258.
 29. Franchi M, Trire A, Quaranta M, Orsini E, Ottani V. Collagen structure of tendon relates to function. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:404-420.
 30. Thomas AM, Harding KG, Moore K. The structure and composition of chronic wound eschar. *J Wound Care*. 1999;8(6):285-287.
 31. Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2002;10(4):208-214.
 32. Osal A. *The U.S. dispensatory(27th Edition)*. J. B. Lippincott Co, Philadelphia; 1973.
 33. Muir A. A CASE OF IODOFORM POISONING. *The Lancet*. 1903;161(4153):960-960.
 34. Glick PL, Guglielmo BJ, Winter ME, Finkbeiner W, Turley K. Iodine toxicity secondary to continuous povidone-iodine mediastinal irrigation in dogs. *J Surg Res*. Nov 1990;49(5):428-434.

35. Pietsch J, Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients. *Lancet*. Feb 7 1976;1(7954):280-282.
36. Kuo CL, Isogai Z, Keene DR, et al. Effects of fibrillin-1 degradation on microfibril ultrastructure. *J Biol Chem*. Vol 282. United States2007:4007-4020.
37. Vande Berg JS, Rudolph R. Pressure (decubitus) ulcer: variation in histopathology--a light and electron microscope study. *Hum Pathol*. Feb 1995;26(2):195-200.
38. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg*. Vol 187. United States2004:65S-70S.
39. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA*. Vol 300. United States2008:2647-2662.
40. Hofman A, Geelkerken RH, Wille J, Hamming JJ, Hermans J, Breslau PJ. Pressure sores and pressure-decreasing mattresses: controlled clinical trial. *Lancet*. Vol 343. England1994:568-571.
41. Whitney J, Phillips L, Aslam R, et al. Guidelines for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. Vol 14. United States2006:663-679.
42. Stechmiller JK, Cowan L, Whitney JD, et al. Guidelines for the prevention of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. Vol 16. United States2008:151-168.
43. Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers. *J Am Med Dir Assoc*. Vol 7. United States2006:46-59.
44. Cichowitz A, Pan WR, Ashton M. The heel: anatomy, blood supply, and the pathophysiology of pressure ulcers. *Ann Plast Surg*. Vol 62. United States2009:423-429.
45. Nash LG, Phillips MN, Nicholson H, Barnett R, Zhang M. Skin ligaments: regional distribution and variation in morphology. *Clin Anat*. May 2004;17(4):287-293.
46. Conner LM, Clack JW. In vivo (CT scan) comparison of vertical shear in

- human tissue caused by various support surfaces. *Decubitus*. Mar 1993;6(2):20-23, 26-28.
47. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell. Structure of skin lesions and fundamentals of clinical diagnosis. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 2008.
 48. Gu Y, Li J, Ren X, Lake MJ, Zeng Y. Heel skin stiffness effect on the hind foot biomechanics during heel strike. *Skin Res Technol*. 2010;16(3):291-296.
 49. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 1975(112):89-100.
 50. Ohura Takehiko ON. Pathogenetic mechanisms and classification of undermining in pressure ulcers elucidation of relationship with deep tissue injuries. *Wounds*. 2006;2006(18):329.
 51. 永井弥生, 磯貝善蔵, 古田勝経, 石川治. 褥瘡に対する記載潰瘍学の確立とその有用性. *日本褥瘡学会誌*. 2009.06 2009;11(2):105-111.
 52. 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*. 2012;11(10).
 53. 古田勝経. 褥瘡治療薬 外用薬の選び方・使い方. *日本褥瘡学会誌*. 2009.06 2009;11(2):92-100.
 54. 永井弥生. 外用薬と創傷被覆材. *日本褥瘡学会誌*. 2008.02 2008;10(1):1-9.
 55. 真田弘美, 溝上裕子, 南由起子, et al. 褥瘡ハイリスク患者ケア加算導入が褥瘡発生率および医療コストに与える効果に関する研究. *日本創傷・オストミー・失禁ケア研究会誌*. 2007.12 2007;11(2):59-62.
 56. Scott JR, Gibran NS, Engrav LH, Mack CD, Rivara FP. Incidence and characteristics of hospitalized patients with pressure ulcers: State of Washington, 1987 to 2000. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(2):630-634.
 57. Graumlich JF, Blough LS, McLaughlin RG, et al. Healing pressure ulcers with collagen or hydrocolloid: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(2):147-154.

58. Bergstrom N, Horn SD, Smout RJ, et al. The National Pressure Ulcer Long-Term Care Study: outcomes of pressure ulcer treatments in long-term care. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1721-1729.
59. Mizokami F, Furuta K, Matsumoto H, Utani A, Isogai Z. Letter: Sacral pressure ulcer successfully treated with traction, resulting in a reduction of wound deformity. *Int Wound J.* 2012;4(10).
60. The Ministry of Health LaW. *The Japanese pharmacopoeia.* 15th ed. ed. Tokyo,Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare 2006

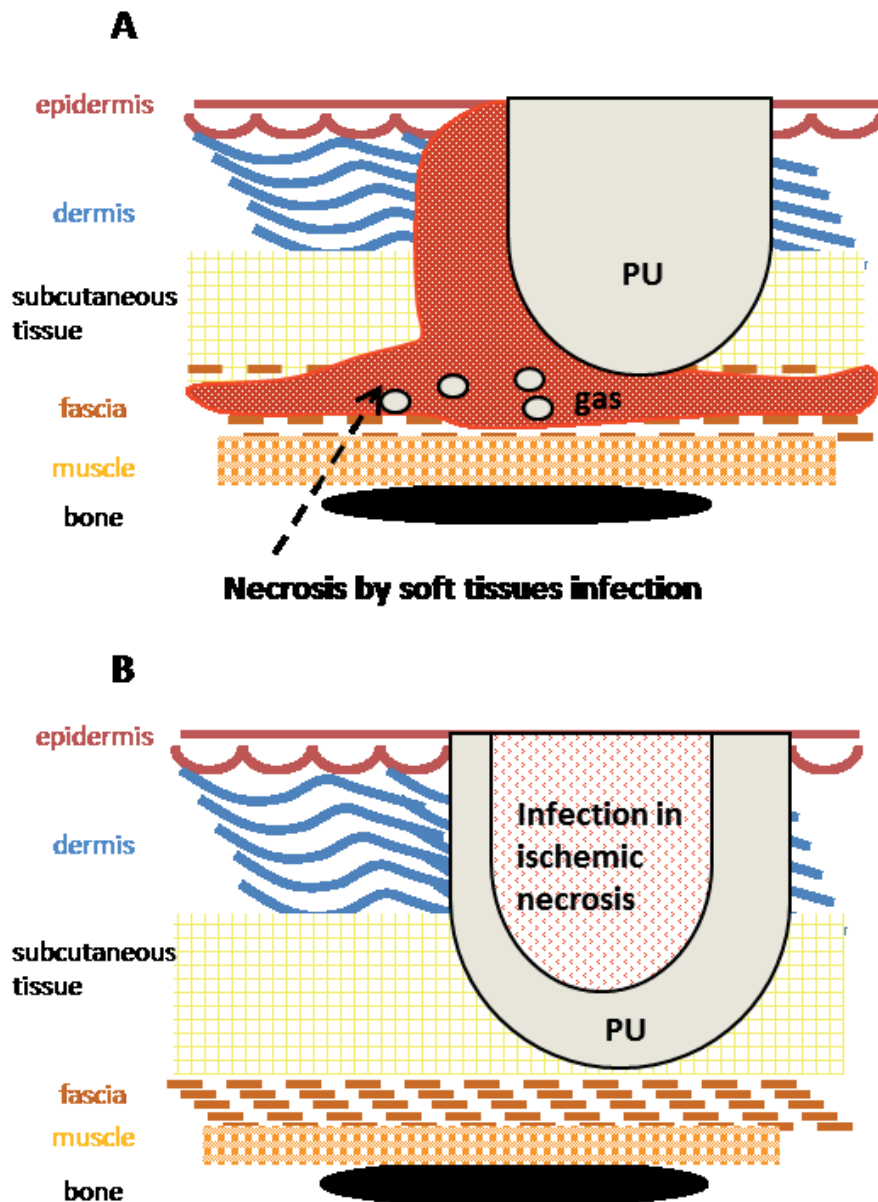


Fig. 1 Schematic presentation of the criteria for diagnosing infected pressure ulcers and necrotizing soft tissue infection that developed from a pressure ulcer

A, Necrotizing soft tissue infection developed from a pressure ulcer. The tissue necrosis extends beyond the primary lesion caused by the pressure over a bony prominence. PU, pressure ulcer

B, Infected pressure ulcer, the tissue necrosis is primarily limited to the ischemic lesion caused by the pressure.

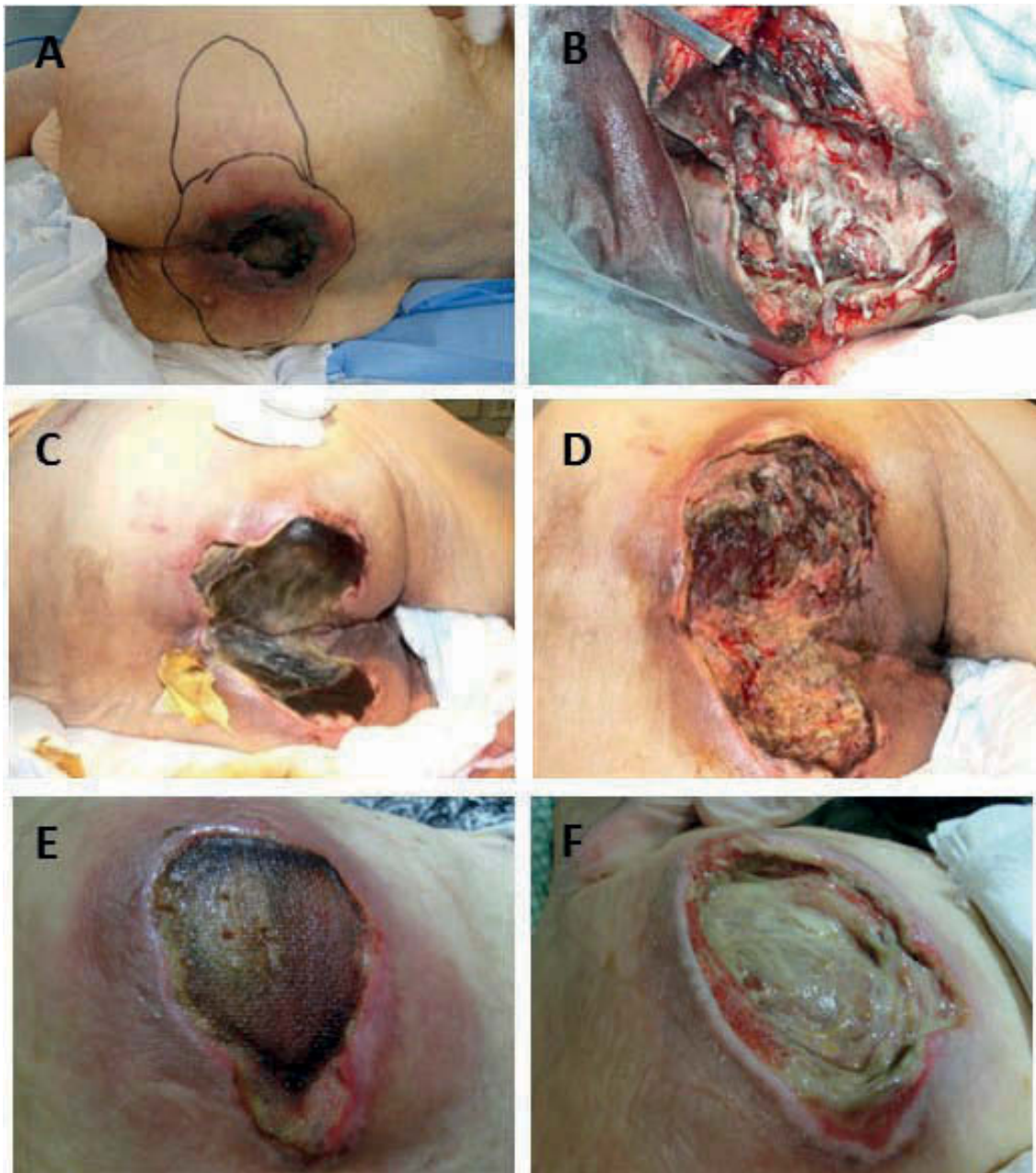


Fig. 2 Representative cases of necrotizing soft tissue infections that developed from pressure ulcers and infected pressure ulcers

(A) Necrotic fasciitis developed from pressure ulcer in a 98-year-old woman. The bacteria isolated from the deep tissues were *Proteus vulgaris* and *Enterococcus faecalis*. The palpable lesion, containing gas, is marked. The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis score was 6. (B) After surgical

debridement; the necrosis had reached the fascia. The deep tissue shows gray appearance due to coagration of blood. (C) Gas gangrene from a sacral pressure ulcer occurred in a 71-year-old woman. The bacteria isolated from the deep tissue were *Bacteroides fragilis*. (D) The wound is shown after surgical debridement. The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis score was 7. (E) Infected pressure ulcer occurred in a 92-year-old woman. (F) After debridement, the deep tissue shows only yellowish appearance, unlike necrotic fasciitis.

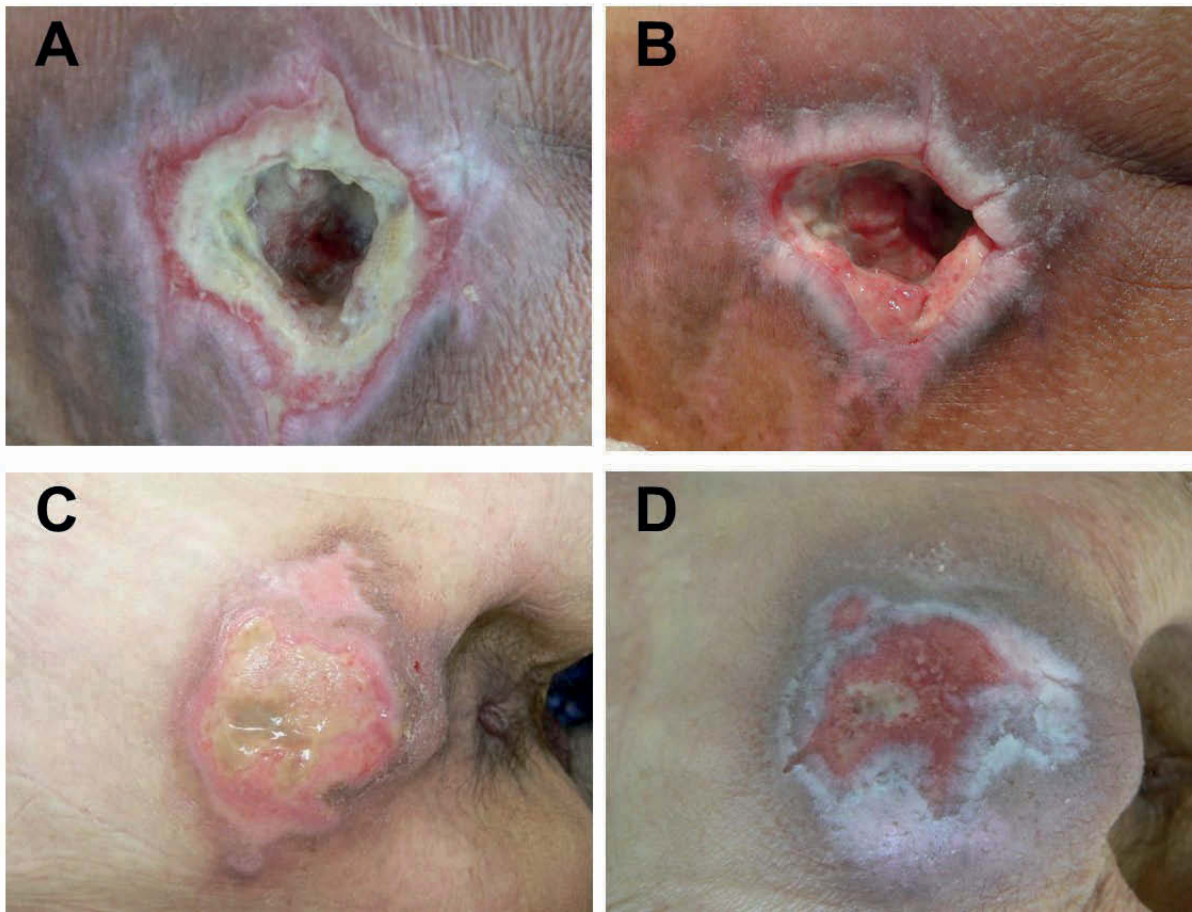


Fig. 3 Clinical Appearance of Pressure Ulcer Wounds Treated with Iodoform Gauze

A, A stage IV sacral pressure ulcer developed in a 90-year-old man who had brain infarction, necrotic tissue is shown prior to treatment with iodoform gauze.

B, Two weeks later, the necrotic tissue was removed without significant damage to the granulation tissues.

C, A stage III sacral pressure ulcer with necrotic tissues developed in a 68-year-old man before treatment with iodoform gauze.

D, Appearance of the wound treated with iodoform gauze for two weeks.

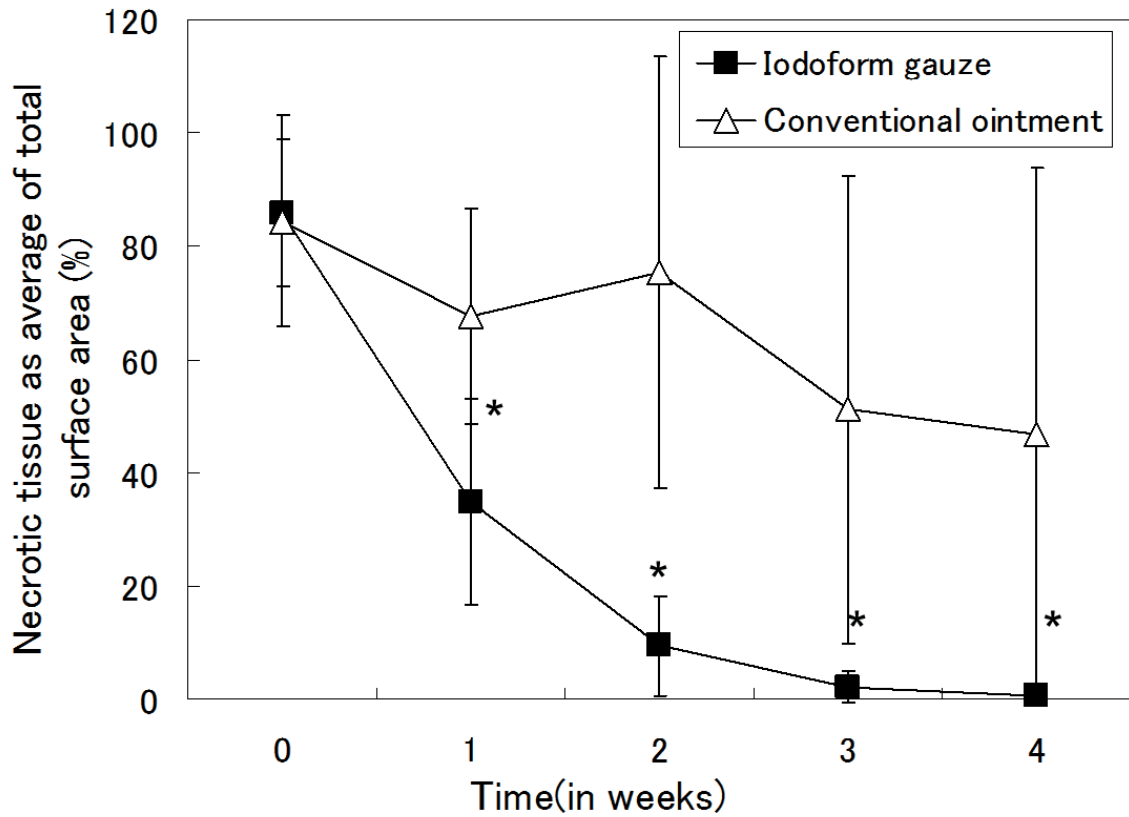


Fig. 4 Reduction of Necrotic Tissue in Pressure Ulcer Wound Treated with Iodoform Gauze or with Conventional Ointments

Necrotic tissue was evaluated by analysis of the photographs. The reduction rate of necrotic tissue was calculated compared with day 0. Filled squares indicate a group treated with iodoform gauze (n=30) and blank triangles indicate a group treated with conventional ointments (n=30). Necrotic tissues treated with iodoform gauze decreased markedly. A statistically significant difference was observed between the two groups using by a Mann-Whitney U Test. (* p<0.05)

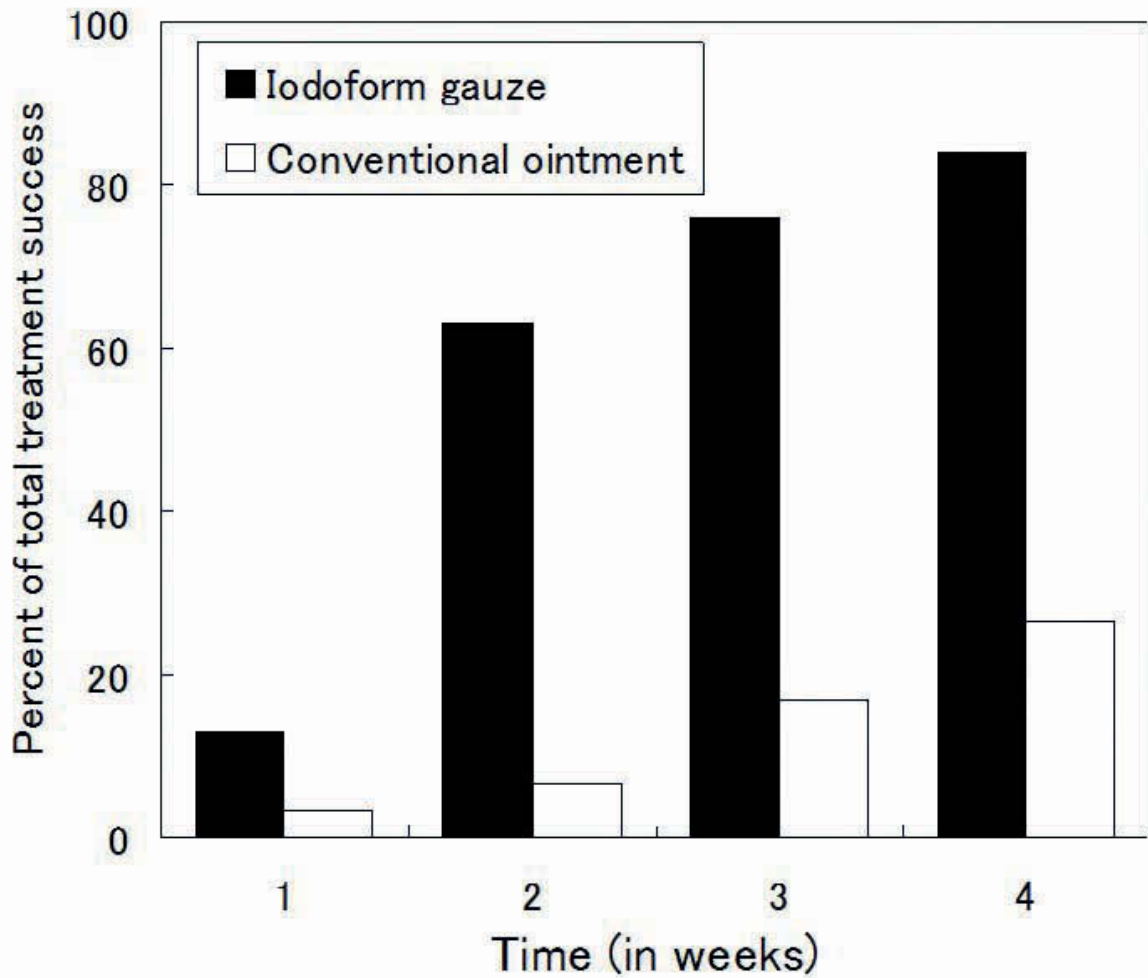


Fig. 5 Reduction of Necrotic Tissue by Treatment with Iodoform Gauze

Percentage of wounds from which necrotic tissue was completely removed by treatment with iodoform gauze (n=30) or conventional ointment (n=30) and using compared with Fisher's exact tests. The success rate of treatment with iodoform gauze was over 60% after two weeks.

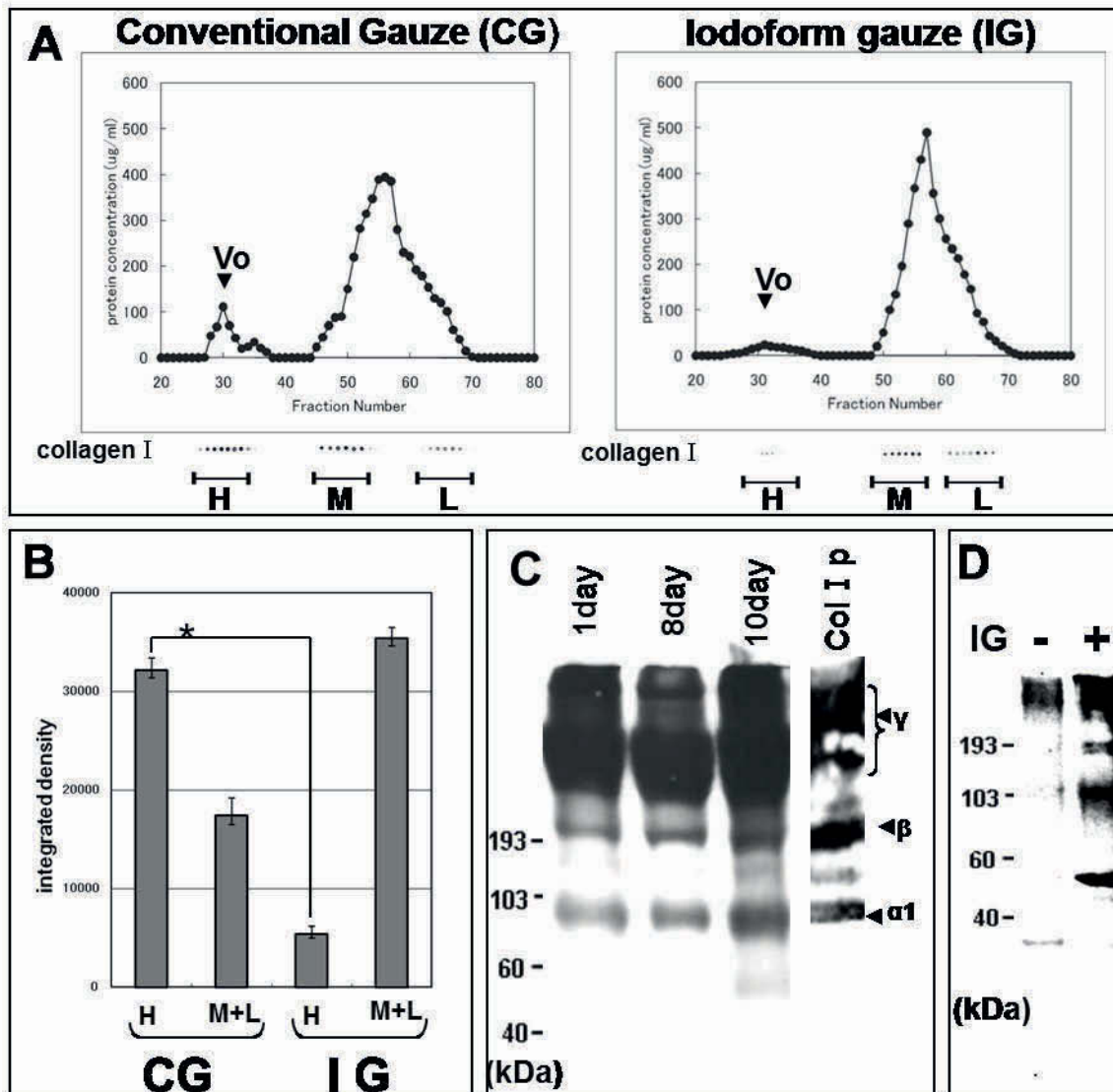


Fig. 6 Characterization of Type I Collagen Macromolecules from Pressure Ulcer Wounds with Necrotic Tissue

A, Extracts from iodoform gauze (IG) and conventional gauze (CG) were obtained from identical wound and were sieved on sepharose CL-2B chromatography under dissociative conditions. The protein concentrations of the fractions and dot blot analysis by anti-type I collagen antibody are shown. Vo indicates void volume. The fractions were categorized as H, M and L according to the eluted fractions, as

described in Materials and Methods. B, Intensities of the dot blotting of the categorized fractions were quantified by image J. A significant difference between signals in fraction H is shown. * $p < 0.05$, treatment (-) or right after IG treatment (+).

C, IG with wound fluid was analyzed by Western blotting analyses with anti-type I collagen antibody. Analyzed samples were chosen on the indicated days after initiation of IG gauze treatment. Positive bands corresponding to collagen β , γ and $\alpha 1$ isoforms of type I collagen are indicated by arrowheads. Control porcine collagen I obtained by pepsin digestion are shown as Col Ip.

D, Wound surface proteins were analyzed by Western blotting with anti-type I collagen antibody. Samples used in this experiment were collected on two consecutive days before IG

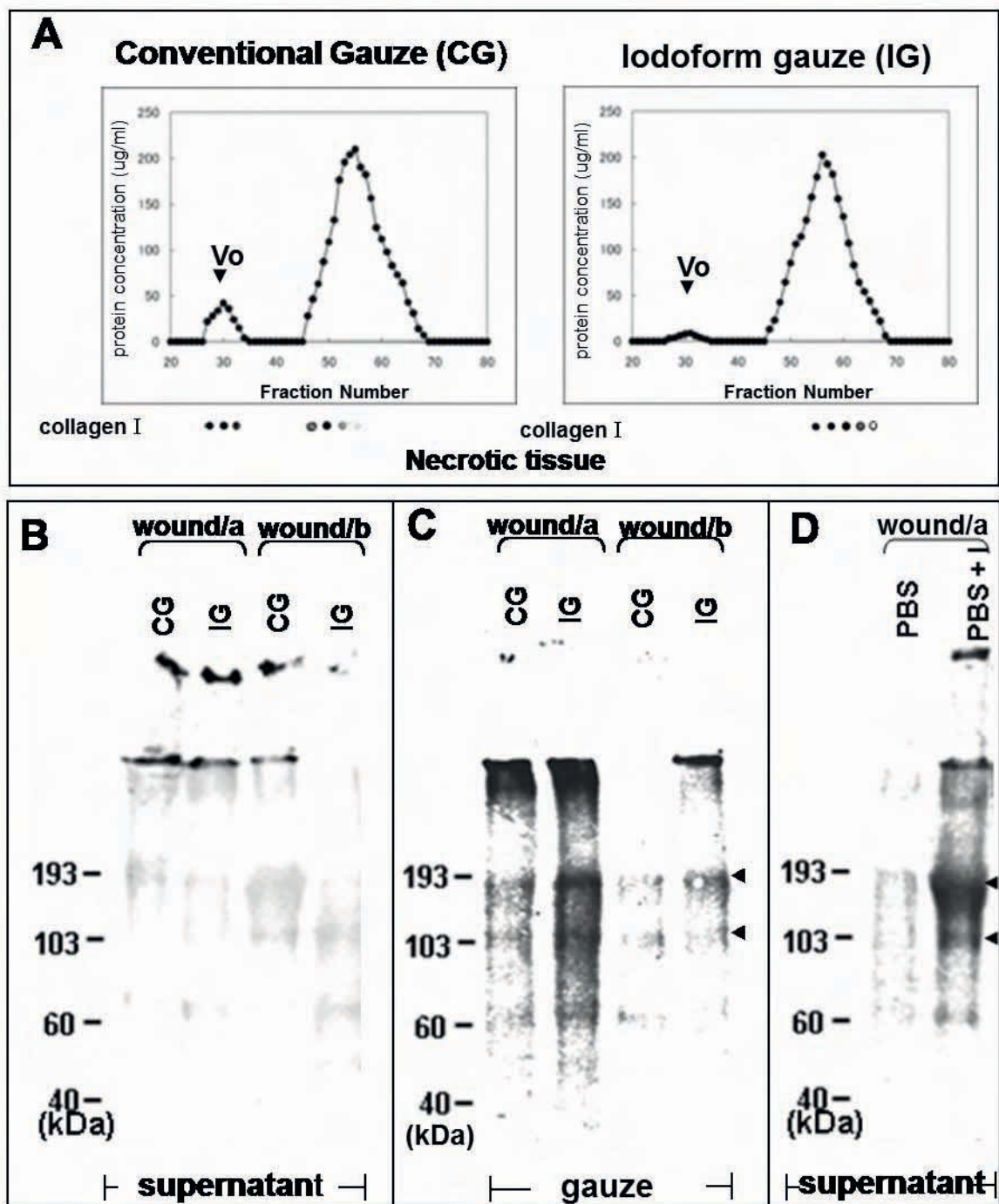


Fig. 7 In Vitro Experiments Using Necrotic Debris from Wounds

A–C, Necrotic tissues obtained from two distinct wounds (wound/a, wound/b) were incubated with iodoform gauze (IG) or conventional gauze (CG). After incubation, the supernatant was

obtained by centrifugation. Gauze and necrotic tissue were extracted with 6 M guanidine solution. Immunoblotting was performed with anti-type I collagen antibody. A, Gel chromatography of extract from necrotic tissue is shown with the protein concentrations and dot blot analysis. Vo indicates void volume fraction. B, C, The supernatant and gauze extract were analyzed by Western blotting. Positive bands corresponding to isoforms of type I collagen are shown (arrowhead). D, Necrotic tissue was incubated with iodoform (iodoform solution) or PBS alone in vitro. Supernatant was analyzed by Western blotting. Isoforms of type I collagen are indicated (arrowhead). Each experiment was repeated at least twice using different samples.

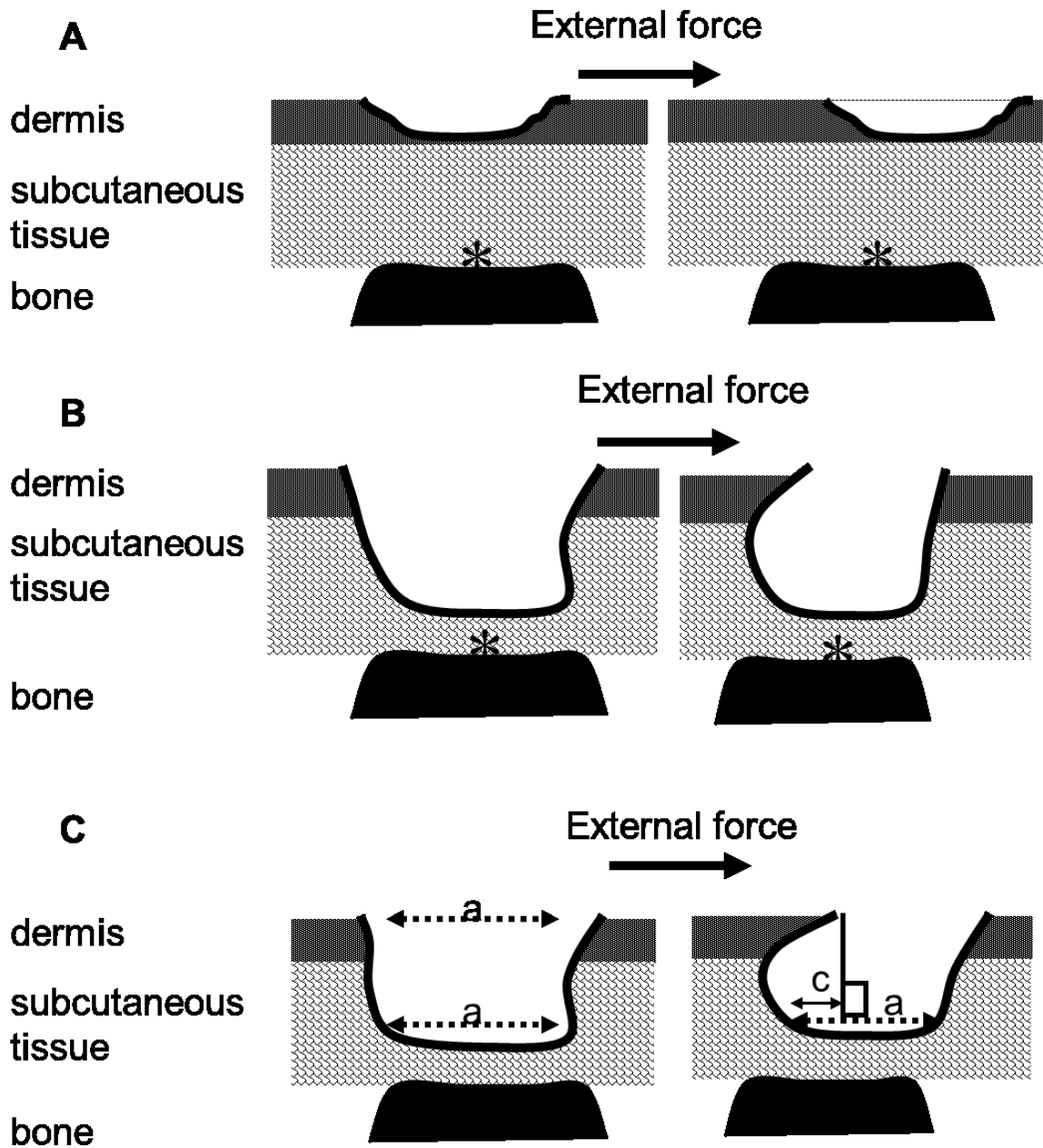


Fig. 8 Schematic representation of the physical properties of wounds

The direction of the external force is indicated by an arrow, and the predefined bony marker is indicated by an asterisk. (A) A cross-sectional model of wound mobility. An external force moves the wound away from the predefined bony prominence. (B) A cross-sectional model of wound deformity. Wound deformity was defined as a change in the three-dimensional

shape of the wound, which may coexist with wound mobility.

(C) The wound deformity grades are illustrated. The diameter of the primary wound base is indicated by 'a'. The undermining portion in the predefined wound base caused by the external force is indicated by 'c'. The wound deformity grade was estimated as c/a and categorized as follows: $c/a < 0.1$ non deformed (-), $0.1 < c/a < 0.5$ moderately deformed (+) and $c/a < 0.5$ severely deformed (++) .

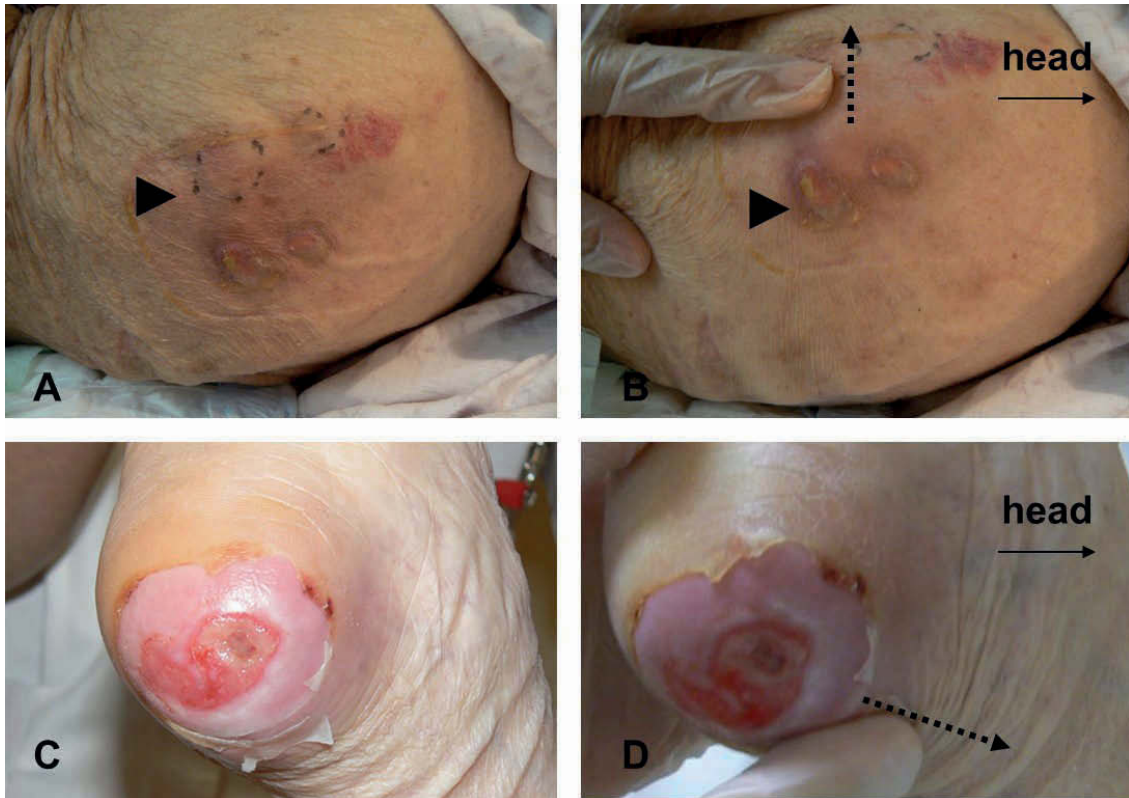


Fig. 9 Clinical findings of the typical pressure ulcers in the elderly patients

The direction towards the head of the patient is indicated. The position of the bony prominence is indicated by arrowheads. (A, B) A grade II pressure ulcer on the sacrum in an 80-year-old female patient exhibiting severe wound mobility. However, the wound was not deformed by an external force towards the left side (dotted arrow). (C, D) A grade II pressure ulcer on the heel of a 78-year-old female patient showing neither mobility nor deformity caused by an external force (dotted arrow).

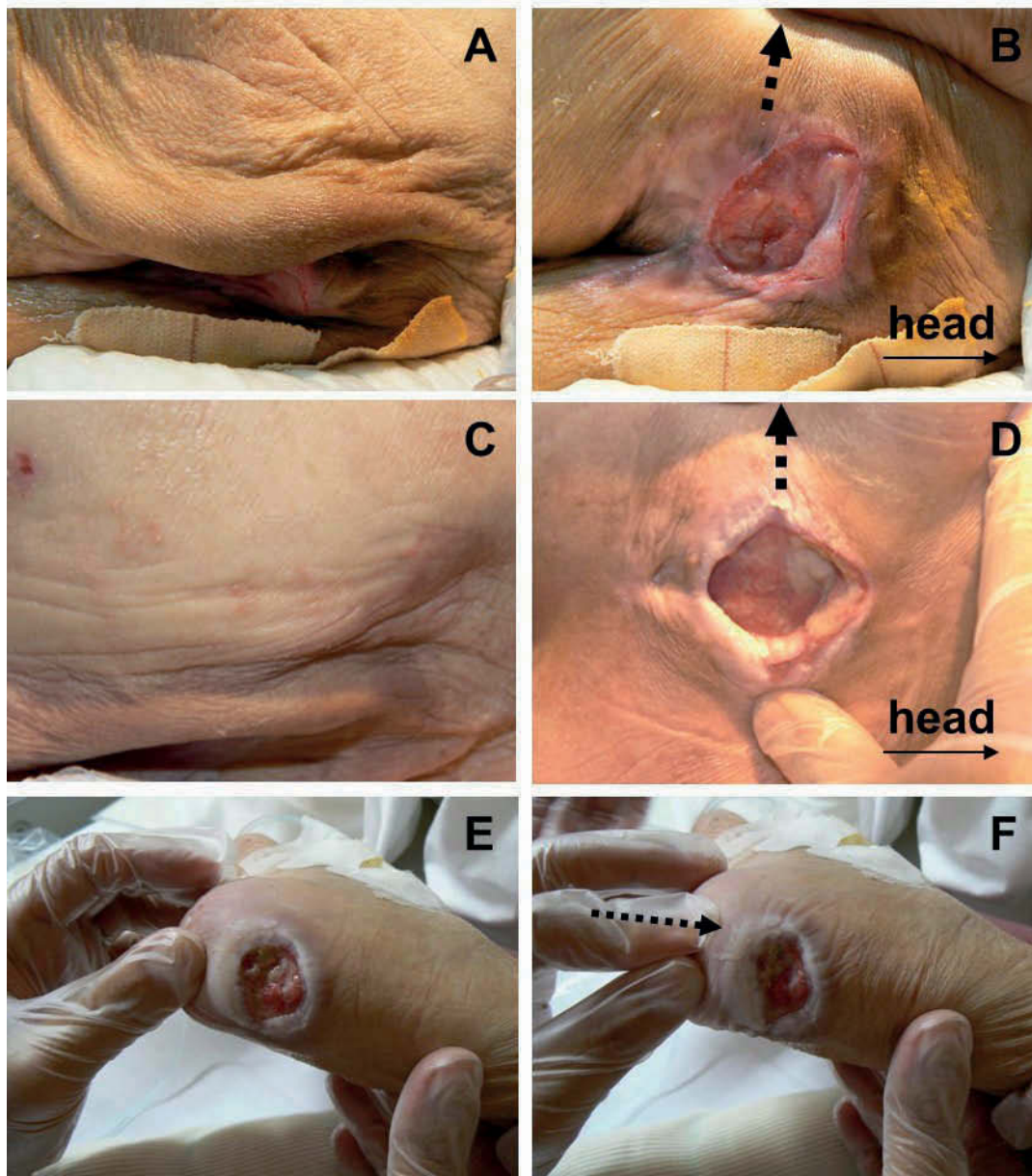


Fig. 10 Clinical findings of the pressure ulcers in the elderly patients

(A, B) A grade III pressure ulcer on the coccyx in a 72-year-old female patient exhibiting remarkable deformity in the side position. (A) The wound is not visible; however, the force indicated by the dotted arrow changed the wound shape. (C, D) A grade IV pressure ulcer on the sacrum in an 85-year-old female patient also exhibiting severe wound deformity. The force indicated by the dotted arrow visualizes the wound base. (E, F) A

grade IV pressure ulcer on the heel in an 83-year-old female patient was not deformed by the external force indicated by the dotted arrow.

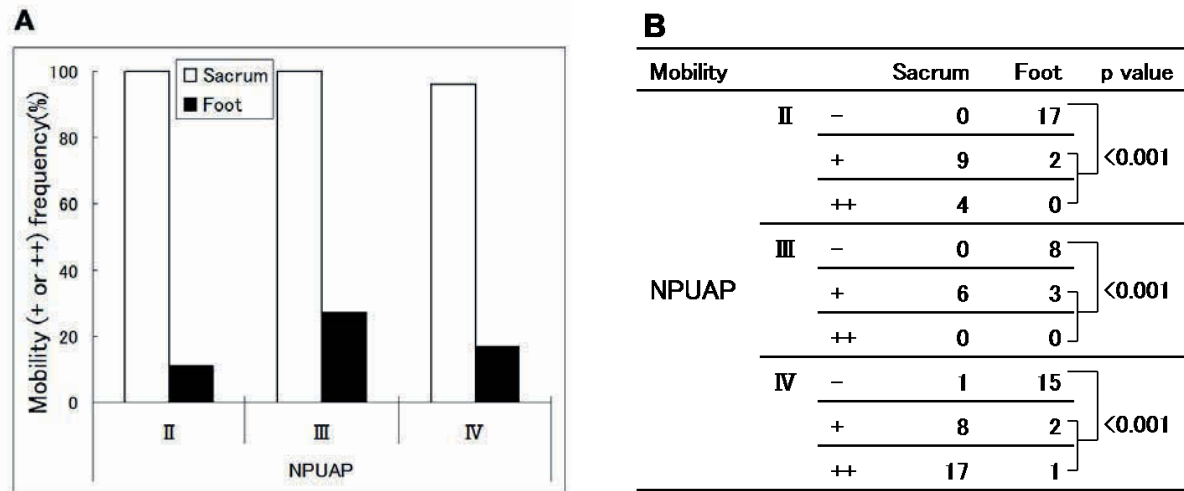


Fig. 11 Analysis of wound mobility

(A) The wounds were categorized on the basis of the site of development and depth according to the National Pressure Ulcer Advisory Panel stage, and wound mobility (+ or ++) was subsequently evaluated. (B) Wound mobility, categorized according to the site of development and depth, is shown in the table. For all the pressure ulcer grades, marked differences in wound mobility were observed between the sacrum and foot.

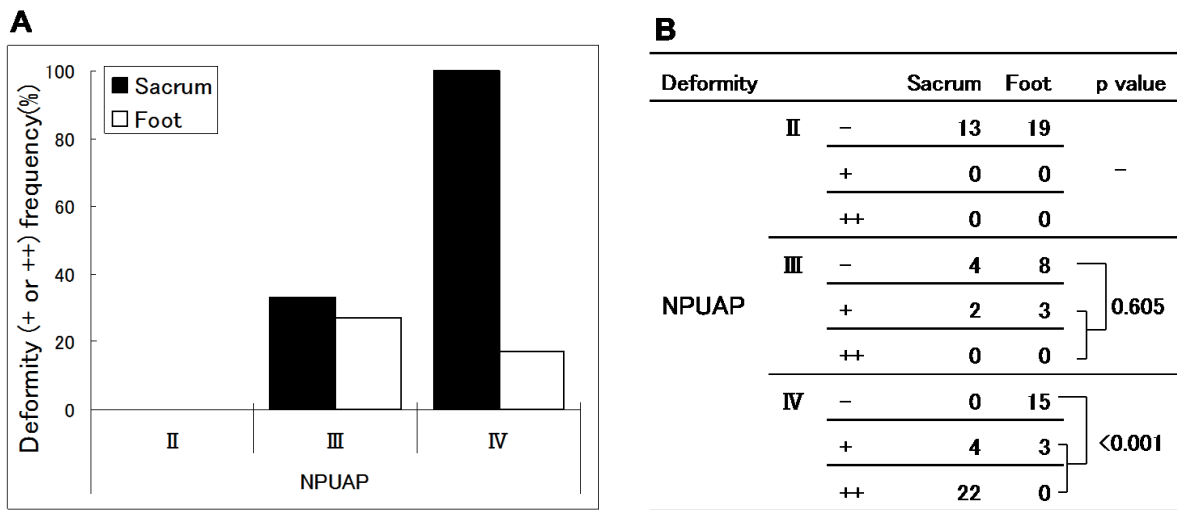


Fig. 12 Analysis of wound deformity

(A) The wounds were categorized on the basis of the site of development and depth according to the National Pressure Ulcer Advisory Panel stage, and wound deformity (+ or ++) was subsequently evaluated. (B) Wound deformity, categorized according to the site of development and depth, is shown in the table. For grade II pressure ulcers, there was no significant difference between the sacrum and foot; in contrast, grade IV pressure ulcers were significantly different between the sacrum and foot

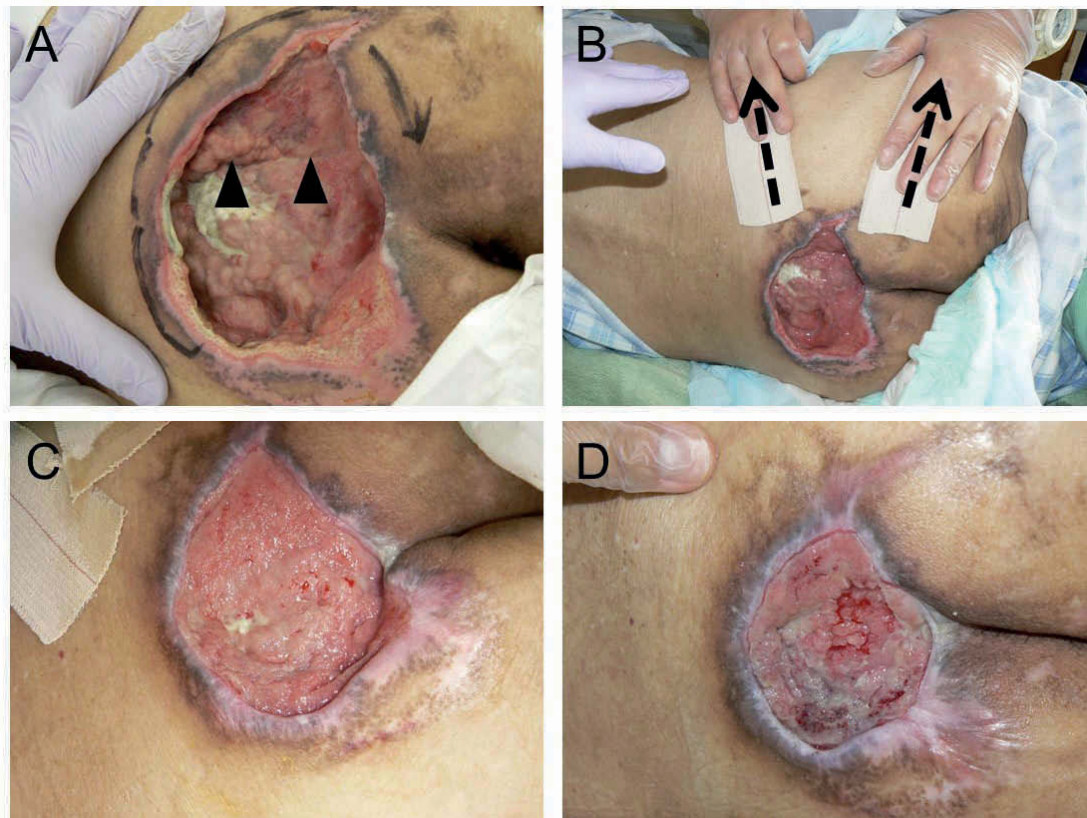


Fig. 13 Appearance of stage IV pressure ulcer over the sacrum

(A) Appearance at the initial examination in our hospital is shown. The undermining area of the wound was marked by oiled pen. Granulation tissues appear to be edematous and layered (arrowhead).

(B) In order to reduce wound deformity, the wound was treated with traction by elastic bandage towards the right side (broken arrow).

(C) Layered granulation tissue disappeared within 1 week. (D) After 5 weeks, wound deformity was no longer observed.

Severity of pressure ulcer was determined by the DESIGN-R criteria, was as follows: (A) D4 E6 s12 i1 G5 n3 P12, (B) D4 E6 s12 i1 g3 n3 P12, (C) D4 e3 s9 i0 g1 n0 p0 and (D) D4 e1 s9 i0 g1 n0 p0.

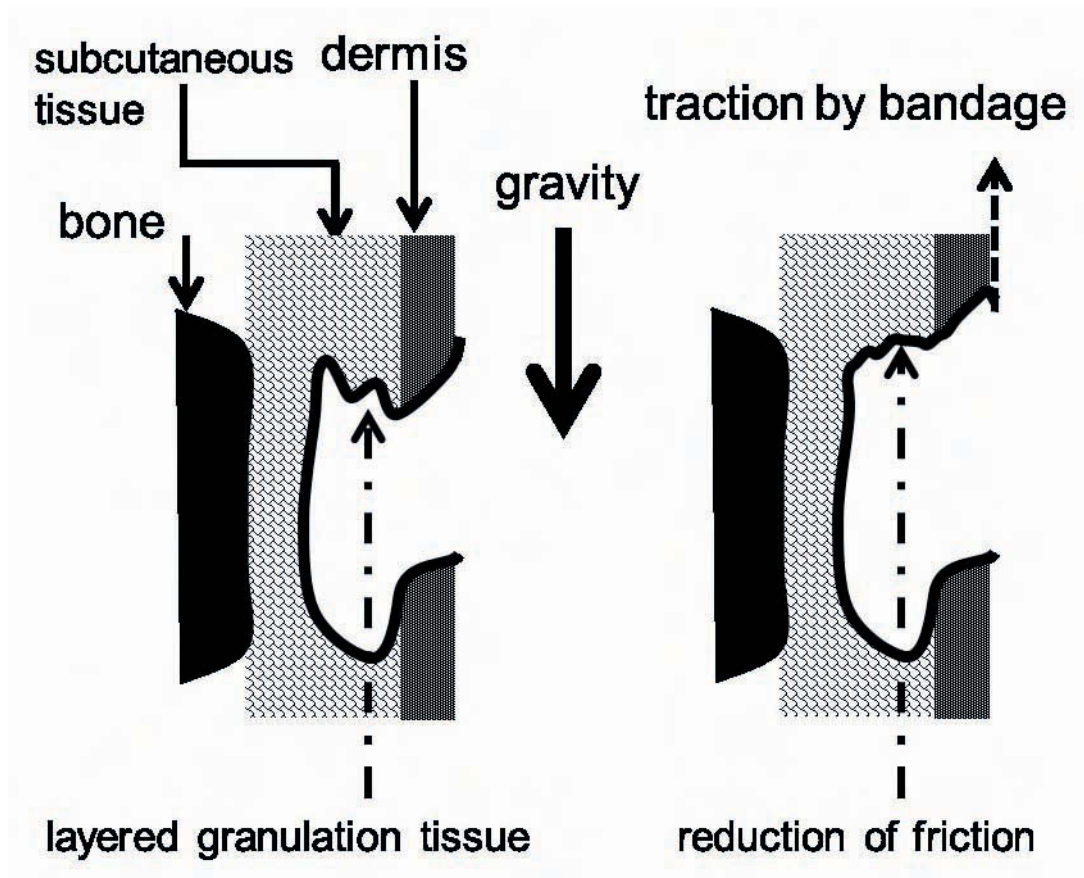


Fig. 14 A schematic representations of the physical properties of wounds changed by traction

A cross-sectional model for undermining pressure ulcers onto the sacrum is shown. In the lateral position, external gravitational force is indicated by an arrow, and the direction for traction by bandage is indicated by the broken arrow. Traction by bandage reduces the deformity of the wound and relieves the friction of the wound as shown.

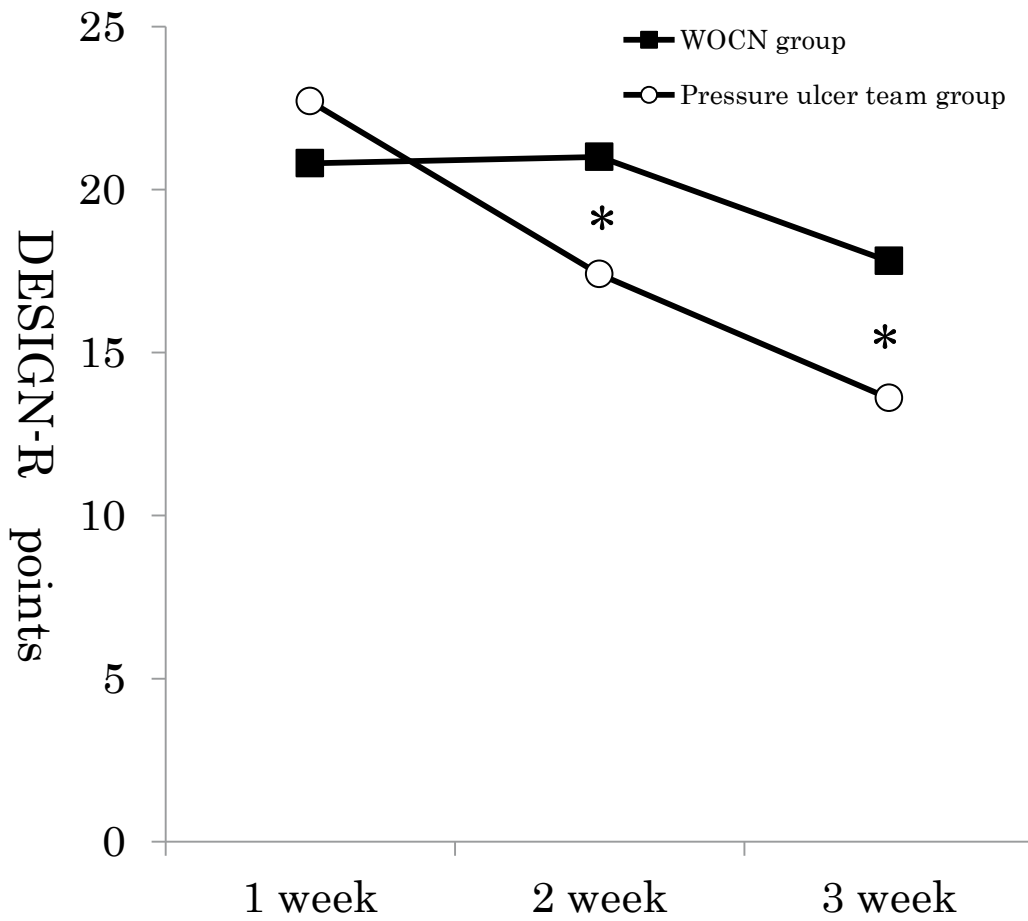


Fig. 15 Comparison of DESIGN-R points

The mean(\pm standard deviation) DESIGN-R point among pressure ulcer team group and WOCN group indicated, 1 week 22.7 ± 13.4 / 20.8 ± 7.7 ($P=0.498$), after 2 weeks 17.4 ± 11.5 / 21.0 ± 11.5 ($P=0.034$), after 3 weeks 13.6 ± 10.9 / 17.8 ± 8.5 ($P=0.013$).

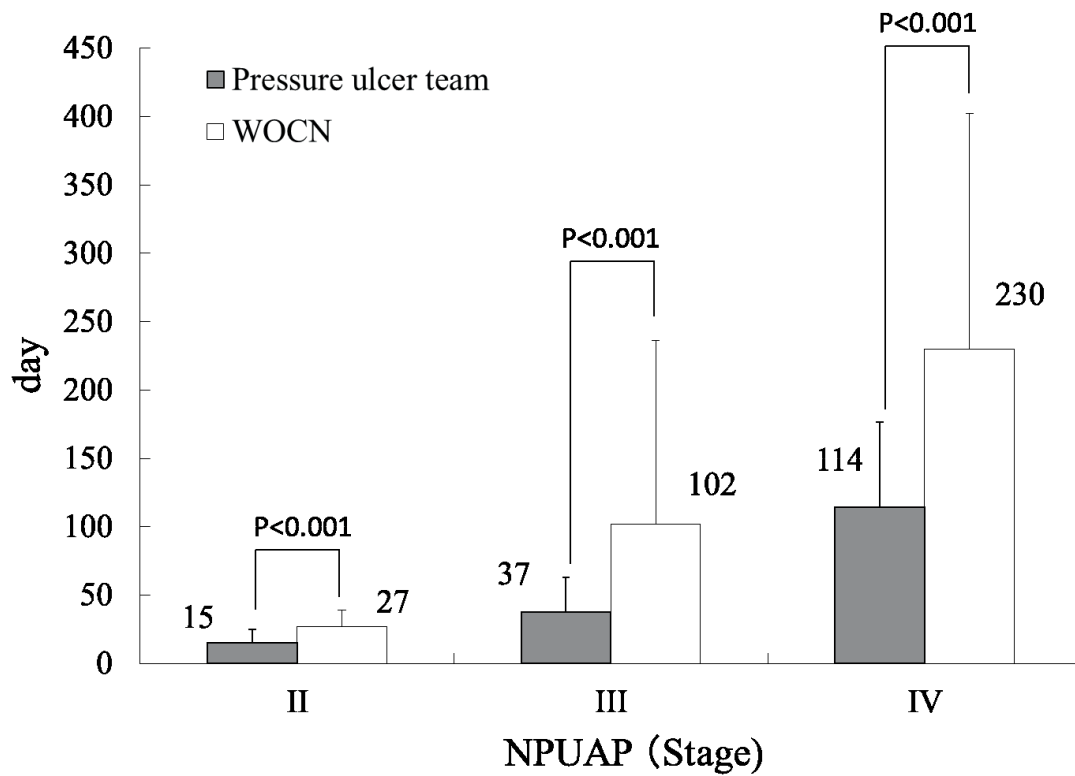


Fig. 16 Comparison of treatment period with NPUAP stage

The mean (\pm standard deviation) treatment period among pressure ulcer team group and WOCN group indicated, Stage II 15 \pm 10 day / 27 \pm 12 day ($p < 0.001$), Stage III 37 \pm 26 day / 102 \pm 134 day ($p < 0.001$), Stage IV 114 \pm 63 day / 230 \pm 172 day ($p < 0.001$).

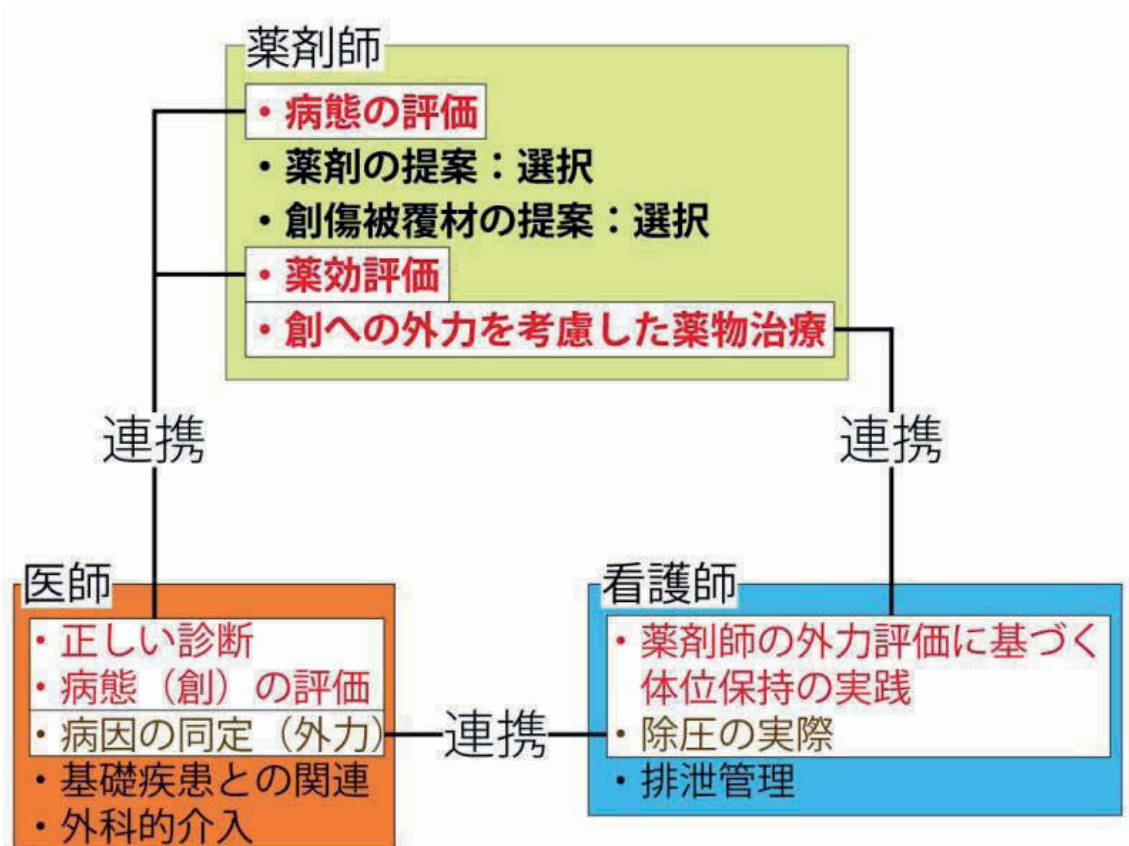


Fig. 17 Pressure ulcer treatment teams including physicians, pharmacists, and nurses in National Center for Geriatrics and Gerontology

Table 1 Characteristics of the patients and wounds

Variable	Value
Age (years); mean and range	82.9 ± 9.2 (65–98)
Gender (male / female); n	10/14
Comorbidities; n (%)	
Dementia	18 (75%)
Diabetes mellitus	14 (58%)
Site of occurrence; n (%)	
Sacrum	11 (46%)
Greater trochanter	4 (17%)
Coccyx	4 (17%)
Ischium	2 (8%)
Foot	1 (4%)
Ilium	1 (4%)
Shoulder	1 (4%)
LRINEC score (mean and range)	5.5 ± 3.3 (2–11)
0–5; n (%)	13 (54%)
6–7; n (%)	3 (13%)
8–13; n (%)	8 (33%)

LRINEC, laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis

Table 2 Bacterial pathogens isolated from necrotizing soft tissue infections that developed from pressure ulcers

Pathogen	Value n (%)
Aerobic pathogens	
<i>Corynebacterium</i> sp.	9 (38%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (38%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	8 (33%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (29%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (25%)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B)	5 (21%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (13%)
<i>Proteus vulgaris</i>	3 (13%)
<i>Streptococcus</i> spp. group G	2 (8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8%)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A)	1 (4%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4%)
Anaerobic pathogens	
<i>Bacteroides fragilis</i>	13 (54%)
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10 (42%)
<i>Clostridium</i> sp.	2 (8%)
<i>Fusobacterium</i> sp.	1 (4%)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1 (4%)
<i>Prevotella bivia</i>	1 (4%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 (4%)
Simultaneous detection of aerobic and anaerobic pathogens	17 (71%)

Table 3 Treatment of patients with necrotizing soft tissue infections arising from pressure ulcers

Treatment and Outcomes	Patients n (%)
Antibiotic monotherapy	
Carbapenem	13 (54%)
Cephem	6 (25%)
Clindamycin	1 (4%)
Antibiotic combination therapy	
Carbapenem + clindamycin	4 (17%)
Surgical debridement	22 (92%)

Table 4 Characteristics of patients treatment with Iodoform gauze or conventional ointment in this study

Characteristic	Iodoform Gauze (n=27)	Conventional ointment (n=26)	p Value
Age (years)	80.4 ± 11.0 (44-98)	81.3 ± 6.1 (74-96)	0.356
Gender (Male / Female)	16 / 11	9 / 14	0.128
Albumin (g/dL)	2.8 ± 0.5 (1.4-3.8)	3.2 ± 0.6 (2.0-4.2)	0.007*
Hemoglobin (g/dL)	10.4 ± 2.0 (5.2-14.2)	11.4 ± 2.2 (5.2-14.5)	0.065
Nutrition			
Oral	12	8	0.126 [#]
EN	3	2	
PPN	11	15	
TPN	1	1	
Charlson Index	3.2 ± 1.5 (1-7)	3.2 ± 1.4 (2-8)	0.489
Barthel Index	12.4 ± 21.2 (0-85)	14.7 ± 30.0 (0-100)	0.387

Data are presented as the mean ± standard deviation (minimum-maximum).

P-values of * and # represent statistically significant difference as determined by the Student's t test and the Cochran–Armitage test.

EN: Enteral Nutrition, PPN: Peripheral Parenteral Nutrition,
TPN: Total Parenteral Nutrition.

Table 5 Wound characteristics in this study

Characteristic	Iodoform Gauze (n=30)	Conventional ointment (n=30)	<i>p</i> Value
Surface area (cm ²)	17.6 ± 19.6 (1.4-65.0)	7.7 ± 8.2 (0.3-32.0)	0.004
Necrotic tissue as a percentage of total surface area (%)	85.8 ± 14.4% (14-100)	84.4 ± 21.2 (20-100)	0.361
Depth (NPUAP stage)			
Stage II	0 (0%)	3 (10%)	
Stage III	5 (16.7%)	10 (33%)	0.009#
Stage IV	25 (83.3%)	17 (57%)	
Parts			
Sacrum	16	10	
Trochanter	3	5	0.070#
Heel	4	4	
Other	7	11	
Treatment period (days)	14.1 ± 9.7 (6-40)	29.0 ± 24.5 (7-100)	0.002

Data are presented as the mean ± standard deviation (minimum-maximum).

P-values of # compared between iodoform gauze and conventional ointment groups by the Cochran–Armitage test.

Table 6 施設背景

	施設名	症例数	平均年齢	平均在院日数	褥瘡有病率	褥瘡院内発生率	回診回数	回診所要時間	回診メンバー
褥瘡チーム医療治療群	国立長寿医療研究センター	94	78.2	18日	5.26%	0.09%	週1回	2時間	皮膚医師1名、薬剤師2名、看護師1名
	上越地域医療センター病院	80	78.4	20日	7.67%	2.12%	週1回	2時間	外科医師1名、薬剤師1名、看護師2名
	岡波総合病院	43	64.8	16日	7.50%	3.00%	月1回	45分	外科医師1名、薬剤師2名、看護師2名、管理栄養士1名、言語聴覚士1名
	足助病院	40	78.6	19日	3.10%	2.00%	週1回	1時間30分	外科医師1名、薬剤師1名、看護師1名、理学療法士1名
	碧南市民病院	38	55.0	13日	2.80%	0.50%	週1回	2時間	皮膚医師1名、薬剤師1名、看護師1名、管理栄養士1名
ハイリスクケア加算群	公立富岡総合病院	25	56.2	11日	5.20%	2.00%	月2回	2時間	皮膚科医師1名、WOCN1名、理学療法士1名、管理栄養士1名
	福島労災病院	28	79.0	17日	1.69%	0.87%	週1回	40分	外科医師1名、WOCN1名、看護師1名、管理栄養士1名、理学療法士1名
	東北労災病院	14	61.0	15日	3.30%	0.94%	週1回	1時間30分	皮膚科医1名、WOCN1名、管理栄養士1名
	NTT東日本 東北病院	13	60.0	15日	3.02%	1.20%	週1回	30分	外科医師1名、WOCN1名

Table 7 患者背景

	褥瘡チーム医療治療群	ハイリスクケア 加算群	<i>p</i> value	
患者数	295	80	-	
年齢	81.1 ± 9.2 (53-104)	80.1 ± 11.7 (42-99)	0.269	
性別 (男性/女性)	156 / 139	46 / 34	0.272	
ヘモグロビン値 (g/dL)	10.6 ± 1.9 (6.4-15.9)	10.7 ± 2.2 (5.9-15.9)	0.502	
血清アルブミン値 (g/dL)	2.7 ± 0.6 (1.3-4.3)	2.8 ± 0.6 (1.6-3.9)	0.257	
NPUAP (%)	Stage II	30 (38%)	0.121 [#]	
	Stage III	30 (38%)		
	Stage IV	20 (25%)		
DESIGN-R	滲出液 (E)	2.4 ± 1.6	0.339	
	大きさ (S)	5.9 ± 2.6	0.298	
	炎症/感染 (I)	1.3 ± 2.5	0.255	
	肉芽組織 (G)	3.0 ± 2.3	0.067	
	壊死組織 (N)	2.0 ± 2.2	0.301	
	ポケット (P)	1.2 ± 3.2	0.038	
	発生部位 (%)	仙骨部	44 (55%)	-
		尾骨部	7 (9%)	
		大転子部	8 (10%)	
		腸骨部	4 (5%)	
下腿部		0 (0%)		
踵部		9 (9%)		
外踝部		4 (5%)		
背中		1 (1%)		
肩		0 (0%)		
その他		3 (4%)		

値は平均±SD (最小値-最大値)で記載した。

t 検定にて解析した。

Cochran-Armitage 検定にて解析した。