

褥瘡初期発赤時の間質液量増加

Increase in the interstitial fluid of the tissue
at early stage of pressure sore with erythema

浦滝真理子, 太田裕治

Mariko Urataki, Yuji Ohta

(お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス)

1. 褥瘡 pressure sore と発赤 erythema

褥瘡とは高齢者, 脊髄損傷者, 車椅子利用者, 麻痺患者に好発する疾患であり, その発生原因は, 体表面に大きな圧迫・剪断力が局所的に加わることによる組織血流の減少・遮断である^{1,2}. 血流不良状態が持続すると組織供給酸素や栄養減少, 老廃物貯留から細胞壊死が起こる. これが褥瘡の出発点である^{1,2}. 血流不良状態が持続すると褥瘡は更に拡大する. 圧迫・剪断力の印加から褥瘡発生までの時間には個人差があるが, 2時間程度同一部位が圧迫された状態が持続するだけでも組織細胞が壊死する場合もある^{2,3}. 従って, 多くの時間を仰臥位または座位で過ごす患者群は褥瘡発生率が高い. また加齢による循環・代謝機能低下, 意識障害や麻痺による知覚障害から体動動機が弱まること等も褥瘡発生率を高める要因となっている^{1,2,3,4}.

褥瘡治療はその進行の程度により適切な方法で施さねばならない. 初期段階では栄養状態の改善や体位交換回数増加等の対策がとられる. 一方, 大量な壊死組織をもつような重度褥瘡の場合はまず壊死組織の除去・洗浄を行った上で, 患部への摩擦・加圧が発生しないよう細心の注意をもってケアに当たる必要がある². 一般に, 褥瘡は進行するにつれて治癒にかかる時間, 労力, 費用が増加する傾向にある³. 褥瘡は難治性

に加え, 易発性, 易再発性という特徴を持つため, 予防と早期発見・対策を行うことが重要となる^{1,2,3,4}. 褥瘡初期段階では皮膚に発赤症状が現れることから, 臨床現場では目視による発赤観察が早期発見とされ, 重要視されている^{1,3}.

2. 毛細血管の構造と物質移動

発赤は損傷した組織において毛細血管が拡張し, その結果, 損傷領域周辺の血液量が増加したものである. 正常な血流状態では全毛細血管のうち25%にのみ血流があるが, 損傷による局所血流増加により普段は殆ど血流の無い毛細血管も血液で満たされ, その組織が赤くなって見える⁵. この血流状態は毛細血管壁を通しての物質移動にも影響を及ぼす^{6,7}. その物質移動には毛細血管の構造が深く関与しており, 以下, それについて述べる.

人間の皮膚の毛細血管は1から3個の内皮細胞 endothelial cell から構成された連続性毛細血管であり, 内皮細胞は指状嵌合 lateral interdigitations や閉鎖結合 tight junction により15~20 nmの間隔を隔てて連結している. その外側は網目構造を持つ基底膜 basal lamina と周細胞 pericyte が覆っている(Fig. 1)^{8,9}.

通常, 毛細血管内と組織間の物質移動は血管内皮細胞の細胞間隙や小胞を介して行

われる。そのため血漿中のブドウ糖, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , 尿素等の分子量の小さな物質しか透過できない⁹。

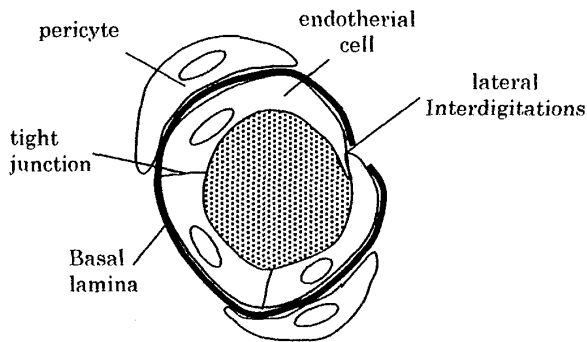


Fig. 1 Cross section diagram of venule⁸.

3. blanchable erythema²

発赤には2種類あると考えられている³。第一は急性炎症反応による発赤であり、皮膚圧迫解除時に組織への酸素不足分を補うために起こる反応性充血が原因である。この場合に発赤部分を押し、充血していた血液が周囲の毛細血管等に押し出されるため、その部分が白くなって観察される。この反応性充血のように細胞壊死を引き起こさない程度の圧力傷害であれば発赤は数分で消失するが、壊死細胞を含む場合は壊死細胞やその周囲の細胞から炎症反応を引き起こす化学伝達物質 **chemotransmitter** が放出^{7,8,10}され、毛細血管は一層拡張することになる。この場合も、発赤部分を押しせば白くなって見られるが、炎症の程度により発赤が数日間持続することがある。

上記の血流増加に関与する化学伝達物質はヒスタミン **histamine** やブラジキニン **bradykinin** 等である^{7,8,9,10}。ヒスタミン

histamine は壊死細胞や肥満細胞から放出され、ブラジキニンは壊死細胞のコラーゲン分子に血液がさらされることにより血漿中のキニン **kinin** から生成される^{7,10}。つぎにこれらの応答によってもたらされる毛細血管物質移動の変化に関して延べる。

(1) 膠質浸透圧上昇

細胞壊死による化学伝達物質や圧力による機械的刺激はまず細動脈平滑筋に分布するノルアドレナリン放出神経を刺激して細動脈血管収縮を誘発し、血流を遮断する。しかしそれは数秒から数分で終わり、次は逆に、交感神経活動の低下とヒスタミンの血管拡張効果により細動脈血流が増加するため毛細血管への血流が増加する^{7,9,11}。その結果、動脈静脈共に膠質浸透圧¹²が上昇し血液中の水分や小さな分子が血管外に染み出る。

(2) 血管内皮細胞での間隙発生

引き続き、壊死細胞や肥満細胞から放出されるヒスタミンが毛細血管静脈側の血管内皮細胞や細静脈血管内皮細胞のレセプターに結合し、血管内皮細胞内のアクチンの重合に伴う細静脈血管内皮細胞の収縮を促す^{8,13}。また、壊死細胞を分解するために活性化したプロテアーゼが血管内皮細胞と基底膜との結びつきを弱める⁸。基底膜との結びつきが弱くなった上で、血管内皮細胞が収縮することから、指状嵌合箇所にも更に大きな間隙が出来る(Fig. 2)。そこから通常では透過しない血漿蛋白 **plasma proteins** が流出する^{7,8,9,10}。これを血管透過性亢進という。おもな血漿タンパクを Fig. 3 に示した。

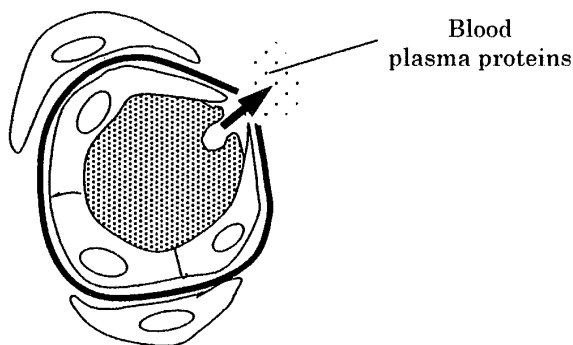


Fig. 2 Cross section diagram of exudation from venule through endothelial cell gap⁸.

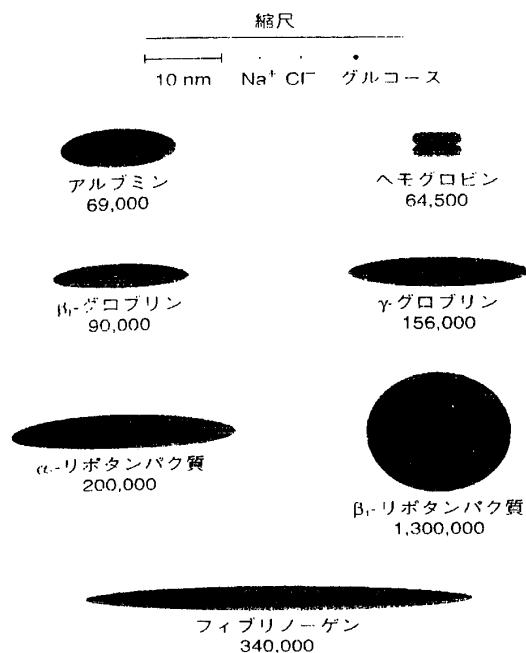


Fig. 3 Molecular weight and magnitude of plasma proteins¹¹.

細胞間隙の拡大による血管透過性の亢進のため、血管内の血漿蛋白濃度は低くなる。また、膠質浸透圧の低下のため間質への血漿流出はいつそう促進されることになる。その結果、水分は間質に貯留することになる。そのため発赤を含む組織の真皮上部には浮腫が現れる¹⁴。この一連の反応による

組織血流増加や間質液増加は発赤部分での組織の水分率を増加させているといえる。

4. Nonblanchable erythema²

皮膚圧迫の強さや時間が長ければ、圧迫部位組織の血管内に血栓が生じる¹。この原因は主に圧迫による血流停滞であり、赤血球細胞膜に存在するエラスターゼが血液凝固因子を活性化させ血栓生成を促す^{1,9}。血栓が生じると局所循環は悪化し、細胞の壊死が一層進むことになる。また塞栓血管はさらに拡張し、やがては血管外に赤血球が漏出し内出血が起こる¹⁴。血管から間質に流出した赤血球は細胞間隙に入り込むため、その組織の発赤は3で述べたタイプとは異なり、外部から圧迫しても白くなることはない。この発赤は紅斑ともいう³。

5. 褥瘡の早期検出と生体電氣的インピーダンス計測

発赤部位では血管拡張や浮腫のため、間質液は非発赤部分に比べて多いといえ¹⁴、この水分増加を電氣的インピーダンス計測 (Bioelectric Impedance Analysis: BIA)により非侵襲的・定量的に計測可能と考えられる。例えば S. Ollmar らは炎症の程度と BIA 値との比較を行い、目視による炎症程度と計測値が一致することを示している¹⁵。彼等は交流電圧 25mV、周波数 20kHz 及び 1MHz にて、それぞれ計測したインピーダンス値 Z_{20kHz} 、 Z_{1MHz} を用い、下記のインピーダンス指標 (IMP) を求めた。

$$IMP = (Z_{20kHz}) / (Z_{1MHz})$$

この IMP はその組織における間質液の割合を表す値と考えられる。なぜなら細胞組織の電氣的特性として、20kHz の交流電流

は細胞間のみを流れるのに対し、1MHzでは細胞内・外どちらにも流れるという特性を示すからである¹⁶。

以上の研究結果を踏まえ、我々はBIAによる褥瘡の早期発見について検討を進めている。即ち、上述のように発赤と組織間質液量増加は対応することから、これをBIAにより検出しようとするものである。褥瘡を *blanchable erythema* の状態で発見できれば最も良いが、*nonblanchable erythema* にまで進行していたとしても初期褥瘡とされる発赤段階で発見することは早期治癒の観点から非常に重要と考えられる。

[参考文献]

1. 中條俊夫, 創傷・褥瘡ケア最前線, メヂカルフレンド社, 2001.
2. J G Webster, "Prevention of Pressure Sores Engineering and Clinical Aspect", Adam Hilger, 1991
3. 大浦武彦, 褥瘡予防・治療ガイド, 照林社, 2001
4. Dan L. Bader. ed., "Pressure sores: Clinical practice and scientific approach", Macmillan Press, 1990
5. 中村隆一監訳, 人間生物学, 三輪書店, 1998
6. 吉岡利忠, 内田勝雄編, 生体機能学テキスト, 中央法規出版, 2001
7. 遠城寺宗知監修, 病理学 [第6版], 医学書院, 1995
8. 室田誠逸, 柏崎禎夫編, 炎症と抗炎症戦略, 医薬ジャーナル社, 1997
9. 日本生化学学会編, 新生化学講座 10 血管 内皮と平滑筋, 東京化学同人, 1993
10. 森亘, 樋田理喜監訳, ロビンス基礎病理学 [第6版], 廣川書店, 1999
11. 土代淑人漢監訳, ハーパー生化学原書 25 版, 丸善, 2001
12. 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理, 自律機能生理学, 金芳堂, 1995
13. 中村桂子, 藤山秋佐夫, 松原謙一完監訳, 細胞の分子生物学, Newton Press, 1995
14. Joseph A. Witkowski, M. D., and Lawrence Charles Parish, M. D., Histopathology of the decubitus ulcer, *Am Acad Dermatol*, 6 (6), 1982
15. S. Ollmar, M. Nyren, I. Nicander and L. Emtestam, Electrical impedance compared with other non-invasive bioengineering techniques and visual scoring for detection of irritation in human skin, *British Journal of Dermatology*, 130, 29-36, 1994
16. S. Grimnes and P. G. Martinsen, "Bioimpedance and Bioelectricity", Academic Press, 2000