

褥瘡の病態における皮膚虚血再灌流障害

虚血再灌流障害とは、虚血状態にある臓器や組織に血液が再び灌流した際に臓器・組織内によって毒性物質の産生が惹起されることで生じる組織傷害を指します²⁾。組織傷害を生じる機序としては、活性酸素種やフリーラジカルの産生、炎症性サイトカインによる好中球やマクロファージなどの炎症細胞の活性化、血管内皮細胞の障害による血流障害や低酸素などが報告されています。虚血

再灌流障害は脳梗塞や心筋梗塞などの疾患以外にも臓器移植、皮弁術など治療分野に至るまで、さまざまな病態に関与することが知られています。

近年、褥瘡発症の要因の1つとして、皮膚における虚血再灌流障害が重要であることが報告されています³⁾。筆者たちはこれまでに、皮膚虚血再灌流障害に着目した褥瘡の病態についてさまざまな検討を行ってきました。

皮膚虚血再灌流障害(急性期褥瘡)モデルマウス

はじめに、急性期の褥瘡において皮膚にどのような変化が生じているかを調べるために、マウスを用いた実験を行いました(図1)。マウスの背中をつまみ上げ、左右から2枚の磁石で、つまみ上げた皮膚を圧迫します(図1A)。この状態で挟まれた皮膚は虚血の状態になります。12時間虚血の状態を維持し、その後、磁石を外します。磁石を外すことで血流が再開(再灌流)し、その際に虚血再灌流障害に伴う炎症が生じます。その後、経時的にマウスの皮膚にどのような変化が起こるか

を確認しました。

磁石を外した直後は紅斑や潰瘍などは生じていませんが、2日後から皮膚虚血再灌流障害が生じた部分に紅斑が出現します。4日後から潰瘍形成が明らかとなり、その後徐々に上皮化して治癒します(図1B)。このマウスでの皮膚虚血再灌流部位における一連の皮膚の変化は、ヒトにおける急性期褥瘡(紅斑・紫斑期)から潰瘍形成に至り、その後治癒する過程と同様であることから(図1C)、病態制御の解明に有用であるとされています⁴⁾。

急性期褥瘡における血管傷害, 酸化ストレスについて

次に、マウスの皮膚虚血再灌流障害を生じた部位でどのような変化が起こっているのかを組織学的に検討しました。

炎症細胞について

皮膚虚血再灌流障害後から24時間経過した時点での皮膚組織を採取しました。ヘマトキシリン・エオジン染色し形態学的な変化を確認すると、皮

膚の血管に多数の血栓が生じ、免疫染色での評価において好中球やマクロファージなどの炎症細胞が集まっていることがわかりました(図2)。

血管傷害について

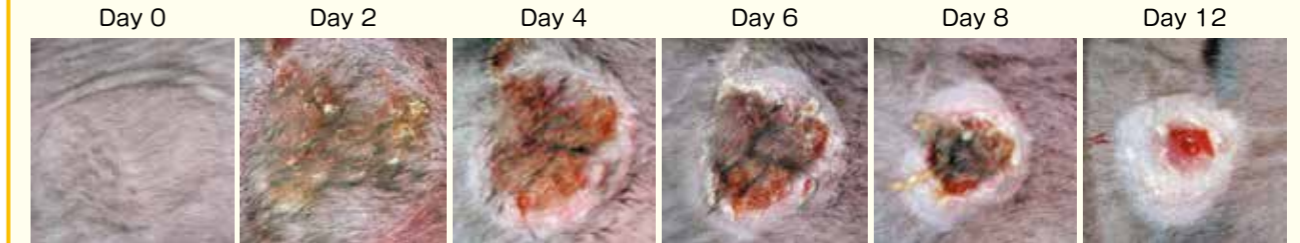
また血管傷害について蛍光免疫染色法にて検討したところ、定常状態と比較して皮膚虚血再灌流障害後の皮膚組織では血管量(CD31陽性血管内皮

A 磁石による虚血



背中中の皮膚をつまんで、2つの磁石で両側から挟んで12時間圧迫、虚血する。12時間後に磁石を外す。

B 皮膚虚血再灌流部位の経時的な変化



磁石を外した直後

C ヒトにおける褥瘡の変化
急性期褥瘡(紅斑期)



慢性期褥瘡(潰瘍形成)



図1 褥瘡モデルマウス

細胞, NG2陽性ペリサイト)が少なくなり、低酸素領域(抗pimonidazole antisera陽性)が増加していることがわかりました(図3)。

細胞死(アポトーシス)について

さらに潰瘍化の原因となる細胞死(アポトーシス)に関して、アポトーシス細胞の染色(TUNEL染色)を用いて検討しました。すると、皮膚虚血再灌流部位では定常状態と比較してアポトーシス

細胞が増加していることを確認しました(図4)。

酸化ストレスについて

また、近年の報告で虚血再灌流障害による組織傷害の原因として、活性酸素種により生じる酸化ストレスが重要であることが明らかになっています⁵⁾。そこで酸化ストレス可視化モデルマウス(OKD-Lucマウス)を用いた検討を行いました。この遺伝子組み換えマウスは、ルシフェラーゼを