高齢者における褥瘡の評価と治療

真田 弘美

要 約 急速に高齢化が進行する我が国において、褥瘡はますます重要な問題になっている。2002年の褥瘡対策未実施減算、2004年の特定機能病院等における重症褥瘡発生に関する事故報告書の提出など、褥瘡を取り巻く医療環境が変化していく中で、褥瘡の評価・管理に明らかな発展がみられている。褥瘡は圧迫、ずれ、摩擦を含む外力によって発生し、さらに細菌感染を伴うことによって重症化する。重傷度の評価として、本邦では日本褥瘡学会が提唱したDESIGN分類を使用するのが最も一般的であり、病院の82.2%で使用されている。近年、褥瘡の第1段階である圧迫しても消褪しない発赤に対して、二通りの転帰が存在することが明らかになってきている。一方は速やかに治癒し、一方はより深い褥瘡に発展する。後者の中には、発赤であってもすでにその時点で深部に損傷 Deep Tissue Injury (DTI) が生じていると考えられる症例もあり、浅い褥瘡であっても軽視してはならないと考えられるようになってきている。

褥瘡の治癒には、創面を湿潤環境に保つ Moist Wound Healing 理論を適用することが重要であるが、日本では、高齢者の特徴である低栄養、ずれなどによってポケットを有する褥瘡が多いため、理論通りに治癒させることが困難であり、難治性となることが多い。褥瘡部の治療には日本褥瘡学会からDESIGN分類に合わせたガイドラインが出されており、推奨度と共に治療方法が提示されているため、臨床適用の判断の一材料となっている。

近年感染創に対する考え方の中で、定着と感染の間の状態である critical colonization という概念が提唱されてきた。明らかな感染徴候がないにもかかわらず治癒が止まり、そこに抗菌薬を使用すると治癒が促進するという状況を示しており、現在のところ明確な定義はないが重要な概念と考えられる。

今後、現在ある治療方法に加えて、サイトカインや遺伝子導入による創傷治癒促進の研究もますます進み、難治性褥瘡に対する治療のオプションが増えていくであろう。

Key words : 褥瘡, 外力, 高齢者, Deep Tissue Injury (DTI), critical colonization

(日老医誌 2006; 43: 137-146)

はじめに

わが国は世界に類をみない速さで長寿国となったが、その反面元気で過ごす高齢者の割合は他の先進諸国と比較して、非常に少ないと言われている。つまり、ねたきり高齢者の増加が大きな問題としてとりあげられるが、その中でも褥瘡はねたきり高齢者のQOLを脅かすとともに、日本の医療費を切迫している。一方褥瘡の予防・管理に対する意識は、1980年代からのET/WOCNといった米国で新しい創傷治癒理論に基づいた管理方法を学んできた看護師達の褥瘡予防・管理への啓蒙活動により大きく変化し、治せなかった褥瘡が、治せる褥瘡へと大きな変化を遂げていった。その後、1998年日本褥瘡

学会の発足により集学的な取り組みがなされ、褥瘡予防・管理が科学としてディスカッションされるようになった。しかし2002年には褥瘡対策未実施減算という新しい診療報酬の改定があり、日本の全ての病院が、この減算システムに右往左往したのは記憶に新しい。そして2004年、特定機能病院等で深い褥瘡を発生させた場合は、事故報告書を日本医療機能評価機構に提出することが義務づけられ、褥瘡は、まさに病院の質を問う Quality Indicator となったといっても過言ではない。

日本褥瘡学会の調査では、未実施減算一年後の2003年の有病率は3.6%と他の先進諸国と比較すると低い。皮下組織あるいは筋肉に達する深い褥瘡が発生する割合が高く、これが問題となっている¹⁾。褥瘡は2005年日本褥瘡学会によって次のように定義された²⁾。「身体に加わった外力は骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流低下、あるいは停止させる。この状況が一定時間持続され

ると、組織は不可逆的な阻血性障害に陥り褥瘡となる。」ここでのキーワードは外力である。褥瘡はこの外力が高齢者などの脆弱な組織にベッドや車椅子から加わることで組織が損傷し、さらに失禁により悪化するという、極めて日常生活に密着した要因で発生するため、看護師による予防活動が最も重要であると考えられている。また治療面では、褥瘡は基礎疾患の合併症として取り上げられることもあり、局所管理ばかりでなく糖尿病や低栄養などの全身管理が大きく影響する。

ここでは、褥瘡の評価と治療に焦点をあて、一連の基本的な知識に加え、新しいトピックスを交えて、ねたきり高齢者における褥瘡の評価と治療について概説する。

褥瘡の評価

1. 褥瘡の発生機序

褥瘡は、圧迫が持続的に加わり生じる虚血により組織が損傷した結果発生するとされてきた^{3,4)}。この発生機序は動物モデルを用いて、垂直抗力の大きさと持続時間をパラメーターとして、動物、加圧部位、加圧装置を変更して検証されている^{5)~9)}。多くのモデルで、圧迫部の皮下組織と筋組織の充血、浮腫、炎症性細胞の浸潤などの急性炎症所見と脂肪ならびに筋組織の壊死像が観察され、皮膚よりも深部組織の損傷が強く、褥瘡は深部から表層に向けて組織損傷が進行するという考えを示唆している。また、圧迫がリンパ液の循環不全をもたらし、毛細血管系の変化を引き起こし、組織内に蓄積した代謝産物が褥瘡を発生させる報告もある^{10,11)}。Kosiak⁶⁾が提唱した、潰瘍形成に至る加圧の大きさと持続時間の逆相関でかつ放物曲線的な関係は、臨床での圧迫除去に関するケアに応用され、2時間毎の体位変換を推奨するに至った。

これまでは持続加圧について述べてきたが、臨床では体位変換を繰り返し、同一部位に繰り返し圧迫が加わるという反復加圧現象が起こっている。反復加圧の場合は、反復回数が増加するほど組織損傷が強く、これは、虚血-再灌流後に組織に遊走する好中球がフリーラジカルを発生し、組織損傷を与えることが原因とされている^{12)~14)}。また、反復加圧によって、局所の腫脹と炎症が発生し、さらに腫脹部分に圧迫を繰り返すと極度の腫脹と炎症が発生し、中心部分の血行障害とリンパ障害に加えて熱障害が起こる。すなわち皮下深部での低温熱傷が組織損傷をもたらすという報告もある¹⁵⁾。持続加圧実験においても、温度によって組織損傷が異なることが報告されている¹⁶⁾。

圧迫以外の褥瘡発生原因として考えられている摩擦・

ずれを実験条件に加え、発生機序を検討した報告もある^{17)~19)}。摩擦・ずれによって毛細血管に多発血栓が形成され、Stage I, IIの皮膚に局限する褥瘡発生との関係を示唆している。

発生機序についてモデルによる外力の影響は説明されているが、深達度を説明できるモデルは少ない。Sugamaraらは、褥瘡の深度と感染との関係を検証するモデルを作成し、圧迫による虚血部に細菌が増殖すると、筋組織にまで達する褥瘡が形成されることを報告した²⁰⁾。

2. 褥瘡の分類

褥瘡の重症度を深達度によって分類する Staging System が広く使用されている^{21)~28)}。Witkowski & Parish²⁹⁾は、59名の患者から採取した生検組織84検体の褥瘡を病理組織結果から6つに分類している。しかし、これは病理組織によって分類するため臨床評価として使用困難といえる。従来、臨床では潰瘍から始まる Shea の分類²¹⁾が使用されてきたが、褥瘡の早期発見と早期介入の重要性が認識されてからは、皮膚の初期変化としてガラス板などで圧迫しても消退しない発赤を含める判定方法である NPUAP の分類²⁶⁾(米国褥瘡諮問委員会)が使用されてきている。一方最近では Staging System の問題点が指摘されている³⁰⁾。Stage I として判断されている褥瘡の中に、Deep Tissue Injury (DTI)^{31,32)}が含まれている点である。DTIは、皮膚欠損はないが、深部の皮下組織や筋組織の損傷が著しく、場合によっては皮膚全層欠損創に進行する創である。臨床所見は、骨突出に一致しないサイズの大きな紅斑、組織深部の疼痛、硬結である。術後の栄養状態がよく、臀部に骨突出のない患者にも発生していることから、術中の圧迫による深部血管の閉塞も要因と推測されている。つまり褥瘡の発生機序には Top Down と Bottom Up の2種類があり、現在 NPUAP において、Staging System の見直しがなされている。

3. 褥瘡の治療過程

創傷は次のような過程を経て治癒する³³⁾。受傷直後から5~6時間の間に出血・凝固期が生じ、その後、損傷組織の浄化のための好中球やマクロファージの遊走と炎症反応が特徴の炎症期へと移行する。炎症期の後半から、肉芽組織の形成と血管新生が創内部に生じる。受傷から2~3日して肉芽組織に収縮が起こり始め、創サイズが急に小さくなる。次に上皮が形成される合成、増殖期になり、真皮では線維芽細胞がコラーゲンを分泌する。

創傷治癒に関わるおもな細胞増殖因子には、PDGF、EGF、FGF、TGF- β がある³⁴⁾。PDGFは好中球やマクロファージ、線維芽細胞を創部に遊走させ、二次的に種々の細胞増殖因子の産生を高める働きをする。EGFは表

皮細胞に対する増殖刺激作用を有している。FGFは、線維芽細胞だけでなく、血管内皮細胞の増殖に関与し、血管新生を促進する。TGF- β はコラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外マトリクスの合成を促進する。

上記は急性創傷をモデルとして解明されてきた創傷治癒過程である。しかし、褥瘡は慢性創傷に分類され、繰り返し起こる外傷、残存壊死、感染、低酸素、虚血、低栄養により、慢性炎症が持続している。その結果MMP過剰の創内環境が持続し、細胞外マトリクスの分解、増殖因子の分解、上皮化の障害が引き起こされるために、創傷治癒過程が進行しないことが特徴である³⁵⁾³⁶⁾。慢性創傷の治癒過程を促進するためにWound Bed Preparation (WBP)の概念が2003年に発表された³⁷⁾。上述した創傷治癒過程が円滑に進行するために、分子生物学的レベルから創傷治癒遅延の病態生理をとらえ、創傷を管理する概念である。この治癒阻害因子を、慢性創傷の4つの観察所見としてとらえ、創傷管理方法を計画することが推奨されている。4つの観察所見とは、活性のない組織または組織の損傷 (tissue non-viable or deficient)、感染または炎症 (infection or inflammation)、滲出液のアンバランス (moisture imbalance)、創辺縁の治癒遅延 (edge of wound-non advancing) であり、各々の頭文字からTIMEと呼ばれている。

4. 褥瘡部の評価

1) 面積、サイズ、体積

面積の減少率により褥瘡の治癒を経時的に評価する方法がある³⁸⁾³⁹⁾。面積の測定には、方眼紙にトレースしカウントする方法、トレース画像をコンピューターでカウントする方法、デジタル画像をコンピューターで解析する方法が用いられてきた⁴⁰⁾。いずれも信頼性が高いが、トレースまたは写真撮影、読み取りに要する時間や消耗品費、コンピューターなどの設備費などの点から臨床ではまだ普及していない⁴⁰⁾⁴¹⁾。

面積を臨床で簡便に推測する方法としてサイズ測定がある。サイズの測定方法には、創周囲径、長径×長径と直交する最大径 (perpendicular 法)、Kundin 法 (三次元メジャー法) がある^{41)~45)}。これらはいずれも、面積との相関が高く、また簡便であるため、臨床で広く用いられている。ただし、Bates-Jensen⁴⁶⁾は、サイズは創治癒の重要な指標ではあるが、これだけで創の治癒ははかることはできないと指摘した。また、Kundin 法は欧米では頻繁に用いられているが、ポケットの測定は不可能であるため、ポケットのある褥瘡が多い我が国では、ポケットの面積の測定ができないツールは普及しなかった。

体積の測定方法には、生理食塩水の注入による測定、

歯科用型採取素材による測定、レーザー体積計による測定がある。生理食塩水による方法は臨床では簡便性に欠け、歯科用型採取素材による測定は煩雑で時間を要する。また、レーザー法はポケットの体積は測定できず、また現在のところ生産数も少なく高価であるため普及していない⁴⁴⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

2) 質的評価

福井の色分類⁴⁹⁾は、深い褥瘡の慢性期の創面の色調を評価するものである。褥瘡の治癒過程に伴い、黒色、黄色、赤色、白色と変化する創の色に着目しているため、非常に簡便に診断ができ、臨床的有用性の高い方法として評価されている。最近では湿潤環境での創傷管理が行われるようになっており、乾燥し黒色壊死がみられない場合もあったり、薬剤により創底の色が変化することもあるので、同一の色調期における創傷治癒過程の評価ができないこともある。前述したWBPの概念から考案されたTIME³⁷⁾によって、創面から創部の治癒遅延状態を評価できる。しかし、慢性創傷全般を対象にしているため褥瘡における治癒遅延状態として特徴的に観察される不良肉芽、ポケット形成が評価できない。

3) 量的評価

褥瘡部の状態をいくつかの観察項目に分けて評点し、その総点によって創状態を評価する褥瘡状態判定スケールがある。Bates-Jensenは褥瘡の状態を数量化し経時的に評価する目的でPSST (Pressure Sore Status Tool)⁵⁰⁾を開発した。これまで褥瘡部の評価にはStaging systemが使用されていたが、治癒過程を示さないため、PSSTは临床上の必要性が高く画期的なツールであった。13項目で構成され1項目5点の配点により、得点範囲は13点から65点となり点数が高いほど重症度が高いと評価する。その後、PUSH (pressure ulcer scale for the healing)⁵¹⁾、Sessing Scale⁵²⁾、SWHT (Sussman wound healing tool)⁵³⁾、WHS (wound healing scale)⁵⁴⁾、PUHP⁵⁵⁾など、さまざまなツールが作成された。しかし、これら褥瘡部の量的評価は、褥瘡をモニタリングする看護師には普及したが、治療方法を示唆するゴールドスタンダードとなる指標が明確にならないため、医師には浸透していかなかった。

4) DESIGN

DESIGN (褥瘡重症度分類用と褥瘡経過評価用)は、従来の褥瘡分類方法と褥瘡状態判定スケールの欠点を補い、我が国の褥瘡の判定に適したスケールとして日本褥瘡学会学術委員会によって作成された⁵⁶⁾ (Table 1)。分類は重症度を用い、評価は数量化方式として創部を深さ (D)、滲出液 (E)、サイズ (S)、炎症/感染 (I)、肉芽

Table 1 DESIGN (褥瘡経過評価用)

Depth 深さ（創内の一番深い部分で評価し、改善に伴い創底が浅くなった場合、これと相応の深さとして評価する）					
d	0	皮膚損傷・発赤なし	D	3	皮下組織までの損傷
	1	持続する発赤		4	皮下組織を越える損傷
	2	真皮までの損傷		5	関節腔、体腔に至る損傷 または、深さ判定が不能の場合
Exudate 浸出液					
e	0	なし	E	3	多量：1日2回以上のドレッシング交換を要する
	1	少量：毎日のドレッシング交換を要しない			
	2	中等量：1日1回のドレッシング交換を要する			
Size 大きさ 皮膚損傷範囲を測定：[長径（cm）× 長径と直交する最大径（cm）]					
s	0	皮膚損傷なし	S	6	100 以上
	1	4 未満			
	2	4 以上 16 未満			
	3	16 以上 36 未満			
	4	36 以上 64 未満			
	5	64 以上 100 未満			
Inflammation/Infection 炎症 / 感染					
i	0	局所の炎症徴候なし	I	2	局所の明らかな感染徴候あり（炎症徴候、膿、悪臭など）
	1	局所の炎症徴候あり（創周囲の発赤、腫張、熱感、疼痛）		3	全身の影響あり（発熱など）
Granulation 肉芽組織					
g	0	治癒あるいは創が浅いため肉芽形成の評価ができない	G	3	良性肉芽が、創面の 10% 以上 50% 未満を占める
	1	良性肉芽が、創面の 90% 以上を占める		4	良性肉芽が、創面の 10% 未満を占める
	2	良性肉芽が、創面の 50% 以上 90% 未満を占める		5	良性肉芽が全く形成されていない
Necrotic tissue 壊死組織（混在している場合は全体的に多い病態をもって評価する）					
n	0	壊死組織なし	N	1	柔らかい壊死組織あり
				2	硬く厚い密着した壊死組織あり
Pocket ポケット 毎回同じ体位で、ポケット全周（潰瘍面も含め）[長径（cm）× 短径（cm）] から潰瘍の大きさを差し引いたもの					
なし		記載せず	- P	1	4 未満
				2	4 以上, 16 未満
				3	16 以上, 36 未満
				4	36 以上
部位 [仙骨部, 坐骨部, 大転子部, 踵部, その他（ ）]					

組織 (G)、壊死組織 (N)、ポケット (P) を評価する。褥瘡重症度分類用は、大文字と小文字で表記し、大文字表記の方が重症度が高いことを表す。経過評価用は、それぞれの項目で評点し、総点 (0~28 点) を算出し、高い点数ほど褥瘡の状態が悪いことを示す。褥瘡経過評価用は、厚生労働省作成の診療計画書案にも採用され、現在、我が国の病院の 82.2% で使用されている⁵⁷⁾。

DESIGN の評定者間信頼性は、Sanada ら⁵⁸⁾により検証されており (級内相関係数 0.91, 単相関係数 0.80~0.99)、妥当性については内容妥当性⁵⁶⁾、PSST との併存妥当性⁵⁸⁾、予測妥当性⁵⁹⁾が検証されている。さらに、松井らは、項目の重み付けを検討し、治癒に要する日数を予測できる修正版 DESIGN を作成した⁵⁹⁾。

高齢者の褥瘡の特徴

上記に褥瘡の発生機序からその評価までの最近の知見をまとめた。特に高齢者に発生する深い褥瘡は難治性といわれ、理論通りに創傷治癒過程がスムーズに進むことは稀である。

大浦によると褥瘡は偶発性褥瘡と起因性褥瘡に分類される⁶⁰⁾。偶発性褥瘡とは事故で緊急に運ばれた患者に一過性の圧迫により発生した褥瘡で、歩けるようになれば原因も取り除かれ自然に治癒するものを指す。一方起因性褥瘡とは、自力体位変換がままならない、基礎疾患や低栄養が改善されず、失禁が続くような、これらの褥瘡発生要因が褥瘡発生後も継続するものを指す。つまりねたきり高齢者の褥瘡はこの起因性褥瘡そのものであり、難治性となることは免れない状況である。

ねたきり高齢者の褥瘡発生直後から治癒まで経過観察することができた褥瘡では、深達度が深いほど治療期間が有意に延長していた⁶¹⁾。また、ポケットが存在することで治癒日数が延長することも明らかになった⁶²⁾。ポケットとは、創周囲の一部あるいは全面にわたり、肉芽と皮膚が接着せず間隙となり、治癒遅滞を起こす状態を指す。これは低栄養や拘縮による過度の骨突出部位を中心に外力が加わることにより組織にずれを起こすことが原因といわれている。骨突出部位のずれ力は取り除くことが難しく、糖尿病などの基礎疾患もあいまって、さらにもともと血流量が少ない部位であるために難治性となる。欧米ではポケットは外科的切開により治療するが、本邦では保存的治療も多く、ポケット形成は本邦のねたきり高齢者に特有の褥瘡形態といえる。そのためにポケットに関する褥瘡の研究は欧米ではほとんどなく、日本の研究が先行している。

ねたきり高齢者におけるポケット形成過程の解明については、褥瘡発生からポケット形成までの褥瘡状態をプロスペクティブに調査し、ポケット形成モデルを提示した報告がある。越村ら⁶³⁾は、高齢者に発生する褥瘡の第一の原因は体圧分散寝具の未使用やベッドのギャッチアップによるずれであり、その部位に便汚染などによる感染が加わることで悪化することをケアの視点で説明した。

ポケットの治癒過程については、組織学的研究や分子生物学的研究が行われている。黄ら⁶⁴⁾はポケット被蓋部内の表面はフィブリン様膜が覆い、瘢痕組織が表皮の再生と肉芽組織の増殖を阻害するため、被蓋部と創底部の接着を妨げていると報告している。また、Kitagawaら⁶⁵⁾は、ポケットの盲端部に筋線維芽細胞が他の部位より少ないため、創収縮が起こりにくくポケットが縮小しがたいことを報告している。このようにポケットを有する褥瘡は治癒し難い組織像を呈しているが、Konyaら⁶⁶⁾はポケットを有する褥瘡の治癒過程と浸出液中のサイトカインを調査し、ポケット接着部位ではVEGF、創収縮・ポケット皮膚側の肉芽増殖・表皮化部位ではbFGFが高率に検出されたことより、これらのサイトカインが治癒に関与していると報告している。現在bFGFに関しては薬剤として使用可能であり、ポケットを有する褥瘡の治癒促進に効果があるといえる。

褥瘡の治療

褥瘡の治療は原因を除去すること、すなわち外力を取り除くこと、また感染を助長する失禁をコントロールすることに他ならない。さらに、褥瘡発生の引き金となっ

た基礎疾患の治療が最優先される。これらが十分に管理されたうえで、はじめて局所治療を論じることができる。

1. 褥瘡部の治療（ガイドライン）

褥瘡の局所治療については、日本褥瘡学会が2004年にガイドラインを発刊した²⁾。ガイドラインとはEBMのための2次資料として、臨床の疑問に答える参考書である。文献から得られたエビデンスレベルの情報のみでは、患者に適用するか否かの判断が難しいため、褥瘡局所治療ガイドラインでは推奨度を明記した。妥当性の高い論文か否かエビデンスレベルのほかに推奨度も示している。これによりエキスパートオピニオンの多いステートメントであっても、臨床適用の判断には困らないユーザーに優しい画期的な内容となっている。

褥瘡局所治療ガイドラインは前述したDESIGN分類ツールを基に大文字を小文字にする治療方法がコンセプトになっている。まず褥瘡の重症度で、d（浅い褥瘡）とD（深い褥瘡）に分け、褥瘡の治癒過程に沿い、N（壊死組織）の除去、G（肉芽組織）の増成、S（サイズ）の縮小すなわち表皮化を図る。また、I（感染）、E（浸出液）、P（ポケット）はどの時期にも問題となるので、適宜対処する。治療方法は外用薬、ドレッシング材、外科的治療、物理療法、洗浄・消毒に分類されている。外用薬とは、皮膚をとおして皮膚病巣に直接加える局所治療剤を、ドレッシング材とは創における湿潤環境形成を目的にした近代的な創傷被覆材を指し、従来の滅菌ガーゼは除いている。外科的治療には、手術ばかりではなく外科的デブリードマンおよび皮下ポケットに対する観血的処置が含まれる。物理療法は、日本ではあまり普及していないが、創面に物理的刺激を与える治療法であり、電気的刺激法、水治療法、光線治療法、陰圧治療法、高圧酸素療法をいう。これらの治療の鍵は、Moist Wound Healing（湿潤環境下での治癒促進）であり、褥瘡部の乾燥を禁忌としている。

最近では消毒せず洗浄することが一般的となっている。また、褥瘡部ばかりでなく創周囲を洗浄剤を用いて洗い流すことにより、治療期間が短縮するエビデンスには注目すべきものがある⁶⁷⁾⁶⁸⁾ (Fig. 1)。褥瘡のような皮膚が欠損している創部はイソジンなどの消毒薬を用いず洗浄することが一般化している。消毒薬は選択的に細菌を死滅させることができず、肉芽増生に必要な繊維芽細胞やその他のサイトカインまでも死滅させてしまう。ただし、感染の局所兆候（創周囲の腫脹や発赤、悪臭、膿等）がみられる場合には、イソジン等で消毒することもある。最近では、生理食塩水のように滅菌しなくても、水道水の湯冷ましを使い、多量の水で洗い流すほうが効果的

Fig. 1 Comparison of healing rates in Stage II pressure ulcer cleansed by normal saline or cleanser. Cleanser group showed significantly higher healing rates compared to normal saline group. Data from Konya et al, J Wound Care, 2005; 14 (4): 169-171⁶⁸⁾.

といわれている⁶⁹⁾。つまり、洗浄水の質より量が肝心だといえる。しかし感染した褥瘡部への消毒の是非に関する論文はエキスパートオピニオン以外に意見の一致をみえていない。

2. 感染創に対する考え方

慢性創傷である褥瘡は常に感染のリスクに曝露されているといえる。特に仙骨部、尾骨部に生じる褥瘡は便・尿汚染を受けやすい状況にあるため、感染予防は褥瘡治療の前提として位置づけられている。

褥瘡の感染は主に細菌感染であるが、創の細菌曝露の程度は従来三段階（汚染、定着、感染）に分類されてきた。汚染は、一過性の微生物の存在であり、微生物は増殖せず創傷治癒には影響を与えない状態である。定着は、微生物は成長し分裂するが、宿主を障害することなく感染に至らない状態である。感染は、微生物の成長、増殖、宿主組織への侵入であり、細胞損傷および宿主の顕性免疫反応を引き起こしている状態である⁷⁰⁾⁷¹⁾。しかし、明らかな感染徴候はないが治癒が遷延しているという、細菌と宿主との関係を三段階では説明できない症例を経験する事がある。それに対して近年、治癒が遷延している慢性創傷に対して抗菌作用を示すドレッシング材（銀含有ドレッシング材、本邦未承認）を使用すると、治癒が促進したという報告⁷²⁾などから、定着と感染との間の状態である critical colonization という概念が提唱されている⁷⁰⁾。しかし、この概念に対する明確な定義のコンセンサスは現在のところ得られていない。細菌と宿主との関係性をより正確に表現するためには重要な概念であり、今後の研究が待たれるところである。

Table 2 Identifying criteria for pressure ulcer infection

Criterion	Mean score
Cellulitis	8—9
Change in nature of pain	6—7
Crepitus	
Increase in exudate volume	
Pus	
Serous exudate with inflammation	
Spreading erythema	
Viable tissue become sloughy	
Warmth in surrounding tissues	
Wound stops healing despite relevant measures	

Sanada H, et al. Identifying criteria for pressure ulcer infection. In: EWMA Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.⁷⁶⁾

褥瘡に感染が起これば、治癒が遷延するばかりでなく、敗血症や骨髄炎などの生命を脅かす重篤な合併症を引き起こすリスクが高まる⁷³⁾。したがって感染の早期診断が重要なのは言うまでもないが、褥瘡など慢性創傷の場合、細菌曝露の常態化や、加齢による宿主の免疫反応の低下により、細菌学的検査からの診断や、感染徴候からの診断が非常に困難である⁷⁴⁾。2005年ドイツで開催された European Wound Management Association (EWMA) にて、慢性創傷に対する感染の判断基準が提唱された。これは各国の創傷管理専門家54名がデルファイ法を用いて慢性創傷の感染の臨床徴候を挙げ、それを9点満点でスコアリングし、精選したものである⁷⁵⁾。Table 2に示すように、褥瘡の感染では6点以上の項目が10項目挙げられた⁷⁶⁾。これまで言われてきた臨床徴候と異なるのは、「疼痛の性質の変化」や「浸出液量の増加」などのように経時的な観察を推奨している点である。これらの項目は主観的であり正確性に欠ける点は否めないが、褥瘡感染の診断に関する世界的な統一見解がない現在、最も妥当である診断指針であると考えられる。

3. 今後の治療の方向性

褥瘡は直接の原因である外力を軽減するための体圧分散寝具や、湿潤環境理論に則ったドレッシング材等の開発により、治る疾患となりつつある。しかしながら、これらの技術を用いても治癒が遷延する、または治癒しない褥瘡が存在する。これらの褥瘡を治癒に導くため、また、より速い治癒速度を達するために、様々な治療法が考案されてきている (Table 3)。

褥瘡は適切な湿潤環境を保つことで治癒が促進されることが明らかであるが、湿潤環境の維持はすなわち細菌汚染のリスクを高めることと同等であるため、単純な閉

Table 3 Several types of treatment for pressure ulcers and main results

Treatment Method	Design	Treatment group	Objectives	Main Result
Growth Factor NGF ⁷⁸⁾	二重盲検 RCT	NGF placebo	足部褥瘡患者 36 名 (主に踵部)	6 週目における創面積が対照群に比較して有意に減少 ($P = 0.034$)
GM-CSF/bFGF ⁸⁰⁾	一重盲検 RCT	GM-CSF/bFGF GM-CSF only bFGF only placebo	III, IV 度以上の 褥瘡患者 61 名	35 日で 85% 以上創面積が縮小した者の割合が bFGF 単剤群, GM-CSF/bFGF 群でプラセボ群より有意に高値 (順に $P = 0.2$, $P = 0.4$).
rhPDGF-BB ⁸²⁾	二重盲検 RCT	rhPDGF-BB gel 100 μ g/g once daily rhPDGF-BB gel 100 μ g/g twice daily rhPDGF-BB gel 300 μ g/g once daily placebo twice daily	褥瘡患者 124 名	16 週で治癒した褥瘡の割合が placebo に比較して Once daily 100 μ g/g および 300 μ g/g で有意に高値 ($P = 0.005$, $P = 0.008$)
Negative Pressure Wound Therapy ⁹⁰⁾	RCT	Vacuum Assisted Closure (VAC) wet-to-dry/wet-to-wet dressing	褥瘡患者 22 名	50% の創面積縮小までにかかる時間に有意差はみられなかったが, cost と comfort の点で従来法より優位.
Maggot Debridement Therapy (MDT) ⁹²⁾	RCT	MDT conventional therapy	褥瘡患者 103 名	完全に壊死組織を除去できた割合が標準治療に比較して有意に高値 ($P = 0.021$)

鎖療法ではかえって治癒が遅延してしまう症例がある。そこで、抗菌作用を有する銀含有ドレッシング材の使用が慢性創傷管理で主流になりつつある⁷⁷⁾。褥瘡に使用した研究は少ないが今後展開されていくと考えられる。

先述のように、褥瘡等の慢性創傷では、サイトカインの欠除や過剰発現などにより、バランスが破綻しているため治癒が遅延していると考えられている。したがってそのバランスを是正する目的で cytokine を創部へ直接投与する方法が近年提唱されてきており、無作為化比較試験もいくつか行われてきている。海外では、nerve growth factor (NGF)⁷⁸⁾⁷⁹⁾, granulocyte-macrophage/colony-stimulating factor (GM-CSF)⁸⁰⁾, recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF)⁸¹⁾⁸²⁾ の臨床試験が行われており成果を上げている。本邦では basic fibroblast growth factor (bFGF) を用いた薬剤が保険適応になっており、臨床一般で広く使用されている⁸³⁾⁸⁴⁾。Cytokine の誘導方法として、遺伝子導入を用いた臨床研究も多く為されている⁸⁵⁾⁸⁶⁾。また、骨髄細胞を慢性創傷に用いた症例も報告されており、今後の発展が期待されている⁸⁷⁾⁸⁸⁾。さらに、医用工学の観点から、人工真皮の褥瘡治療への適応も広がっている⁸⁹⁾。

褥瘡治癒をより速やかに達成するため、Vacuum Assisted Closure (VAC) system を用いた negative pressure wound therapy (NPWT, 陰圧吸引療法)⁹⁰⁾⁹¹⁾ や maggot therapy⁹²⁾ が海外では報告されている。VAC は創部

に陰圧をかけることによって、常に浸出液をドレナージし、細菌曝露や創浮腫を軽減する、血管新生を促進するなどの効果がある。NPWT に関しては本邦からもいくつかの症例集積研究が報告されており、今後症例数は増えていくものと考えられる⁹³⁾⁹⁴⁾。

以上、今後の選択肢の一つになると考えられる治療方法をいくつか挙げた。これらは本邦では承認されていなかったり、エビデンスレベルの高い臨床試験が行われていないため、すぐに実践することは難しいが、本邦からの報告も多く、日本がリードして発展させていく分野であると考えている。

終わりに

褥瘡の発生機序や治癒過程についての研究が発展するなか、本邦におけるねたきり高齢者における褥瘡にはひとつの変化があらわれている。それは、褥瘡の主要発生部位が仙骨や尾骨、大転子から、踵などの足へ移行してきたことである。臀部の褥瘡が減少したのは、褥瘡対策が功を奏した証拠である。つまり、外力を除去し、失禁に対するケアが充実したこと起因している。踵の褥瘡には基礎疾患や廃用症候群による末梢循環不全が関係している。大桑ら⁹⁵⁾は高齢者の踵の褥瘡発生と下肢動脈の血流指標となる ABI の関係から、本邦の高齢者の踵の褥瘡の多くは、虚血肢によるものであることを指摘している。虚血肢の原因として動脈硬化や、拘縮による皮膚

の伸展と血管の閉塞を挙げている。高齢者の褥瘡管理には、血管のアセスメントが不可欠であり、またその原因となる基礎疾患のコントロールと拘縮の予防が最優先される。局所治療においては、今後は遺伝子導入による創傷治癒促進の研究もますます進み、高齢者における難治性褥瘡への新しい治療の展開がみられるであろう。

謝辞

本稿を終えるに当たり、多大なるご協力を賜った金沢大学須釜順子先生、紺家千津子先生、大桑麻由美先生、東京大学北川敦子先生、仲上豪二郎君に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本褥瘡学会実態調査委員会：褥瘡対策未実施減算導入前後の褥瘡有病率とその実態についてのアンケート調査報告。褥瘡会誌 2006;8(1) 92-99.
- 2) 日本褥瘡学会編：科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン。照林社、東京、2005.
- 3) Goode PS, Allman RM: The prevention and management of pressure ulcers. *Med Clin North Am* 1989;73: 1511-1523.
- 4) Bryant RA, Shannon ML, Pieper B, Braden BL, Morris DJ: Pressure ulcers: Acute and chronic wounds. Bryant R (eds), Mosby Year Book, St. Louis, 1992, 105-163.
- 5) Husain T: An experimental study of some pressure effects on tissues, with reference to the bed-sore problem. *J Pathol Bacteriol* 1953;66(2): 347-358.
- 6) Kosiak M: Etiology and pathology of ischemic ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 1959;40: 62-69.
- 7) Lindan O: Etiology of decubitus ulcers, An experimental study. *Arch Phys Med Rehabil* 1961;42: 774-783.
- 8) 入来正躬, 島田 馨, 嶋田裕之, 古沢恵美, 井口敏男：褥瘡の実験動物モデル。脊髄家兎でのバルーン加圧方式による褥瘡。日老医誌 1977;14: 501-509.
- 9) Daniel RK, Priest DL, Wheatley DC: Etiologic factors in pressure sores, an experimental model. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62: 492-498.
- 10) Krouskop TA, Reddy NP, Spencer WA, Secor JW: Mechanisms of decubitus ulcer formation, An hypothesis. *Med Hypotheses* 1978;4: 37-39.
- 11) Reddy NP, Palmieri V, Cochran GVB: Subcutaneous interstitial fluid pressure during external loading. *Am J Physiol* 1981;240: R327-R329.
- 12) Salcido R, Donofrio JC, Steve B, Fisher SB, LeGrand EK, Dickey K, et al.: Histopathology of pressure ulcers as a result of sequential computer-controlled pressure sessions in a fuzzy rat model. *Adv Wound Care* 1994;7(5): 23-40.
- 13) Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT: Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation, A skin model in the rat. *Wound Repair Regen* 2000;8(1): 68-76.
- 14) 七川正一, 森 将晏：褥瘡発生初期段階における虚血再灌流傷害の関与。褥瘡会誌 2005;7: 93-98.
- 15) 矢野英雄：褥瘡発生のメカニズムに関する研究。OTジャーナル 1995;29: 877-884.
- 16) Kokate JY, Leland KJ, Sparrow EM, Iaizz PA: Critical thresholds for pressure ulcer formation in a porcine model. *WOUNDS* 1997;9(4): 111-121.
- 17) Goldstein B, Sanders J: Skin response to repetitive mechanical stress, a new experimental model in pig. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79: 265-272.
- 18) Dinsdale SM: Decubitus ulcers in swine, Light and electron microscopy study of pathogenesis. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54: 51-56.
- 19) 武田利明：褥瘡発生における摩擦・ずれの作用に関する実験的研究。褥瘡会誌 2001;3: 38-43.
- 20) Sugama J, Sanada H, Nakatani T, Nagakawa T, Inagaki M: Pressure-induced ischemic wound healing with bacterial inoculation in the rat. *WOUNDS* 2005;7: 157-168.
- 21) Shea JD: Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop* 1975;112: 89-100.
- 22) Barton A: Pressure ulcers described. *J Tissue Viability* 2005;15(2): 8-9.
- 23) Campbell RM: The surgical management of pressure sores. *Surg Clin North Am* 1959;39: 509-530.
- 24) Lowthian P: The classification and grading of pressure ulcers. *J Tissue Viability* 2005;15(2): 15-18.
- 25) International Association for Enterostomal Therapy: Dermal wounds: pressure sores. *J Enterostomal Ther* 1988;15(1): 4-17.
- 26) National Pressure Ulcer Advisory Panel: Pressure ulcers, prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement. *Decubitus* 1989;2(2): 24-28.
- 27) Yarkony GM, Kirk PM, Carlson C, Roth EJ, Lovell L, Heinemann A, et al.: Classification of pressure ulcers. *Arch Dermatol* 1990;126: 1218-1219.
- 28) European Pressure Ulcer Advisory Panel: Pressure Ulcer Treatment Guidelines. <http://www.epuap.org/gltreatment.html>
- 29) Witkowski JA, Parish LC: Histopathology of the decubitus ulcer. *J Am Acad Dermatol* 1982;6: 1014-1021.
- 30) Clark M: What drives pressure ulcer classification, scientific knowledge or fear of litigation? *J Tissue Viability* 2005;15(2): 2-4.
- 31) Ankron MA, Bennet RG, Sprigel S, Langemo D, Black JM, Berlowitz DR, et al.: Pressure-related deep tissue injury under intact skin and the current pressure ulcer staging systems. *Adv Skin Wound Care* 2005;18: 35-42.
- 32) Black J and the national pressure ulcer advisory panel: Moving toward consensus on deep tissue injury and pressure ulcer staging. *Adv Skin Wound Care* 2005;18: 415-421.
- 33) 森口隆彦：創傷治癒のメカニズムと影響因子。創傷の治療：最近の進歩（波井利清紀監修），第2版，克誠堂出版，東京，2005，p1-13.
- 34) 稲川喜一，森口隆彦：創傷治癒のメカニズム。創傷治癒（塩谷信幸監修），ブレーン出版，東京，2005，p 35-42.
- 35) 久保久美子，森口隆彦：慢性創傷の創傷治癒。創傷の治療：最近の進歩（波井利清紀監修），第2版，克誠堂出版，東京，2005，p61-69.

- 36) Ovington L, Cullen B: Matrix metalloprotease modulation and growth factor protection. *Ostomy Wound Manage* 2002; 48 (6): special supplement: 2-13.
- 37) Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al.: Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11 Suppl 1: S1-S28.
- 38) Brown GS: Reporting outcomes for stage IV pressure ulcer healing: a proposal. *Adv Skin Wound Care* 2000; 13 (6): 277-283.
- 39) Bulstrode CJK, Goode AW, Scott PJ: Measurement and prediction of progress in delayed wound healing. *J R Soc Med* 1987; 80: 210-212.
- 40) Margolis DJ: Wound healing assessment: The clinical utility of wound healing rates. *Ostomy Wound Manage* 1994; 40 (8): 20-27.
- 41) Thawer HA, Houghton PE, Woodbury MG, Keast D, Campbell K: A comparison of computer-assisted and manual wound size measurement. *Ostomy Wound Manage* 2002; 48 (10): 46-53.
- 42) Thomas AC, Wysocki AB: The healing wound: A comparison three clinically useful methods of measurement. *Decubitus* 1990; 3 (1): 18-20, 24-25.
- 43) Flanagan M: Wound measurement: Can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003; 12 (5): 189-194.
- 44) Goldman RJ, Salcido R: More than one way measure a wound: An overview of tools and techniques. *Adv Wound Care* 2002; 15 (5): 236-245.
- 45) Melhuish JM, Plassman P, Harding KG: Circumference, area and volume of the healing wound. *J Wound Care* 1994; 3 (8): 380-384.
- 46) Bates-Jensen BM: Incidence to include in wound healing assessment. *Adv Wound Care* 1995; 8 (4): S25-S33.
- 47) Marjanovic D, Dugdale RE, Vowden P, Vowden KR: Measurement of the volume leg ulcer using a laser scanner. *Physiol Meas* 1998; 19: 535-543.
- 48) Plassmann P, Melhuish JM, Harding KG: Methods of measuring wound size: a comparative study. *Ostomy Wound Manage* 1994; 40 (7): 50-60.
- 49) 福井基成: 褥瘡の病態を把握する。決定版褥瘡治療マニュアル—創面の色に着目した治療法—(福井基成), 小学館, 東京, 2000, p24-38.
- 50) Bates-Jensen BM, Vredevoe DL, Brecht ML: Validity and reliability of the pressure sore status tool. *Decubitus* 1992; 5 (6): 20-28.
- 51) Stotts NA, Rodeheaver T, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci A, Sussman C, et al.: An instrument to measure healing in pressure ulcers: Development and validation of the pressure ulcer scale for the healing (PUSH). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (12): M795-M799.
- 52) Ferrell BA: The sessing scale for measurement of pressure ulcer healing. *Adv Wound Care* 1997; 10 (5): 78-80.
- 53) Sussman C, Swanson G: Utility of the sussman wound healing tool in predicting wound healing outcomes in physical therapy. *Adv Wound Care* 1997; 10 (5): 74-77.
- 54) Krasner D: Wound healing scale version 1.0: A proposal. *Adv Wound Care* 1997; 10 (5): 82-85.
- 55) 大浦武彦, 菅原 啓, 羽崎達哉, 今井秀子, 天野富士子, 千葉 豊: 創傷治癒からみた新褥瘡評価表(大浦). 褥瘡会誌 2000; 2: 275-294.
- 56) 森口隆彦, 宮地良樹, 真田弘美, 大浦武彦, 中條俊夫, 徳永恵子ほか(日本褥瘡学会学術教育委員会): 「DESIGN」—褥瘡の新しい重症度分類と経過評価のツール—. 褥瘡会誌 2002; 4: 1-7.
- 57) 美濃良夫, 瀧川道夫, 竹田和博, 中條俊夫, 塚田邦夫, 渡辺 成ほか: 褥瘡対策に関するアンケートの集計報告. 褥瘡会誌 2003; 5: 433-445.
- 58) Sanada H, Moriguchi T, Miyachi Y, Ohura T, Nakajo T, Tokunaga K, et al.: Reliability and validity of DESIGN, a tool that classifies pressure ulcer severity and monitors healing. *J Wound Care* 2004; 13: 13-18.
- 59) 松井優子, 須釜淳子, 真田弘美, 大桑麻由美, 紺家千津子, 北川敦子ほか: 褥瘡状態判定スケール(DESIGN)の予測妥当性の検証と重みづけの検討. 褥瘡会誌 2005; 7: 67-73.
- 60) 大浦武彦: 褥瘡の分類. 褥瘡ケア完全ガイド(真田弘美編). 学習研究社, 東京. 2004, p9-11.
- 61) 中條俊夫: 褥瘡の治癒に要する期間に関するアンケートの報告. 褥瘡会誌 2001; 3 (2): 229-236.
- 62) 紺家千津子, 真田弘美, 須釜淳子, 大桑麻由美, 中谷壽男, 永川宅和: 高齢者における褥瘡治癒過程からみた形態の分類と看護ケアとの関係 ポケット形成のある褥瘡に焦点をあてて. 褥瘡会誌 2002; 4 (1): 60-69.
- 63) 越村洵子, 紺家千津子, 真田弘美, 中谷壽男, 須釜淳子, 矢島博昭ほか: 褥瘡におけるポケット形成にいたるまでの過程の検討. 褥瘡会誌 2004; 6 (4): 607-615.
- 64) 黄 芳, 中谷壽男, 真田弘美, 紺家千津子, 鈴木 定, 佐藤 文ほか: ポケットを有する褥瘡のポケット被蓋部の組織学的研究. 褥瘡会誌 2005; 7 (4): 798-803.
- 65) Kitagawa A, Nakatani T, Sanada H, Inafgaki M: Distribution of myofibroblasts in stage II and IV pressure ulcers. *Journal of Tsuruma Health Science Society* 2005; 29 (1): 1-9.
- 66) Konya C, Inagaki M, Sanada H, Nakatani T, Sugama J: Change of cytokine in pressure ulcer with undermining. *Journal of Tsuruma Health Science Society* 2004; 28: 25-30.
- 67) Konya C, Sanada H, Sugama J, Kitayama Y, Ishikawa S, Togashi H, et al.: Skin debris and micro-organisms on the periwound skin of pressure ulcers and the influence of periwound cleansing on microbial flora. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51 (1): 50-59.
- 68) Konya C, Sanada H, Sugama J, Okuwa M, Kitagawa A: Does the use of a cleanser on skin surrounding pressure ulcers in older people promote healing? *J Wound Care* 2005; 14 (4): 169-171.
- 69) Griffiths RD, Fernandez RS, Ussia CA: Is tap water a safe alternative to normal saline for wound irrigation in the community setting? *J Wound Care* 2001; 10 (10): 407-411.
- 70) Cooper RA: Understanding wound infection. In: European Wound Management Association (EWMA) Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.
- 71) Stotts NA, Hunt TK: Pressure ulcers. Managing bacte-

- rial colonization and infection. *Clin Geriatr Med* 1997; 13 (3): 565-573.
- 72) Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D: Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47 (10): 38-43.
  - 73) Redelings MD, Lee NE, Sorvillo F: Pressure ulcers: more lethal than we thought? *Adv Skin Wound Care* 2005; 18 (7): 367-372.
  - 74) Bowler PG: The 10⁵ bacterial growth guideline: Reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49 (1): 44-53.
  - 75) Cutting KF, White RJ, Mahoney P, Harding KG: Clinical identification of wound infection: a Delphi approach. In: *European Wound Management Association (EWMA) Position Document: Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005.
  - 76) Sanada H, Nakagami G, Romanelli M: Identifying criteria for pressure ulcer infection. In: *European Wound Management Association (EWMA) Position Document: Identifying criteria for wound infection*. London: MEP Ltd, 2005.
  - 77) Jones SA, Bowler PG, Walker M, Parsons D: Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing. *Wound Repair Regen* 2004; 12 (3): 288-294.
  - 78) Landi F, Aloe L, Russo A, Cesari M, Onder G, Bonini S, et al.: Topical treatment of pressure ulcers with nerve growth factor: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139 (8): 635-641.
  - 79) Bernabei R, Landi F, Bonini S, Onder G, Lambiase A, Pola R, et al.: Effect of topical application of nerve-growth factor on pressure ulcers. *Lancet* 1999; 354 (9175): 307.
  - 80) Robson MC, Hill DP, Smith PD, Wang X, Meyer-Siegler K, Ko F, et al.: Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response. *Ann Surg* 2000; 231 (4): 600-611.
  - 81) Kallianinen LK, Hirshberg J, Marchant B, Rees RS: Role of platelet-derived growth factor as an adjunct to surgery in the management of pressure ulcers. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106 (6): 1243-1248.
  - 82) Rees RS, Robson MC, Smiell JM, Perry BH: Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Wound Repair Regen* 1999; 7 (3): 141-147.
  - 83) Ichioka S, Ohura N, Nakatsuka T: The positive experience of using a growth factor product on deep wounds with exposed bone. *J Wound Care* 2005; 14 (3): 105-109.
  - 84) Kawai K, Suzuki S, Tabata Y, Nishimura Y: Accelerated wound healing through the incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into artificial dermis using a pressure-induced decubitus ulcer model in genetically diabetic mice. *Br J Plast Surg* 2005; 58 (8): 1115-1123.
  - 85) Petrie NC, Vranckx JJ, Hoeller D, Yao F, Eriksson E: Gene delivery of PDGF for wound healing therapy. *J Tissue Viability* 2005; 15 (4): 16-21.
  - 86) Yao F, Eriksson E: Gene therapy in wound repair and regeneration. *Wound Repair Regen* 2000; 8 (6): 443-451.
  - 87) Ichioka S, Kouraba S, Sekiya N, Ohura N, Nakatsuka T: Bone marrow-impregnated collagen matrix for wound healing: experimental evaluation in a microcirculatory model of angiogenesis, and clinical experience. *Br J Plast Surg* 2005; 58 (8): 1124-1130.
  - 88) Badiavas EV, Falanga V: Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003; 139 (4): 510-516.
  - 89) Ichioka S, Ohura N, Sekiya N, Shibata M, Nakatsuka T: Regenerative surgery for sacral pressure ulcers using collagen matrix substitute dermis (artificial dermis). *Ann Plast Surg* 2003; 51 (4): 383-389.
  - 90) Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G: Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003; 37 (1): 28-33.
  - 91) Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las Morenas A, Bergman SB, et al.: Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 2002; 49 (1): 55-61.
  - 92) Sherman RA: Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10 (4): 208-214.
  - 93) Tachi M, Hirabayashi S, Yonehara Y, Uchida G, Tohyama T, Ishii H: Topical negative pressure using a drainage pouch without foam dressing for the treatment of undermined pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 2004; 53 (4): 338-342.
  - 94) Isago T, Nozaki M, Kikuchi Y, Honda T, Nakazawa H: Effects of different negative pressures on reduction of wounds in negative pressure dressings. *J Dermatol* 2003; 30 (8): 596-601.
  - 95) Okuwa M, Sanada H, Sugama J, Konya C, Kitagawa A, Tabata K: A prospective cohort study of lower extremity pressure ulcer risk among bedfast elderly in Japan. *Adv Skin Wound Care* 2006 (accepted)