

肥満者の皮膚における潜在的炎症と真皮構造変化との関連 ー 肥満者における褥瘡発生リスクの非侵襲的アセスメント技術の確立 および予防的看護技術の開発に向けた調査研究 ー

東京大学大学院 医学系研究科

教授 真田 弘美

(共同研究者)

金沢大学 医薬保健研究域 教授 須釜 淳子

東京大学大学院 医学系研究科 大学院生 堀井 素子

東京大学大学院 医学系研究科 特任講師 峰松 健夫

東京大学大学院 医学系研究科 助教 大江 真琴

はじめに

WHOの定義によると、Body Mass Index (BMI) が30以上の者は肥満、25～30の者は過体重と分類される¹。肥満は心疾患、糖尿病、癌等のリスクを高め生命や健康を損なう契機となる得るほか²、重度褥瘡有病率の増加³や術後創治癒期間の延長⁴、炎症性皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎など）の増加により、対象者のQOLを著しく損なっている。私たちはこれまで、肥満マウスの皮下脂肪組織において酸化ストレスがコラーゲン分解酵素であるMatrix Metalloproteinase 2 (MMP2)の発現を促進し皮膚の機械的強度を低下させることを明らかにしてきた⁵。そこで本研究では、「肥満に伴う皮下脂肪組織の変性が酸化ストレスを介して真皮のコラーゲンを減少させる」という仮説を証明するために、健常者 (BMI 25未満)、過体重者 (BMI 25-30)、肥満者 (BMI 30以上)における真皮と皮下脂肪の構造、および皮膚酸化ストレスレベルを非侵襲的に検査し、それぞれの関連を解析した。

研究デザインは横断的観察研究であり、2011年6月から11月の期間に、I県およびT県にある一般企業に勤務する成人、I県の病院のメタボリックシンドローム外来、睡眠時無呼吸症候群外来に通院する患者を対象とした。アトピー性皮膚炎、乾癬など全身性の皮膚疾患に罹患している者、アルコール中毒、肝硬変、肝不全、腎不全の者は調査対象から除外した。対象者の基礎情報は第1表の通りである。

大腿部後面中央における真皮の構造は、20 MHzのリニアプローブを備えた超音波画像診断装置DermaScan C (CortexTechnology, Denmark)を用いて画像として取得した。真皮コラーゲンは高エコー斑点として検出され、正常像では高エコー斑点が真皮全層に散在し、かつ皮下脂肪直上の真皮深層に凝集して観察される (タイプA, 第1図A)。異常なエコー像として、

真皮深層の凝集が消失したタイプ（タイプB，第1図B）や真皮全層にわたって高エコー斑点が減少したタイプ（タイプC，第1図C）が同定され、男女ともにBMIの増加に伴ってタイプBおよびCの割合が有意に増加した（第2表）。

第1表 対象者の基礎情報

| BMI N(合計 61) | 男性 | | | p値 | 女性 | | | p値 |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|--------------|-------|
| | <25 26 | 25-30 17 | >30 18 | | <25 16 | 25-30 12 | >30 13 | |
| 年齢(歳)、平均(SD) | 47.3 (9.1) | 47.5 (10.8) | 44.5 (10.4) | 0.59 | 46.8 (8.5) | 50.8 (13.2) | 52.5 (8.9) | 0.30 |
| BMI(kg/m ²)、平均(SD) | 21.9 (1.5) | 27.5 (1.5) | 33.3 (4.3) | <0.01 | 20.1 (1.8) | 26.6 (1.4) | 33.5 (2.8) | <0.01 |
| 体脂肪率(%)、平均(SD) | 15.5 (3.4) | 24.4 (3.0) | 31.9 (5.5) | <0.01 | 24.0 (6.5) | 37.4 (2.6) | 48.6 (4.2) | <0.01 |
| ウエスト周囲径(cm)、平均(SD) | 83.0 (4.9) | 96.1 (5.3) | 111 (8.5) | <0.01 | 73.8 (7.5) | 93.2 (6.5) | 108.5 (8.7) | <0.01 |
| 高血圧 ¹⁾ 、N(群内%) | 6 (23.1) | 9 (52.9) | 9 (37.5) | 0.08 | 4 (25.0) | 5 (41.7) | 10 (76.9) | 0.02 |
| 脂質異常症 ²⁾ 、N(群内%) | 11 (42.3) | 6 (35.3) | 9 (50.0) | 0.68 | 4 (25.0) | 3 (25.0) | 6 (46.2) | <0.01 |
| 糖尿病 ³⁾ 、N(群内%) | 4 (15.4) | 2 (11.8) | 9 (50.0) | 0.01 | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 7 (53.8) | <0.01 |
| メタボリックシンドローム ⁴⁾ 、N(群内%) | 0 (0.0) | 5 (29.4) | 9 (50.0) | <0.01 | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 7 (53.8) | <0.01 |
| 喫煙状況、N(群内%) | | | | 0.92 | | | | 0.08 |
| 今まで吸ったことなし | 8 (30.8) | 6 (35.3) | 8 (44.4) | | 14 (87.5) | 8 (66.7) | 11 (84.6) | |
| 現在吸っている | 9 (34.6) | 5 (29.4) | 5 (27.8) | | 0 (0.0) | 4 (33.3) | 1 (7.7) | |
| 禁煙した | 9 (34.6) | 6 (35.3) | 5 (27.8) | | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | |

1) 収縮期血圧 ≥ 140 かつ/または拡張期血圧 ≥ 90 かつ/または内服あり

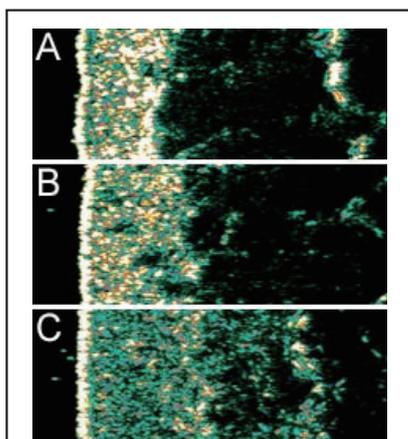
2) トリグリセリド値 ≥ 150 mg/dl かつ/またはHDLコレステロール <40 mg/dl かつ/または内服あり

3) 血漿血糖値 ≥ 110 mg/dl かつ/または内服あり 4) ウエスト径 ≥ 85 cm(男性)、 ≥ 90 cm以上(女性)かつ上記1)~3) の2項目以上該当

第2表 肥満に伴う真皮構造の変化

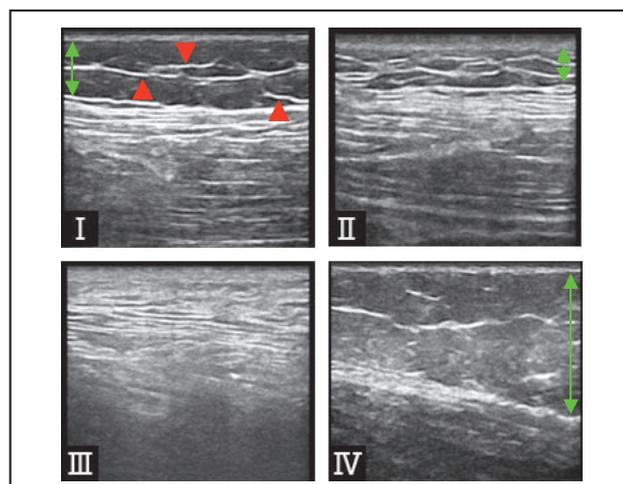
| 真皮構造 | BMI | 男性(n=61) | | | P値 | 女性(n=41) | | | P値 |
|-----------|-------------|------------|-------------|-------|-------------|------------|------------|-------|----|
| | | <25 | 25-30 | >30 | | <25 | 25-30 | >30 | |
| タイプA n(%) | 20 (76.9) | 7 (41.2) | 1 (5.6) | <0.01 | 14 (57.5) | 4 (33.3) | 2 (15.4) | <0.01 | |
| タイプB n(%) | 6 (23.1) | 9 (52.9) | 4 (22.2) | | 2 (12.5) | 6 (50.0) | 7 (53.9) | | |
| タイプC n(%) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 13 (72.2) | | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 4 (30.8) | | |

χ^2 検定



第1図 真皮構造の分類

正常なエコー像(タイプ A, 上段)ではコラーゲンを反映する高エコー斑点が真皮全層に散在し、また真皮深層に凝集している。タイプ B(中段)では、真皮深層の凝集が消失し、タイプ C(下段)では更に真皮全層にわたって高エコー斑点が減少している。



第2図 皮下脂肪組織構造の分類

正常なエコー像では、皮下脂肪層(緑両矢印)は均質な低エコー域であり、1~数本の浅筋膜(赤矢頭)が明瞭に認識される(タイプ I, 左上)。タイプ II(右上)は皮下脂肪組織内の層構造の増加、タイプ III(左下)は皮下脂肪組織内の不均性と層構造の不明瞭化、タイプ IV(右下)は著しい皮下脂肪組織の肥厚により特徴づけられる。

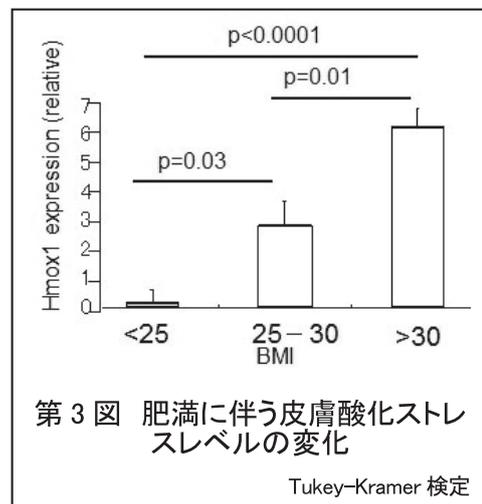
同部位における皮下脂肪組織の構造は、18MHzのリニアプローブを備えた超音波画像診断装置MyLabFive (Esaote, Italy)を用いて画像として取得した。皮下脂肪組織は低エコー域として認識され、内部に1～数本の浅筋膜が明瞭に観察される⁶ (タイプI, 第2図I)。肥満者では、単に皮下脂肪層が肥厚するタイプ (タイプIV, 第2図IV)だけではなく、皮下脂肪組織内部の層構造の増加 (タイプII, 第2図II)や、不均質性を示すエコー像 (タイプIII, 第2図III)が得られた。皮下脂肪組織の変性を示すタイプII～IVの出現率はBMI増加に伴って上昇し、特にタイプIIIおよびIVは女性に特有の変化であることが示唆された (第3表)。

第3表 肥満に伴う皮下脂肪構造の変化

| 脂肪構造 | BMI | 男性 (n=50) | | | P値 | 女性 (n=26) | | | P値 |
|-------------|-----|-----------|----------|-----------|------|-----------|----------|----------|-------|
| | | <25 | 25-30 | >30 | | <25 | 25-30 | >30 | |
| タイプI n(%) | | 17 (73.9) | 6 (54.5) | 6 (37.5) | 0.06 | 9 (100.0) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | <0.01 |
| タイプII n(%) | | 6 (26.1) | 4 (36.4) | 10 (62.5) | | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 4 (40.0) | |
| タイプIII n(%) | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 3 (30.0) | |
| タイプIV n(%) | | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (30.0) | |

χ²検定

皮膚の酸化ストレスレベルは、大腿前面より採取した体毛 (3本)に付着する毛根組織より抽出したTotal RNAを試料とし、リアルタイムRT-PCR法により測定した酸化ストレスマーカーHmox1遺伝子の発現量を指標とした。ただし、女性では大腿部の体毛が少なく十分な試料が採取できなかつたため、男性の試料のみ解析に用いた。その結果、健常者 (BMI <25)、過体重者 (BMI 25-30)、および肥満者 (BMI 30<)におけるHmox1発現レベルはそれぞれ0.12 ± 0.28、2.36 ± 1.84、5.20 ± 2.42であり、各群間の差はいずれも有意であった (第3図)。



真皮構造と、皮下脂肪構造および皮膚酸化ストレスレベルの関連を解析するに当たり、皮下脂肪構造のタイプIIIおよびIVは数が少ないため、正常タイプ (タイプI)と変性タイプ (タイプII～IV)の二つに分けて解析を行った。

皮下脂肪の正常および変性タイプにおける真皮構造タイプの出現率を解析したところ、皮下脂肪構造の正常タイプでは男女ともに約80%が正常なタイプAの真皮構造を有していたが、皮下脂肪変性タイプでは男性で約60%、女性では70%以上がタイプBまたはCであり、男女ともに有意差が認められた (第4表)。

つづいて、各真皮構造タイプにおける皮膚酸化ストレスレベルを比較したところ、正常タイプ (タイプA)に比べ、タイプBおよびCでは著しく酸化ストレスレベルが上昇していた (第4図)。

第4表 真皮構造と皮下脂肪構造の関連

N (%)

| 性別 | 皮下脂肪構造 | 真皮構造 | | | p値 |
|----|--------------|-----------|----------|-----------|-------|
| | | A | B | C | |
| 男性 | 正常タイプ(I) | 20 (76.9) | 5 (41.7) | 4 (33.3) | 0.02 |
| | 変性タイプ(II~IV) | 6 (23.1) | 7 (58.3) | 8 (66.7) | |
| 女性 | 正常タイプ(I) | 10 (83.3) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | <0.01 |
| | 変性タイプ(II~IV) | 2 (16.7) | 8 (72.7) | 3 (100.0) | |

χ²検定

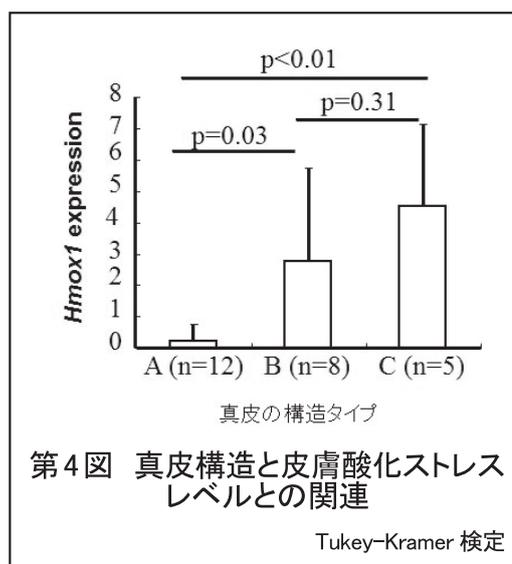
考察

現在、肥満者の皮膚の生理的変化に関する知見は極めて限られている。近年、バリアトリック手術患者の皮膚の組織学的解析により、真皮におけるコラーゲン繊維の減少と分断、炎症性変化等が報告されている⁷⁻⁸。しかしこれら先行研究はいずれもBMI 40以上という重度の肥満者を対象にしており、本邦に多く見られる過体重者や軽度の肥満者の知見は皆無であった。本研究は初めて過体重者および軽度肥満者の皮膚の生理的変化を明らかにしたものであり、本邦における肥満者皮膚へのスキンケア技術の確立のために、極めて重要な知見であると考えられる。

本研究の遂行に当たり、私たちが最も留意したのは『非侵襲性』であった。皮膚の生理的変化を明らかにするためには生検試料を用いた組織学的解析が有効ではあるが、肥満者における創傷治癒遅延はこれまでも数多く報告されているため⁹⁻¹⁰、看護学研究として決して侵襲があってはならないと考えた。そこで非侵襲的な評価技術として超音波画像診断装置と毛根における遺伝子発現解析の利用を試みた。これらの技術は皮膚の生理的状態の研究に有効であるばかりでなく、臨床でも実行可能なスキンアセスメント技術としても期待される。

真皮構造の解析では、これまでの動物実験⁵や重度肥満者皮膚の組織学的解析⁷⁻⁸と同様に、真皮コラーゲンの減少が明らかとなった。この変化はBMI 25-30の過体重者の中でも約60%もの対象者に起きていた。真皮コラーゲンは、主に真皮線維芽細胞から分泌される構造性蛋白質であり、皮膚の粘弾性を担っている。つまり、コラーゲンの減少は外力を緩衝し生体を保護するという皮膚の最も重要な機能の低下を示唆しており、肥満者に対し真皮外力緩衝能を改善するスキンケア、あるいは入院中の肥満者に対して過度の外力の負荷を避けるケアが看護師に求められる。更に、これら看護介入は多くの過体重者にも必要であると考えられる。

真皮構造変化は、皮下脂肪の変性および皮膚酸化ストレスレベルと関連していた。このことは、私たちの研究グループが肥満マウスで証明した酸化ストレス依存的コラーゲン分解が、ヒトと共通したメカニズムであることを示唆している。従って、抗酸化サプリメントの摂取、



抗酸化物質を多く含む食事の指導、あるいは抗酸化剤によるスキンケアなど全身的、局所的看護介入が、肥満者皮膚の機能低下予防および機能回復に有効である可能性が考えられる。今後、本成果に基づき、肥満者の皮膚に対して有効なアセスメント技術およびケア技術の確立を目指し、研究を継続していきたい。

要 約

肥満者では、炎症性皮膚疾患の増加、また術後の創治癒遅延や褥瘡発生の増加により対象者のQOLは著しく阻害されている。近年、肥満マウスにおいて、脂肪組織における酸化ストレスが真皮コラーゲンの分解を誘導していることが証明された。そこで本研究では、「肥満に伴う皮下脂肪組織の変性が酸化ストレスを介して真皮のコラーゲンを減少させる」という仮説を証明するために、真皮および脂肪組織の構造変化と酸化ストレスとの関連を解析した。一般企業に勤務する成人男女、および一般病院の外来患者を対象に横断的調査を行い、超音波画像を基に真皮および脂肪組織の構造を分析した。また皮膚の酸化ストレスの指標として、毛根におけるHmox1遺伝子の発現をリアルタイムRT-PCR法により解析した。画像分析の結果、BMIの増加に伴って真皮コラーゲンが減少している者が増加していた。脂肪組織の構造も同様にBMI増加に伴って変性タイプが増加し、皮膚酸化ストレスレベルも亢進していた。これらの変化は過体重者（BMI 25-30）においても約60%の対象者に観察されており、看護介入の対象者として認識する必要性が示された。更に、真皮の構造変化に皮下脂肪の変性と酸化ストレスの上昇が関連していることが示され、動物実験から導かれた仮説「肥満における酸化ストレス依存的コラーゲン減少」がヒトでも共有していることが示唆された。このことは酸化ストレスレベルの改善が皮膚の機能改善をもたらす可能性を示しており、今後肥満者皮膚に対する有効な介入技術の開発に繋げていきたい。

文 献

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000: 894: 1-253.
2. United Nations. World Population Prospects, The 2008 Revision Executive Summary, 2009. (http://esa.un.org/unpd/wpp2008/pdf/WPP2008_Executive-Summary_Edited_6-Oct-2009.pdf, accessed on August 2010)
3. VanGilder, C., MacFarlane, G., Meyer, S. & Lachenbruch, C. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006-2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. J. Nurs. Care Qual. 24: 127-135, 2009.
4. Coon, D., Gusenoff, J.A., Kannan, N., El Khoudary, S.R., Naghshineh, N. & Rubin, J.P. Body mass and surgical complications in the postbariatric reconstructive patient: analysis of 511 cases. Ann. Surg. 249: 397-

- 401, 2009.
5. Ibuki, A., Akase, T., Nagase, T., Minematsu, T., Nakagami, G., Horii, M., Sagara, H., Komeda, T., Kobayashi, M., Shimada, T., Aburada, M., Yoshimura, K., Sugama, J. & Sanada, H. Skin fragility in obese diabetic mice: possible involvement of elevated oxidative stress and upregulation of matrix metalloproteinases. *Exp. Dermatol.* 21: 178-183, 2012.
 6. 田上八朗, 宮地良樹, 滝川雅浩. 機器を用いたスキニングクリニック (皮膚科診療プラクティス14), 132-144, 文光堂, 2002.
 7. Light, D., Arvanitis, G.M., Abramson, D. & Glasberg, S.B. Effect of weight loss after bariatric surgery on skin and the extracellular matrix. *Plast Reconstr Surg.* 125: 343-351, 2010.
 8. D'Ettoire, M., Gniuli, D., Iaconelli, A., Massi, G., Mingrone, G. & Bracaglia, R. Wound healing process in post-bariatric patients: an experimental evaluation. *Obes Surg.* 20: 1552-1558, 2010.
 9. Biondo-Simões, M.L., Zammar, G.R., Fernandes, R.S., Biondo-Simões, R., de Mello, F.S. & de Noronha, L. Obesity and abdominal wound healing in rats. *Acta cirúrgica brasileira*, 25: 86-92, 2010.
 10. Holcomb, V.B., Keck, V.A., Barrett, J.C., Hong, J., Libutti, S.K. & Nunez, N.P. Obesity impairs wound healing in ovariectomized female mice. *In Vivo*, 23: 515-518, 2009.