

博士論文(2020年3月)内容の要旨および審査結果の要旨

鈴鹿医療科学大学大学院 薬学研究科

氏名 ^{でぐち} ^{まさたか} 出口 昌孝

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博(薬)甲第8号

学位授与の日付 令和2年3月13日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目「高齢者における乾燥皮膚の誘発要因とフレイルに関する研究」

論文審査委員(主査)教授 三輪 高市 博士(薬学)

(副査)教授 大倉 一人 薬学博士

教授 藤川 隆彦 博士(医学)

准教授 郡山 恵樹 博士(薬学)、博士(医学)

助教 坂 晋 博士(薬学)

論文要旨

氏名	出口昌孝
----	------

論文の題名

高齢者における乾燥皮膚の誘発要因とフレイルに関する研究

論文の要旨

緒論

本邦では、高齢者人口の増加に伴い介護予防が大きな課題となる中、フレイルという概念が注目されている。フレイルは、健康な状態と要支援・要介護との中間の状態をいい[1]、適切な介入を行えば、高齢者が要介護状態に陥ることを低減させることが可能になると考えられている。

地域住民の高齢化が進む中で薬局薬剤師には、高齢者の健康延伸の実現に向けた支援に対する期待が一層高まり、患者の状態や訴えに応じたきめ細かい対応を行うことが求められている。

我々は、薬局薬剤師が高齢者の健康延伸に関与する適切な介入方法を探るため、第1章では、服薬剤数と乾燥皮膚及び歩行速度との関連について検討した。

先行研究では、乾燥皮膚がフレイルの指標の一つである体重減少と関連する可能性があることが示唆されている [2]。そこで、高齢者における乾燥皮膚の誘発要因を探るため、第2章では、高齢者に対する亜鉛補充療法の皮膚に対する有用性を、第3章では高齢者と類似した乾燥皮膚を伴う掻痒が特徴的にみられる血液透析患者の血中金属濃度と乾燥皮膚の関連を検討した。

第1章

本章では、薬局薬剤師がフレイルのリスクが高い高齢患者をスクリーニングする方法を探ることを目的とし、患者の処方内容と角層水分量及び歩行速度の関連を検討した。

対象は、はあと薬局在宅センター（三重県松阪市）に来局し、内服薬を5剤以上服薬している65歳以上の患者31例とした。全ての医療機関から投薬されている薬剤を調査し、服薬剤数を算出した。また、直線5mの歩行に要した時間から歩行速度を算出し、前腕部の角層水分量を携帯型皮膚水分計で非侵襲的に測定した。次いで、フレイルの評価基準の一つであるJ-CHS基準で採用されている1.0m/sにおいて歩行速度が速い群（以下、高歩行速度群）と遅い群（以下、低歩行速度群）に分け、処方内容を比較した。

解析の結果、歩行速度と服薬剤数の間に相関が認められた。次に、処方内容を精査したところ、低歩行速度群では高歩行速度群に比して、カルシウム拮抗薬（Calcium Channel Blocker:CCB）を服薬している患者の割合が有意に高いことが示された。また、便秘薬の服薬群と非服薬群に分けたところ、角層水分量及びBody Mass Index (BMI)は便秘薬の服薬群において有意に低いことが明らかになった。

以上の結果から、服薬剤数が多くなるほど歩行速度が遅くなる傾向が示され、その中でも特に

CCBが歩行速度と関連している可能性が示唆された。また、便秘薬を服薬している高齢患者では角層水分量が低下していることが明らかになった。近年、世界的にポリファーマシーに関する報告が多数なされているが[3-6]、本研究において我々が高齢患者に対する処方内容に言及したことは、服薬剤数だけでなく薬剤の種類にも注意すべき可能性を拓いたと考えられた。

第2章

亜鉛は、必須微量元素の1つであり[7]、幅広い生理機能を担う中で、皮膚とも密接な関連があることが知られている。高齢者では皮膚のかさつきを伴う慢性的な掻痒を訴えることが多い。また、血清亜鉛濃度は加齢とともに低下することが知られている[8-11]。そこで我々は、乾燥皮膚及び掻痒に対する亜鉛補充療法の有用性を検討した。

対象は、Aクリニックを受診した65歳以上の患者のうち、血清亜鉛濃度が80mg/dL未満の患者（以下、低亜鉛値群）9例とした。対象者には酢酸亜鉛水和物を12週に亘り投与し、4週ごとに採血、皮膚測定及び掻痒の評価を実施し、血清亜鉛濃度の測定を行った。コントロール群は、血清亜鉛濃度が80mg/dL以上の群（以下、正常亜鉛値群）9例とした。

低亜鉛値群のTEWLは正常亜鉛値群と比較して有意に高く、血清亜鉛濃度は有意に低かった。12週の酢酸亜鉛水和物投与により、血清亜鉛濃度は有意に増加し、TEWLは有意に低下した。正常亜鉛値群9例と、低亜鉛値群9例×4時点（ベースライン、服用4週、8週、12週）の全45検体について解析したところ、血清亜鉛濃度とTEWLの間には負の相関がみられた。

本研究は、高齢者における亜鉛の皮膚バリア機能に対する作用を明らかにし、新たな知見を提供したと考えられた。

第3章

高齢者と同様に血液透析患者は特徴的な乾燥皮膚を呈し、血清亜鉛の低下を含む血中金属濃度の様々な変動をきたすことが知られている[12, 13]。そこで、B病院において血液透析治療を受けている患者を対象に、血清中ならびに全血中の金属濃度と掻痒及び皮膚の状態との関連を検討することとした。

対象はB病院において6か月以上に亘り血液透析療法を受けた患者44例とした。白取基準を用いて掻痒を評価し、同時にTEWL、角層水分量を測定した。その際採血を行い、血中の金属元素(Mg, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn)濃度を測定した。コントロール群は、掻痒の無い非透析患者12例とした。

血中金属濃度の測定の結果、多くの金属元素は対象群とコントロール群間で有意に変動していることが明らかになった。特に全血Mnは、対象群ではコントロール群と比較して約8倍と顕著な高値を示し、さらに角層水分量との間に負の相関がみられた。掻痒の強い群では、弱い群と比較して角層水分量が有意に低かった。

血液透析患者の掻痒は、乾燥皮膚を含む多様な要因により引き起こされるが[14-16]、Mnとの関連についての報告はまだ全くない。このように我々の研究は、Mnが乾燥皮膚の発現を誘発し、掻痒を引き起こす一つの要因となる可能性を示したものであり、新たな知見であると考えられた。

結論

我々は一連の研究を通し、処方内容、血清 Zn 及び全血 Mn と乾燥皮膚との関連性を見出した。これらの結果から、乾燥皮膚は必ずしも皮膚に限定した問題ではないことが示唆された。そのため我々は、乾燥皮膚に対して、保湿剤の適正使用に留まらず生体内の変化に応じたサポートを行うことが必要であることが明らかとなった。

薬局及び在宅で薬剤師が患者の皮膚の状態を見ることは、非侵襲的に実施可能である。そこで我々は、乾燥皮膚を代表とした脆弱な皮膚を、スキンプレイルと提唱する。

本研究結果を基にスキンプレイルの評価方法を定型化することは、皮膚の状態から全身性の疾患を見出す可能性を示唆するものであり、薬局薬剤師の新たなアセスメントツールとなると考えられた。

引用文献

1. 厚生労働省. 後期高齢者の保健事業のあり方に関する研究
(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201504009A>) 2019年8月8日閲覧
2. Iizaka S. Frailty and body mass index are associated with biophysical properties of the skin in community-dwelling older adults. *J Tissue Viability*, **27**, 141-145, (2018).
3. Kojima T., Akishita M., Nakamura T., Nomura K., Ogawa S., Iijima K., Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 425-430, (2012).
4. Kojima T., Akishita M., Kameyama Y., Yamaguchi K., Yamamoto H., Eto M., Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 761-762, (2012).
5. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **57**, 729-738, (2017).
6. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.*, **13**, 74, (2015).
7. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition.*, **11**, 93-99, (1995).
8. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest.*, **122**, 722-732, (2012).
9. Najafabadi MM, Faghihi G, Emami A, Monghad M, Moeenzadeh F, Sharif N, Davarpanah Jazi AH. Zinc sulfate for relief of pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.*, **16**, 142-145, (2012).
10. Sanada S, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels.

Hinyokika. Kyo., **33**, 1955-1960, (1987).

11. Takai Y, Hiramoto K, Nishimura Y, Uchida R, Nishida K, Ooi K. Association between itching and the serum zinc levels in patients with varicose veins. *J Pharm Health Care Sci*, **3**, 24, (2017).
12. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Thadhani R, Gill J; Alberta Kidney Disease Network. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* **19**, 25, (2009).
13. Filler G, Felder S. Trace elements in dialysis. *Pediatr Nephrol.*, **29**, 1329-1335 (2014).
14. Biró T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, Bigliardi P, Siebenhaar F, Hashizume H, Misery L, Bergasa NV, Kamei C, Schouenborg J, Roostermann D, Szabó T, Maurer M, Bigliardi-Qi M, Meingassner JG, Hossen MA, Schmelz M, Steinhoff M. How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol.*, **14**, 225-240 (2005).
15. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. *Kidney Int.*, **72**, 373-377, (2007).
16. Ozen N, Cinar FI, Askin D, Mut D. Uremic pruritus and associated factors in hemodialysis patients: A multi-center study. *Kidney Res Clin Pract.*, **37**, 138-147 (2018).

論文審査結果の要旨

【判定結果】

当委員会は、出口昌孝氏による学位申請論文の審査及び後述による諮問を行った結果、博士（薬学）の学位を授与されるに相応しいと判断した。

【判定理由】

本研究「高齢者における乾燥皮膚の誘発要因とフレイルに関する研究」は、現代社会における問題点である超高齢化と不健康年齢の長期化を解決するための施策の探求を目的にしており、社会人大学院生の学位論文のテーマとして十分に適切である。大きなテーマとしては、臨床における高齢者のフレイルリスクに対して薬局薬剤師が実施できるスクリーニング法、状態を改善する方法を提案することを目的としており、臨床への多くの情報を提供できる有益な研究である。

第一章では、ポリファーマシー、特にカルシウム拮抗薬の使用がフレイルにおけるリスクを増すことを見出したことを報告している。それらは、臨床においてフレイル状態の患者に対する薬物治療の管理や指導で貴重な情報を提供できるものである。

第二章では、高齢者の乾燥皮膚によるバリア機能低下への亜鉛の関与を検討した成果を報告している。基礎研究にて亜鉛が皮膚バリア機能を改善する作用機序を明らかにし、その結果、高齢者の皮膚バリア機能の低下が亜鉛供給によって改善でき、そのことを臨床応用できる可能性を示唆している。

第三章では、高齢者の皮膚乾燥・皮膚バリア機能の低下による掻痒感への血中微量元素の影響を検討した結果を報告している。その結果、血中 Mn が皮膚乾燥を介して掻痒感を発症している可能性を提示している。

これらの研究は、臨床における皮膚フレイル（今回の研究内にて提唱）について、今回提示した情報・技術を用いて保険薬局の薬剤師が高齢者医療におけるゲートキーパーになり得ると示唆出来ている。今後の超高齢者社会における保険薬剤師の重要な役割の一旦を明示した有益な研究であり、十分に博士論文の水準を満たしていると判断し、申請者を博士（薬学）の適格者と認める。