

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01529

研究課題名(和文)褥瘡の病態に対応した直流微弱電流刺激によるオーダーメイド治療研究

研究課題名(英文) Study of personalized electrophysical therapy for stage of pressure injury healing by Monophasic Pulsed Microcurrent stimulation

研究代表者

杉元 雅晴 (Sugimoto, Masaharu)

神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・教授

研究者番号：20379457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】無作為化・二重盲検・クロスオーバー比較試験で、直流パルス微弱電流刺激(MPMC)療法による褥瘡治癒効果を検証した。

【対象・方法】褥瘡患者12名を対象に、陰極を創内に設置し、周囲の皮膚に陽極を貼付した。無作為にsham刺激期間もしくは電流刺激期間を割り、それぞれ2週間実施した。電気刺激条件は170 $\mu$ A、2Hz、50%で60分、週に6回行った。刺激後は1週間のwash out期間をおき、刺激内容を変更した。潰瘍面積、ポケット面積、創面積、DESIGN-Rを評価した。

【結果】E期間におけるポケット面積と創傷全面積は、C期間と比較し有意に減少し、褥瘡部の治癒促進に有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来から直流パルス微弱電流刺激(MPMC)療法による褥瘡治癒効果が症例報告などで紹介されてきたが、今回、無作為化・二重盲検・クロスオーバー比較試験を通して、ポケットを有する褥瘡にも治癒効果があることを検証できたことは誠に有意義なことである。

治療期間が2週間があれば、褥瘡部創内に陰極を設置し、周囲の皮膚に陽極を貼付して電流刺激療法の治癒促進効果が確認できる。また、最適刺激条件(電流強度170 $\mu$ A、周波数2Hz、通電時間率50%、治療時間60分、6回/週)が確認されたことは臨床に生かせることになる。

研究成果の概要(英文)：Purpose: To investigate the therapeutic effect of monophasic pulsed micro-current (MPMC) on pressure injuries

Methods : Subjects were twelve inpatients with pressure injuries. MPMC (intensity; 170  $\mu$ A, frequency; 2 Hz, duty cycle; 50%, duration; 60 minutes) was conducted placed cathode on the wound and anode on the healthy skin around wound 6 times per week for 2 weeks. Therapists, analyst and patients were blinded to treatment type. Furthermore, patients could not be aware of MPMC stimulation. Patients were randomly allocated to MPMC phase or sham phase. After each stimulation, patients got standard treatment for a week to wash out the effects of the stimulation, and then, they were received the other stimulation for 2 weeks. The areas of ulcer, pocket, and whole wound were measured and DESIGN-R was evaluated once a week. Results: The areas of pocket and whole wound in MPMC phase were decreased significantly than those in sham phase ( $p<0.05$ ).

研究分野：褥瘡

キーワード：褥瘡 直流パルス微弱電流刺激療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

褥瘡予防では、体圧を分散する高機能のマットレスや車椅子クッションを使用しているが、褥瘡がいったん発症すると医療コストは膨大になり、治癒に長期間を要している。褥瘡発症の予防と相まって、要介護の高齢者を在宅で療養していくには、褥瘡治癒促進療法の開発が重要かつ緊急な課題である。

電気刺激療法は創の縮小を促進する局所治療として、日本褥瘡学会より推奨度が高い治療<sup>1)</sup>と報告されている。自然治癒において、創の早期には好中球やマクロファージ等の組織球により壊死組織が除去され、創内が清浄化される。その時の創部への遊走(電気走性; galvanotaxis)を促進させる刺激電流強度は、陽極に直流 60  $\mu$  A であることが確認されている<sup>2)</sup>。肉芽増殖期や創の縮小期には創部に陰極を置き、陽極を創の周辺健全部に設置して、線維芽細胞の電気走性を促進させる<sup>3)、4)、5)、6)</sup>。萌芽研究、基盤研究(C)で得られた培養細胞実験の成果では、ヒト線維芽細胞の電気走性を促進させる最適刺激条件(極性; 陰極・周波数; 2Hz・刺激電流強度; 200  $\mu$  A)が確認された<sup>6)</sup>。そこで、小型専用直流パルス微弱電流刺激装置に、線維芽細胞の電気走性、増殖に加えて、筋線維芽細胞への分化を促進させる最適電気刺激条件の設定機能と通電終了後に自動的に電極間の放電を行い、生体蓄電による逆向き電流を阻止する機構を追加した。また、電気刺激療法を実施する時に、皮膚を損傷させない塩化銀電極を開発した。

今後、培養細胞実験(in vitro)で確認するパルス電流幅を含む最適刺激条件を患者の創傷の病態に合わせて、オーダーメイドの褥瘡治療まで高めることにより、本来の患者個別治療期待されている。

- 1) The Japanese Society of Pressure Ulcer Guideline Revision Committee: JSPU Guideline for the Prevention and Management of Pressure Ulcer(3rd Ed.)褥瘡会誌, 16(1): 12-90, 2014.
- 2) Fukushima, K., Senda, N., Iuri, H. et al: Studies of galvanotaxis of leukocytes; Galvanotaxis of human neutrophilic leukocytes and method of its measurement. Med J Osaka Univ. 4: 195-208, 1953.
- 3) Michelle H. Cameron: Electrical Currents, Physical Agents in Rehabilitation From Research to Practice, 219-259, Saunders, 2003.
- 4) Gardner S, Frantz R, Schmidt F.: Effect of electrical stimulation on chronic wound healing: a meta-analysis. Wound Repair Regen, 7(6): 495-503, 1999.
- 5) Adegoke BO, Badmos KA.: Acceleration of pressure ulcer healing in spinal cord injured patients using interrupted direct current. Afr J Med Med Sci., 30(3): 195-197, 2001.
- 7) Sugimoto M, Maeshige N, Terashi H, et al: Optimum microcurrent stimulation intensity for galvanotaxis of human fibroblasts. J.Wound Care 21: 5-11, 2012.

### 2. 研究の目的

(1) 平成28年度には褥瘡治癒を促進する電気走性(200  $\mu$  A)、線維芽細胞の増殖を促進させる周波数(2Hz)だけではなく、パルス電流の通電時間(パルス幅)を可変させ、電気走性に与える影響を再確認する。増殖促進への影響を再確認する。また、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化への影響も再確認する。

(2) 平成29年度には創の病態(感染創、不良肉芽、良性肉芽など創環境)に応じた電場を確認し、イモリ(両生類)の創部に発生している損傷電流(injury current)強度を測定し、臨床でも簡便に使用できる測定器を開発する。倫理委員会の承認の上、褥瘡患者の創部の損傷電流を考慮した直流パルス微弱電流刺激を行い、安全性と有効性を確認する。

(3) 平成30年度には今まで確認した成果を創の病態に応じて電気刺激療法の最適刺激条件(電流強度・パルス電流; 周波数・パルス幅)、シャント操作を行い、従来の電気刺激療法との治癒率を比較検討する。この治療条件を今まで研究協力病院や施設で行えるよう指導して、成果を症例研究として発表できるよう支援する。

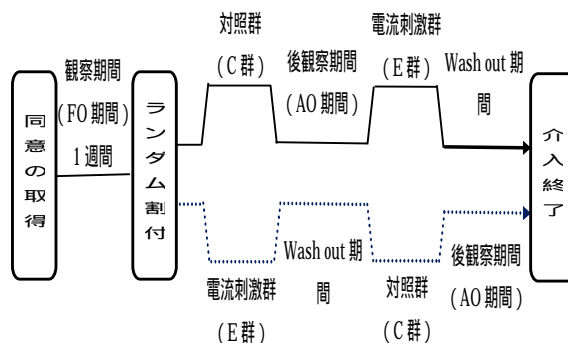
### 3. 研究の方法

(1) プラスチックディッシュにヒト線維芽細胞を播種し、ディッシュ内の対立した位置に電極を設置し、周波数を2Hzに固定し、各種パルス幅(400、250、150、100、75msec)を可変できる電気刺激治療器を製作する。パルス電流を通電し、線維芽細胞への影響を確認する。その時の電気走性への効果と生存率を確認する。線維芽細胞の増殖について、48時間以上で細胞数および

コラーゲン線維の産生量を確認することにより、最適パルス電流幅を再検証する。そこで、Trypan blue 染色法により細胞数および細胞生存率を測定する。また、real time PCR 法により type I collagen および type III collagen の mRNA 発現を定量し、ELISA 法にてそれらの蛋白発現に対して与える影響を分析する。同様に、筋線維芽細胞への分化や活性化を促進するパルス電流幅を確定するために、real time PCR 法にて  $\alpha$ -SMA、およびその発現促進因子である Transforming growth factor-1 の mRNA 発現を定量し、western blot 法、ELISA 法にてそれらの蛋白発現に対して与える影響を分析する。

(2) 私たちの開発した電気走性を確認する実験手技を活用して、最適電流強度  $200\mu\text{A}$  で最適周波数  $2\text{Hz}$  に固定し、パルス電流幅の影響度を再確認する。直流微弱電流 ( $\mu\text{A}$ ) まで測定できるデジタルマルチメータを使用して、褥瘡発生患者の創部の電流値を測定し、創の病態により電場が相違することを確認する。その後、再生能力の高い両性類の動物 (アカハライモリ) で、創傷部での損傷電流の測定手技を確立し、臨床での測定に適した測定器を製作する。臨床応用する為には、手軽な機器で損傷電流を測定することが重要になるので、 $10\sim 20\mu\text{A}$  単位での測定ができる機器にする必要がある。発光ダイオード (LED) の印加電圧が約  $2\text{V}$  (順方向降下電圧) を超えると急に直流電流が流れ始める非直線特性を利用して、LED ランプの発光色による電圧・電流測定器が製作できると考えられる。そこで、倫理委員会を通して、動物での試作器の検証実験を行い、安定した測定器になった段階で、患者の褥瘡創部の損傷電流を確認できることを検証する。

(3) 対象は入院中の高齢者 ( $62\sim 92$  歳)  $12$  名、仙骨部などに褥瘡が発症し、NPUAP の stage 分類で (表皮から真皮までの欠損) または (皮下脂肪組織までの損傷)、福井の分類で黄色期 (壊死組織が取り除かれた後で不良肉芽や感染を伴い滲出液が多い状態) に相当する比較的軽度から中等度症例 (褥瘡創面評価; DESIGN-R:  $15\sim 26$  点) であった。実施方法は褥瘡部位に陰極の棒状電極をガーゼで巻き、創面上あるいはポケットを有する症例にはポケット内に挿入し、褥瘡周囲の健常皮膚に陽極を貼付した。



1 週間の観察期間をおき、観察期間終了後に除外基準に抵触していないことを確認した。その後、ランダム (Randomized) に対照群もしくは電流刺激群の 2 群に割り付けし、褥瘡部位に sham 刺激 ( $0\mu\text{A}$ )、電流刺激 ( $170\mu\text{A}$ ,  $2\text{Hz}$ ) を 2 週間実施した。その後、2 週間の影響を排除する (wash out) 期間をおき、治療内容を交代 (クロスオーバー) し、再び 2 週間実施した。直流パルス微弱電流刺激 (Monophasic Pulsed Microcurrent: MPMC) 療法は 1 回 60 分、週に 6 回の頻度で実施した。

今回、新たに確認された最適刺激条件で褥瘡部に直流微弱パルス電流を通電する臨床治療研究を実施する。

(4) 囲み電極に改良し直流パルス微弱電流刺激 (MPMC) 療法を実施した観察研究  
対象は自立体位変換困難である日常生活自立度 C2 ランクの 80 代女性であった。方法は、最初は標準治療に通常電極での MPMC 療法を追加して実施した。その後、縮小化は認められたが、創の大きさが  $0.6\text{cm} \times 0.5\text{cm}$  付近で遅延がみられた。臨床研究のプロットコールドは褥瘡部を陰極に、直流微弱電流強度  $200\mu\text{A}$  (損傷電流を減算して)、最適周波数  $2\text{Hz}$ 、確認された最適パルス幅 ( $250\text{msec}$ ) で電流刺激を開始する。電流刺激用量は 1 日 1 回、1 時間で行い、褥瘡の治癒過程で経時的 (1 回/週) に、創面積と DESIGN-R® で評価し、介入試験前の 2 週間のレトロスペクティブ治癒率も踏まえて週ごとの治癒率を確認し、従来の電気刺激療法のデータと比較する。協力病院での円滑に成果発表ができるように症例研究発表への支援も行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究の成果

電気刺激療法の周波数にも増殖特性があったので、周波数を固定し、パルス電流幅を可変させることにより電気走性を促進、線維芽細胞の増殖をさせるには、今までの通電率 50% が最適で、細胞生存率も高いことが確認できた。パルス電流幅  $400\text{msec}$  では、細胞培養液が pH7.0 を維持できているが、細胞生存率が低くなることも確認できた。筋線維芽細胞への分化では、今までの使用していたメディウムから FBS (ウシ胎児血清) を除く、新たな実験条件下で実施しな

ければいけないことが確認できた。細胞の活性化を低減させた環境下で、線維芽細胞を刺激する必要があることが確認できた。また、線維芽細胞の増殖と分化は相反する現象であり、増殖を抑制することを目的とする刺激条件を設定する必要がある。

(2) 研究の成果

アカハライモリの損傷部から寒天電極活用して損傷電流を測定する試作機を作成して動物実験をしたが、組織間に発生する電位や電極間の基線が不安定になり、創傷部の病態に応じて発生している損傷電流(10~30 $\mu$ A)を導出できなかった。発光ダイオード(LED: light emitting diode)を点灯させる測定器を開発できなかった。

(3) 研究の成果

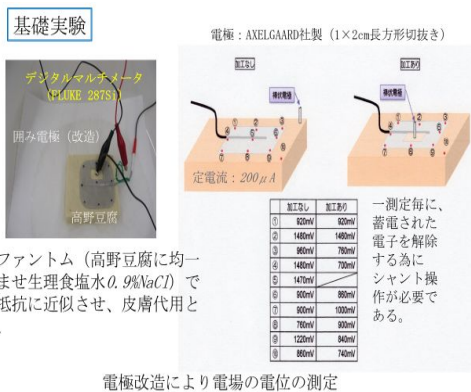
ポケットを有する症例 11 症例を含む 12 症例に対して、対照期間を設定した無作為化・二重盲検クロスオーバー比較試験を実施し、MPMC 療法を用いた電流刺激期間における、褥瘡部の治癒の促進を確認した。その結果、褥瘡に対する MPMC 療法は有効であることが示唆された。褥瘡患者の創部の病態(ポケット、不良肉芽期、良性肉芽など)を評価し、損傷電流値や組織抵抗値を考慮した最適刺激条件として直流パルス微弱電流刺激(MPMC)療法は従来の電気刺激療法と比較して褥瘡治癒を加速させることができた。電流刺激群において、ポケット面積とポケット全周(潰瘍面を含む)で  $p < 0.05$  と有意に褥瘡部位の縮小がみられた。褥瘡部位を陰極とした MPMC 療法は、褥瘡治癒期間の短縮に効果があることが確認できた。

(4) 研究の成果

標準治療を進めていく中で褥瘡部の創が小さくなるにつれて縮小率が遅延する傾向があった。今までも停滞していた褥瘡に対して、電場を考慮した電気刺激療法を行い、再度縮小することを経験してきた。そこで、電場が全方向に拡大するように不閉電極の中央部を切り抜き、創部を囲い込んだ状態で電気刺激療法を継続したところ、遅延していた創の治癒が促進した。この時、放射状に電場をつくることができ、効率的に MPMC 療法の効果が得られ、創の治癒を加速できた。そこで、改良電極の安全性を電場の電位分布状況を測定し、皮膚ファントム(0.9%NaCl 含ませた高野豆腐; 近似した皮膚抵抗体)上での異常加熱をサーモグラフィーで確認した。MPMC 療法器(伊藤超短波(株)製 iPES<sup>®</sup>)にて 200  $\mu$ A の定電流を流し電位を測定したところ、大きな電位差はなく、改良による異常はみられなかった。

また、局所の過電流による発熱部位の確認実験も行った。サーモグラフィーにて確認したが、加工無し及び加工済みの電極パッドとも、電極リード線部に発熱状態が確認されたが、電極面全体への伝導熱はなく、改良による悪影響は確認されなかった。

このことより、改良電極の使用による生体への安全性が確認された。



皮膚ファントム(高野豆腐)に均一に含ませ生理食塩水(0.9%NaCl)で皮膚抵抗に近似させ、皮膚代用とする。

電極改造により電場の電位の測定

これらの研究成果により、当初の目的である「褥瘡の病態に対応した最適な直流パルス微弱電流刺激を実施する」ことができるようになった。また、現況の機器の形状で最適な治療条件を設定することができる新しい電極を開発することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 杉元雅晴, 吉川義之, 植村弥希子	4. 巻 6(4)
2. 論文標題 理学療法からみた褥瘡予防の問題点とその対策	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 WOC Nursing	6. 最初と最後の頁 63-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 植村弥希子, 杉元雅晴, 井上岳人, 前重伯壮など	4. 巻 24
2. 論文標題 ヒト皮膚由来線維芽細胞の遊走およびFAK活性化を引き起こす直流パルス電流の刺激周波数	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 26-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikiko Uemura, Noriaki Maeshige, Makoto Miyoshi, Yuka Koga, Masaharu Sugimoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Monophasic pulsed 200 $\mu$ A current promotes galvanotaxis with polarization of actin filament and integrin $\alpha$ 2-1 in human dermal fibroblasts	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ePlasty	6. 最初と最後の頁 36-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiyuki Yoshikawa, Masaharu Sugimoto, Mikiko Uemura, et al.	4. 巻 Vol.1
2. 論文標題 Monophasic Pulsed Microcurrent of 1-8 Hz Increases the Number of Human Dermal Fibroblasts	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/prm.20160004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 工藤和善, 水木猛夫, 南本俊之, 杉元雅晴	4. 巻 23
2. 論文標題 壊死組織を除去する目的で直流微弱電流刺激療法を実施した症例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 44-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 倫理指針の遵守、臨床研究をスタートアップ!
3. 学会等名 第20回日本褥瘡学会学術集会 (神奈川; 横浜国際会議場) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川義之、杉元雅晴、植村弥希子、前重伯壮、平松輝隆
2. 発表標題 褥瘡部の洗浄頻度と創治癒期間の関連性
3. 学会等名 第25回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 褥瘡に対する電気刺激療法～褥瘡対策チームで活かせる実践能力～
3. 学会等名 第19回日本褥瘡学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 褥瘡対策チームでPTが活かせる実践能力～創の診かたと電気刺激療法～
3. 学会等名 第52回日本理学療法士協会 全国学術研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 褥瘡対策チームで活かせる実践能力～創の診かたと電気刺激療法～
3. 学会等名 第37回日本看護科学学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 二分脊椎症の褥瘡を考える「ライフステージに沿った連携のとれたリハビリテーション医療
3. 学会等名 第18回日本褥瘡学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 工藤和善，水木猛夫，南本俊之，古川尚恵，寺島一豪，杉元雅晴
2. 発表標題 壊死組織の融解を目的に直流微弱電流刺激を用いた症例 - 薬効を極力排除しての検証 -
3. 学会等名 第24回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植村弥希子, 前重伯壮, 井上岳人, 古賀由華, 杉元雅晴, 吉川義之, 宇佐美眞
2. 発表標題 直流パルス電流の刺激周波数が線維芽細胞の遊走およびFocal adhesion kinaseに与える影響
3. 学会等名 第24回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川義之, 井上里英子, 杉元雅晴, 植村弥希子
2. 発表標題 ヒト皮膚由来線維芽細胞の電気走性における放電操作の有効性
3. 学会等名 第46回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川義之, 杉元雅晴, 植村弥希子
2. 発表標題 直流パルス電流刺激の周波数の違いにより筋線維芽細胞への分化に与える効果
3. 学会等名 第46回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 杉元雅晴
2. 発表標題 基礎研究による最適刺激条件の解明
3. 学会等名 第18回日本褥瘡学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年



## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 杉元雅晴（編集）	4. 発行年 2016年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 153(6-19,36-40,56-59,127-150)
3. 書名 理学療法を活かす褥瘡ケア 評価・治療・予防	

1. 著者名 杉元 雅晴	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 231(1-23)
3. 書名 イラストでわかる物理療法	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松尾 雅文  (Matsuo Masafumi)  (10157266)	神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・教授   (34509)	
研究分担者	植村 弥希子  (Uemura Mikiko)  (10786601)	神戸学院大学・総合リハビリテーション学部・研究員   (34509)	