

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月29日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659275

研究課題名（和文）末梢神経電気刺激法による静脈血栓塞栓症の予防に関する臨床研究

研究課題名（英文）Prevention of venous thromboembolism using transcutaneous electrical nerve stimulation

研究代表者

泉 仁（IZUMI MASASHI）

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60420569

研究成果の概要（和文）：静脈血栓塞栓症（いわゆる「エコノミークラス症候群」）発症のリスクが高い整形外科手術中に使用できる新たな予防法として、末梢神経電気刺激法を開発し、その有用性、安全性に関する臨床試験を行った。手術中に間欠的に行う電気刺激によって人工膝関節置換術後の血栓発生率は有意に低下し、合併症は認めなかった。小型で簡便に使用できる刺激装置の開発にも着手し、改良を重ねて臨床応用可能な試作機が完成した。

研究成果の概要（英文）：We performed a randomized controlled trial to clarify the clinical efficacy and safety of thromboprophylactic-transcutaneous electrical nerve stimulation (TpTENS). Intermittent TpTENS during total knee arthroplasty provided significant thromboprophylactic effect without complications. We also developed a small, convenient trial stimulator acceptable for clinical use.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,400,000	0	2,400,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	150,000	3,050,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：静脈血栓塞栓症、末梢神経電気刺激法、理学的予防法

1. 研究開始当初の背景

一般的に生死に係わることが少ない整形外科手術において、周術期の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症およびそれに続発する肺動脈塞栓症）は生命を脅かす重大な合併症であり、その予防が不可欠であることはもはや常識である。2007年以降、本邦でも合成Xa阻害薬や低分子ヘパリンの皮下注射製剤が術後24時間経過時より使用可能となり、こ

れらが術後血栓形成予防の一翼を担うようになってきた。しかし、血栓形成のリスクが高い術中から術後早期にかけての予防法は確立されておらず、既に国内外において策定されている予防ガイドラインにすら言及されていない。我々はこの点に注目し、特に術中に手術肢にも適用しうる新しい予防法として、末梢神経電気刺激法（Thromboprophylactic Transcutaneous Electrical Nerve

Stimulation:TpTENS)を考案し、その静脈還流改善効果を健常人を対象にした先行研究にて検証した。結果、TpTENSは静脈流速および流量を有意に上昇させ、その程度は従来から行われている他の予防法と同等以上であった。周術期静脈血栓塞栓症の標準的な理学的予防法は、足関節自動運動と間欠的空気圧迫法(カーフポンプ)であるが、前者は術中に施行できず、後者はポンプの滅菌に関して準備が煩雑で使いにくい。また、術中の抗凝固療法併用の報告もあるが、出血性副作用の危惧から一般的でないのが現状である。TpTENSは、①これまで世界的にも報告がない、②小さな刺激電極を滅菌して使用すれば手術肢にも利用できる、③電気刺激のオンオフを制御する装置を作製すれば、手術操作を中断することなく自動的に筋の間欠的収縮が得られる、④副作用を生じる可能性が低い、などの特徴を有している。さらに過去に報告のある筋電気刺激法と比べ、至適刺激点の決定が容易で、効率よく支配筋全体を収縮させられることも利点であり、臨床応用の可能性は極めて高い。そこで次のステップとして、TpTENSの実用性、有用性、安全性に関するデータの蓄積と、予防法として一般的に普及させるための専用機器開発が必要であった。

2. 研究の目的

TpTENSの血栓形成予防効果を整形外科手術症例において評価し、その有用性と安全性を証明する。さらに電気刺激装置の簡易化、小型化や電極の無線化など、TpTENSを一般的に普及させるための機器開発にも取り組む。また、これらを応用したリンパ浮腫改善効果や糖代謝改善効果等についても検証し、最終的にTpTENSを多機能を有する簡便でハンディなデバイスとして確立する。

3. 研究の方法

(1) TpTENS術中使用の有用性、安全性に関するランダム化比較試験

高知大学医学部整形外科で、人工膝関節置換術を受ける患者のうち、TpTENSの利点と欠点および限界を理解し、適応を満たし、別に定めるプロトコルに同意した患者を対象とした。術前から血栓を有する患者、先天的・後天的に血栓を生じやすい患者、心臓ペースメーカーを使用している患者などは適応外とした。TpTENSの術中使用の有無は封筒法によって決定し、患者をS群(刺激あり)、C群(刺激なし)のいずれかに無作為に割り付けた。手術時、執刀開始前に滅菌された表面電極2個を膝窩部の腓骨神経走行部位に貼り、電気刺激装置に接続した(図1)。S群では手

術中、約10分間隔で、1クール約10秒ずつの腓骨神経電気刺激を行い、定期的に静脈うっ滞を改善させた。刺激条件は先行研究に従い、強度100V、頻度10Hz、持続時間0.5msの矩形波刺激とした。C群では電気刺激を行わず、その他の条件はS群と同一にした。両群において、術直後に血液学的血栓マーカー(D-dimer、可溶性フィブリンモノマー複合体:SFMC)を測定し、術翌日に下肢静脈超音波検査を行った。患者背景、血栓マーカー値と血栓発生率、合併症の有無を両群で比較した。



図1. 滅菌電極の設置

(2) 電気刺激装置開発

地元企業と連携し、既製品と比べて小型であること、刺激条件の設定や実際の操作が簡易であること、滅菌可能であること、術野の妨げにならないこと、等をコンセプトとして、臨床的ニーズに応じた専用の電気刺激装置開発を行った。

4. 研究成果

(1) TpTENS術中使用の有用性、安全性に関するランダム化比較試験

①患者背景

S群、C群ともに各45名の患者が対象となった。両群において、年齢、性別、原疾患、BMI、術前血清D-dimer値、手術時間、出血量、同種血輸血施行割合、術中駆血帯使用割合、術後間欠的空気圧迫法使用割合を比較したが、全て統計学的有意差を認めなかった。

②術直後の血栓マーカー

術直後のD-dimer($\mu\text{g/ml}$)はS群:5.8[4.6-10.1](中央値[四分位範囲])、C群:9.3[5.5-15.0]、SFMC($\mu\text{g/ml}$)はS群:3.7[2.4-4.7]、C群:4.9[3.8-8.1]で、いずれもS群において有意に低値であった($p=0.01$)。すなわち、術中の電気刺激によって術直後の過凝固状態が抑制されていた。

③術翌日の血栓発生率

S群で5例(11%)、C群で14例(31%)であり、電気刺激によって血栓発生率は有意に低下した。 $(p=0.02)$ 。発生部位は両群ともに手術側のヒラメ静脈が最も多かった。C群の1例では両側の膝窩静脈に血栓を認めた。これは、術直後に症候性肺塞栓症を生じた症例であった。

④合併症

電気刺激に伴う術中のバイタルサインの異常変化、心電図波形異常、刺激部位の皮膚障害、腓骨神経障害は認めなかった。電気刺激が原因と思われる前脛骨筋の筋痛や筋疲労を訴えた患者もいなかった。

以上より、TpTENSの術中使用は安全であり、静脈うっ滞と過凝固状態が抑制され、それが血栓発生率の低下に繋がっている可能性が示唆された。近年、術後24時間からの抗凝固療法施行により静脈血栓塞栓症発生率が減少したとの報告が多いが、術後24時間までに発生するリスクは以前と変わっていない。また周術期血栓症のトリガーが手術であることは異論ないと思われる。術中からTpTENSを行うことで、より包括的な周術期VTE予防が可能である。

(2) 電気刺激装置開発

試作品作製→実際に使用して臨床的問題点を抽出→改良のサイクルを繰り返し、図2のような刺激装置が完成した。特徴としては、小型(8×5×2cm)であるが、100Vまで出力可能であること、刺激のオン、オフはスイッチによるマニュアル操作とタイマー設定の両者が可能であること、ガス滅菌可能であることが挙げられる。電極の無線化についてもトライしたが、上記の出力を確保することとの両立が難しく、達成できなかった。

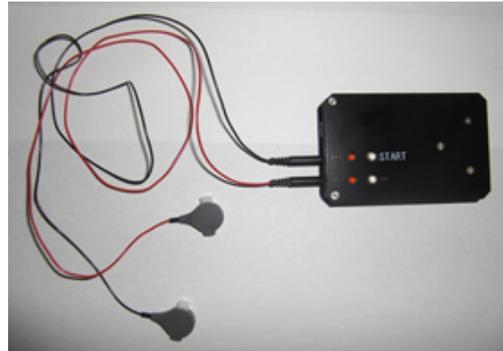


図2. 作製した電気刺激装置

なお、血栓予防目的以外での使用に関しては、外来診療における下肢浮腫改善や、下肢手術後の疼痛緩和を目的としたトライアルを行った。症例数は少ないが、これらの目的に関しても一定の手応えを得ており、今後継続的に研究していきたいと考えている。糖代謝改善効果については検証できなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

- ① 泉仁、池内昌彦、人工関節術前後の静脈血栓塞栓症予防とリハビリテーション、MEDICAL REHABILITATION、査読無、139号、2011、51-54
- ② 泉仁、池内昌彦、谷俊一、人工膝関節置換術中から開始する新しい静脈血栓塞栓症予防の取り組み、中部日本整形外科学会雑誌、査読有、54巻3号、2011、475-476

〔学会発表〕(計4件)

- ① 泉仁、経皮的末梢神経電気刺激法による静脈血栓塞栓症予防、第85回日本整形外科学会学術集会、2012年5月20日、国立京都国際会館(京都市)
- ② 泉仁、経皮的末梢神経電気刺激法を用いたTKA術中静脈血栓塞栓症予防の効果、3rd JOSKAS、2011年6月16日、札幌コンベンションセンター(札幌市)
- ③ 泉仁、人工膝関節置換術中から開始する静脈血栓塞栓症予防の取り組み、第115回中部日本整形外科学会学術集会、2010年10月9日、ザ・リッツカールトン大阪(大阪市)
- ④ 泉仁、経皮的末梢神経電気刺激法による静脈血栓塞栓症の予防—従来法との静脈還流改善効果の比較—、第47回日本リハビリテーション医学会学術集会、2010年5月20日、鹿児島市民文化ホール(鹿児島市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉 仁 (IZUMI MASASHI)
高知大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：60420569

(2) 連携研究者

池内 昌彦 (IKEUCHI MASAHIKO)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：00372730

(3) 研究協力者

佐藤 隆幸 (SATO TAKAYUKI)
高知大学・教育研究部医療学系・教授