

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08332

研究課題名(和文)多剤耐性菌感染皮膚潰瘍に対する在宅光線力学療法の確立にむけて

研究課題名(英文) Establishment of home photodynamic therapy for multidrug-resistant bacterial infected skin ulcers

研究代表者

小澤 俊幸(Ozawa, Toshiyuki)

大阪公立大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：50570602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多剤耐性菌感染皮膚潰瘍に対して、ポータブルでディスポーザブルな貼付式有機ELを光源に使用し、在宅治療を可能にする新たなPDTの開発を目指し、研究を行うこととした。結果は、in vitroにおいて、低輝度、長時間照射による多剤耐性菌の殺菌には成功した。しかし、in vivoにおいて、調布式の光源を使用した場合、傷周囲が浸軟し、創傷治癒の促進は見られなかった。現在、浸軟予防をした、ポータブルデバイスを開発中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は抗生物質を使用せず、新たな耐性菌の生しない光線力学療法(PDT:Photodynamictherapy)という新規治療法を用いた臨床研究を行い、MRSA及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対し良好な治療効果を得るにまで至った。しかし、従来のPDTは光源を移動できないため、治療に連日の通院もしくは入院が必要であった。光線力学療法を使用した多剤耐性菌感染治療が、在宅で行うことができれば、新たな耐性菌をを生ま出すことがなくまた、高齢者も通院をすることなく潰瘍治療が可能となる。褥瘡や慢性潰瘍が増加傾向にある現在、非常に有効である治療法の開発につながると考える。

研究成果の概要(英文)：We decided to conduct research with the aim of developing a new PDT that can be used at home to treat skin ulcers caused by multidrug-resistant bacterial infections, using a portable and disposable patch-type Organic Light Emitting Diode as a light source. The results showed that multidrug-resistant bacteria were successfully sterilized by low-intensity, long-term irradiation in vitro. However, in vivo, when a patch-type light source was used, the area around the wound became maceration and no promotion of wound healing was observed. We are currently developing a portable device that prevents maceration.

研究分野：感染皮膚潰瘍

キーワード：光線力学療法 緑膿菌 MRSA 潰瘍

1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020 に代表されるように、耐性菌対策は国民の健康維持にとって最重要事項の 1 つである。我々も問題解決のため、抗生物質を使用せず、新たな耐性菌の生じない光線力学療法 (PDT: Photodynamic therapy) という新規治療法を用いた臨床研究を行い、MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対し良好な治療効果を得るにまで至った。しかし、従来の PDT は光源が移動できないため、治療に連日の通院もしくは入院が必要であった。コロナ禍および高齢化の現在、通院治療が必須であることはデメリットであり改善すべきであると考えた。

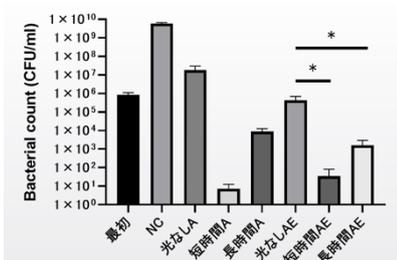
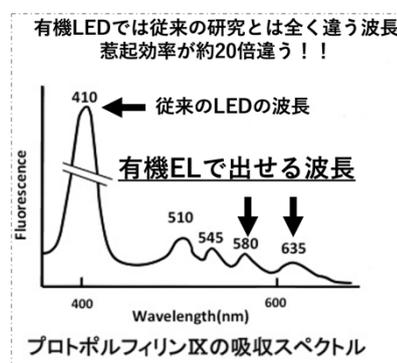
2. 研究の目的

今回の我々の研究は、多剤耐性菌感染皮膚潰瘍に対して、ポータブルでディスプレイな貼付式有機 EL を光源に使用し、在宅治療を可能にする新たな PDT の開発を目指し、基礎データを取得すること目的とする。

3. 研究の方法

2018 年、当院倫理委員会承認のもと” MRSA 感染皮膚潰瘍、緑膿菌感染皮膚潰瘍及び両者混合感染皮膚潰瘍に対する ALA 軟膏及び 410nmLED を使用した光線力学療法の研究” (UMIN00031721) を行った。患者 9 人に対して、入院で、1 日 1 回 ALA 及び EDTA 含有軟膏を患部に塗布し、410nmLED を 9J/cm² 照射する PDT を連日繰り返した。結果は、速やかに上皮化傾向を示し良好であった。治療中、全例で有害事象は認めなかった。つまり、従来の光源を使用した、短時間、高輝度 PDT は十分な治療効果を得ることはわかった。しかし、今回目的とする、ポータブルデバイスは、410nm の波長を出力させることは、現状できない。そのため、まず、565nm の波長を使用し、かつ、電池により出力できる輝度で PDT が可能であるかを検証する必要が生じた。

ALA0.5%、EDTA-2Na0.05%、波長 565nm 有機 EL total 200J/cm² 24 時間照射で、MRSA 及び緑膿菌を有意に殺菌できることがわかった。この時点では、据え置き型の LED565nm を使用した。



ボタン電池を使用し、24 時間照射できる有機 EL ポータブル光源を作成した。結果は、ボタン電池は、24 時間の照射では、輝度が安定せず、200J/cm² の照射出力は確保できなかった。

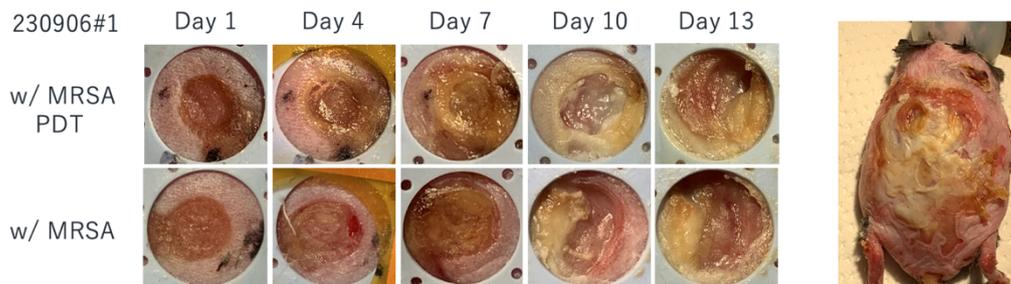
次に、カメラ用のリチウム電池を使用し、ポータブル電源を作成した。結果は、24 時間安定し、200J/cm² の照射出力を確保することができた。

in vivo において、前述のポータブルデバイスをマウスに装着し、実際に 24 時間、10 日間連続照射が可能かどうかを検討した。結果は、マウスが 4 日目死亡した。原因は、ポータブル電源がおもすぎて、運動できないことと考えた。その後、重量を 20g 以下にできるように、基盤などを再度設計し直し、再度、同実験を施行した。結果は、14 日間、連続性照射に成功した。



このデバイスを使用し、dB/dB マウス背部に、これまでの先行研究と同様に 2 箇所 4mm 大の潰瘍を作成した。その潰瘍の一方に MRSA 及び緑膿菌を 1x10¹⁰CFU を接種し、感染潰瘍を作成した。

その後、ALA0.5%、EDTA-2Na0.05%軟膏を両方に塗布し、一方にPDTを24時間行った。結果は、4日目より感染潰瘍周囲が浸軟し、上皮化が促進されなかった。原因は、先行研究では、潰瘍の被覆にガーゼを使用していたので、湿潤コントロールができていたが、今回はフィルムが直接潰瘍にあたっているため、浸出液のコントロールが不良であったことが考えられた。現在、照射面周囲に吸収剤などを置くことにより、浸出液のコントロールを行いながら研究を続ける予定である。



4. 研究成果

今回の研究で、低輝度長時間照射でも最近に対してPDTは殺菌作用があることがわかった。今後は、in vivoにおいて、ポータブルデバイスを使用して上皮化が、先行研究と同様に促進するのかどうかを検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 寺西 梨絵, 小澤 俊幸	4. 巻 319
2. 論文標題 【実践!皮膚疾患への光線療法-総集編-】実践!潰瘍や殺菌への光線力学療法(PDT)の応用(解説)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Derma.	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 無
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 Teranishi Rie, Ozawa Toshiyuki, Katayama Bunpei, Shimojo Yu, Ito Nobuhisa, Awazu Kunio, Tsuruta Daisuke	4. 巻 40
2. 論文標題 Effect of photodynamic therapy with 5 aminolevulinic acid and $\text{EDTA} \cdot 2\text{Na}$ against mixed infection of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/phpp.12959	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 寺西梨絵, 小澤俊幸, 呉屋剛, 桑田健二, 森井克行, 西村隆宏, 栗津邦男, 鶴田大輔
2. 発表標題 細菌感染皮膚潰瘍に対するポータブルデバイスを用いた光線力学療法
3. 学会等名 日本レーザー医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	西村 隆宏 (Nishimura Takahiro) (10722829)	大阪大学・大学院工学研究科・助教 (14401)	
研究分担者	粟津 邦男 (Awazu Kunio) (30324817)	大阪大学・大学院工学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	鶴田 大輔 (Tsuruta Daisuke) (90382043)	大阪公立大学・大学院医学研究科・教授 (24405)	
研究分担者	今西 久幹 (Imanishi Hisayoshi) (10571276)	大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授 (24405)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関