

# 超低侵襲バイオフィルム除去超音波デバイスを用いた 在宅医療における創傷治癒促進効果の検証

東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 老年看護学分野  
大学院生 博士後期課程3年 片岡（森）友紀恵

（共同研究者）

東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 老年/創傷看護学分野  
教授 東京大学グローバルナースングリサーチセンター センター長 真田 弘美  
東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 老年/創傷看護学分野  
准教授 東京大学グローバルナースングリサーチセンター 仲上 豪二郎

## はじめに

在宅医療において、褥瘡や糖尿病潰瘍などの難治性創傷を有する高齢患者は増加しており、特にその感染予防が重要な課題となっている。難治性創傷では、細菌によって形成されるバイオフィルムがその治癒や悪化に重要な役割を有する<sup>(1)</sup>。バイオフィルムの主な構成成分は菌体外多糖であり、細菌を抗菌薬・消毒薬や宿主免疫から防御する役割を持つ<sup>(2, 3)</sup>。さらに、バイオフィルムから浮遊細菌が再び拡散し持続感染を引き起こすことから、バイオフィルムの適切な管理が求められている<sup>(4)</sup>。

我々は、創面にニトロセルロースメンブレンを当て、バイオフィルムを2分で可視化する非侵襲的な技術であるウンドブロッティングを開発した<sup>(5)</sup>。これにより、これまで臨床現場では困難であったバイオフィルムの同定が可能となった。さらには、ウンドブロッティングとバイオフィルムを効率的かつ低侵襲に除去する超音波デブリードマンを組み合わせることにより、在宅での慢性創傷保有患者において、標準ケアと比べて90日以内の創傷治癒率が有意に高くなることを実証した<sup>(6)</sup>。

超音波デブリードマンデバイスでは、超音波を生理食塩水に与えることで生じる細かな気泡がバイオフィルム等に触れて崩壊する際に生じる高いエネルギーを利用して、対象物を破壊する機構を有している（キャビテーション効果）<sup>(7-9)</sup>。メスを使うデブリードマンよりも低侵襲であり、在宅での使用に極めて適している。しかしながら、我々の先行研究では、優先すべき以下の課題があった。

- 課題1)** 超音波デブリードマンは機器が大型であり、在宅での作業や搬入に困難な場合が多いこと。
- 課題2)** 超音波デブリードマン施行中に約8割の患者に疼痛を伴ったこと。
- 課題3)** 抗凝固薬や抗血小板薬を内服している患者の8割で出血の合併があったこと。
- 課題4)** 頻度が1-2週間に1度ほどであり、その間にバイオフィルムが再形成する可能性があること。

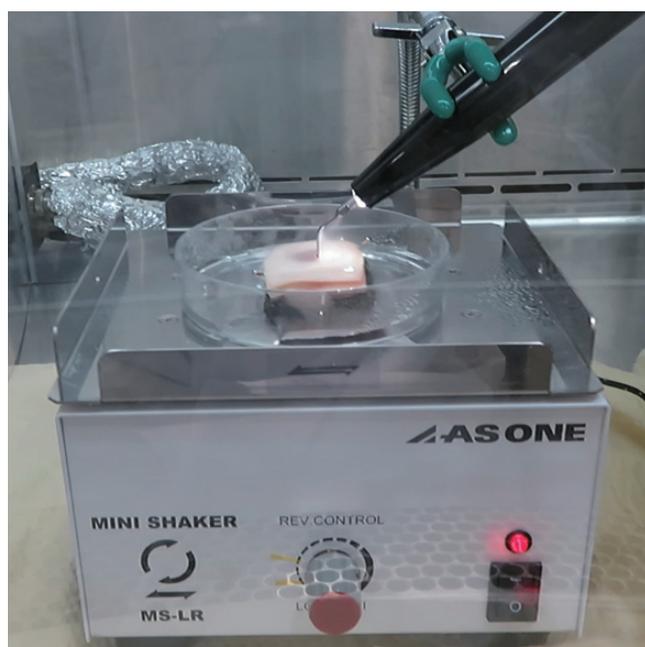
これらの課題を解決するためには、機器の小型化、超音波デブリードマンのさらなる低侵襲化、適切な実施頻度の決定が必要であった。また、疼痛軽減に効果的な手技方法の確立も必要であり、医療機器メーカーと開発した小型超音波デブリードマンデバイスを用い、新たな手技方法を確立することを目的とした(図1)。超音波デブリードマンに関するスコープングレビューにおいて、非接触の超音波照射はバイオフィーム除去に効果があるかについては実証されていないが、創傷治癒に寄与することが明らかにされており<sup>(10)</sup>、我々は新たな手技方法として、疼痛の軽減も期待できる非接触の超音波照射手法に着目した。

具体的方法としては、*ex vivo*実験として縦3cm×横6cmにカットした豚耳上に縦2cm×横2cmの2つの創部を作成後、緑膿菌を接種し、バイオフィームを形成させバイオフィームモデルを作成する。モデルに対して異なる超音波照射条件(パワーレベル、時間、照射速度、プローブ角度)で非接触の超音波照射を実施する(図2)。非照射の創傷と照射後の創傷に対して、ウインドブロッティングを実施し、その染色強度から新規超音波デバイスの非接触超音波照射のバイオフィーム除去能を評価する。その結果により、バイオフィーム除去効果が得られる適切な超音波照射条件を決定する。

図1 小型超音波デブリードマンデバイス：ウルトラキュレット(株式会社メディカルユーアンドエイ、大阪)



図2 非接触の超音波照射

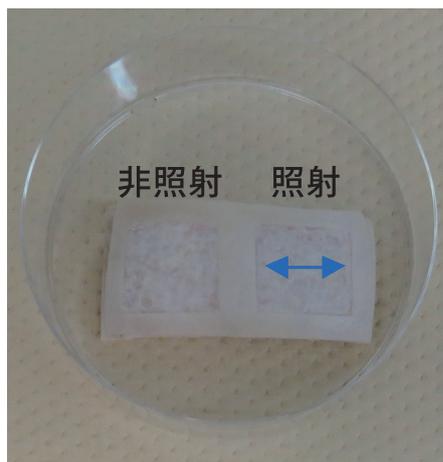


## 結果

*ex vivo*実験として縦3cm×横6cmにカットした豚耳上に縦2cm×横2cmの2つの創部を作成後、緑膿菌を接種し2つの創部のバイオフィーム輝度値が同輝度となる緑膿菌バイオフィームモデルを作成し、それぞれの創傷を非照射と照射部位とした(図3)。

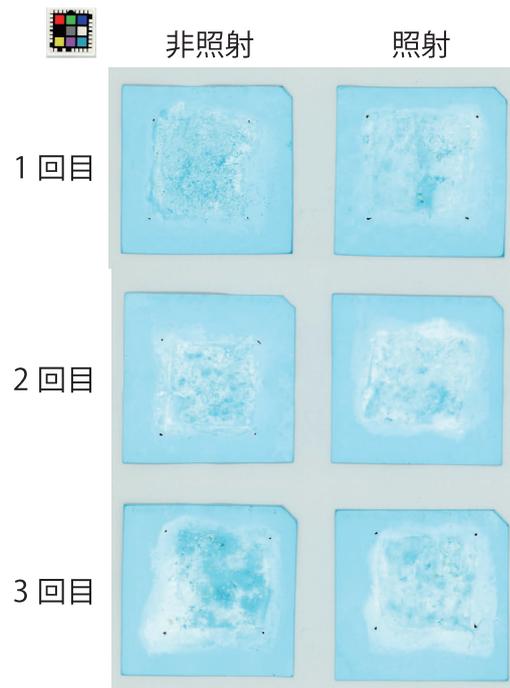
時間30秒、照射速度4cm/秒、プローブ角度を創面に対して90度に固定し、異なるパワーレベルで超音波照射を3回実施した。超音波照射後の全てのケースにおいて非照射の創傷と比べてバイオフィームシグナルが薄くなっていることを確認した(図4)。ウンドブロッティングにて評価した非照射創傷と照射後創傷を比較したバイオフィーム除去割合の中央値は、パワーレベル1、4、7、11、15でそれぞれ45、82、60、25、75 (%)であった。

図3 緑膿菌バイオフィームモデル



↔ プローブ動作方向

図4 ウンドブロッティングによる染色結果の1例 (パワーレベル7)



## 考 察

バイオフィーム除去効果を検証するのに適した、豚耳と緑膿菌を用いたex vivoモデルを確立した。これにより、毎回同程度のバイオフィームを作成することができるため、デブリードマン前後でのバイオフィームの量的変化及び分布の変化をとらえることが可能となった。

30秒間の超音波照射で、緑膿菌バイオフィームモデルを用いて非接触の超音波照射を行った結果、ウンドブロッティングの定量結果では超音波照射後、ウンドブロッティング上でバイオフィームの分布が変化しており、新規超音波デバイスにおける非接触の超音波照射はバイオフィーム除去に有効であることが明らかになった。適切な超音波照射条件の1つとしてパワーレベルを決定するためには、各パワーレベル間でバイオフィーム除去割合に有意差が出る条件を見つけ出すことが必要である。今回プローブの角度を創面に対して90度として検証を行ったが、超音波のキャビテーション効果を得るためには、適切なプローブ角度を選択するための実験が必要であり、現在進行中である。また、パワーレベルの増強に応じて

バイオフィーム除去割合が高い結果となることも期待し、プローブの角度以外の条件についてさらなる検討を進めて行く。

また今後は、*ex vivo*実験で定められた超音波照射条件を*in vivo*実験へと適応させ、創傷治癒促進効果を検証後、在宅の臨床での効果検証を実施する。バイオフィーム除去が必要な高齢患者に対して、治療時の苦痛を最小限に減らすことに繋がる非接触の超音波照射により、適切な創傷管理を提供でき、在宅訪問の治療として新たな在宅医療体制が確立されることで、在宅医療の質の向上に繋がり、創傷に関連する医療コストの低減、さらには患者のQOLの向上にも繋がることが期待される。

## 要 約

難治性創傷では、細菌によって形成されるバイオフィームがその治癒や悪化に重要な役割を有し、適切な創傷管理が求められる。我々はバイオフィーム除去に超音波デブリードマンが有効であることを示してきたものの、いくつかの課題があった。特にデバイスの普及には小型化が必須であり、また疼痛を軽減するためには新たな超音波照射手技の確立が必要とされた。本研究において非接触の超音波照射手法を確立し、*ex vivo*実験を実施した。バイオフィームの可視化手法であるウンドブロットイングの結果において、新規超音波デバイスにおける非接触の超音波照射はバイオフィーム除去に有効であることが明らかになった。

## 文 献

1. Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in chronic wounds: Pathogenesis and diagnosis. *Trends Biotechnology* 37: 505-17, 2019.
2. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature* 551: 313-320, 2017.
3. Nakagami G, Morohoshi T, Ikeda T, Ohta Y, Sagara H, Huang L, et al. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in pressure ulcer infection in rats. *Wound Repair Regen* 19: 214-222, 2011.
4. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 112: 1466-1477, 2003.
5. Minematsu T, Nakagami G, Yamamoto Y, Kanazawa T, Huang KL, Sasaki S, Uchida G, Fujita H, Haga N, Yoshimura K, Nagase T, Sanada H. Wound blotting: a convenient bio-chemical assessment tool for protein components in exudate of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 21: 329-334, 2013.
6. Mori Y, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Kinoshita M, Suga H, Kurita HM, Kawasaki A, Sanada H. Effectiveness of biofilm-based wound care system on wound healing in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 27: 540-547, 2019.

7. Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study. *Dermatology* 222: 244-249, 2011.
8. Murphy CA, Houghton P, Brandys T, Rose G, Bryant D. The effect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascular surgery population: a randomised controlled trial. *Int Wound J* 15: 460- 472, 2018.
9. Karau MJ, Piper KE, Steckelberg JM, Kavros SJ, Patel R. In vitro activity of the Qoustic wound therapy system against planktonic and biofilm bacteria. *Adv Skin Wound Care* 23: 316- 320, 2010.
10. Kataoka Y, Kunimitsu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller DC, Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *Int Wound J* 18: 176-186, 2020.