



# 局所と全身の相互作用に注目した炎症・修復・免疫 と理学療法の展望

前重, 伯壮 ; 吉川, 義之 ; 植村, 弥希子 ; 河辺, 信秀 ; 林, 久恵 ; 山口,  
亜斗夢 ; 馬, 暁琪 ; 寺師, 浩人 ; 藤野, 英己

---

## (Citation)

物理療法科学, 29(1):29-32

## (Issue Date)

2022

## (Resource Type)

journal article

## (Version)

Version of Record

## (Rights)

© 2022 一般社団法人 日本物理療法学会

© 2022 Japanese Society for Electrophysical Agents in Physical Therapy

Creative Commons Attribution 4.0 International

## (URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100487646>



## 局所と全身の相互作用に注目した炎症・修復・免疫と理学療法の展望

前重 伯壮<sup>1)</sup>, 吉川 義之<sup>2)</sup>, 植村 弥希子<sup>1,3)</sup>, 河辺 信秀<sup>4)</sup>, 林 久恵<sup>5)</sup>,  
山口 亜斗夢<sup>1)</sup>, 馬 暁琪<sup>1)</sup>, 寺師 浩人<sup>6)</sup>, 藤野 英己<sup>1)</sup>

キーワード：炎症, 修復, 免疫, 骨格筋, 理学療法

### 要旨

近年、創傷管理という局所的視点に、創傷を有する患者の身体機能の向上という個体に向けた視点が加わり、患者の全身への働きかけが局所に与える影響が注目されている。局所に注目したりハビリテーションの効果としては、褥瘡に対する電気刺激や超音波刺激の有効性が認められつつある。全身に注目したものとしては、早期リハビリテーションが下肢慢性創傷患者の歩行再獲得と自宅復帰を有意に高めたとされている。このように創傷リハビリテーション分野では、創傷局所の治癒を促進するだけでなく、創傷を有する患者の生活を支援する重要性が注目されている。さらには組織間の相互作用に注目され、その一つとして、骨格筋由来エクソソームの抗炎症作用がマクロファージ内で確認され、さらに筋エクソソーム放出が超音波照射により増加することがわかってきた。物理療法や運動を用いた骨格筋刺激による遠隔臓器・器官の炎症制御は人々の健康寿命の延伸に強く寄与しうするため、更なる発展が期待される。

### はじめに

創傷医療において、理学療法はすでに欠かせないものとなり、理学療法士が多方面で活躍している。理学療法士が運動学的知識を生かしてポジショニング・シーティングとして姿勢管理を行い褥瘡予防に取り組む意義や<sup>1,2)</sup>、創傷に対する電気刺激療法や超音波療法によって創傷治癒を促進させる効果が明らかになった<sup>3-5)</sup>。そして近年は、創傷管理という局所的視点に、創傷を有する患

者の身体機能の向上という個体に向けた視点が肉付けされ、一部の疾患・病態についてはリハビリテーション料の算定も始まっている。このように、創傷局所から創傷患者のリハビリテーションに視点が拡大した今、その次のステップとして患者の全身への働きかけが局所に与える影響に注目されている。本稿では、局所、全身、全身-局所連関の3点に注目して炎症、修復、および免疫に関するリハビリテーションの現状と展望を解説する。

### 1. 局所に注目したりハビリテーション

創傷に対する理学療法については、主に褥瘡分野で発展してきた。従来はエキスパートオピニオンによって治療モダリティや刺激方法が主観的に選択されてきたが、特に直近10年間でエビデンスが積極的に構築された。褥瘡に対する電気刺激療法は創傷分野で最も早くエビデンスが構築された物理療法であり、メタアナリシスで既に有意な効果が証明されている。この結果に準じて、日本褥瘡学会発行の最新の褥瘡予防・管理ガイドライン（第5版）<sup>6)</sup>では、電気刺激療法に推奨度1A（強い推奨/効果が設定された。褥瘡に対する超音波療法では、2010年の症例比較研究<sup>3)</sup>、2014年のランダム化比較試験<sup>7)</sup>によって有意な治癒促進効果が報告され、さらなるRCTが求められる状況にあり、褥瘡予防・管理ガイドラインでは、

Prospects for physical therapy to regulate inflammation, repair, and immunity focusing on local-systemic interactions

<sup>1)</sup> 神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域  
Noriaki MAESHIGE, PT, OT, Ph.D, Mikiko UEMURA, PT, Ph.D, Atomu YAMAGUCHI, PT, M.S, Xiaoqi MA, M.S, Hidemi FUJINO, PT, Ph.D: Department of Rehabilitation Science, Kobe University Graduate School of Health Sciences

<sup>2)</sup> 奈良学園大学保健医療学部リハビリテーション学科  
Yoshiyuki YOSHIKAWA, PT, Ph.D: Department of Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Naragakuen University

<sup>3)</sup> 関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科  
Mikiko UEMURA, PT, Ph.D: Department of Rehabilitation Science, Faculty of Health and Medical Care, Kansai University of Welfare Sciences

<sup>4)</sup> 青淵学園東都大学幕張ヒューマンケア学部理学療法学科  
Nobuhide KAWABE, PT, Ph.D: Department of Physical Therapy, Makuhari School of Human Care, Seien Gakuen Tohto University

<sup>5)</sup> 愛知淑徳大学健康医療科学部  
Hisae HAYASHI, PT, Ph.D: Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University

<sup>6)</sup> 神戸大学大学院医学研究科形成外科  
Hiroto TERASHI, MD, Ph.D: Department of Formative Surgery, Graduate School of Medicine, Kobe University



リハビリテーション項目の総論内で、「治療法の一つとして提示されるべき」とされている。一方で、電気刺激療法、超音波療法とも、エビデンスの構築に対して治療に必要となる専用機器・器具の開発に関して遅れをとっており、現状では治療研究としての申請が必要になる。今後、創傷の汚染を防止して、確実に物理エネルギーを伝達する専用器具、機器の開発が求められる。

## 2. 全身に注目したリハビリテーション

患者の全身運動の改善については、主に糖尿病性足潰瘍において研究が進められている。ずれや圧迫は創傷発生因子であり治癒の阻害因子であることから、創傷を有する患者では安静が重要視されていた。一方で、慢性潰瘍を有する患者は糖尿病や末梢動脈疾患等の基礎疾患や低栄養や高齢等の全身状態の低下に関わる因子を有していることから、廃用症候群が惹起されやすく、身体機能が容易に低下する。そこで、筆者らは、下肢慢性創傷患者に対して、創傷治療の専門医師、看護師、義肢装具士、リハビリテーション専門職が連携している医療施設での多施設共同研究を実施した結果、早期リハビリテーションは患者の歩行再獲得と自宅復帰を有意に高める

因子であり(表1, 2)、同時に創傷治癒に対しては影響しない因子であることがわかった<sup>8)</sup>。この早期リハビリテーションの手段として、様々な物理療法が活用されている。離床が困難な状態で、広範囲の下肢骨格筋に電気刺激をすることで筋力低下を予防する効果や、下腿三頭筋へのストレッチングおよび前脛骨筋への電気刺激が創傷の原因となる足底圧を低下させることを筆者らは報告した<sup>9-11)</sup>。さらに、足潰瘍を有する糖尿病足病変患者における早期リハビリテーションの医療経済的効果が認められ、2022年度診療報酬改定において、糖尿病足病変が運動器リハビリテーション算定疾患に追加された<sup>12)</sup>。このように、創傷リハビリテーション分野では、創傷局所の治癒を促進するだけでなく、創傷を有する患者の生活を支援する重要性が注目されている。今後は、褥瘡患者の生活を支援するリハビリテーションに関する研究が求められる。

## 3. 全身から局所への還元を目的とするリハビリテーション

以上のように、創傷局所から全身の支援に視点が広がり、準じて注目されるべきは、局所間、すなわち組織間

表1 Cox 比例ハザード回帰分析におけるステップワイズ法による歩行再獲得の独立因子の抽出

Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Independent in daily living indoors before hospitalization	5.65	2.70-11.82	<0.0001
Infection requiring removal of the tissue	0.41	0.27-0.62	<0.0001
Early rehabilitation	1.82	1.26-2.62	<0.01
Foot deformity	1.77	1.11-2.81	0.015
Dialysis	0.63	0.43-0.92	0.018
History of wound care	0.65	0.44-0.98	0.038
Diabetic peripheral neuropathy	0.65	0.43-0.99	0.045

Likelihood ratio test  $p < 0.0001$ .

表2 Cox 比例ハザード回帰分析におけるステップワイズ法による自宅退院の独立因子の抽出

Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Infection requiring removal of the tissue	0.36	0.26-0.51	<0.0001
Independent in daily living indoors before hospitalization	2.63	1.61-4.28	<0.001
Early rehabilitation	1.77	1.30-2.41	<0.001
DPN	0.53	0.37-0.75	<0.001
Foot deformity	2.02	1.35-3.01	<0.001
CLI	0.60	0.42-0.83	<0.01
Sex (male)	0.61	0.44-0.86	<0.01
Multiple wounds	0.63	0.45-0.88	<0.01
Amputation	0.72	0.53-0.99	0.044
Duration after wound occurrence ( $\leq 1$ wk)	1.54	1.05-2.26	0.029

CLI: critical limb ischemia; DPN: diabetic peripheral neuropathy.

Likelihood ratio test  $p < 0.0001$ .

の相互作用である。理学療法士が介入することが多い臓器として骨格筋があり、骨格筋を積極的に活用する運動によって抗炎症作用が得られることが知られている。その因子として、筋内因子・代謝産物を含む輸送担体であるエクソソームが注目されている。エクソソームは脂質二重膜で構成される小胞であり、細胞内で不要になった因子を排出する手段として古くから知られていた。しかし近年は、細胞種固有の因子を運ぶ手段として知られ、病的細胞の特徴を把握して疾病を検出する手段や、幹細胞の治療的因子を送達させる治療手段として用いられている。健全な骨格筋から放出されるエクソソームには、心筋梗塞を減少させる効果が報告されており、筆者らはその根源となる抗炎症作用をマクロファージ内で検出した。筋エクソソームは全身の高強度運動等によって筋内の代謝活動を高めることで放出が促進されるものの、高齢者や創傷患者に高強度の運動を求めることは現実的でない。そこで筆者らは組織への刺激感が少なく、随時努力を必要としない超音波に着目し、培養筋管に対する高強度超音波が筋由来エクソソームの放出を2倍に高めることを明らかにした<sup>13)</sup>(図1)。ここでは、パルスモード20%、音響周波数1 MHz、繰り返し周波数100 Hz、強度3.0 W/cm<sup>2</sup>が出力され、培養皿での減衰を考慮しておよそ2.0 W/cm<sup>2</sup>の強度が筋管に照射されている。なお、当該実験モデルではビーム不均等率の低い超音波プローブを用いているため超音波による細胞障害性は生じなかったが(図2)、臨床場面では高強度超音波の適用では移動法により出力を時間的に分散させる必要がある。今後、動物およびヒト骨格筋への超音波照射による血中筋エクソソームの増加、およびその抗炎症作用を報告していきたい。

マクロファージ等の自然免疫細胞における抗炎症性の促進は、組織修復反応を高めることが知られている。したがって、物理療法や運動による骨格筋刺激が、遠隔臓器・器官の炎症反応を抑制することに加えて、組織損傷の修復を促進させることが十分想定される。骨格筋刺激によって損傷骨格筋、および遠隔の病的組織や障害組織における治療反応を促進する介入系が確立されると、理学療法が自然免疫系に働きかけ、ADL改善にとどまらず、幅広い疾病、機能障害に影響を与える重要な非侵襲的療法として位置づけられる。

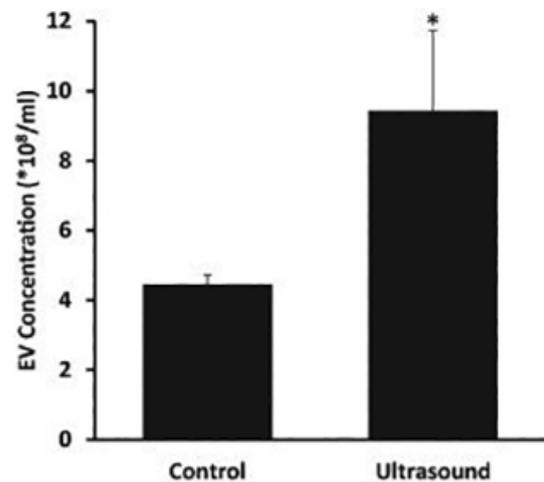


図1 筋管から放出されたEV濃度

0時間と3時間に6分間超音波を筋管に照射し、6時間後に培養上清を回収してEV濃度を測定した。3つの独立した実験から得られたデータを用いて、平均値と平均値のSDを算出した。\*p<0.05 vs Control (Student-t test)。

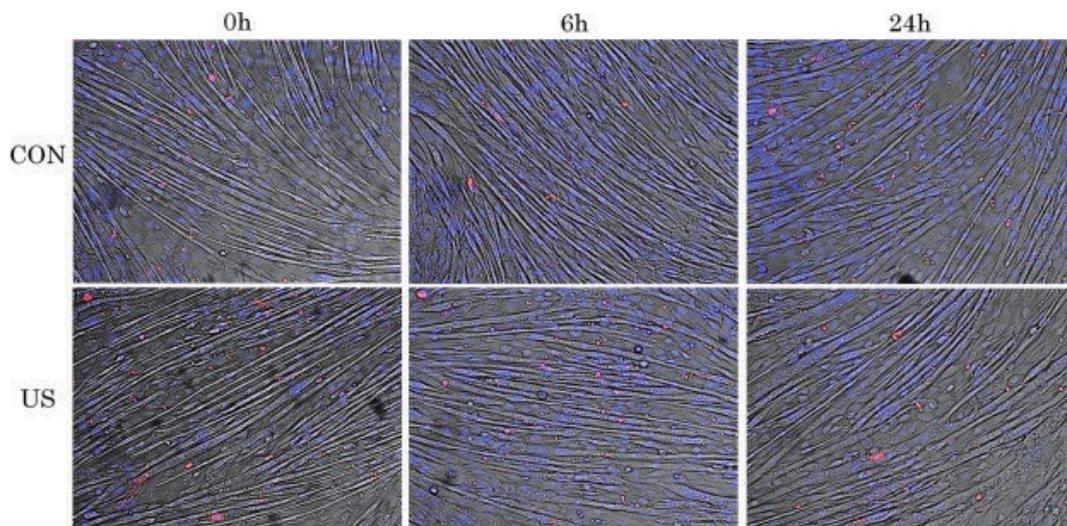


図2 超音波照射後の筋管の生存率

超音波照射後0時間、6時間、24時間に筋管をZombie Red<sup>TM</sup>色素で免疫蛍光染色した。固定後、筋管をDAPIで染色した。損傷時には筋線維、細胞質全体が赤く染色される。超音波による筋線維内の染色は観察されず、損傷が生じなかった。

## 結語

本稿では、自然免疫系が積極的に関与する炎症、修復に関与する理学療法、物理療法について紹介した。日常生活動作の根幹を基本動作が構成するように、獲得免疫の土台として自然免疫が生体反応を制御するため、免疫におけるリハビリテーションとして、理学療法が自然免疫系に働きかけることが人々の健康寿命の延伸に強く寄与する。今後の当該分野の研究発展が期待される。

## 文献

- 1) 前重伯壮, 吉川義之, 植村弥希子・他: 座圧の可視化により生まれる支援と責任. 日本褥瘡学会誌, 23 (4): 309-312, 2021.
- 2) Yoshikawa Y, Maeshige N, Sugimoto M, et al.: Positioning bedridden patients to reduce interface pressures over the sacrum and great trochanter. J Wound Care, 24 (7): 319-325, 2015.
- 3) Maeshige N, Fujiwara H, Honda H, et al.: Evaluation of the combined use of ultrasound irradiation and wound dressing on pressure ulcers. J Wound Care, 19 (2): 63-68, 2010.
- 4) 吉川義之, 杉元雅晴, 前重伯壮・他: 褥瘡部を陰極とした微弱直流電流刺激療法による創の縮小効果. 理学療法学, 40 (3): 200-206, 2013.
- 5) 前重伯壮, 萩原信夫, 寺師浩人・他: 超音波照射が褥瘡に対して与える影響—シングルケース実験法に基づいて—. 日本褥瘡学会誌, 10 (4): 507-512, 2008.
- 6) 日本褥瘡学会学術教育委員会ガイドライン改訂委員会. 褥瘡予防・管理ガイドライン (第5版). 日本褥瘡学会誌, 24 (1): 29-85, 2022.
- 7) Polak A, Franek A, Blaszcak E, et al.: A prospective, randomized, controlled, clinical study to evaluate the efficacy of high-frequency ultrasound in the treatment of Stage II and Stage III pressure ulcers in geriatric patients. Ostomy Wound Manage, 60 (8): 16-28, 2014.
- 8) Maeshige N, Hayashi H, Terashi H, et al.: Effect of early rehabilitation on gait, wound and home discharge in lower extremity chronic wound patients: a Japanese multicenter retrospective study. Int J Low Extrem Wounds, online ahead of print: 15347346211039, 2021.
- 9) Moriguchi M, Maeshige N, Ueno M, et al.: Modulation of plantar pressure and gastrocnemius activity during gait using electrical stimulation of the tibialis anterior in healthy adults. PLoS One, 13 (5): e0195309, 2018.
- 10) Maeshige N, Hirasawa Y, Moriguchi M, et al.: Weight-bearing stretching of the triceps surae muscle increases the range of motion on ankle dorsiflexion in diabetic patients: an approach to reduce the risk of diabetic foot ulcer development. J Jpn WOCN, 22 (3): 281-286, 2018.
- 11) Maeshige N, Uemura M, Hirasawa Y, et al.: Immediate effects of weight-bearing calf stretching on ankle dorsiflexion range of motion and plantar pressure during gait in patients with diabetes mellitus. Int J Low Extrem Wounds, online ahead of print: 153473462110313, 2021.
- 12) 厚生労働省. 令和4年度診療報酬改定について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411\\_00037.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html) (R4.4.28時点)
- 13) Maeshige N, Langston PK, Yuan ZM, et al.: High-intensity ultrasound irradiation promotes the release of extracellular vesicles from C2C12 myotubes. Ultrasonics, 110: 106243, 2021.