

軟部組織障害に対する高気圧酸素治療

— 難治性皮膚潰瘍と重症軟部組織感染症に有効に作用する —

玉木 英樹^① 松谷 真由美^② 木村 祐太^③
西山 光郎^③ 徳光 幸生^③ 合志 清隆^④

はじめに

代表的な軟部組織障害として難治性皮膚潰瘍と軟部組織感染症とがある。近年、高齢患者あるいは糖尿病やリウマチなどの基礎疾患を有した患者 (compromised host) の増加に加えて薬剤耐性菌の蔓延のなかで、この両者は日常診療のなかで治療に難渋する。なかでも代表的な皮膚潰瘍の糖尿病足病変は国際的にも社会問題になって久しく、その切断原因の85%は感染の合併によることから¹⁾、病初期で創傷治療を促進させ細菌感染を防ぐことが治療の1つの要点である。さらに、軟部組織感染のなかで広範な壊死を伴う壊死性軟部組織感染症 (necrotizing soft tissue infections: NSTIs) へと進むと、その致死率は治療技術が進んだ現在でも約20%と高い²⁾。この両者に高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygenation: HBO2) が用いられてきたが、ランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCTs) によるエビデンスの確認が不十分との理由から HBO2 の治療効果には否定的な意見も散見された。しかし、臨床試験のメタ解析を詳細に検討すると HBO2 は軟部組織障害に対して有力な治療手段になり得ると判断される。本稿では治療経験の事例を交えて HBO2 の効果、さらに創傷治療と細菌感染症に対する HBO2 の作用機序について紹介する。また、わが国で HBO2 の応用が進まなかった要因の1つは診療報酬にあったと考えられるが³⁾、2018年に国際標準に沿った改正がなされ、今後は軟部組織障害に対する HBO2 の活用が普及するものと思われる。

I. 高気圧酸素治療

1. 治療の実際

HBO2 は専用の治療装置を用いて高い気圧下で

①玉木病院外科・総合診療科 ②玉木病院看護部
③山口大学大学院医学研究科消化器・腫瘍外科学
④西日本病院脳神経外科

酸素吸入を行う治療法である。装置にはシリンダータイプの1人用のものと、医療者が同伴して処置が可能な大型の多人数用とがあり、前者は100%の酸素で加圧されることが多いが、後者では空気で加圧されマスクで酸素吸入が行われる。HBO2 の基準は国際的にも多少は異なるが、わが国では2絶対気圧 (atmospheres absolute: ATA) 以上の治療圧で60分間以上と保険診療上の規定があり、このなかで HBO2 が行われる。

2. 禁忌と副作用

絶対的禁忌は緊張性気胸であり、相対的禁忌は上気道感染症、CO₂ 上昇を伴う肺気腫、胸部 X 線写真で確認される肺のう胞性病変、胸部ないし耳の手術歴、高熱、妊娠、さらに閉所恐怖症などである。副作用は、中耳、副鼻腔と肺の気圧外傷、近視と白内障、痙攣、減圧症、さらに遺伝的障害などがある。なかでも中耳の気圧外傷は経験されやすく、初回の治療で耳の圧迫感を訴える傾向にあるが、鼓膜穿刺や切開まで行うことは少ない。また、副鼻腔の気圧外傷は顔面の痛みや頭痛として稀に経験され、治療の継続は困難である。

II. 難治性皮膚潰瘍

治療が遷延する皮膚潰瘍には陰圧治療が行われることもあり、その原因が静脈性のものには弾力包帯ないしストッキングも用いられてきたが、これらの治療効果は満足するものとはいい難い。

一方で、この病状の治療に20年ほど前から HBO2 が行われている。下肢の難治性潰瘍を対象に HBO2 の効果を検討した12の RCTs のなかで⁴⁾、10の報告 (対象者: 205症例) は糖尿病足病変に関するものである。HBO2 は5回/週の6週間行われているが、その終了後に皮膚潰瘍の縮小をみた5つの RCTs のメタ解析では HBO2 の有効性が示されている (Risk ratio (RR): 2.35, 95% confidence interval (CI) 1.19, 4.62)。しかし、治療

から6ヵ月後と1年後では潰瘍の縮小が持続する傾向ではあるものの有意には至っていない。さらに切断率は抑制される傾向を示しながら有意差はみられていない (RR: 0.36, 95%CI 0.11, 1.18)。静脈性潰瘍を検討した1つのRCT (対象者: 16名) では, HBO2の開始から6週後で潰瘍の縮小が示されているが (平均の差; Mean difference (MD): 33.00%, 95%CI 18.97, 47.03), 18週後の評価では有意差はみられていない (MD: 29.6%, 95%CI -22.99, 82.19)。糖尿病と静脈性との混在した難治性潰瘍を対象とした1つのRCTでは, 治療から30日後の潰瘍の縮小率が顕著であることが紹介されている (MD: 61.88%, 95%CI 41.91, 81.85)。以上のRCTsの結果は下肢の難治性潰瘍に対するHBO2の短期的な効果が高いことを示している。逆に長期的なHBO2の効果は乏しいことも示唆されている。

近年, 難治性の下肢潰瘍のなかで糖尿病足病変に限って2020年までに報告された12のRCTsと2つの対照臨床試験 (controlled clinical trials) で768症例を対象とした詳細なメタ解析の結果が紹介されている⁵⁾。HBO2は完全回復率で有効性が高いこと (Odds ratio (OR): 0.29, 95%CI 0.14, 0.61), さらに大切断の抑制が示されている (RR: 0.60, 95%CI 0.39, 0.92)。しかし, 小切断の抑制はみられず (RR: 0.82, 95%CI 0.34, 1.97), わずかに有害事象が高いことが示されている (RR:

1.68, 95%CI 1.07, 2.65)。また, 潰瘍縮小の比率さらに死亡率の比較では差はみられていない。皮膚潰瘍の完全回復率と縮小比率とで相反しているが, 後者での評価時期が2週後から12週後と異なるからである。

難治性皮膚潰瘍の主な原因は糖尿病さらに静脈灌流障害であり, HBO2の治療効果は高く完全回復が得られやすいと判断される。しかし, その効果の持続は数ヵ月ほどであり, 対象がcompromised hostであることから当然の結果と考えられる。提示の事例は高齢者での皮膚潰瘍で治療に難渋していたが, HBO2のみで改善が得られた (図1)。難治性潰瘍に対するHBO2 (2ATA, 60~80分間) は5回/週として, 創傷治癒の状況を観察しながら20~30回を連続して行う。皮膚潰瘍の治療遷延は日常的に経験されるものであり, この治療法の1つとしてHBO2は早期から考慮してもよいと思われる。

Ⅲ. 重症軟部組織感染症

NSTIsはガス壊疽に壊死性筋膜炎を含めた呼称であるが, 四肢や体幹部に疼痛, さらに発赤と腫脹がみられ広範な組織壊死を伴う。その診断には単純X線写真や体部CT検査で組織内ガス像の確認が有用である。敗血症性ショックを招きやすく, 早急な外科的処置と抗菌剤の使用が必要である。抗菌剤は複数の細菌感染であることからエンピ



図 1A 高気圧酸素治療前の皮膚潰瘍



図 1B 高気圧酸素治療後の皮膚癒痕

リック治療として広域の抗菌剤が使用される。補助療法は主に免疫グロブリンと HBO2 であるが、この20年間でも致死率は約20%と高い状況にある²⁾。

Cochrane review では NSTIs を対象とした3つの RCTs が紹介されており、①抗菌剤の種類、② CD28 拮抗薬の有無、③免疫グロブリンの使用で検討されている⁶⁾。最初に、抗菌剤では54症例を対象に Moxifloxacin と Amoxicillin-Clavulanate との比較で、30日以内の致死率 (RR: 3, 95%CI 0.39, 23.07) と重大な有害事象 (RR: 0.63, 95%CI 0.30, 1.31) とが示されているが、両群間での差は明らかではない。次いで、CD28 拮抗剤とプラセボとを43症例で比較した検討では、30日以内の致死率 (RR: 0.34, 95%CI 0.05, 2.16) と重大な有害事象 (RR: 1.49, 95%CI 0.52, 4.27) において明らかな差はみられていない。また、免疫グロブリンを対象とした100症例の比較検討では、致死率 (RR: 1.17, 95%CI 0.42, 3.23) と有害事象 (RR: 0.73, 95%CI 0.32, 1.65) とに両群間で差はない。以上の3つの治療法で検討した RCTs では明らかなエビデンスは見いだせていない。

このレビューからも NSTIs の補助療法で有効性が確立されたものがない。Hedetoft らは1985年から2020年までの NSTIs を扱った486の報告から評価可能な31の報告を抽出して、Cochrane グル

プが推奨する non-RCTs でのバイアスリスクの評価法に準じて、“critical”と判断された10の報告を除いて検討している⁷⁾。その結果、対象とした48,744例で1ヵ月後の致死率において HBO2 の高い有効性が示されている (OR: 0.44, 95%CI 0.33, 0.58)。さらに、バイアスリスクの“moderate”と“serious”とで分けて解析されているが、それぞれ致死率のオッズ比 (OR) は0.39 (95%CI 0.28, 0.55) と0.51 (95%CI 0.33, 0.80) とが示され、概ね前述の結果と同様である。しかし一方で、この non-RCTs のメタ解析では HBO2 による四肢の大切断率に差はみられていない (OR: 0.60, 95%CI 0.28, 1.28)。この報告では RCTs の必要性が述べられているが、HBO2 のエビデンスの確立において重要な課題と考えられる。

NSTIs を対象とした臨床試験は限られているが、non-RCTs のメタ解析の結果から“HBO2 は NSTIs に効果的に作用しやすい”と考えられる。提示の事例は感染組織のデブリードマンと筋膜切開を行い抗菌剤の使用で改善せず、その後に HBO2 の追加で良好な肉芽形成が得られた (図2)。国外の専門施設では HBO2 は 2.8ATA と高い治療圧で90分間、さらに1日に複数回を行うこともあるが³⁾、compromised host では身体に負担の少ない HBO2 がよいと判断している。具体的には2ATAで70~90分間を5回/週を行うが、2~3回の HBO2 で“反応”をみることも重要であり、具体的には



図 2A 高気圧酸素治療前の創部



図 2B 高気圧酸素治療後の創部

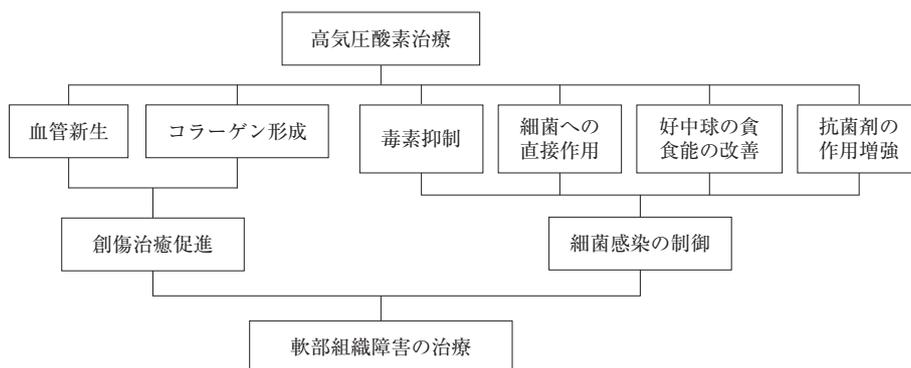


図 3 高気圧酸素治療の作用機序

浸出液の低下がなければ外科的処置を追加することも必要である。

一般的に compromised host にみられる軟部組織感染症は難治性で、しかも重症化しやすいことから、標準的な治療で改善が遷延すれば HBO2 の併用が望ましいと思われる。

IV. HBO2 の作用機序

軟部組織障害に対する HBO2 の主な作用は創傷治癒を促進させ、さらに細菌感染巣の制御である。以下にその2つの作用機序の概略を紹介する(図3)。

1. 創傷治癒の促進

HBO2 が創傷治癒を促進する機序は、線維芽細胞の賦活によるコラーゲン形成、さらに血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の分泌による血管新生 (angiogenesis) の促進は知られていた。近年、広義の血管新生の1つとして脈管形成 (vasculogenesis) が HBO2 でみられることが明らかにされた⁸⁾。脈管形成は胎生期にみられる血管の形成であるが、HBO2 によって骨髄由来の幹細胞/前駆細胞 (stem/progenitor cells: SPCs) の動員と定着が生ずることが明らかにされた。また、SPCs の1つである血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cells: EPCs) が HBO2 による血管内皮 NO 合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の活性化による脈管形成につながる事が示されている⁸⁾。したがって、HBO2 は VEGF による血管新生に EPCs の動員での脈管形成が加わり創部に血管が形成されることで、創傷治癒を促進させることになる。さらに、糖尿病では eNOS の活性低下から EPCs の機能低下に陥っているが、HBO2 は EPCs を賦活化することが示されている⁸⁾。この結果は糖尿

病足病変に HBO2 が効果的に作用する重要な機序の1つである。

2. 細菌感染巣の抑制

高気圧医学の成書の1つには、①細菌の毒素の産生阻害と毒性抑制の作用、②酸素の殺菌ないし静菌的な作用、③好中球の貪食能の改善、さらに④抗菌剤の作用の改善、以上が作用機序として述べられている⁹⁾。細菌の毒素は Clostridium 属からの毒素で溶血と組織壊死を起こす α -toxin が代表的なものであるが、この毒素産生の抑制には 60 mmHg 以上の酸素分圧が必要で、さらに細菌の増殖抑制には 250 mmHg 以上の組織内の酸素分圧が必要とされている。酸素が細菌に殺菌的か静菌的に作用するかの差異は、スーパーオキサイドに代表される活性酸素種 (reactive oxygen species) に対して抗酸化作用を有する superoxide dismutase や catalase, glutathione peroxidase などの抗酸化酵素の有無による。実験的には低い酸素分圧で細菌は発育しやすく 1.3 ATA 以上の酸素化では抑制的になるが、好気性菌への HBO2 は静菌的な作用と考えられる。さらに HBO2 の作用機序で最も重要なものが酸素による好中球の貪食能の改善である。好中球の膜に存在する nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase の活性化でつくられた O_2^- が “oxidative killing mechanism” として殺菌的効果を示すことが細菌の貪食の主たる機序になるが、この機能は組織内酸素が 30 mmHg 以下では作用しない。組織感染では炎症による浮腫から血流障害が生じ、さらに好中球の “oxygen burst” とよばれる酸素消費によって低酸素状態に陥るが、この状態は軟部組織での細菌感染を増悪させる。また、抗菌剤は酸素化で作用が増強されることも不十分ながら紹介されており、その代表的なものが aminoglycoside 系, sulfona-

mide系, fluoroquinolone系などの薬剤に vancomycin や trimethoprim などである。この抗菌剤と酸素との関連性は今後の重要な検討課題と思われる。

お わ り に

軟部組織障害に対する治療法を報告文献で検討すると以下のことが明らかになった。難治性皮膚潰瘍に対して HBO2 は有効な治療手段の1つであり, 他の治療法と併用することで, さらなる治療効果が期待される。重症の軟部組織感染症では外科的処置と抗菌剤の使用が不可欠であるが, この病状に対して HBO2 は補助療法として有効性が高いと考えられる。高齢化社会のなかで compromised host の増加から低侵襲性の治療法が要求されるが, HBO2 は難治性皮膚潰瘍と軟部組織感染症に重要な治療手段の1つと考えられる。

文 献

- 1) Singh, N., Armstrong, D. G., Lipsky, B. A.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 293: 217-228, 2005.
- 2) Nawijn, F., Smeeing, D. P. J., Houwert, R. M. et al.: Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*, 15: 4, 2020.
- 3) 合志清隆, 溝口義人, 下河辺正行ほか: 高気圧酸素治療の適応基準と治療費の国際比較. *日高気圧環境・潜水医学会誌*, 44: 205-217, 2009.
- 4) Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St., James, M. et al.: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 6: CD004123, 2015.
- 5) Sharma, R., Sharma, S. K., Mudgal, S. K. et al.: Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep*, 11: 2189, 2021.
- 6) Hua, C., Bosc, R., Sbidian, E. et al.: Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 5: CD011680, 2018.
- 7) Hedetoft, M., Bennett, M. H., Hyldegaard, O.: Adjunctive hyperbaric oxygen treatment for necrotising soft-tissue infections: A systematic review and meta-analysis. *Diving Hyperb Med*, 51: 34-43, 2021.
- 8) Fosen, K. M., Thom, S. R.: Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxid Redox Signal*, 21: 1634-1647, 2014.
- 9) Jain, K. K.: HBO therapy in infections. In: Jain, K. K. ed., *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 5th ed., MA, Hogrefe & Huber Publ., 135-148, 2009.