

【資料：文献紹介(糖尿病性足部病変)】

糖尿病性足部病変に対する高気圧酸素療法(HBO) ～国内外の主要な文献から～

井上 治

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部

糖尿病性(DM性)足部病変に対する高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy : HBO)は、良好な血糖値のコントロールと適切な創傷ケア、抗生物質の投与、免荷装具や血管外科的治療などと併用される補助的手段である。ランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)などから、HBOは潰瘍に対する治癒率を上げ、壊疽においても下肢切断を回避し、切断後の死亡率を下げるなどほぼ満足できる治療成績が報告されている。さらに本邦からは、HBOによるDM性末梢神経症の症状改善や、血糖低下作用が報告されている。

キーワード 糖尿病性足部潰瘍, 足部壊疽, 高気圧酸素療法

【Information】

Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers and Gangrene.

Osamu Inoue

Hyperbaric Medicine, Ryukyu University Hospital

keywords diabetic foot ulcers and gangrene, hyperbaric oxygen therapy

文献の選択

高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy:HBO)は半世紀以上にわたって発展し、今日では救急救命的な適応から慢性疾患の治療まで、医学的根拠ある適応(EBM)として認められつつあり、本邦においても基礎研究と臨床実績がある。この文献集は資料として、国外のEBMに基いた文献を紹介し、国内の文献と共に、これらの治療成績からHBO適応の正当性を読み取ってもらうのが本稿の目的である。したがって著者による考察はあえて設けず、文献ごとに症例と方法、結果を要約し、総括するにとどめ、要旨として文頭に提示した。読解の助けとするため糖尿病性(DM性)足部病変に対するHBOが近年、重要視されるに至った背景、重症度分類、HBO効果の機序などを関連文献から引用した。またHBOモデルとして動物実験をUHMS誌から取り上げた。臨床報告では、国内の文献は、本学会誌および関連誌、データベース(JMED Plus)から多数例報告(原著)を取り上げた。ランダム化比較試験(randomized control trial:RCT)は国外

の文献に限られ、UHMS Committee Report 2003¹⁾、Cochrane database²⁾、カナダ政府報告書³⁾に記された5文献(内1文献は部分的RCT)から、HBOが過少(週2回計4回)と考えられる1文献を除いた。またデータベース(Medscape, eMedicine, Medline)から41文献を検索し、RCTの1文献を加えた。RCTが報告された同施設で、それ以前の比較試験1文献、および切断肢の予後を追った1文献を取り上げた。

背景

近年、生活様式の変化と共に糖尿病が人類にとって新たな驚異となりつつある。糖尿病の3大合併症は、腎症、網膜症、末梢神経症とされ、腎不全や失明に至るほか、末梢神経症では足部が壊疽や潰瘍に陥ることが多い。この“DM性足部病変”は生命や生活の質を脅かす合併症との認識は少ないが、切断に至るばかりでなく、歩行障害からますます運動量が減り、心筋梗塞や脳血管障害などを高率に合併するとされている^{4~7)}。

Fagliaらは(2001年), コホート研究においてDM性足部病変で切断に至った症例は生命的予後が極めて不良であることを報告した⁷⁾(表1)。1990~1993年に入院した115例(男84, 女31)を平均6.5年間(5年~8年10カ月)観察した。入院時, 95例に末梢神経症を合併し, 97例では血管病変(ankle-brachial index<0.9, 経皮酸素分圧<50mmHg, 血管造影による閉塞性動脈硬化症(arterio sclerosis obliterans:ASO)を認め, 内29例に血管処置(経血管内形成19例, バイパス術10例)が行われていた。この経過観察期間内に44.3%が死亡し, 死因は心臓発作60.8%, 脳卒中17.6%, 尿毒症5.9%などであった。死亡率(Kaplan-Meier法)は下肢切断された症例では74.1%(27例中20例)に及んだが, 治癒例では35.2%(88例中31例)であった($p<0.0001$)。

糖尿病性足部病変とは

古典的にDM性壊疽(diabetic gangrene)と呼ばれていたが, ガス壊疽と紛らわしいこともあり, 近年はDM性足部潰瘍(diabetic foot ulcers)あるいはDM性足部病変(diabetic foot)と呼ばれることが多い。糖尿病における足部潰瘍では周囲に修復能力を持つ組織が残っているが, 壊疽では足趾あるいは足部全体が血行障害に陥り, 非可逆的な壊死が急速に進行する。主にWagnerの重症度分類が用いられ, grade0:皮膚潰瘍なし(鷲爪変形や鶏眼のみ), grade I:浅い潰瘍, grade II:腱や骨・関節に達する深い潰瘍, grade III:骨髄炎や膿瘍を併発した深い潰瘍, grade IV:足趾・前足部の壊疽, grade V:足部全体の壊疽で, grade IV・Vの多くはASOを合併している^{8~11)}。

糖尿病における血行障害とHBO効果のメカニズム

糖尿病における血管性障害は, 末梢細動脈病変(micro-angiopathy)と言われる血管内膜病変と主幹動脈病変(粥状硬化によるASO)であるが, 前者は潰瘍性病変の成因となり, 後者が合併すると壊疽に陥り易い。HBOは血行障害に陥った組織に大量の溶解酸素を供給することにより壊疽性病変を酸欠状態から救い, 潰瘍性病変の創傷治癒過程(血管新生, 線維芽細胞の増殖, 上皮化など)を促進する。また糖尿病患

者は易感染性で, 骨髄炎や敗血症に進展することもあるが, 抗生物質の投与は血行障害のため効果的ではなく, 長期の投与は耐性菌感染を来す。一方, HBOは白血球の殺菌作用(oxidative killing)を促進し, 嫌気性菌はもとより, 好気性菌にも奏功するが, 抗生物質とは作用機序が異なることから耐性菌にも有効と考えられる^{8~14)}。

動物実験論文

動物実験の論文は臨床と関連が深いものをUHMS誌から取り上げた。

Mendelらは(1999年, 2004年), ラットの脛骨骨髄内に黄色ブ菌を接種し, 慢性骨髄炎モデルを作り, ゲンタシンあるいはセファゾリンとHBOの併用で著明な治療効果を認めた^{15, 16)}。

Zhangらは(2007年), 糖尿病を誘発したラットで血行障害のモデルを作り, HBOの効果を検討した¹⁷⁾。抗癌剤であるSTZ(streptozocin)は膵臓のインシュリン産生 β 細胞を破壊するが副作用は軽微である。このSTZをWister系ラット40匹に腹腔内投与し, 血糖値が250mg/dl以上となった38匹を同数ずつ対照群とHBO群に分けた。この糖尿病ラットの背部皮膚を, 筋膜皮弁として頭側を残して周囲を4×10cm起こした。HBO群は2.5ATA, 90min/dayで7日間行った。HBOを行わない場合, 7日後の皮弁では壊死部は黒く硬くなり, 正常組織と境界が明らかであった。壊死に陥った範囲をpaper-template法で写し取り, コンピューターで計測した。壊死に陥らなかった(生存した)皮弁から5箇所採取し, 組織学的に新生された毛細血管数と肉芽の厚さを測った。壊死範囲は, 対照群50.5%(SD±10.5), HBO群38.5%(SD±9.3)であった($p<0.01$)。10倍視野で, 新生血管数は対照群125(SD±16.3), HBO群417(SD±20)で, 肉芽幅は対照群73 μ m(SD±12.6), HBO群141 μ m(SD±14.5)であり, 血管新生($p<0.003$)と肉芽幅($p<0.005$)共に有意差があった。

国外臨床報告論文(表1)

Fagliaらは(1996年), ランダム化比較試験においてHBOがDM性足部病変における切断率を著明に減少させることを初めて報告した¹⁸⁾。DM性足部潰瘍・壊疽

(Wagner's grade II, III, IV) 70例 (内2例が中断, 1993～1995年) をHBO群と対照群に無作為に分け, 同じ集約的プロトコール (糖尿病のコントロール, 創処置, 免荷靴, 血管外科など) を行い, HBO群では2.2～2.5ATA, 90min一日1回を平均38.8 (±8) 回治癒するまで, あるいは切断に至るまで行った。対照群33例中11例 (33.3%) が下肢切断に至ったが, HBO群では35例中3例 (8.6%) のみ下肢切断に至った ($p=0.016$)。壊疽性病変 (grade IV) では, 対照群20例中11例 (55%) が下肢切断に至ったが, HBO群22例中2例 (9.1%) のみ下肢切断に至った ($p=0.002$)。経皮酸素分圧測定 (患側足背部) では, HBO群で平均14.0mmHg (SD±11.8) に増加したが, 対照群では平均5.0mmHg (SD±5.4) の増加にとどまった ($p=0.0002$)。

Orianiらは (1990年), 同じ施設であるが, 過去80例の難治性であったDM性足部病変に対するHBOの効果と切断率を比較検討した¹⁹⁾。HBO群62例と対照群18例に分け, 前者は2.5～2.8ATA, 90min一日1回を週6回平均72回行い, 後者は閉所恐怖症などでHBOを拒否した症例である。両群とも糖尿病のコントロールと創傷処置を同様に行った。HBO群では切断に至ったのは5%であったが, 対照群では切断が33%に及んだ。ちなみにHBOを導入する以前の3年間 (1979～1982年) にDM性足部潰瘍49例に対し通常の治療を行ったが切断率は38.8%であった。

Abidiaらは (2003年), DM性足部潰瘍の縮小率からHBOの有効性を二重盲検によるランダム化比較試験

で報告した²⁰⁾。6週間以上, 治癒傾向が見られない難治性の糖尿病性足部潰瘍16例は, 直径1～10cmの潰瘍 (Wagner分類grade IIが15例, grade Iが1例) で, ankle-brachial pressure indexが0.8以下, HbA_{1c}が8.5%以下であった。一般的創部ケアを行い, 感染には抗生剤を投与した。HBO群 (100% O₂吸入2.4ATA, 90min一日1回) と対照群 (air吸入2.4ATA, 90min一日1回) に分け, 両群とも通院で週5回, 計30回施行した。潰瘍の治癒は完全な上皮化としたが, 治療6週後でHBO群8例中5例, 対照群8例中1例で得られ, 1年後ではHBO群8例中5例, 対照群8例中0例であった ($p=0.026$)。1年間の創部ケアは, HBO群が平均33回, 対照群が平均136回必要とし, 治療費 vs. 効果 (cost-effectiveness) からHBOは極めて有用であった。

Kesslerらは (2003年), DM性潰瘍における縮小率 (%) からHBOの有効性をランダム化比較試験で報告した²¹⁾。重度の血管障害, 敗血症を伴った壊疽性潰瘍, 高気圧環境不適などを除外した28例は, 平均年齢60.2歳, 罹病歴平均18.2年, Wagner's grade II, III, IV (IIが87%) で, いずれも血糖値は安定し, 感染は抑えられていたが3カ月以上の創傷ケアで治癒しなかった。潰瘍は踵と足底17例, 足趾11例で, 深部感染を13例に合併していた。無作為にHBO群と対照群に分け, 両群とも2週間入院の上, 創傷ケアと靴療法を行い, インスリンによるコントロールに加えて適宜に抗生物質を投与した。HBOは2.5ATA, 90min (加減圧

表1 DM性足部病変に関する主要な外国文献

著者/年	研究テーマ	例数	比較試験	非切断群	切断群
Fagliaら 2001	肢切断後の予後	115例	前向き	死亡35.2%	死亡74.1%
				HBO群	非HBO群
Fagliaら 1996	切断率 (壊疽)	70例 (42例)	RCT	肢切断8.6% (肢切断9.1%)	肢切断33.3% (肢切断55.0%)
Orianiら 1990	切断率	80例	後向き	肢切断4.8%	肢切断33.3%
Abidiaら 2003	潰瘍の上皮化率 創部ケア回数	16例	RCT 二重盲検	上皮化62.5% 平均33回	上皮化12.5% 平均136回
Kesslerら 2003	潰瘍の縮小率	28例	RCT	41.8%が縮小	21.7%が縮小
Kalaniら 2002	潰瘍の治癒率	38例	前向き	76%が治癒	48%が治癒
Linら 2001	HbA _{1c} 経皮酸素分圧	29例	RCT	平均6.6±1.7まで減少 平均57.7±20.7まで増加	有意の変化なし 有意の変化なし

Fagliaらは, 下肢切断 (下腿, 大腿) 例では生命的予後が極めて不良となると報告している。したがってHBOは切断を回避するのみならず救命的な意義がある。経皮酸素分圧:mmHg

はair, 30分ごとに5分のair break)を一日2回, 週5日, 2週間で10回行ったが, 1例は中耳炎で中断した。経皮酸素分圧測定では, HBO直前で平均21.9mmHgであったが, HBO下で平均454.2mmHgに増加した ($p < 0.001$)。HBO終了2週間では, 潰瘍面積はHBO群(14例)で平均41.8%の縮小が得られたが, 対照群(13例)では平均21.7%の縮小であった ($p = 0.037$)。HBO終了4週間では, HBO群で平均48.1%, 対照群で平均41.7%の縮小で, 有意差は無かったが, 潰瘍はHBO群の2例で完治し, 対照群では治癒例は無かった。

Kalaniらは(2002年), DM性足部潰瘍において治癒率と切断率からHBOの有効性を報告した²²⁾。血管手術の適用外でインスリンによるコントロールが良好な38例で, 最初の14例は無作為に, HBO群17例と対照群21例に分けた。いずれも深在性感染がなく, 骨まで達しない潰瘍で, Wagner分類のI型はHBO群で65%, 対照群で43%であったが, 潰瘍面積はHBO群で平均1077mm²で, 対照群で平均449mm²であった。HBO群では通常の治療に加えてHBO (2.5ATA, 90min一日1回)を40～60回行い, 3年間経過観察した。HBO群では潰瘍の76%は治癒したが, 対照群では48%のみ治癒した。また対照群では7例(33%)が切断に至ったが, HBO群では2例(12%)であった。

Linらは(2001年抄録), 初期のDM性潰瘍において経皮酸素分圧や血液検査からHBOの有効性をランダム化比較試験で報告した²³⁾。29例を無作為にHBO群17例, 対照12例に分け, HbA_{1c}, 経皮酸素分圧, ドッ

プラー血流量 (laser-Doppler perfusion scanning: LDPS), ankle-brachial indexなどの測定をHBO前, 15日目, 30日目に行った。HbA_{1c} (%)は, HBO前, 平均10.5±SD4.4 (以下, 平均とSDを省略)がHBO30日目では6.6±1.7まで減少した ($p < 0.01$)。経皮酸素分圧 (mmHg)は, HBO前35.9±20.9であったが, HBO30日目では57.7±20.7にまで増加した。LDPS (flux)は, 27.7±5.3がHBO30日目では35.6±7.0まで増加した。いずれもHBO群では有意に増加し ($p < 0.01$), 対照群では有意の変化は見られなかったが, ankle-brachial indexは両群で有意差はなかった。

国内臨床報告論文 (表2)

永芳らは(2002年), 難治性であったDM性足部潰瘍と壊疽37例49足を報告した²⁴⁾。その内訳はWagner分類でgrade Iが11足(内ASO2足), grade IIが13足(内ASO6足), grade IIIが5足(内ASO2足), grade IVが18足(内ASO11足), grade Vが2足(内ASO1足)であった。HBO2.0ATA, 60min一日1回を20～30回を1クールとし外科処置(病巣搔爬・洗浄・植皮), 抗生物質投与, 免荷装具を併用した。創治癒を良, 50%以上縮小を可, 50%未満・悪化・切断に至ったものを不可と評価した。治療成績は良24足(49%), 可6足(25%), 不可19足(38.8%)であったが, grade I, II, III (29足)の潰瘍では良・可28足(96%)であり, grade IV, V (20足)の壊疽では不可が18足(90%)であった。ASOの合併例では不可は29.6%であり, 切断を回避できなかった19

表2 DM性足部病変に関する主要な国内文献

著者/年	研究テーマ	例数	比較試験	HBO群	非HBO群
永芳ら 2002	治療効果 (壊疽)	49足 (20足)	なし 50%改善で可	潰瘍は可以上74% 壊疽は可10%	なし
井上ら 2004	治療効果 (壊疽)	53足 (25足)	なし 治癒、切断率	潰瘍の治癒86.9% 壊疽の治癒7.6%	なし
野間ら 1991	末梢神経障害	65例	なし 症状と伝導速度	疼痛の改善65% しびれ感の改善56%	なし
八木ら 2007	治療効果	5例	なし	治癒4例、切断1例	なし
飯塚ら 1998	危険因子	49例	なし	切断13例 26.5%	なし
				チャンバー内	チャンバー外
押田ら 1998	HBO中の血糖値	23例	糖尿病17例	平均159±18	平均171±19
			健常者6例	上昇傾向(有意差なし)	平均92±6

本邦では, HBOが救急的に行われていないことが多い。永芳らの報告では壊疽18足の44.4%が下肢切断となり, 井上らは壊疽25足中60%が切断目的で, あるいは切断後にHBOを開始している。血糖値:mg/dl

足中, 11足 58%は足部切断にとどめられた。

井上らは(2004年), 50例 53足を潰瘍(Wagner分類でgrade I, II, III) 27足と壊疽 26足(grade IV, V)に分けて検討した²⁵⁾。HBO (2.0~2.8ATA, 60min一日1回)を主体とした保存療法(HBO主体)とHBOを補助療法とした切断(切断HBO)に分けた。潰瘍27足ではHBO主体を23足に行い(平均31回), 治癒20足, 縮小3足, また切断HBOを4足に行い(平均38回), 治癒した。一方, 壊疽26足ではHBO主体を10足に行い(平均26回), 治癒2足, 治癒不全8足で, また切断HBOを16足に行い(平均21回), 治癒13足, 治癒不全3足であった。

野間らは(1991年), 足部にDM性神経障害を有する65例にHBO (2.0ATA, 50min一日1回)を15~30回行った²⁶⁾。疼痛の激しかった37例中, 有効は24例(65%)で, しびれ感を伴う59例中, 有効は33例(56%)であった。神経障害の罹病期間が1年未満では46例中28例(60.9%)に有効であり, 1年以上では19例中9例(47.4%)にのみ有効であった。下肢の末梢神経伝導速度ではHBO前の平均38.12m/sec (SD±5.99)がHBO後には平均40.04m/sec (SD±6.24)と改善が見られた。

八木らは(2007年), 5例の足部潰瘍に対し, 搔爬とポリビニール・フォルマリン・スポンジ(PVFS)を行いながらHBO (2.5ATA, 90min一日1回)を1日1回, 平均46回併用し, 自家植皮で4例が治癒したが, 1例は切断に至った²⁷⁾。

押田らは(1998年), HBO施行中, 15分ごとに採血し, 血糖値, グルカゴン, インスリンなどを測定した²⁸⁾。糖尿病患者17例と健常者6例にHBO (加圧約5min, 2.0ATA約60min, 減圧15min一日1回)を行った。HBO施行前の血糖値は, 糖尿病患者では平均171mg/dl (SD±19), 健常者では平均92mg/dl (SD±6)であった。糖尿病患者ではHBO開始後, 血糖値は時間と共に最大で平均159mg/dl (SD±18)まで有意に低下し ($p<0.01$), グルカゴンも有意に低下した。健常者では有意差はなかったが, 血糖値は上昇し, グルカゴンは低下する傾向が見られた。インスリンは両者とも有意の変動を示さなかった。

飯塚らは(1998年), HBOを行った49例を, 治癒し

た36例と切断に至った13例の2群に分け, 危険因子を検討した²⁹⁾。切断群は糖尿病歴が長く(平均21.9年), 高血圧の合併, 心筋梗塞や脳血管障害の既往において有意に高い合併率を認めた。足部病変の重症度やHBO (3.0ATA, 60min及び2.0ATA, 60min一日1回, 30回程度)の治療効果には言及していないが, 切断率は26.5%であった。

臨床報告論文(国内外)の総括

HBOを受けなかったDM性足部病変(潰瘍および壊疽)では下肢の切断率が30%強に及び, HBOを受けた場合はわずか10%弱となり^{18,19)}, とくに前足部の壊疽ではHBO無しでは下腿あるいは大腿での切断率が55%に及んだがHBOを受けた場合は10%以下になったことから¹⁸⁾, HBOの下肢切断に対する予防効果は明らかであった。またHBO群において潰瘍の縮小率と上皮化率などが対照群を大きく上回った^{20~22)}。また経皮酸素分圧は, チャンバー内では平均10倍以上にも上昇し, 一連のHBO終了後ではHBO前のおよそ2倍に増加した^{18,22,23)}。

本邦の論文は比較試験ではないが, 他施設で治療に至らなかった難治例におけるHBOの治療効果の報告である。潰瘍性病変にはHBOは極めて有効であり, 一方, 壊疽性病変には効果は少なかったが, 足趾・足部切断により切断高位を下げ, 断端の治癒を促進する意義があった^{24,25)}。またDM性神経症におけるしびれや疼痛の改善にも有効であった²⁶⁾。糖尿病患者ではチャンバー内で血糖値が下がる傾向があり²⁸⁾, またHBOにより感染が抑えられ, HbA_{1c}が減少することから糖尿病における耐糖能が改善される可能性が示唆された²³⁾。本邦においても心筋梗塞の既往は切断に至る最大の危険因子であった²⁹⁾。

謝辞

この場をかりて, 貴重な助言や資料の提供を頂いた本学会学術委員(下記)の方々に感謝の意を表します。五十音順・敬称略

秋丸 曉甫 日本医科大学付属病院・移植外科

合志 清隆 元産業医科大学付属病院・高気圧治療部・脳外科

四ノ宮成祥 防衛医科大学校・分子生体制御学講座
 鈴木 一雄 Cedar Sinai Medical Center, Wound
 Care Clinic, Los Angeles, U.S.A.
 鈴木 信哉 防衛医科大学校防衛医学研究センター
 異常環境衛生研究部門
 三谷 昌光 八木厚生会病院・脳外科
 柳下 和慶 東京医科歯科大学医学部附属病院・高
 気圧治療部・整形外科
 山本五十年 東海大学医学部附属病院・救急救命セ
 ンター

参考文献

- 1) Warriner RA, Hopf HW: Enhancement of healing in selected problem wounds. In: Feldmeier JJ, ed. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report 2003; pp41-55. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. Kensington, MD.
- 2) Roeckl-Wiedmann I, Bennet M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005;92:24-32. (Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1.)
- 3) Canadian Agency for Drugs and Technology in Health Technology (CADTH) Overview Report. Overview of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer. Issue 25. March 2007.
- 4) 小林正: 日本糖尿病対策推進会議. 河盛隆造, 岩本安彦編. 糖尿病最新の治療 2007-2009年版. 東京; 南江堂. 2007; pp7-12.
- 5) 杉本忠夫, 宮下曜, 大久保実, 他: 糖尿病性足病変diabetic footの臨床的研究—特にその頻度の年次別推移について—. *糖尿病* 1990;33(8):641-645.
- 6) 飯塚孝, 西川哲男: 糖尿病性足壊疽に対する高気圧酸素治療効果. *日災医誌* 1998;46:540-544.
- 7) Faglia E, Favales F, Morabito A: New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993. A 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 2001;24:78-83.
- 8) Jain KK: HBO therapy in wound healing, plastic surgery, and dermatology. In: Jain KK ed. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 4th ed. Seattle; Hogrefe & Huber Publishers, 2004; pp147-166.
- 9) Gimbel M, Hunt T: Wound healing and hyperbaric oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan HT eds. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. Flagstaff, AZ., Best Publishing Company, 1999; pp190-193.
- 10) Matos L, Nunez A: Enhancement of healing in selected problem wounds. In: Kindwall EP and Whelan HT eds. *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd ed. Flagstaff, AZ., Best Publishing Company, 1999; pp813-849.
- 11) Wagner FW: Transcutaneous doppler ultrasound in the prediction of healing and the selection of surgical level for dysvascular lesions of the toes and forefoot. *Clin Orthop* 1979;142:110-114.
- 12) Silver IA: The measurement of oxygen tension in healing tissue. *Progr Resp Res* 1969;3:124-135.
- 13) Rollins MD, Gibson JJ, Hunt TK, Hopf HW: Wound oxygen levels during hyperbaric oxygen treatment in healing wounds. *Undersea Hyperb Med* 2006;33:17-25.
- 14) Hohn DC: Oxygen and leukocyte microbial killing. In: Davis JC, Hunt TK eds. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Bethesda, MD; Undersea Medical Soc, Inc. 1977; pp 101-110.
- 15) Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC: Synergy of HBO₂ and a local antibiotic carrier for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aureus in rats. *Undersea Hyperb Med* 2004;31:407-416.
- 16) Mendel V, Reichert B, Simanowski HJ, et al. Therapy with Hyperbaric Oxygen and

- Cefazolin for Experimental Osteomyelitis Due to Staphylococcus aureus in Rats. Undersea Hyperb Med 1999;169-174.
- 17) Zhang T, Gong W, Li Z, et al: Efficacy of hyperbaric oxygen on survival of random pattern skin flap in diabetic rats. Undersea Hyperb Med 2007;34:335-339.
- 18) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in the treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996;19:1338-1343.
- 19) Oriani G, Meazza D, Favales F, et al: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. J Hyperbaric Med 1990;5:171-175.
- 20) Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:513-518.
- 21) Kessler L, Passemard R, Bilbault P, et al: Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. A prospective randomized study. Diabetes Care 2003; 26:2378-2382.
- 22) Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, et al: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications 2002;16:153-158.
- 23) Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. Undersea Hyperb Med 2001;28:67.
- 24) 永芳郁文, 佐々木誠人, 吉田公博, 他: Diabetic footに対する高気圧酸素治療併用療法の効果. 日高圧医誌 2002; 37: 221-226.
- 25) 井上治, 野原敦, 砂川昌秀, 他: 糖尿病性足部壊死 (DM足) に対するHBOの治療効果と限界. 日本高気圧環境医学会九州地方会誌 2004;4:11-14.
- 26) 野間興二, 広瀬憲文, 石川勝憲, 他: 糖尿病性神経障害に対する高気圧酸素療法. 臨床内分泌と代謝 1991;8:153-156.
- 27) 八木博司, 木村美嘉子, 八木誠司, 他: 糖尿病性壊疽の治療について—高気圧酸素療法(HBOT)とポリビニール・フォルマリン・スポンジ (PVFS) の応用—. 日本高気圧環境医学会九州地方会誌 2007;4:7-10.
- 28) 押田芳治, 佐藤祐造, 井口昭久, 他: 高気圧酸素環境下における糖尿病患者の内分泌・代謝変動に関する研究. 糖尿病 1988;31:109-115.
- 29) 飯塚孝, 西川哲男: 糖尿病足壊疽に対する高気圧酸素効果. 日本災害医学会会誌 1998;46 (9): 540-544.