

## 【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

**難治性潰瘍(糖尿病, 動脈または静脈性血流障害)**

當銘 保則<sup>1,2)</sup> 鈴木 一雄<sup>3)</sup> 合志 勝子<sup>3)</sup> 金谷 文則<sup>1)</sup> 合志 清隆<sup>\*2)</sup>

(\*: 学術委員会)

琉球大学大学院 医学研究科 整形外科学講座<sup>1)</sup>

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部<sup>2)</sup>

Cedars-Sinai Medical Center, Department of Surgery<sup>3)</sup>

---

**Problem wounds (diabetic, arterial and venous insufficiencies)**


---

**I. 概略**

下肢にみられる潰瘍は日常生活に重大な支障を来し、糖尿病や高血圧症に代表される動脈硬化の誘因が加わると、創傷部位の血流障害から低酸素状態を招き組織障害を悪化させる。特に糖尿病の増加は国際的にも懸念されており、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) の報告 (2014年6月10日) によれば、小児を含んだ2012年の糖尿病有病者数は2,910万人であり、成人の37% (8,600万人) が前糖尿病の状態とされている<sup>1)</sup>。糖尿病を合併した潰瘍や壊疽を主病状とする足病変は骨髓炎を併発しやすく治療に難渋し、さらに下肢の大切断 (大腿・下腿切断) による機能障害による経済的な損失が重大な社会問題となっている。米国での糖尿病とその合併症に関連した治療費と社会的損失は2007年の1,740億ドルから2012年には2,450億ドルへと莫大な費用になっている<sup>1)</sup>。米国糖尿病学会の調査によれば、糖尿病の患者の25%は将来的に足病変を発症すると予測されており、また下肢の大切断の85%は足病変からの感染であるとされている<sup>2)</sup>。この糖尿病に加えて、さまざまな基礎疾患を有した患者ないし高齢患者のcompromised hostの増加に伴い、血流障害による下枝の難治性潰瘍が国際的にも社会問題となっている。

以上のような社会背景から compromised host に伴う足病変に対して、大切断を極力避けて下肢機能を温存する下肢救済が採られている。この足病変には複

数の補助的治療が試みられており、なかでも低酸素状態の組織へ酸素供給によって創傷治癒促進効果があることに加えて非侵襲性から注目されているのが高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy, HBO2) である。特に、HBO2は創傷治癒促進に加えて骨・軟部組織の細菌感染症への有効性も示されると、糖尿病足病変に対してHBO2が脚光を浴びるようになった<sup>3)</sup>。北米では糖尿病性の足病変の治療にHBO2が頻繁に使用されている状況にある。

**II. 治療効果**

2015年に発表されたCochrane Database Systemic Reviewでは、難治性潰瘍に対するHBO2の有効性を検討した12のrandomized controlled trial (RCT) の報告が検討され、そのなかの10のRCTは糖尿病が誘因の動脈性血管障害による下肢の潰瘍病変を対象としたものである<sup>4)</sup>。1つのRCTは静脈還流障害による難治性潰瘍に対するHBO2の有効性の評価がされている。残りの1つのRCTは、糖尿病性潰瘍症例と静脈還流障害による難治性潰瘍症例を含む混合性潰瘍に対するHBO2の有効性が検討されている。

**糖尿病性潰瘍に対するHBO2の6週後の有効性**

5つのRCTを対象としたメタ解析 (総対象数: 205症例, HBO2群, 106症例 vs. 対象群, 99症例) では、HBO2を施行した6週後で下肢潰瘍の顕著な改善が示されている (risk ratio (RR): 2.35, 95% confidence interval (CI): 1.19-4.62, P=0.01)<sup>5-9)</sup>。

#### 糖尿病性潰瘍に対するHBO2の6ヵ月後の有効性

2つのRCTを対象としたメタ解析(総対象数:112症例, HBOT群, 58症例 vs. 対象群, 54症例)では, HBO2群と対象群とで有意な差は認められなかった(RR: 1.70, 95% CI: 0.90-3.20,  $p=0.10$ )<sup>6,8)</sup>。

#### 糖尿病性潰瘍に対するHBO2の1年後の有効性

1年後を追跡した3つのRCTのメタ解析では(総対象数:212症例, HBO2群, 108症例 vs. 対象群, 104症例), 統計的な有意差は得られなかったもののHBO2群で潰瘍の高い治癒率が報告されている(RR: 9.53, 95% CI: 0.44-207.76,  $p=0.15$ )<sup>5,7,8)</sup>。高いRR値にも関わらず統計的な有意差が得られなかった事に関しては, 少ないtrial数・症例数やまた2つのtrialでは対象群で治癒例がなかったことが原因と考察されており, メタ解析の手法としてPeto法を用いた解析では(オッズ比(OR): 7.58, 95%CI: 4.33-13.29,  $p<0.00001$ )と有意差を認める。

#### 糖尿病性潰瘍に対する大切断回避の有効性

HBO2施行後の糖尿病性潰瘍に対する大切断を追跡した5つのRCTのメタ解析(総対象数:309症例, HBO2群, 159症例 vs. 対象群, 150症例)では, 基礎疾患を有しているにもかかわらず, 最終観察時(7-92週)の大切断率の抑制の傾向が示されている(RR: 0.36, 95% CI: 0.11-1.18,  $p=0.08$ )<sup>3,5,8-10)</sup>。また, 外科処置後の感染を伴う糖尿病性足病変に対するHBOの効果を検討したメタ解析では, 下肢の切断率の抑制効果(OR: 0.242, 95% CI: 0.137-0.428), さらに創傷治癒の改善(OR: 9.992, 95% CI: 3.972-25.132)が示されている<sup>13)</sup>。下肢の切断率がHBO2によって抑制されることを示した1つのRCTでは, その多変量解析で下肢の潰瘍が進行した重症例にHBO2の効果が高いことが示されている(RR: 11.199, 95% CI: 1.406-89.146,  $p=0.022$ )<sup>12)</sup>。さらに, RCTではないが, 糖尿病性下腿潰瘍に関するリスク因子を検討した641症例のretrospective studyでは<sup>14)</sup>, ①低いWagner grade (grade 0: 正常, grade 1: 皮膚・皮下レベルの潰瘍, grade 2: 腱・関節包・骨の露出を認める, grade 3: grade 2に膿瘍・化膿性関節炎・骨髄炎を伴う, grade 4: 足趾・足部・踵骨部の壊疽, grade 5: 足部全体におよぶ壊疽), ②100%酸素マスクによる

良好なtranscutaneous oximetry (TCOM), ③非喫煙歴がHBO2における予後良好な因子として挙げられている。

#### 糖尿病性潰瘍に対する小切断回避の検討

小切断(足趾・足部切断)を追跡した4つのRCTのメタ解析(総対象数:242症例, HBO2群, 123症例 vs. 対象群, 119症例)においては, HBO2群では小切断を抑制できないとの報告がある(RR: 0.76, 95% CI: 0.19-3.10,  $p=0.71$ )<sup>5,7, 10-11)</sup>。

#### 静脈還流障害による難治性潰瘍に対するHBO2の有効性の検討

静脈還流障害による難治性潰瘍の場合では, その16症例を対象とした1つのRCTが報告されている<sup>15)</sup>。ここでは6週後(治療数:30回)の潰瘍の縮小が得られているが(治療開始時面積比: HBO2群67% vs. 対象群97%, 95% CI: 18.97-47.03,  $p<0.0001$ ), 2週と4週さらに6週後の潰瘍の縮小が2群間で比較されており, それぞれHBO2群で $6 \pm 14\%$ ,  $22 \pm 13\%$ ,  $35.7 \pm 17\%$ に対して, 対照群では $2.8 \pm 11\%$ ,  $3.7 \pm 11\%$ ,  $2.7 \pm 11\%$ であり, この治療効果の治療群間での差は4週(治療数:20回) ( $p<0.05$ )と6週後(治療数:30回) ( $p<0.001$ )で認められている。

#### 混合性潰瘍(糖尿病性も静脈還流障害性潰瘍も含む)に対するHBO2の有効性

その30症例を対象とした1つのRCTが報告されている<sup>16)</sup>。ここでは15例のHBO2群と15例のコントロール群ヘランダムに降り分けられ30日間HBO2治療が行われている。この解析では潰瘍治癒の傾向を認めている(RR: 7.00, 95% CI: 0.39-124.83,  $p=0.19$ )。

### Ⅲ. プロトコール

この病状に対するHBO2の標準的治療法は定まったものではないが, 2.0~2.4絶対気圧(ATA)の60~120分間が用いられて1日に1~2回が行われている。1日の治療回数が2回になるのは重症の感染を伴う場合であり, また1人用治療装置では2.0ATAの治療圧が用いられる。米国での治療計画では20回のHBOを実施して, 病状の変化をみて10回ごとにHBO2が追加されているが, 30回の治療でHBO2の効果を判断していることが多い。

#### IV. その他の臨床事項

糖尿病による難治性潰瘍の治療の1つは陰圧閉鎖療法（negative pressure wound therapy: NPWT）になるが，標準的な湿潤療法との治療効果を比較した5つRCT（対象患者：605例）があり，そのなかで対象例数の多い2つの報告（対象例数：502例）が紹介されている<sup>16)</sup>。これを以下に紹介すると，1つはNPWTで潰瘍の改善度が高いことが示され（RR：1.49, 95%CI: 1.03-2.01），他の1つはデブリードメント後にNPWTを行い，湿潤療法に比べて改善度が高いことが示されている（RR：1.49, 95%CI: 1.11-2.01）。しかし，この両者でのNPWTの有効性の解釈に注意を要して，さらなるRCTの必要性が指摘されている。

次いで，糖尿病性の創傷のドレッシングにハイドロコロイドを用いた場合の5つのRCT（対象例数：535例）で検討されているが，ハイドロコロイドの有効性がないだけではなく，この使用による医療費の高騰が指摘されている<sup>17)</sup>。

難治性潰瘍には細菌感染の合併が多く見られ，創傷治癒の遷延に關与している。創傷感染に対して抗菌薬の全身投与や消毒剤による感染のコントロールがしばしば行われることがある。抗菌薬の全身投与や消毒剤の種類（カデキソマーヨード，ポピドンヨード，過酸化基質製剤，蜂蜜基質製剤，銀基質製剤やその他の製剤）を検討したメタ解析では，線虫駆除に用いられるレバミゾールの使用で創傷治癒が促進されたと報告されているが，シプロキサ，トリメトプリムやアモキシリンなどの抗生剤では有意な創傷治癒促進は得られなかったと解析されている<sup>18)</sup>。また種々の消毒薬はいずれも，有意な創傷治癒促進は得られなかったと解析されている<sup>18)</sup>。難治性潰瘍の処置には，創傷治癒促進を促すとして種々の創傷被覆材が使用されている。糖尿病性潰瘍処置後に使用する創傷被覆材のメタ解析では，使用する創傷被覆材の種類での違いはみられないと報告されており<sup>19)</sup>，医療材料費も念頭に入れた創傷被覆材の選択が必要である。さらに創傷治癒を目的に難治性潰瘍（糖尿病性や静脈還流障害性も含む）に対してgrowth factor（血小板由来増殖因子，上皮細胞増殖因子や繊維芽細胞増殖因子）を使用したRCTのメタ解析ではgrowth factor使用

群では有意に潰瘍治癒が促進されたと報告されている（RR 1.51, 95% CI 1.31-1.72）<sup>20)</sup>。

#### まとめ

糖尿病性の難治性潰瘍に対するHBO2の治療効果は短期的な治療効果はみられるが，6カ月以上の長期的な治療効果は明らかではない。HBO2の効果が一過性である理由には基礎疾患に糖尿病が存在し，これによる血管障害から潰瘍形成に至っていることが挙げられる。しかし一方で，大切断の顕著な回避傾向が示されており，なかでも感染を伴う重症例にHBO2の効果が明らかにされている。これはHBO2の治療例の選択の必要性を示すもので，より重症例に積極的なHBO2の実施が必要であろう。さらに，難治性潰瘍に対する複数の治療法が明らかでないが，NPWTあるいは間葉系組織の増殖因子の有効性は示されていることから，これらとHBO2との併用も考慮する必要があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>
- 2) Singh N, Armstrong DG, Smith DG: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005; 293: 217-28.
- 3) 鈴木一雄：米国におけるウインドケアとHBOT治療-2011アップデート. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2011; 46: 188.
- 4) Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD004123.
- 5) Abidia A, Landen G, Kuhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trail. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 513-518.
- 6) Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, et al: Hyperbaric oxygen accelerated the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26: 2378-2382.
- 7) Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C: Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2010; 33: 998-1003.

- 8) Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J: A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59: 18-24.
- 9) Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, et al: Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputation. *Clin Pract* 2013; 3: e9.
- 10) Duzgun AP, Stair HZ, Ozozan O, et al: Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2008; 47: 515-519.
- 11) Doctor N, Pandya S, Supe A: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38: 112-114.
- 12) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 12: 1338-1343.
- 13) Goldman RJ: Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systemic review. *PM&R* 2009; 5: 471-489.
- 14) Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, et al: The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 198-207.
- 15) Hammarlund C, Sundberg T: Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 829-834.
- 16) Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al: Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD010318.
- 17) Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, et al: Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009099.
- 18) O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcer. *Cochran Database Syst Rev* 2014; 1: CD003557.
- 19) Wu L, Norman G, Dumville JC, et al: Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systemic reviews. *Cochran Database Syst Rev* 2015; 7: CD010471.
- 20) Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S: Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 10: CD008548.