

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

骨髄炎(osteomyelitis)

川嶋 眞之*¹⁾ 合志 清隆*²⁾
 (*：学術委員会)
 川嶋整形外科病院¹⁾
 琉球大学病院高気圧治療部²⁾

I. 概略

骨髄炎とは細菌による骨髄の感染症であり化膿性骨髄炎ともよばれる。細菌が骨髄に定着し、急性の炎症症状を呈するものが急性骨髄炎であり、主に血行性の感染であり小児および少年期の発症が多いとされていたが、最近では術後感染や開放骨折などの外傷に伴う感染が増加している^{1, 2)}。一般に急性骨髄炎は局所の発赤、熱感、圧痛や腫脹に始まり、次いで重篤な全身症状を呈するが、抗菌薬の発達した今日ではこのような典型的な症状を呈するものは少なくなっている。一方で慢性骨髄炎は、当初から慢性の経過をたどる一次性(原発性)と急性骨髄炎から続発した二次性に分類されるが、全身症状に乏しく再燃を繰り返し難治例となることが多い¹⁾。腐骨(壊死骨)や異物(骨セメントや残存した人工骨、インプラントなど)があると皮膚の瘻孔から排膿がみられ、容易に閉鎖せず混合感染を発症することもあるため、排膿が持続する場合は腐骨・異物摘出等の病巣部の外科的治療を要する。なお臨床期間が4-6週を超えるものを慢性骨髄炎、外科的搔爬と4-6週以上の抗菌薬投与に反応しないものが難治性骨髄炎とする意見もある³⁾。

骨髄炎の病態は虚血性病変に合併した細菌感染であり、その治療は病巣部の低酸素状態を改善することと殺菌が基本であるため、高気圧酸素治療(hyperbaric oxygen therapy; HBO2)が行われる根拠となっている。例えば、骨髄炎へのHBO2の効果の機序では、細菌に対する酸素の直接的な静菌作用⁴⁻⁶⁾、白血球の殺菌作用の亢進⁷⁾、抗菌薬の殺菌作用の増強⁸⁻¹⁰⁾、虚血性軟部組織の創治癒促進¹¹⁾、骨形成能の促進¹²⁻¹⁵⁾などが示されている。実際にHBO2の骨髄炎に対する有効性を示す動物モデルの研究報

告^{7, 16)}や数多くの臨床報告がある。

骨髄炎の慢性化は、炎症に伴い血栓が形成され、虚血状態によって腐骨が生ずる。この場合には骨髄炎の病巣の周囲は硬化した骨や癒着化した組織で囲まれており、血行が障害されて薬剤が到達することが困難である。そのため大きな腐骨がある場合は内部で吸収されず、保存的治療のみでなく手術的な排除が必要となる。骨髄炎の慢性化への移行を阻止することが重要であり、その1つの手段としてHBO2が用いられてきた。

II. 治療結果

骨髄炎に対するHBO2の効果を検討したランダム化比較試験(RCT)は行われておらず、主に3つの骨の種別における骨髄炎のHBO2を用いた治療結果を紹介する。

1. 長管骨

骨髄炎に対するHBO2の臨床報告はSlackら(1965年)によって始められた¹⁷⁾。Slackらは黄色ブドウ球菌感染症を含む5例の骨髄炎に対して2ATAでHBO2を行い80%に炎症の鎮静化が得られたと述べている。Perrince(1966年)は抗菌薬投与、腐骨摘出術、造瘻術にて治療困難な難治性骨髄炎24例にHBO2を行い17例(62%)に良好な結果を得た¹⁸⁾。Deppenbusch(1972年)は抗菌薬治療、外科的治療に反応しなかった50人の難治性骨髄炎患者において35人(70%)がHBO2にて治癒したと述べた¹⁹⁾。Binghamら(1977年)は70例の難治性骨髄炎にHBO2を行い全例に改善が得られ、61%は治癒したと述べている²⁰⁾。彼らの方法は2ATA・2時間の酸素吸入・週5回を2週間続け、炎症が鎮静化しなければ手術を行い、術後もHBO2

を施行するというものである。Morreyら(1979年)はそれまでに3回以上の手術と抗菌薬投与を受けたうえで感染が持続する40例の長管骨難治性骨髄炎の症例に対して、更にデブリードマンとHBO2の併用を行い平均23か月の経過観察で34例(85%)は再燃がなかったことを報告した²¹⁾。Davisら(1986年)は後に再評価を行い、7.5-10.5年の経過観察で40例中30例(75%)が鎮静化したままであったとしている²²⁾。また同様に1回以上の手術後も感染が持続する38例の非血行性長管骨難治性骨髄炎においては約3年間で89%は再燃がみられていない。Esterhaiら(1987年)は28例の難治性骨髄炎において補助療法としてのHBO2の非ランダム化比較試験を試みてHBO2の有効性はないと判定したが²³⁾、その手術手技と症例選択、さらに比較検定で欠陥があることをHartら(2012年)は指摘している³⁾。Fischerら(1988年)は44例の骨髄炎患者で通常の外科的治療・抗菌薬投与にHBO2(2ATA・50回)を併用して68%が治癒したと報告した²⁴⁾。以上の報告が検討されたメタ解析の結果によれば、HBO2の併用により85%に治癒が得られている²⁵⁾。

本邦から川瀧ら(2010年)がHBO2と抗菌薬を併用した保存的治療(他院で外科的治療を施行した難治症例を含む)により鎮静化が得られず病巣搔爬・持続洗浄療法とHBO2(2ATA, 60分)を施行した慢性骨髄炎217例と、初めからHBO2を施行せず病巣搔爬・持続洗浄療法で治療した骨髄炎256例(難治性骨髄炎を含む)を比較し、前者の方が成績良好であったことを報告した²⁶⁾。また一方で糖尿病足病変での検討では、Roedel-Wiedmannら(2005年)は骨髄炎を合併したもの(Wagner分類3, 4度)ではHBO2による大切断の抑制が顕著であることが示した²⁷⁾。

2. 脊椎と頭蓋骨

脊椎と頭蓋骨の感染では病初期から重症化しやすく、脊椎では硬膜外膿瘍から敗血症に至るためインプラントの除去手術が、また頭蓋骨では骨弁除去術が必要になることから早期の対応がとられ、その1つにHBO2の併用が行われてきた。

Eltoraiら(1984年)は5例の腰椎骨髄炎をHBO2と抗菌薬にて全例根絶したことを報告している²⁸⁾。Larssonら(2002年)はインプラントで固定した脊椎

術後の骨髄炎7例に対し平均30回のHBO2と抗菌薬投与を行い、全例に鎮静化が得られている²⁹⁾。加藤ら(2014年)は68例の化膿性脊椎炎に対し抗菌薬投与に加えHBO2を行い、95%(手術併用7例、保存的治療58例)で改善がみられたとしている³⁰⁾。Kawashimara(2014年)は18例の化膿性脊椎炎に対し抗菌薬とHBO2を併用した治療を行い、2例が経過観察中に再発、他の2例が手術に至ったが、最終的には全ての症例が治癒したことを報告した³¹⁾。Tofukuら(2014年)は腸腰筋膿瘍を伴う23例の化膿性脊椎炎に対しHBO2を併用した経皮的ドレナージを行い、全例が治癒し再発がなかったとしている³²⁾。

またLarssonら(2002年)は開頭術後の骨弁ないし人工物の感染で除去手術が予定されていた29症例にHBO2を行い、評価可能な25症例をみている²⁹⁾。そのうち放射線照射後や繰り返す感染ないし人工物使用でリスクのある対象例において、4例のなかで3例に骨弁除去が、さらに6例のなかで3例に人工物除去が回避されている。さらに前述のリスクのない創感染の15症例のなかで12例に除去手術が回避されたとしている。

3. 下顎骨

下顎骨の骨髄炎では治療結果に大きな差があることが指摘されている³⁾。Jamilら(2000年)は治療に抵抗性を示す16例にHBO2だけを行い6例(37%)に治癒したとしており³³⁾、またHandsichelら(2007年)は初期治療に40回のHBO2のみを行った13例のなかで7例(54%)に、さらに抗菌薬や外科的搔爬に抵抗性を示す9例では4例(44%)に再燃がみられなかったとしている³⁴⁾。初期治療と再燃例との区別はされていないが、外科的搔爬、抗菌薬とHBO2によって24例中23例に治癒が得られたとの報告(1977年)がある³⁵⁾。また、16例を対象にして抗菌薬とHBO2では9例中の1例の改善に対して、これらに外科的搔爬を加えることで7例の全例が改善したとの報告(1984年)がある³⁶⁾。抗菌薬のみで再燃を繰り返している33症例に手術前後にHBO2(手術前:10回, 手術後:5~7回)を行い26例(79%)に治癒が得られている(1998年)³⁷⁾。

Ⅲ. プロトコール

骨髄炎に対するHBO2の治療条件については定まったものはないが、世界20施設の調査によると2.4ATA以上、90分以上の条件で行われることが多い³⁸⁾。Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS)のガイドラインでは2~3ATA, 90~120分, 1日1回で20~40回(4~6週間)の実施が標準的な治療方法として紹介されており、推奨する治療圧に関するデータがないことが併記されている。わが国では治療時間が短い傾向にあるが、それ以外のHBO2の治療法に関して大きな差はない。また、HBO2の単独で治療が行われるものではなく、抗菌薬さらに外科的搔爬との併用が一般に行われている。

Ⅳ. その他の臨床事項

Hartのレビュー(2012年)によると手術と抗菌薬で治療された初発の骨髄炎の回復率は35-100%であり、長期経過観察における骨髄炎再燃率は20-30%、最終的な治癒率は70-80%としている³⁾。一方で小児の急性血行性骨髄炎では、Coleら(1982年)は75症例について83%は抗菌薬による保存的治療で鎮静化し、他の症例もドレナージなどで全例が治癒したとしている³⁹⁾。Hallら(1983年)は182例の骨髄炎患者の病巣搔爬により40例(22%)から嫌気性菌を検出している。その中で好気性菌と嫌気性菌の混合感染患者31例のうち61.5%が治療に失敗し、その比率は好気性菌感染患者の3倍に上ることを報告し、骨髄炎における嫌気性菌の重要性を指摘している⁴⁰⁾。Eckardtら(1994年)は13例の慢性骨髄炎に対し複数回の積極的なデブリードマンと抗菌薬投与、骨移植または軟部組織による被覆を行うことで全例が鎮静化して平均58ヶ月の経過観察で再発がみられなかったとしているが、2-3日ごとに平均4.2回(3-8回)の手術を要している⁴¹⁾。

Chenら(2005年)は胸腰椎のインプラント固定術後に生じた36例の難治性深部感染症に対しデブリードマン、抗菌薬投与と持続洗浄療法を行うも11%で再発したことを報告している⁴²⁾。脊椎の骨髄炎である化膿性脊椎炎は死亡リスクもある重篤な疾患である。McHenryら(2002年)は253例の化膿性脊椎炎の症例について、死亡率が11.3%、手術に至った

症例が43%、再発が14%であったことを報告した⁴³⁾。Guptaら(2014年)は260例の化膿性脊椎炎の症例について、死亡率が4.2%、手術に至った症例が49%、再発が17%であったことを報告した⁴⁴⁾。

Ⅴ. まとめ

UHMSは、多くの動物実験や臨床成績、非ランダム化試験の結果から、抗菌薬、外科的治療に加えてHBO2を難治性骨髄炎の標準治療に加えることを提唱している。難治性骨髄炎に対してのHBO2はAmerican Heart Association (AHA) 推奨レベルでClass IIとされており、単純な四肢の骨髄炎ではClass II b, より重症な骨髄炎(Cierny-Mader Class 3B/4B)ではClass II aに相当するとされている³⁾。Hartら(2012年)のレビューでは、難治性骨髄炎に対して抗菌薬とHBO2とで概ね60-70%の治癒率となり、外科的デブリードマンと抗菌薬投与では70-80%、それらにHBO2を併用すると80-90%の治癒率が得られるとしている。

骨髄炎に対するHBO2のRCTは行われていないが、有効性を示唆する臨床報告事例と基礎研究の結果から、HBO2は骨髄炎治療の一つとして積極的に活用してよいと考えられる。また骨髄炎に移行するリスクが高い化膿性関節炎や骨インプラント感染、さらに初期の骨髄炎に対してもHBO2の併用が推奨される。しかし、今後は急性骨髄炎の治療におけるエビデンスの確立も必要である。一方で腐骨を形成している骨髄炎では外科的治療が必須となることに留意すべきである。以上に加えてHBO2の治療圧や時間、治療回数 の確立とRCTの実施が望まれる。

参考資料

- 1) Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004; 364: 24-30.
- 2) Peltola H1, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. N Engl J Med 2014; 370: 352-360.
- 3) Hart B. Osteomyelitis (Refractory) with literature review supplement. Undersea Hyperb Med 2012; 39: 753-775.
- 4) 阿多実茂. 細菌におよぼす高気圧および大気圧酸素環境の影響について. 第2回高気圧環境医学研究会講演

- 論文集 1967: 82-83.
- 5) Jain KK. Hyperbaric oxygen therapy in infection. In: Jain KK ed. Textbook of Hyperbaric Medicine. Hogrefe & Hber Publishers, 1990, pp170-191.
 - 6) 湯佐祚子. 活性酸素・フリーラジカルとスカベンジャー. 日本高気圧環境医学会雑誌1997; 31 : 153-166.
 - 7) Mader JT, Guckian JC, Glass DL, et al. Therapy with Hyperbaric for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rabbits. J Infect Dis 1978; 138: 312-318.
 - 8) Knighton DR. Oxgen as antibiotic. Arch Surg 1986; 121 : 191-195.
 - 9) Calhoun JH, Cobos JA, Mader JT. Does hyperbaric oxygen have a place in the treatment of osteomyelitis? Orthop Clin North Am 1991; 2 : 467-471.
 - 10) Turhan V, Sacar S, Uzun G, et al. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy in experimental mediastinitis. J Surg Res 2009; 155 : 111-115.
 - 11) Hunt TK. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972; 13 : 561-567.
 - 12) Pentinen RJ. Hyperbaric oxygen and fracture healing. A biochemical study with rats. Acta Chir Scand 1972; 138 : 39-44.
 - 13) Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery. Plast Reconst Surg 1991; 88 : 898-908.
 - 14) 井上 治, 島袋 博之, 外間 晶子, 他. 骨延長術(仮骨延長法)に対する高圧酸素療法(HBO)の有用性に関する検討. 日本高気圧環境医学会雑誌 1992; 27 : 123-128.
 - 15) 井上 治, 伊佐 真徳, 吉川 朝昭. 高気圧酸素療法の骨形成促進作用に関する骨形態計測学的研究. 日本高気圧環境医学会雑誌2003; 38 : 15-21.
 - 16) Hamblen DL. Hyperbaric oxygenation. Its effect on experimental staphylococcal osteomyelitis in rats. J Bone Joint Surg Am 1968; 50: 1129-1141.
 - 17) Slack WK, Thomas DA, Perrins D. Hyperbaric oxygenation chronic osteomyelitis. Lancet 1965; i: 1093-1094.
 - 18) Perrince DJD, Mausley RH, Colwill RR, et al. OHP in the management of chronic osteomyelitis. In Brown IW, Cox BG, eds. Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine. Washington D.C., National Academy of Sciences, National Research Council, 1966, pp 578-584.
 - 19) Depenbusch FL Thompson RE, Hart GB. Use of hyperbaric oxgen in the treatment of refractory osteomyelitis, a preliminary report. J trauma 1972; 12: 807-812
 - 20) Bingham EL, Hart GB. Hyperbaric oxygen treatment of refractory osteomyelitis. Postrad Med 1977; 61: 70-76.
 - 21) Morrey BF, Dunn JM, Heimbach RD, et al. Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1979; 144: 121-127.
 - 22) Davis JC, Heckman JD, DeLee JC, et al. Chronic non-hematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. J Bone Joint Surg Am 1986; 68: 1210-1217.
 - 23) Esterhai JL Jr, Pisarello J, Brighton CT, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis. J Trauma 1987; 27:763-768.
 - 24) Fischer B, Jain KK, Braun E, et al. Handbook of Hyperbaric Oxygen Therapy, Chapter 10, Role of Hyperbaric Oxygenation in Treatment of Infections 1988, pp92-102.
 - 25) Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systemic review. PM R 2009; 1: 471-489.
 - 26) 川瀧真之, 川瀧真人. 長管骨骨髄炎. In:林 泰史(編). 骨疾患と痛み. 大阪; 医薬ジャーナル社. 2010, pp76-86.
 - 27) Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systemic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. Br J Surg 2005; 92: 24-32.
 - 28) Eltorai I, Hart GB, Strauss MB. Osteomyelitis in the spinal cord injured: a review and a preliminary report on the use of hyperbaric oxygen therapy. Paraplegia 1984; 22: 17-24.
 - 29) Larsson A, Engström M, Uusijärvi J, et al. Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. Neurosurgery 2002; 50: 287-295.
 - 30) 加藤 剛, 柳下和慶, 榎本光裕, 他. 高気圧酸素治療を併用した化膿性脊椎炎に対する当院の治療戦略. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌2014; 49 : 215.
 - 31) Kawashima M, Kawashima M, Tamura H, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy for Pyogenic Spondylitis. Undersea Hyperbaric Medical Society 2015; ASM15_Program and Abstracts (F99) : P145
 - 32) Tofuku K, Koga H, Komiya S. Percutaneous drainage combined with hyperbaric oxygen therapy for pyogenic spondylitis with iliopsoas abscess. Asian Spine J 2014; 8:253-259.

- 33) Jamil MU, Eckardt A, Franko W. Hyperbaric oxygen therapy. Clinical use in treatment of osteomyelitis, osteoradionecrosis and reconstructive surgery of the irradiated mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: 320-323.
- 34) Handschel J, Brüssermann S, Depprich R et al. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy in treatment of patients with osteomyelitis of the mandible. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2007; 11: 285-90.
- 35) Mainous EG. Hyperbaric oxygen in maxillofacial osteomyelitis, osteoradionecrosis, and osteogenesis enhancement, in hyperbaric oxygen therapy. In: Davis JC, Hunt TK eds. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Hyperbaric Medical Society, Bethesda; 1977 pp191-203.
- 36) Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Van der Waal I, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 386-395.
- 37) Aitasalo K1, Niinikoski J, Grénman R. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1998; 20: 411-417.
- 38) 川寫眞之, 川寫眞人, 田村裕昭. 各種疾患での標準治療 感染性疾患 (軟部組織感染症・骨髓炎など) に対する標準的な高気圧酸素治療. *日本高気圧環境・潜水医学雑誌* 2013; 48 : 80-85.
- 39) Cole WG, Dalziel RE, Leidl S. Treatment of acute osteomyelitis in childhood. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64:218-223.
- 40) Hall BB, Fitzgerald RH Jr, Rosenblatt JE. Anaerobic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65:30-35.
- 41) Eckardt JJ, Wirganowicz PZ, Mar T. An aggressive surgical approach to the management of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 298: 229-239.
- 42) Chen F, Lü GH, Kang YJ. The treatment of deep wound infection after posterior thoracic and lumbar instrumentation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005; 15: 43:1325-1327. (in Chinese)
- 43) McHenry MC1, Easley KA, et al. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1342-1350.
- 44) Gupta A, Kowalski TJ, Osmon DR, et al. Long-term outcome of pyogenic vertebral osteomyelitis: a cohort study of 260 patients. *Open Forum Infect Dis* 2014; Dec 5;1 (3) :ofu107.