

## 【 総 説 】

# 重症下肢虚血に対する 高気圧酸素治療の最近の知見

高木 元

日本医科大学多摩永山病院 救急・総合診療センター

## 【要約】

酸素は生物にとって生命維持に必須の物質であるが、エネルギー代謝においても同様に好气的環境は欠くことができない。現在、酸素吸入は簡易にできる時代となったものの、漫然と投与することはかえって体調を悪化させる危険性もある。よって酸素投与の適応選択は重要である。投与方法の一つである高気圧酸素治療は酸素投与の利点と欠点をうまく調整し確立された治療法である。この高気圧酸素治療を利用した、重症下肢虚血などの末期的虚血病態に対する臨床効果の詳細はいまだ明らかになっていない。今回はこれまでの酸素治療のエビデンスをふまえ、高気圧酸素治療の適応となり得る「重症下肢虚血」の視点から考察し、その理論と適応、治療効果と予後への影響について解説する。

## キーワード

酸素吸入、包括的慢性下肢虚血、骨髄炎、費用対効果

## 【Review】

## Application of Hyperbaric Oxygen therapy to the critical limb threatening ischemia

GEN TAKAGI

## Abstract

Oxygen is an inevitable molecule with an animate nature. Aerobic metabolism is necessary for survival in humans. Nowadays, oxygen is easily available and utilized for many conditions; however, aimless application may deteriorate the physical condition. Thus, determining the appropriate indication for oxygen use is essential. Hyperbaric oxygen therapy is a well-established treatment method that successfully balances the advantages and disadvantages of oxygen administration. It remains unknown whether hyperbaric oxygen therapy modifies the condition of critical limb ischemia in the clinical setting. This article reviews the logic, indication, therapeutic effect, and prognostic effect of hyperbaric oxygen therapy to critical limb ischemia.

## keywords

oxygen inhalation, osteomyelitis, cost benefit

## 1. 組織酸素化の目的:

生存維持に必要な酸素による好気性(有酸素)代謝は嫌気性代謝の20倍も効率的にATPを獲得できる一方、活性酸素等により組織酸化という負の作用も生じる。この活性酸素は組織酸化を通じて老化や動脈硬化性疾患の原因となることが知られている。

治療に用いる酸素は、麻酔時など呼吸に使用する空気の酸素濃度調整に使用することに加え、意識障害・心臓疾患や脳卒中などの酸素需要が亢進した(酸素欠乏状態の)患者の治療や救急搬送の際に使用されている。低酸素による組織障害を低減し、後遺障害の危険を回避させることが目的なのは明白であるが、

最近の研究では、救急車搬送時に循環器疾患の急性期患者全例に酸素を投与しても心筋障害や生命予後は改善せず、一律に酸素投与を行うとかえって心筋梗塞の範囲を拡大させる可能性があることがわかってきた<sup>1,2)</sup>。つまり、酸素投与の対象として、急性期疾患であっても酸素需要の程度を正確に判断し、ショックや呼吸不全を代表とする酸素欠乏状態への確に投与することが望ましい。従って救急搬送時に酸素が投与されていても、病院へ到着後はその必要性を担当医が的確に判断すべきである。特に高気圧酸素治療を行う医療機関においては、適応疾患の判断に加え、高濃度の酸素を届けることによる利益が不利益を上回っていることを理解して治療を行う必要性を示唆している。

## 2. 高気圧酸素治療の末梢動脈疾患への有効性

高気圧酸素治療は、原理として赤血球中のヘモグロビンに結合した酸化ヘモグロビンが到達できない血管閉塞部位や骨内部などへ、溶存酸素の拡散による治療効果を期待して行われる。我々は、他に治療法のない重症の下肢虚血患者において血管再生治療を用いて創傷治癒に必要な血管径を推測した。<sup>99m</sup>Tc-tetrofosminという心筋血流評価用の核医学検査を用い、血管再生治療後の血流改善が創傷治癒に貢献することを確認し<sup>3)</sup>、X線結晶構造解析で計測するとこの血流改善効果は、マイクロスフェアのサイズが1.25nmの血管径を反映しており<sup>4)</sup>、予後改善の指標となることを確認した<sup>5)</sup>。したがって創傷治癒の早期には、少なくとも1.25nmの血管径による血流を確保することが臨床上有益と考える。一方赤血球の大きさは7~8 $\mu$ m程度なので、特に創傷治癒における血管新生初期の血流回復には、赤血球は患部の末端まで到達できず治療への関与は限定的であることが推測できる。このような重症な下肢虚血病態への治療選択肢として、溶存酸素を増やす高気圧酸素治療は理論的にも治療効果を期待できる手段と考える。更に昨今の研究では、高濃度酸素を高気圧環境下で吸入すると同時に発生するフリーラジカル(活性酸素)が細菌細胞骨格を破壊し死滅させる効果があることが示されている<sup>6)</sup>。更に白血球が酸素依存性ペルオキシダーゼ機能や組織内浮腫を改善し、創傷治癒促進に必要な血

管増生を促進させる幹細胞動員効果を刺激する<sup>7)</sup>。末梢動脈疾患患者は小さなひび割れなどから感染を引き起こすことが知られており、高気圧酸素治療を繰り返し行うことにより感染を伴う創傷治療への有効性が期待できる。

## 3. 重症下肢虚血/包括的慢性下肢虚血とは

下肢の虚血状態は末梢動脈疾患(PAD: peripheral artery disease)と言われ、閉塞性動脈硬化症(ASO: arteriosclerosis obliterans)がその大部分を占めるが、それ以外にもバージャー病(TAO: 閉塞性血栓血管炎)や膠原病に加え、膝窩動脈捕捉症候群やペーカー嚢胞などが原因となる。PADは年齢と共にその発症率が増加するが<sup>8)</sup>、動脈硬化発症のリスクには年齢や心血管病の既往に加え、生活習慣病である糖尿病や喫煙などの因子が挙げられる<sup>9)</sup>。国内では100万人以上の患者数が推定されており近年増加を示している。また下肢は心臓から最も遠い臓器であり、血流障害を来すと切断されるのみならず生命予後までも悪化させる動脈硬化症の終末像として知られている。一般的な動脈硬化は下肢の中枢側(腸骨領域~大腿部)に狭窄を来すことが多く、足関節上腕血圧比(ABI)検査でスクリーニングが行われるが、高齢者や糖尿病患者においてはより末梢側の動脈閉塞を来す傾向があり必ずしも検査に反応せず、創傷(潰瘍など)の治療に難渋を極める<sup>10)</sup>。

PADの虚血症状の分類は、Fontaine分類が広く知られている。I度:無症状(冷感・しびれを含む)、II度:間歇性跛行、III度:安静時疼痛、IV度:潰瘍・壊死の4段階に分類されている。簡単で使用しやすい基準ではあるが、症状の重症度と下肢切断のリスクは血流以外の因子も関与するため必ずしも一致せず、新しい予後分類として2014年にアメリカ血管外科学会により、創傷(W:wound)、虚血(I:ischemia)、感染(fI:foot infection)を包括的に評価するWIFI分類が提唱された<sup>11)</sup>。各項目をスコア化し組み合わせることにより1年後の大切断の可能性や血行再建術の必要性のリスクを分類でき、実際の臨床経過とよく相関することが実証されている。国内では糖尿病性足潰瘍の多角的評価として神戸分類(神経障害、血行障害、

感染で評価)が提唱されている<sup>12)</sup>。WIFI分類を踏まえ、2017年に欧州心臓病学会(ESC)ガイドラインが改訂され、今まで重症下肢虚血という名称でPADの重症病態が表現されていたものを、複合的な評価基準を反映した包括的高度慢性下肢虚血(critical limb threatening ischemia: CLTI)と名称変更した<sup>13)</sup>。「包括」が意味するように、重症な病態では血流障害のみならず感染や神経障害などが複雑に関与していることが多いため、血行再建術のみを行うのではなく、全身の統合的管理を目標に、科を超えた専門家による治療の基盤づくりが重要であることを示している。この根拠として、下肢予後のみならず生命予後も非常に悪いCLTIは基礎疾患や合併症など数多くの病態の終末像として発症するため、単一の加療のみでは容易に治療限界を迎えてしまうことから、早期からの多因子介入、すなわちフットケアや全身管理を行う重要性の認識が大切である。

#### 4. 虚血肢に対しての高気圧酸素治療エビデンス

高気圧酸素治療のCLTIへの効果に関するシステムティックレビューや<sup>14)</sup>、コクランレビューに加え、最近の無作為化対照試験(Randomized Control Trial: RCT)を中心にまとめた(表1)<sup>15)</sup>。虚血肢に対する高気圧酸素治療の効果は、切断回避<sup>16)</sup>、1年後の創治癒改善という長期予後改善効果<sup>17)</sup>と経皮酸素分圧値の上昇<sup>16, 18)</sup>など良好な結果が示されている一方、最近の2論文では有意差なしとされており、議論を呼んでいる<sup>19, 20)</sup>。詳細を見ると、最近の2論文では20%以上の脱落率を示しており、この結果有意差が得られなかった可能性がある。一方、血行障害を伴わない糖尿病性潰瘍に関しては創面積と深さの改善効果

が示されている<sup>21)</sup>。最新のシステムティックレビューでは、糖尿病性潰瘍への高気圧酸素治療は、創傷治癒と大切断の回避に有用性が認められた<sup>22)</sup>。これらを踏まえ、Society for Vascular Surgery, European Society for Vascular SurgeryとWorld Federation of Vascular Societiesの合同ガイドラインでは、現在のところ血行再建を行っていないCLTIへは、下肢切断の回避目的で高気圧酸素治療を単独で施行してはならないとしている<sup>7)</sup>。あくまで何らかの血行再建術を前提とした併用療法が良好な成績につながると考える。

#### 5. 重症下肢虚血患者の診療のポイント

CLTI患者の初診日に行うべきことをWIFI分類に沿って解説する(図1)。創傷(W:wound)は潰瘍病を確認し、指尖部から生じていれば虚血が原因と考えやすいが、踵の場合は靴擦れなど加重行動が原因であるため、徹底した除圧を行う。また皮下膿瘍などポケットの有無をゾンデなどで確認することを怠らない。虚血(I:ischemia)は外来でABI<0.9を確認できなければ経皮酸素分圧か皮膚還流圧検査を行い、血行再建の必要性を判断するために造影CT, MRアンギオ, 血管造影検査の中から選択し予約する。感染(fi:foot infection)は骨髄炎とガス壊疽の除外がまず必要で、単純X線かCTを必ず行い、いずれの場合も基本的に外科的処置を依頼する。所見を認めた場合、感染創は不良肉芽や壊死組織のデブリードマンが基本であり、外来で行うか手術室での処置を依頼する。表面的な感染の場合はエビデンスが豊富なヨード含有軟膏を塗布する。全身の炎症反応が見られた場合は抗生物質の点滴投与の追加を検討する。以上の初診状況をもとに、デブリードマン, 血行再建術, 腐骨除

表1 虚血肢に対する高気圧酸素治療の効果

著者	年	治療圧力 (ATA)	治療時間 (分/回)	治療回数 (回)	結果	観察期間, 脱落率
Santemaら <sup>20)</sup>	2018	2.4 - 2.5	90	40	創治癒、切断回避に有意差なし	1年, 35%
Fedorkoら <sup>19)</sup>	2016	2.4	90	30	創治癒、切断回避に有意差なし	12週, 24%
Kaurら <sup>18)</sup>	2012	2.5	90	30	TcPO <sub>2</sub> 上昇	30日, 0%
Abidiaら <sup>17)</sup>	2003	2.4	90	20	1年後の創治癒効果	6週, 11%
Fagliaら <sup>16)</sup>	1996	2.5, 2.2 - 2.4 in 'second phase'	90	38	切断回避効果、TcPO <sub>2</sub> 上昇	50日, 3%

ATA, 絶対気圧. TcPO<sub>2</sub>, 経皮酸素分圧.

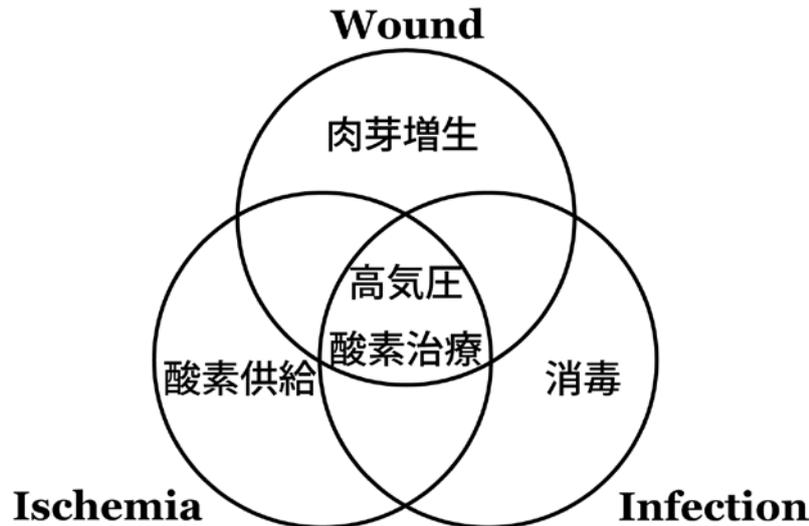


図1：高気圧酸素治療のCLTIへの効果  
CLTI加療の三要素。Wound：創傷，Ischemia：虚血，infection：感染

去術など外科処置の適応が決まれば入院を指示，緊急度はWIFI分類各要素の重症度を参考に決める。一方高気圧酸素治療は創傷（W：wound）の肉芽増生，虚血（I：ischemia）部位への酸素供給，感染（fi：foot infection）創への消毒効果いずれも併せ持つ治療であり，初期からの治療併用を怠らない。高気圧酸素治療の治療プロトコールは，無作為化対照試験で示されているように，2.4-2.5気圧を目標とし，1回90分の治療時間で20-40回継続することが治療効果発現に寄与していると考えられる。高気圧酸素治療は高気圧酸素治療室の中で酸素吸入を行うシンプルな治療法であり，血行再建術に比較し下肢虚血を瞬時かつ劇的に改善させる効果は残念ながら証明されていないが，一方慢性創傷を持つ患者へ根気強く継続治療すると，虚血性潰瘍の進展を抑制し創治癒期間を短縮する効果が期待できる。さらに創縁のDemarcationが明瞭となる。このように補助的ながら虚血性創傷の創部コンディショニングへの有用性が期待できる。加えて高気圧酸素治療はCLTIの問題点として常に議論される救肢にかかる医療資源に関しても有用である。これは侵襲がなく安全に行え，さらに装置を除いて個々にかかる医療資材が少なく低コストで治療できることが利点であり，医療廃棄物も出さず環境に影響を及ぼさない。ひとたび下肢大切断に至ってしまうと義足や

移動手段にかかる介護やリハビリの費用がかかるうえ，その後の予後が2年で50%亡くなってしまう統計を考慮すると<sup>23, 24)</sup>，生活の手段を維持する社会的・経済的効果は絶大と想定できる。来る高齢化の著しいこれからの日本の医療に好影響し，医療費の高騰による国家財政への圧迫を避け，これからの望ましい医療モデルとして注目できる治療技術の一つと考える。このように他の治療と組み合わせることにより相乗効果が望めることがガイドラインでも推奨されている<sup>7)</sup>。

## 6. チーム医療の重要性

下肢創傷の治療では下肢のみに目が行きがちであるが，その背景にある全身病態をとらえることも大切である。一般的に合併症を多数持つ患者の診療を行う際，各診療科へのコンサルテーションが行われるが，CLTI患者は自身での移動が困難であることがほとんどであり，患者の苦痛や時間的ロスを極力少なく目標を達成するためには各医療機関において多職種医療チームで回診し，栄養や感染などに対し包括的かつ手厚い加療を行うことが望ましく，手厚い患者サービスになり得る。こういった下肢救済を目標として包括した管理を行う国家資格は欧米では足病医制度（podiatrist）があるが日本には存在しない。このため日本ではフットケア・足病医学会が主体となり，全国

規模でフットケア外来やフットケアチームの重要性とその方法に関して指導的役割を担っている。こういったチーム医療を各医療機関で構築し、下肢切断率を減少させることが望まれる。

### 文献

- 1) Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 377:1240-1249, 2017.
- 2) Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 131:2143-50, 2015.
- 3) Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, et al. Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy. *Cell Transplant.* 13:429-37, 2004.
- 4) Takagi G, Miyamoto M, Fukushima Y, et al. Imaging Angiogenesis Using <sup>99m</sup>Tc-Macroaggregated Albumin Scintigraphy in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Nucl Med.* 57:192-7, 2016.
- 5) Hashimoto H, Fukushima Y, Kumita SI, et al. Prognostic value of lower limb perfusion single-photon emission computed tomography-computed tomography in patients with lower limb atherosclerotic peripheral artery disease. *Jpn J Radiol.* 35:68-77, 2017.
- 6) Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine.* (ed by: Hogrefe & Huber Publishers, Seattle; 1999.
- 7) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 69:3S-125S e40, 2019.
- 8) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 382:1329-40, 2013.
- 9) Criqui MH and Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 116:1509-26, 2015.
- 10) Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 31:59-63, 2006.
- 11) Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 59:220-34 e1-2, 2014.
- 12) Terashi H, Kitano I and Tsuji Y. Total management of diabetic foot ulcerations--Kobe classification as a new classification of diabetic foot wounds. *Keio J Med.* 60:17-21, 2011.
- 13) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 55:305-368, 2018.
- 14) Farber A and Eberhardt RT. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 151:1070-1077, 2016.
- 15) Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004123, 2015.
- 16) 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.* 19:1338-43, 1996.
- 17) 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.* 25:513-8, 2003.
- 18) Kaur S, Pawar M, Banerjee N and Garg R. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 28:70-5, 2012.
- 19) Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 39:392-9, 2016.
- 20) Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower- Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO2CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 41:112-119, 2018.

- 21) Perren S, Gatt A, Papanas N and Formosa C. Hyperbaric Oxygen Therapy in Ischaemic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Open Cardiovasc Med J.* 12:80-85, 2018.
- 22) Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P and Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Scientific reports.* 11:2189, 2021.
- 23) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg.* 139:395-9; discussion 399, 2004.
- 24) Cruz CP, Eidt JF, Capps C, Kirtley L and Moursi MM. Major lower extremity amputations at a Veterans Affairs hospital. *Am J Surg.* 186:449-54, 2003.