

elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol*, **76**, 1485-1489, 2008.

文献抄録

Adjuvant hyperbaric oxygen and ozone therapy in the treatment of chronic leg and foot ulcers (pilot clinical study)

糖尿病性下肢創傷および足の褥瘡に対する補助的高圧酸素療法とオゾン療法

Ahmed M. Fathi, M. Nabil Mawsouf
Proceedings of 19th Ozone World Congress of the IOA
Tokyo, Aug 31-Sept 3, 2009

摂南大学薬学部 坂崎文俊、摂南大学理工学部 中室克彦

要旨 この予備的研究では、標準的な創傷治療で改善が認められず切断の必要に迫られている慢性潰瘍に対して補助的な高圧酸素療法とオゾン療法を行った臨床効果を報告する。高圧酸素療法とオゾン療法により、これらの潰瘍の回復が促進され、切断を回避することができた。補助的高圧酸素療法とオゾン療法は相加的な治療効果を示した。

キーワード: 高圧酸素療法、オゾン療法、脚潰瘍、足潰瘍

1. 背景

下肢潰瘍は、人口の1%が一生涯のうちに罹患し、常時1000人に1.5人が罹患しており問題となっている。下肢潰瘍は男性よりも女性に多く、年齢とともに増加する。これは多くの場合、静脈に関する疾患である。末梢血管障害が併発している場合や、末梢血管障害が潰瘍の主要な要因である場合もある。糖尿病やリウマチ疾患が関与している場合もある。潰瘍は慢性疾患であり、治癒するまでに数ヶ月あるいは数年を要するうえに、治癒後の再発率が高い。その治療法には国際レベルでも地域レベルにおいても多様な方法が存在する。

高圧酸素療法は、酸素を血液に溶解させて体組織に送達させるために有効な方法である。潜水病の治療に用いられる専用の治療器を行い、患者に100%酸素ガスを大気圧よりも高い圧力で吸引させる²⁾⁻⁴⁾。

オゾンは強い酸化剤であるが⁵⁾、オゾンによって酸化的状態になると、内因性の抗酸化系を刺激あるいは保護し、キサンチン/キサンチンオキシダーゼ系による活性酸素生成を阻害することが、四塩化炭素による肝障害の誘発や肝臓および腎臓虚血再環流障害に関する研究で示されている⁶⁾⁻⁹⁾。オゾンは殺菌力、酸素代謝に及ぼす影響およびその他の効果により、糖尿病性壊疽の治療において好成績を収めてきた。そこで本研究では、高圧酸素療法とオゾン療法を慢性潰瘍に適用し、その治療効果に関する臨床評価を行った結果を報告する。

2. 方法

1) 患者: この予備的研究は臨床的に下肢あるいは足の潰瘍と診断された15例について、2007年から2008年にかけて行われた。患者を症状の重篤度によって3群に分け、5人に高圧酸素療法、5人にオゾン療法を行い、5人に高圧酸素療法とオゾン療法の併用療法を行った。

2) 診断/評価: 既往症、身体検査、潰瘍試験、臨床調査、足首上腕圧力値(ABPI)、他の原因を除外する調査、創傷の測定、難治性潰瘍の確認を行った。

3) 創傷の管理: 創傷治療の一般的な規則に従い、正確な診断と創傷の段階の評価、血管の状態(ABPI)の評価、血糖の制御に関する評価、根本原因の治療、栄養失調の是正、感染症の治療、壊死組織と下層にある骨髓炎部分の創面切除、創面切除によって生じた空隙の閉鎖、創部処置を行い、最後に補助療法としてオゾン療法¹¹⁾を行った。

4) 高圧酸素療法(高圧酸素療法): Jain KK の方法¹²⁾に従い、アメリカ ETC 社製 Multiplace Baramed 6/2/6

高圧酸素室を用いて行った。ヘルメットまたはマスク内に2~2.5気圧(水深10~15mと同程度)の酸素を注入した。処置は初め毎日(週6回)行った。それぞれの処置は90~120分間で、20回ごとに休息をとった。最初の臨床評価は、5回目の処置の後に行った。

5) オゾン療法: Renate Viebahn-Hänsler の方法¹³⁾に従って行った。オゾン発生器 Ozonosan Alpha 1 で生成したオゾン/酸素混合ガスを毎日適用し、全身的な処置には最大 35µgO₃/mL のオゾン/酸素混合ガスを直腸注入し、局所的な処置には創部をビニール袋で覆い、60µgO₃/mL のオゾン/酸素混合ガスで満たした。オゾンガスは 20µgO₃/mL まで減少させた。最初の臨床評価は、5回目の処置の後に行った。症状に改善が認められるにつれて、処置の頻度を徐々に減らした。

6) 併用療法: 併用療法は、上述のような全身高圧酸素療法と局所オゾン療法を行った。

7) 局所治療: 標準的な処置、オゾン化オリーブ油の外用およびドレッシング剤の貼付を行った。

3. 結果

患者のうち 10 名(66.7%)が 2 型糖尿病であり、8名(53.3%)がインシュリン依存型糖尿病(IDDM)、2名がインシュリン非依存型糖尿病(NIDDM)、であった。平均年齢は、53.3±9.86 歳(37~68 歳)であった。性別は、男性 10 人(66.7%)と、女性 5 人(33.3%)であり、2:1 の比率であった。さらに、10 人の患者(66.7%)は、下肢切断の適用が必要な患者であった。患者の主な臨床データを表 1 に示す。

表 1 試験を行った患者の臨床データ

処置	年齢	性別	糖尿	診断	下肢切断
高压酸素療法					
Case 1	66	男性	IDDM	右 動脈下肢潰瘍	Yes
Case 2	52	女性	IDDM	左 神經障害下肢潰瘍	Yes
Case 3	38	男性	なし	左 再発性静脈潰瘍	No
Case 4	50	女性	IDDM	右 神經障害下肢潰瘍	Yes
Case 5	46	男性	なし	左 静脈潰瘍	No
O ₃ 療法					
Case 1	65	男性	IDDM	右 神經障害下肢潰瘍-糖尿病性壞疽	Yes
Case 2	55	男性	IDDM	右 神經障害下肢潰瘍	Yes
Case 3	37	男性	なし	左 再発性静脈潰瘍	No
Case 4	54	男性	なし	両側性静脈-外傷性潰瘍	No
Case 5	60	女性	NIDDM	右 神經障害下肢潰瘍	No
高压酸素療法-O ₃ 療法					
Case 1	62	男性	IDDM	神經障害下肢潰瘍-糖尿病性壞疽	Yes
Case 2	41	男性	なし	両側性静脈-外傷性潰瘍	Yes
Case 3	55	女性	IDDM	左踵部動脈潰瘍	Yes
Case 4	68	男性	NIDDM	左 跟部動脈潰瘍	Yes
Case 5	51	女性	IDDM	神經障害下肢潰瘍-糖尿病性壞疽	Yes

検討を行った 15 人のうち 11 人(73.3%)に治癒が認められた。療法別には、併用療法で 5 例中 4 例(80%)、オゾン療法 5 例中 4 例(80%)、高圧酸素療法 5 例中 3 例(60%) であった。症例の重症度を考慮すると、併用療法が最も効果的で、虚血、感染、浮腫を生じている症例に適していると考えられた。オゾン療法は非常に効果的で、問題が少なく患者の協力が得られやすかった。下肢切断の可能性のあった 10 人のうち 7 人(70%)において切断を免れるという著しい成果が得られた。

1) 高圧酸素療法の臨床例

喫煙者で糖尿病でない 38 歳男性。1 ヶ月前に外傷を受け、感染を生じ、徐々に創部が拡大するという再発性左下肢潰瘍を訴えた。10 年から 3 年間、同じ部位において類似の潰瘍を生じていた。(図 1)

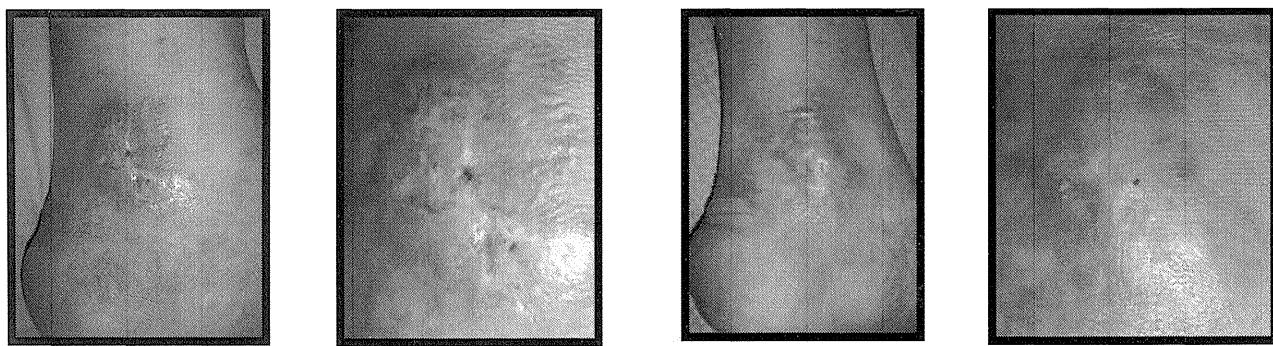


図 1 左足の再発性静脈潰瘍に対する高圧酸素療法の適用例 左二つ: 治療前 右二つ: 治療後

2) オゾン療法の臨床例

IDDM の 65 歳男性、右足糖尿病性下肢壞疽であり、ワグナーの分類による第 4 段階と診断された。主な問題は、糖尿病性壞疽、感染症と神經障害を有し、右ひざ切断を推奨されていた。心臓疾患のため、高圧酸素療法の適用外であった。毎日 5 日間、オゾンガス浴 ($80\sim60 \mu\text{g O}_3/\text{mL}$) と直腸注入 $15\sim35 \mu\text{g O}_3/\text{mL}$ $250\sim300\text{mL}$ を行い外科的創面切除を行った。その後もオゾン療法を続け、週 3 回を 7 週間、週 2 回を 4 週間、週 1 回を 12 週間行った。その後オゾン化オリーブ油だけを使用した。直腸注入の最大濃度は $35 \mu\text{g/mL}$ 、容量は 300 mL であった。外用オゾン濃度は $80 \mu\text{g O}_3/\text{mL}$ から $20 \mu\text{g O}_3/\text{mL}$ まで徐々に低下させた。(図 2, 3)

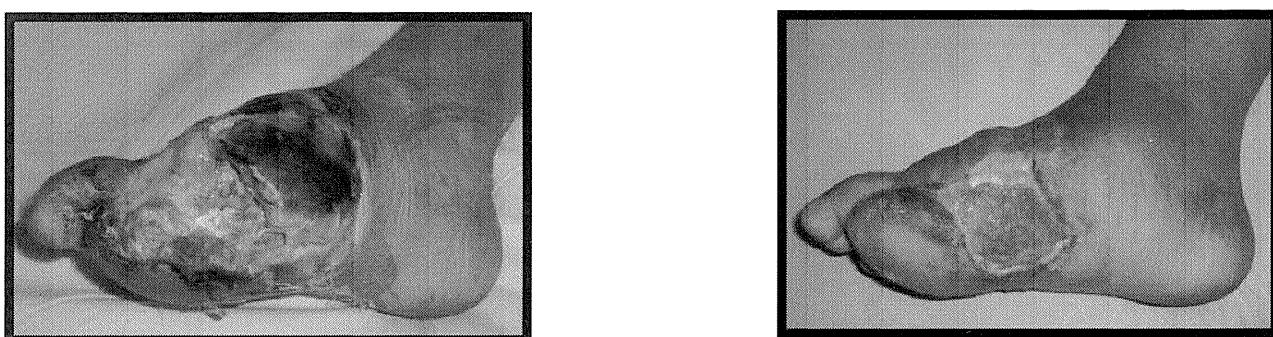


図 2 右足神経障害足潰瘍-糖尿病性壞疽に対するオゾン療法の適用例 左: 治療前 右: 治療後

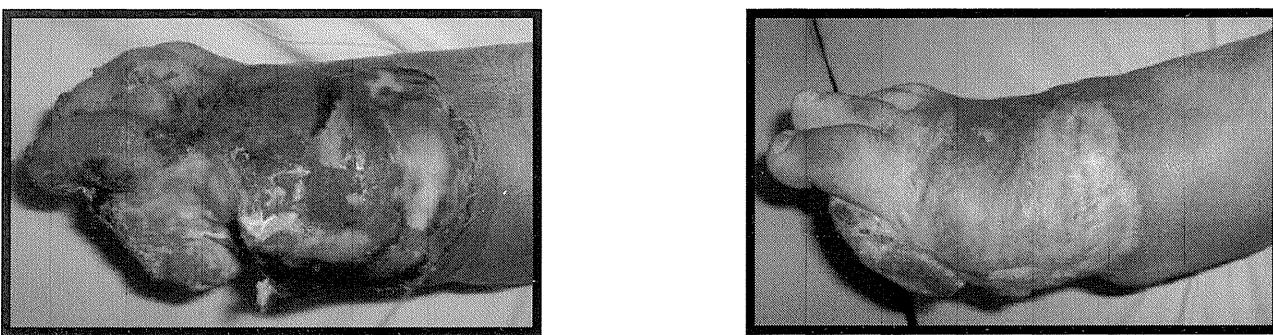


図 3 図 2 と同じ症例の別の写真 左: 治療前 右: 治療後

3) 高圧酸素療法とオゾン療法を併用した症例

制御不良の IDDM と左踵の潰瘍を有する 55 歳女性。左下肢と左足に疼痛があった。既に創面切除を何度も行っており、血管再生手術の適用外で、ひざ下での切断が計画されていた。後脛骨動脈の完全な閉塞と前脛骨動脈の部分的な閉塞および伏在動脈の表在化が認められた。左下肢虚血の程度を示す ABPI 値は 0.65 であり、ひどい糖尿病性下肢感染、踵部動脈性潰瘍があった。予定では外科的措置により糖尿病、虚血と感染症の抑制を目指し、創面切除に続いて形成手術を行い、適切な履物を選ぶことになっていた。高圧酸素療法を週 6 日、1 日 20 回ずつ行って虚血と感染症を制御した。さらに $60 \mu\text{g O}_3/\text{mL}$ のオゾンガス浴療法を週 3

回、創部がきれいになるまで行い、さらに 40~20 µg O₃/mL のオゾンガス浴療法を週 3 回行って治癒を促進した。合計で高圧酸素療法は 23 回、オゾンガス浴療法は 37 回行い、4 ヶ月を要した。(図 4)

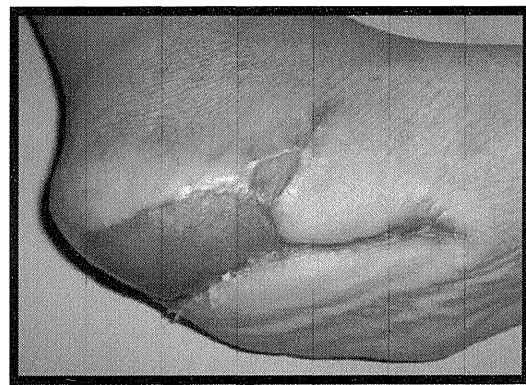
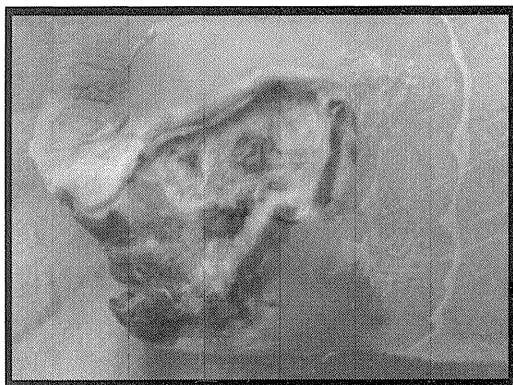


図 4 左踵における動脈潰瘍に対する高圧酸素療法とオゾン療法の併用例 左:治療前 右:治療後

4) 併用療法を行った別の症例

NIDDM を有する 68 歳の喫煙者男性。左下肢と足に重度の疼痛を生じていた。間欠性跛行があり、血管再生に不適であった。左踵に褥瘡があり、潜在動脈の表在と閉塞があった。(図 5)

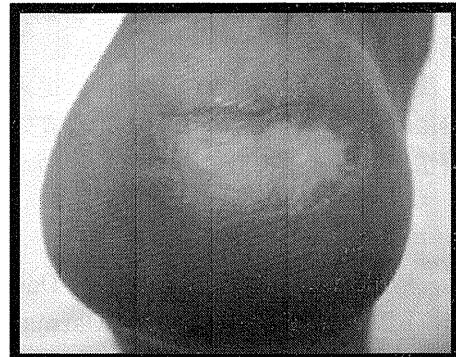
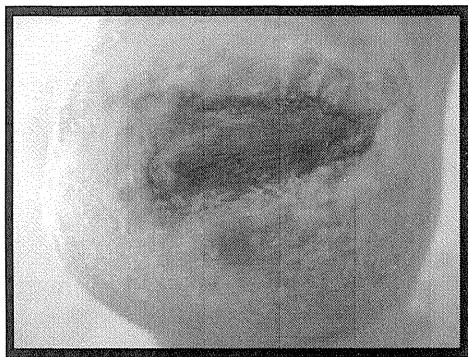


図 5 左踵における動脈潰瘍に対する高圧酸素療法とオゾン療法の併用例 左:治療前 右:治療後

4. 考察

高圧酸素療法は組織低酸素症を防止することによって創傷治癒を促進することから、虚血性で感染を伴った難治性の創傷に対する補助療法として有益である¹²⁾。その作用機構は創部に充分な酸素を送り込み低酸素症を是正することが組織の再生を促進すると一般に考えられている¹⁴⁾。低酸素理論に基づいて潰瘍に高圧酸素療法を適用する理論的根拠がある一方で、静脈性潰瘍に高圧酸素療法の使用を推奨しない研究者もあり意見が分かれている。高圧酸素療法の役割は非常に限定的であり、高圧酸素療法を行わずとも創傷が治癒したと報告され¹⁵⁾、高価で効果が少なく問題を起こしやすい処置を創部に適用することは難しいと報告された¹⁶⁾。一方で静脈性潰瘍に高圧酸素療法を適用し好ましい結果を得たことも報告された^{17), 18)}。ある報告では、ランダム化した二重盲検法を行い、標準的な治療法で効果の認められない静脈性潰瘍に有意な改善が認められた¹⁹⁾。また別の報告では、高圧酸素療法が虚血および糖尿病性の難治性下肢潰瘍を治癒し、再建手術が可能でない場合に従来の治療法に組み合わせる補助的手段として有用である可能性を示した²⁰⁾。一方、生命の危機あるいは下肢切断の可能性があり費用的に効果的な極端な状況のみに有用な補助療法として用いることを支持している²¹⁾。また Jain らは 2004 年に高圧酸素療法が創傷治癒の補助療法として重要であるがその役割は再考するべきだと述べた¹²⁾。

- 11 Fathi AM, Mawsouf MN: Adjuvant HBO and ozone in diabetic foot and badly healing wounds. In proceedings European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress, Baden Baden, Germany, November. 2008
- 12 Jain KK (ed). HBOT therapy in wound healing, plastic surgery, and dermatology. In: Textbook of Hyperbaric Medicine. Hogrefe & Huber Germany. 2004: 147-166
- 13 Renate Viebahn-Hansler (ed.): The use of ozone in medicine. 5th English edition, Karl F. Haug Publishers, Heidelberg, Germany, 2007: 44, 60.
- 14 Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *The American Journal of Surgery* 2003;186: 259-263
- 15 Mathieu D, Linke JC, Wattel F. Non-Healing wounds. In: Mathieu D (ed): Handbook on Hyperbaric Medicine. Springer, The Netherlands. 2006: 400-427
- 16 Ciaravino ME, Friedell ML, Kammerlocher TC. Is Hyperbaric Oxygen a Useful Adjunct in the Management of Problem Lower Extremity Wounds? *Annals of Vascular Surgery* 1996; 10: 558-562
- 17 Perrins JD., Barr PO. Hyperbaric oxygenation and wound healing. In Scmutz J. (ed). Proceedings of the 1st Swiss symposium on HBO. Foundation for Hyperbaric Medicine, Basel. 1986: 119-132
- 18 Ficher BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. *J Dermatol Surg*. 1975 ; 1: 55-58
- 19 Hammerlund C., Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg*. 1994; 93:9-833
- 20 A. Abidia, G. Laden, G. Kuhan, et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Ischaemic Diabetic Lower Extremity Ulcers: a Double-blind Randomised-controlled Trail. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513-518
- 21 Roth RN and Weiss LD. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clinics in Dermatology* 1994; 12: 141-156