

## ●原 著

## 高気圧酸素治療と抗生剤の併用による慢性化膿性骨髄炎の治療

山見信夫\*<sup>1)</sup> 眞野喜洋\*<sup>1)</sup> 津田紫緒\*<sup>1)</sup> 芝山正治\*<sup>2)</sup>  
 高橋正好\*<sup>3)</sup> 四宮謙一\*<sup>4)</sup> 立石智彦\*<sup>4)</sup> 関 康弘\*<sup>4)</sup>  
 久留水彩\*<sup>4)</sup> 土屋正光\*<sup>5)</sup> 川 崑真人\*<sup>6)</sup>

骨髄炎の治療では、通常、抗生剤投与による内科的な治療が困難な場合に、病巣部搔爬や局所持続灌流療法などの外科的処置を選択する。我々は手術後に再燃した骨髄炎に対して、高気圧酸素治療と抗生剤の併用を行った。40回の高気圧酸素治療と抗生剤の連日投与によって、自覚症状、血液学的炎症反応、磁気共鳴画像診断(MRI)においても改善を示した。外科的治療後の再燃例に対してもHBOと抗生剤の併用療法は有用であると考ええる。

キーワード：骨髄炎，高気圧酸素治療

### Treatment of chronic pyogenic osteomyelitis by hyperbaric oxygen and antibiotics

Nobuo Yamami\*<sup>1)</sup>, Yoshihiro Mano\*<sup>1)</sup>, Shio Tsuda\*<sup>1)</sup>, Masaharu Shibayama\*<sup>2)</sup>, Masayoshi Takahashi\*<sup>3)</sup>, Kenichi Shinomiya\*<sup>4)</sup>, Tomohiko Tateishi\*<sup>4)</sup>, Yasuhiro Seki\*<sup>4)</sup>, Midori Kudome\*<sup>4)</sup>, Masamitsu Tsuchiya\*<sup>5)</sup>, Mahito Kawashima\*<sup>6)</sup>

\*<sup>1)</sup> Department of Allied Health Sciences, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

\*<sup>2)</sup> Komazawa Women's University

\*<sup>3)</sup> Departments of Safety Engineering, National Institute for Resources and Environment

\*<sup>4)</sup> Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

\*<sup>5)</sup> Department of Orthopedics, Doai Memorial Hospital

\*<sup>6)</sup> Kawashima Orthopedics Hospital

Surgical management such as curattage or irrigation is indicated for osteomyelitis when it fails to respond to the standard medical regimen of antibiotics. For the recurred case of refractory osteomyelitis after surgical intervention, hyperbaric oxygen (HBO) was used as adjunctive treatment in conjunction with antibiotics. After a total of 40 times of HBO, it showed marked improvement that could be indicated by subjective symp-

toms, clinical examination, and magnetic resonance imaging. It is suggested that HBO combined with antibiotics is effective for refractory osteomyelitis after surgical management.

### Keywords :

Osteomyelitis

Hyperbaric oxygen

### 緒 言

化膿性骨髄炎の治療では、抗生剤の投与、手術による病巣部搔爬、局所持続灌流療法、骨移植、高気圧酸素治療(Hyperbaric Oxygen: HBO)などが行われている<sup>1)</sup>。HBOの骨髄炎治療については、1965年のSlackら<sup>2)</sup>の報告以来、今日まで数多くの研究が行われている。最近では、病巣部搔爬と局所持続灌流療法の併用によっても治癒率は向上してきている<sup>3)</sup>。これらの治療法は、通常、抗生剤投与による内科的な治療が困難な場合に適応となる。川崑ら<sup>3)</sup>は、難治性の骨髄炎に対して、手術の前後に各20回のHBOを行い治癒率を上げている。今回、我々は手術による病巣部搔爬後、一旦、炎症反応が消失したにもかかわらず、10ヵ月後に再燃した難治性慢性化膿性骨髄炎に対

\*<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学医学部保健衛生学科

\*<sup>2)</sup> 駒沢女子大学

\*<sup>3)</sup> 資源環境技術総合研究所安全工学部

\*<sup>4)</sup> 東京医科歯科大学医学部整形外科

\*<sup>5)</sup> 同愛記念病院整形外科

\*<sup>6)</sup> 川崑整形外科病院

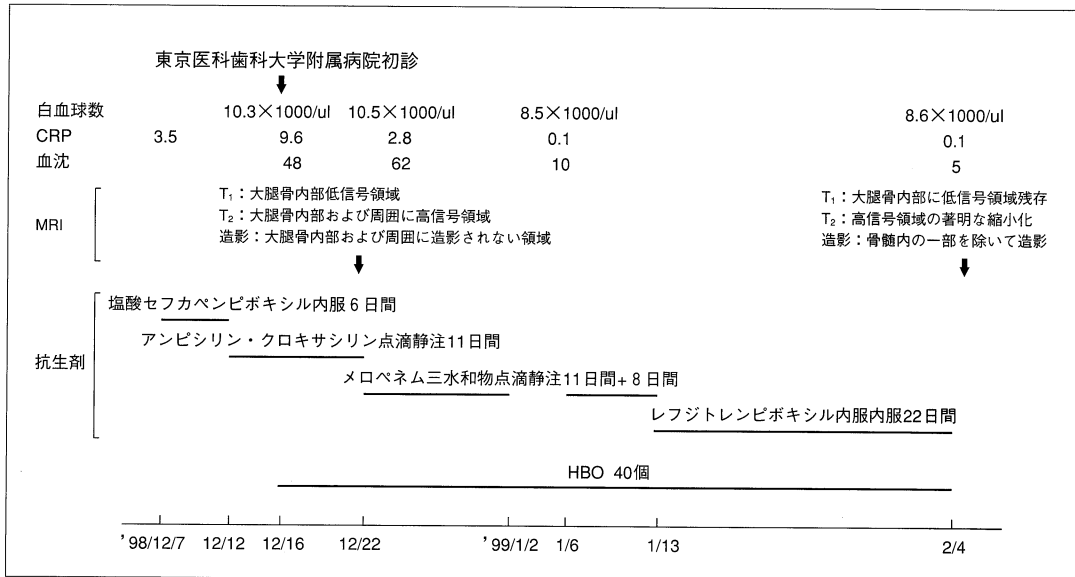


図1 検査所見および治療

して、HBOと抗生剤の併用療法が奏功したので報告する。

## 症 例

1942年12月20日生まれ（東京医科歯科大学医学部附属病院初診時56歳）の男性。

図1に治療および検査所見を示した。

### 1. 既往歴および現病歴

35年前、柔道で打撲後、右大腿部血行性骨髄炎を罹患し8カ月入院。16～17年前に、再発するも抗生剤の点滴静注で軽快。1997年12月上旬より右大腿部に疼痛が出現したため、12月19日、同愛記念病院整形外科を受診。骨シンチグラフィーにてup takeあり、血液検査学的に、炎症所見あり、外来にて抗生剤の点滴静注を受けていた。12月28日同病院に入院。塩酸セフォチアム（パンスポリン）4g/日を1998年1月2日まで6日間投与、1月3日からスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム（1：1）（スルペラゾン）2g/日とホスホマイシン（ホスミンS）2g/日を6日間投与、1月9日からはアンピシリン・クロキサシリン（ピクシンS）4g/日を投与し、1月29日、病巣部を搔爬し局所持続灌流療法を施行した。細菌培養検査を行うも陰性であった。その後も培養検査にて細菌は検出されないため、2月13日、

留置チューブを抜去した。しかし、3月4日、右大腿骨骨幹部骨折を受傷。3月9日、創外固定施行。8月7日、創外固定を抜去。12月上旬より再度右大腿部痛出現し、血液学的にも炎症所見（CRP 3.52mg/dlあり。12月7日より塩酸セフカペンピボキシル（フロモックス）300mg/日を内服開始し、12月12日からアンピシリン・クロキサシリン2g/日を点滴静注した。

### 2. 東京医科歯科大学附属病院初診時からの経過

#### a. HBOのスケジュール

1998年12月16日から1999年2月4日までの51日間にHBOを合計40回施行した。最初の3日間は1日2回行った。HBOのスケジュールは、最初の8回は1.8 ATAで60分間の酸素吸入（図2）、それ以降は1.0 ATAで60分間の酸素吸入（図3）とした。HBOのthe Unit of Pulmonary Oxygen Toxicity Dose (UPTD)は、1.8 ATAの加圧を1日2回行った日が最も多く、1.0 ATAの加圧を1日1回行った日が最も少なかった。UPTDは、それぞれ282.9単位と63.9単位であった。治療開始から10日間は連日HBOを行ったが、そのUPTDの合計は1259.3単位であった。今回の一連の治療における、UPTDの合計は3176.3単位であった。

#### b. 抗生剤の投与

抗生剤は、前医より投与されていたアンピシリ

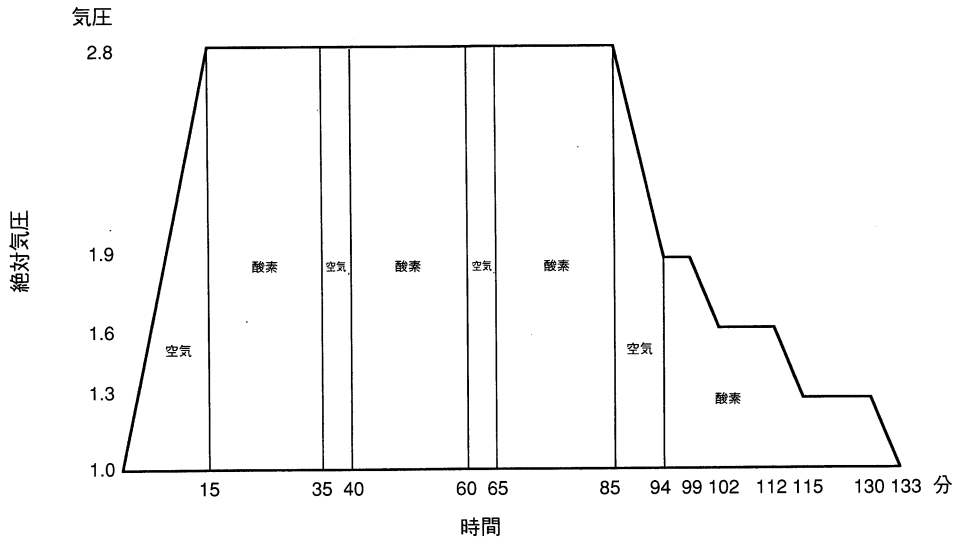


図2 1回目～8回目までの治療テーブル

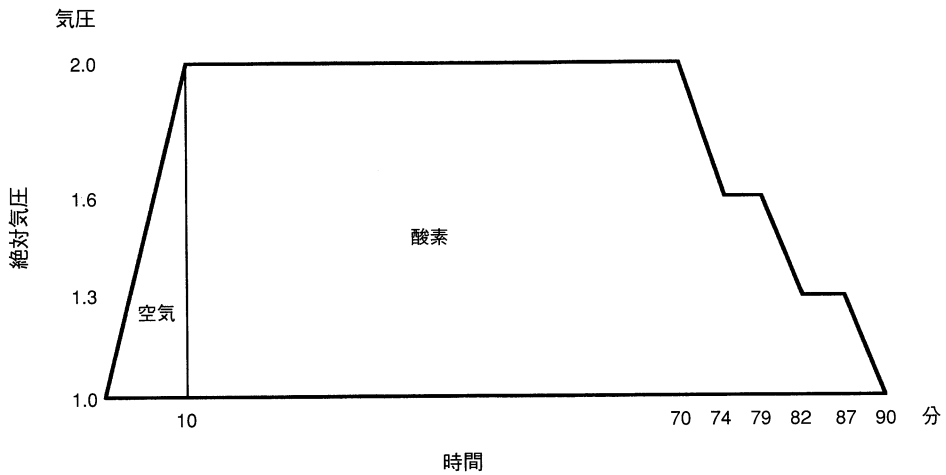


図3 9回目以降の治療テーブル

ン・クロキサシリンを引き続き使用した。投与期間は1998年12月16日より12月22日までの7日間で、1回2g、1日2回の点滴静注とした。12月23日より翌年1月2日までの11日間はメロペネム三水和物（メロペン）1回1gを1日2回、点滴静注した。その後3日間外泊のため治療を行わず、1月6日から1月13日までの8日間、同じくメロペネム三水和物1回1gを1日2回、点滴静注した。1日2回行う点滴静注のうちの1回はHBO

直前に行った。1月14日から2月4日まではレフジトレンピボキシル（メイアクト）1日3錠を分3で内服し、2月5日に軽快退院した。

c. 自覚症状

HBO開始当初、右大腿部の持続痛のため、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン）を投与した。右下肢の疼痛は、加重または可動により増強するため、松葉杖歩行であった。右大腿および下腿は、腫脹のため硬直しており、右股関節と右膝

図4 入院当初のMRI (T<sub>1</sub>強調像)図5 入院当初のMRI (T<sub>2</sub>強調像)

の屈曲率は低下していた。1998年12月21日まで37.8℃の発熱が2回認められたが、その後解熱した。1999年1月6日に急性上気道炎に罹患したため、38.0℃以上の発熱が3日間続いたが、その後、上気道症状が軽快するとともに発熱は認められなくなった。1999年1月14日頃より右下肢の疼痛および硬直は軽減し、股関節および膝の屈曲率も改善した。

#### d. 検査所見

磁気共鳴画像診断(MRI)を1998年12月22日に施行した。T<sub>1</sub>強調像では右大腿骨内部に低信号領域があり(図4)、T<sub>2</sub>強調像では右大腿骨内部および周囲の筋肉に高信号領域を認めた(図5)。ガドリニウム造影では右大腿骨内およびその周囲に造影されない領域を認めた(図6)。1999年1月6日のMRIではT<sub>1</sub>強調像の低信号領域に著明な変化は認められなかったが、T<sub>2</sub>強調像の高信号領域は縮小傾向を示し、造影画像では造影される領域が広がった。2月4日のMRIでは、T<sub>1</sub>強調像の右大腿骨内部の低信号領域は縮小傾向にあった(図7)。T<sub>2</sub>強調像では右大腿骨周囲の高信号領域が減少し、病巣部の縮小を認めた(図8)。造影画像では、骨髄内まで造影剤が到達し、入院当初のMRIでは造影されなかった病変部位も造影されており、病巣部の血流の改善を認めた(図9)。

血液学的検査では、入院時12月17日、白血球

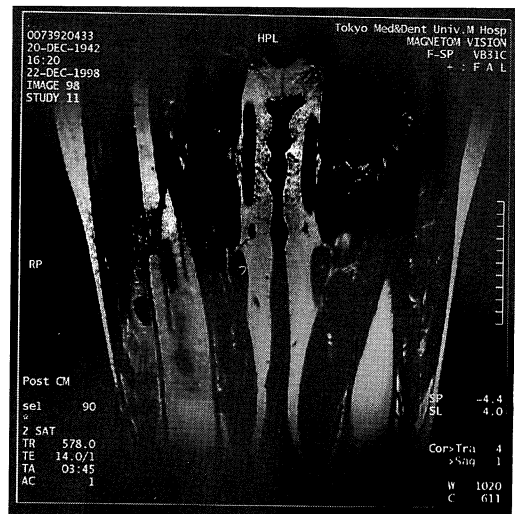


図6 入院当初のMRI (造影像)

数 $10.3 \times 1000/\text{ul}$  (Stab2.0%, Seg72.0%, Lym14.0%), CRP9.6mg/dl, 血沈は1時間値48であったが、退院時の2月4日には白血球数は $8.6 \times 1000/\text{ul}$  (Neu49.7%, Lym42.0%), CRPは0.1mg/dl, 血沈は1時間値5となり、炎症反応を認めなくなった。

呼吸機能検査では、入院時の12月16日は肺活量が4.07L, 1秒率が75.1%であった。治療後半の1月25日には肺活量が4.67L, 1秒率が65.9%

図7 退院時のMRI (T<sub>1</sub>強調像)図8 退院時のMRI (T<sub>2</sub>強調像)

と低下した。その他の呼吸器検査項目には異常を認めなかった。

経過中、胸部レントゲンにおいて、酸素中毒を示唆する所見は出現しなかった。

細菌培養検査は施行しなかった。

## 考 察

HBOの細菌増殖の抑制効果については、Brummelkampら<sup>4)</sup>が嫌気性菌のClostridium感染において有用であったことを報告している。好気性菌については、Hamblenら<sup>5)</sup>が、ラットの黄色ブドウ球菌による骨髄炎において、2.0～3.0 ATAのHBOが炎症を抑制することを報告している。HBOの炎症抑制の機序については、Niinikoskiら<sup>6)</sup>がウサギの実験的研究において、骨髄炎の炎症部の酸素分圧は著しく低下しているが、その病巣部の酸素分圧を上昇させることによって炎症を抑制できると報告している。さらに、Maderら<sup>7)</sup>はHBOには白血球の貪食能を亢進させる作用があり、細菌を殺菌する効果があることを報告している。

難治性骨髄炎の定義は抗生剤の投与と外科的処置においても完治できないものとされている<sup>8)</sup>。難治性骨髄炎では細胞の破壊や壊死物質の貯留があり、骨内圧が上昇しているため血行障害があると考えられている<sup>3)</sup>。このような症例では病巣部

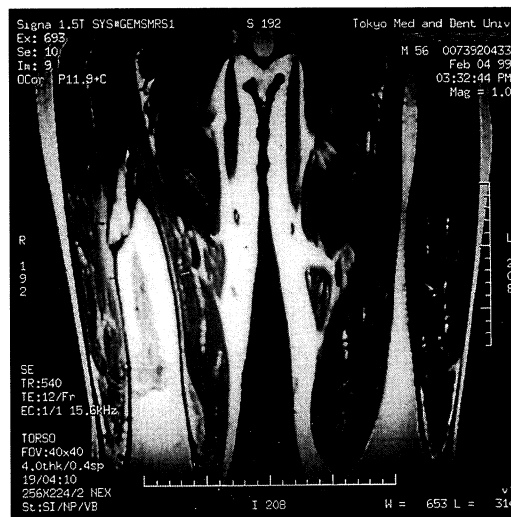


図9 退院時のMRI (造影像)

の搔爬や局所持続灌流療法による物理的な骨髄内の減圧と洗浄が有用である。川嶌ら<sup>3)</sup>は難治性骨髄炎に対して持続洗浄療法とHBOを併用し、良好な治療成績を得ている。今回の症例の患者では、仕事を継続しながらの治療を希望したため、非観血的な治療を選択した。患者のQOL、再手術による精神的負担、再手術後の再燃の可能性などを考慮すると、外科的処置を容易に選択できない場合がある。その点、HBOは非侵襲的であり、

1 日数時間で治療ができるという利点がある。

今回の治療では、抗生剤の選択にあたって、細菌の培養同定検査を参考にしていない。本症例のような瘻孔がない骨髄炎では、細菌の培養同定は行い難い。また明らかな敗血症症状もなかったため、血液培養も行わなかった。当初使用したアンピシリン・クロキサシリンは、病巣搔爬時に有効であった薬剤であり、我々の施設（東京医科歯科大学附属病院）に転院される直前まで使用されていたことから、HBO開始当初は同薬剤を使用した。その後、新世代で広域スペクトルである薬剤に変更し、炎症反応は著明に減少した。このことから、HBOの有効性以外に抗生剤の役割が大きかったことは否定できない。また、本症例の再燃には、骨折後の創外固定時の再感染が関わっている可能性がある。MRIでは創外固定施行部位を中心とする病巣ではないため、再燃と判断したが、感染抵抗の低下した骨折修復部には感染が容易に成立することは考えられる。

当症例では抗生剤の静注投与をHBO開始直前に行った。Natiellaら<sup>9)</sup>は、HBOは感染病巣部の血管新生を促進することによって、白血球や抗生剤の感染部への供給を増加させると述べている。一方、HBOと他の治療法との併用については、悪性腫瘍の放射線治療において、HBO施行直後に照射するのが有効であるといわれている<sup>10)</sup>。今回の治療では、HBOの静菌作用と抗生剤の両効果を期待して、HBOの直前に抗生剤を投与した。

肺の酸素中毒については、HBO治療が長期間におよぶ際には考慮される必要がある。経過中、呼吸機能検査において1秒率の低下がみられた。しかし、胸部レントゲンでは酸素中毒を思わせる所見は出現せず、UPTDも肺の酸素中毒を引き起こすレベルではなく、呼吸器系の臨床症状も出現しなかった。一方、抗生剤の副作用についても経過中出現しなかった。

退院時のMRI所見は、HBO施行前と比較して、著明に改善しているが、正常とはいえない。骨髄

内には水様物が貯留しているスペースが多少残存し、造影画像においても血流の著明な改善は認められるが、骨髄深部にはわずかではあるが到達していない部分が残されている。一方、血液学的所見は正常であるが、一旦正常になっても再燃することは稀ではない。本症例は、現在のところ紹介元の病院で経過観察中であるが、再発徴候は認めていない。しかし難治性骨髄炎には再燃を繰り返し数年をかけてようやく治癒する症例もあるため、今後もフォローアップが必要と考える。

#### 【参 考 文 献】

- 1) 井上 治, 茨木邦夫, 湯佐祥子: 高気圧酸素療法  
の整形外科領域における適応症. 最新医学 49:  
1270-1278, 1994
- 2) Slack WK et al.: Topical therapy in Orthopedic In-  
fection. Orthopedics 7: 1592-1598, 1984
- 3) 川島真人, 田村裕昭, 内田和宏, 高尾勝浩: 骨髄  
炎. 最新医学 41: 333-338, 1986
- 4) Brummelkamp WH et al.: Treatment of anaerobic  
infections (clostridial myositis) by drenching the  
tissues with oxygen under high atmospheric pres-  
sure. Surgery 49: 299-302, 1961
- 5) Hamblen DL: Hyperbaric oxygenation; Its effect  
on experimental staphylococcal osteomyelitis in  
rats. J Bone Joint Surg 50-A: 1129-1141, 1968
- 6) Niinikoski J, Hunt TK: Oxygen tensions in heal-  
ing bone. Surg Gynecol Obstet 134: 746-750,  
1972
- 7) Mader JT et al.: Therapy with hyperbaric oxygen  
for experimental osteomyelitis due to staphylococ-  
cus aureus in rabbits. J Infect Dis 138: 312-318,  
1978
- 8) Jain KK: Textbook of hyperbaric medicine,  
Hogrefe and Huber Publishers, Toront, 1990
- 9) Natiella JR et al.: The effect of hyperbaric oxygena-  
tion on bone healing after cryogenic injury, Trapp  
WG et al.eds., Proc 5th International Hyperbaric  
Congress, Simon Fraser University, Canada, 1:  
270-279, 1974
- 10) 合志清隆: 癌治療と高気圧酸素. 日本高気圧環境  
医学会雑誌 33: 15, 1998