

●原 著

骨髓炎への高気圧酸素療法 (HBOT) の効果の検討 — 血行性骨髓炎と外傷性骨髓炎での治療効果の比較 —

瀧 健治^{*1)} 中島正一^{*2)} 岩村高志^{*1)}
 吉田聖妙^{*1)} 伊藤栄近^{*1)} 後藤琢也^{*3)}
 吉田健治^{*3)} 高松 純^{*4)} 井手道雄^{*5)}

高気圧酸素療法 (Hyperbaric oxygen therapy; HBOT) を行った53例の骨髓炎症例 (血行性骨髓炎19例, 外傷性骨髓炎34例) について, 骨髓炎の病態から血行性と外傷性の2群に分け, 予後, 検査, 治療の推移でHBOTの効果を比較し, HBOTの治療効果を検討した。全体のHBOT不可例は3.8%で, そのうち手術と併用した血行性骨髓炎で特に多かった。全体の再発率は13.2%で, 血行性と外傷性の両群間に差は認められなかった。血行性骨髓炎で創部よりの細菌検出率は外傷性骨髓炎の約半分であったが, HBOTを繰り返すにつれて以後次第に減少し4週目には両群とも17%の検出率となった。抗生剤の投与症例数はHBOT施行回数が増えるにつれて外傷性でより速やかに減少する傾向が認められた。これらの両群間の差は, HBOTの局所低酸素状態の改善から生じているものと考えられ, HBOTは骨髓炎に効果的治療法となっていると推察された。

キーワード: 骨髓炎, 高気圧酸素療法, 治療効果, 再発率

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the treatment of osteomyelitis

Kenji Taki^{*1)}, Masakazu Nakashima^{*2)}, Takashi Iwamura^{*1)}, Seimyou Yoshida^{*1)}, Takachika Ito^{*1)}, Takuya Goto^{*3)}, Kenji Yoshida^{*3)}, Jun Takamatsu^{*4)}, Michio Ide^{*5)}

※1 Department of Emergency Medicine, Saga Medical College

※2 Clinical Engineering Service, St. Mary's Hospital

※3 Department of Orthopedics, St. Mary's Hospital

※4 Department of Anesthesiology, St. Mary's Hospital

※5 Department of Surgery, St. Mary's Hospital

Fifty-three osteomyelitis patients treated by the single chamber over the past 12 years were analyzed to estimate the effect of HBOT for osteomyelitis. They were separated to the two kinds of osteomyelitis

(ischemic osteomyelitis, 19 cases, and traumatic osteomyelitis, 34 cases) to compare the prognosis, examed bacteria in the wound, and administered antibiotics.

The poor response to HBOT was observed in 3.8%, in which the ischemic osteomyelitis with surgical treatment was most poorly responded. Recurrence was 13.2%, and the difference in recurrence was not found between both osteomyelitis. Although the examed bacteria from the wounds in the ischemic osteomyelitis was half of that in the traumatic osteomyelitis, the bacteria decreased in respond to the repeated HBOT to be 17% in both osteomyelitis. The number of patients treated with antibiotics in traumatic osteomyelitis decreased in respond to the HBOT. Thus HBOT may be indicated as an adjunct to good surgical and medical management. It was concluded that the HBOT improved local hypoxia to be the effective therapy for osteomyelitis.

※1) 佐賀医科大学救急医学

※2) 聖マリア病院臨床工学室

※3) 同 整形外科

※4) 同 麻酔科

※5) 同 外科

Keywords :

Osteomyelitis
Hyperbaric oxygenation
Response of HBOT
Recurrence

はじめに

「骨髄炎」は一般的に骨の感染を意味し、その治療に虚血あるいは壊死感染巣の外科的除去、局所持続洗浄療法と抗生物質投与が行われている。1965年、Slackが高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygen therapy; HBOT) を骨髄炎の治療に併用して良好な成績を得て以来、欧米ではHBOTは不可欠とされている。Esterhaiら¹⁾はHBOTの軟部組織再生能改善から骨髄炎の予後を良くすると報告しており、創修復を妨げる末梢性血行障害を伴う糖尿病のような基礎疾患 (免疫性欠陥、栄養不良など)、あるいは手術の危険な症例の骨髄炎に、HBOTはよい治療法であると考えられている^{2,3)}。

ところが、抗生物質の発達した今日でも化膿性骨髄炎は難治性で、頻回の手術にもかかわらず数年間も排膿に悩まされている患者もあり、その再発率を10%以下に下げることが容易なことではない^{4,5)}。それにもかかわらず、何れの報告も再発率や予後からHBOTの骨髄炎への治療効果を評価しており、その評価は決して多方面からの評価とは言えない。そこで、我々は、骨髄炎の病状や治療の推移から、HBOTの実施効果を検討した。

対象と方法

1988年1月～2000年12月に・種高気圧酸素治療装置 (SECHRIST 2500B, ANAHEIM, 米国) にて、100%酸素2.0絶対気圧 (atmosphere absolute, ATA) 加圧下で60分間 HBOTを施行し、治療終了後6ヵ月以上経過した血行性骨髄炎19例と外傷性骨髄炎34例の計53例 (男性39名、女性14名、9～81歳; 平均45.9歳) を検討の対象とした。これらの骨髄炎は、下腿骨で25例と最も多く、次に顎骨で14例であった (表1)。骨髄炎の治療については、抗生物質投与とHBOTを併用した保存群18例とさらに手術治療を加えた手術併用群35例であった。HBOTは原則的に保存群で連日20回施行し、効果不十分の場合は、7日間の休憩の後に更に20回追加した

表1 骨髄炎の部位別対象患者数

下腿骨	25例
顎骨	14例
上腕骨	4例
大腿骨	3例
手指骨	3例
足趾骨	3例
前腕骨	1例
合計	53例

表2 治療成績の判定基準

良	: 自覚的、他覚的にも特別な炎症所見がなく、血沈も正常で、X線像のみられないもの。
可	: HBOを受けたにもかかわらず、ときおり炎症症状が軽度に見られるが、入院治療を行う程の必要もなく、治療前に比較して症状の明らかな改善を認めるもの。
不可	: 明らかに炎症症状があり、引き続き治療を要したものの。

(平均38.0±24.1回)。一方、手術群でのHBOTは原則として術前に約10回施行し、搔爬術と局所持続洗浄療法の終了後に20回のHBOTを行った (平均52.1±85.1回)。

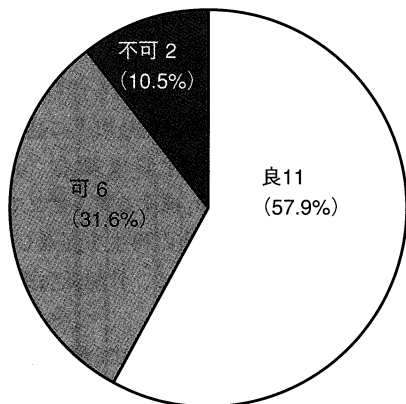
HBOTの治療効果の判定について、骨髄炎の発生病態から検討対象症例を、外傷が原因で感染してきた外傷性骨髄炎と血行性に感染してくる血行性骨髄炎との2群に分け、骨髄炎へのHBOTの治療効果を比較検討した。臨床所見からの効果判定は、川瀧らの基準 (表2)⁶⁾に従って行った。一方、骨髄炎の病状の推移による効果判定は、HBOT施行前から1週間毎の創部から菌の検出率と投与抗生物質の使用率、及び再発率を百分率の差の検定とカイ二乗検定で統計学的に比較し、HBOTの実施効果を血行性骨髄炎と外傷性骨髄炎で検討した。

結果**1. 臨床所見からの治療効果判定**

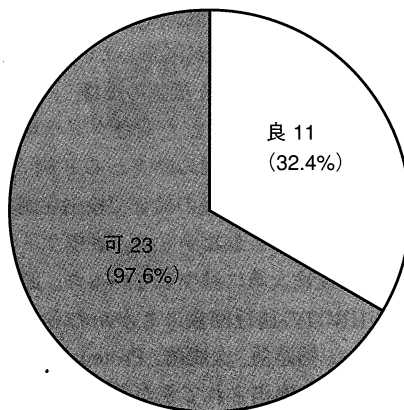
全体のHBOT不可例は3.8%であった。そのうち、手術併用群の不可例は5.7%と保存群より治療効果が悪く、血行性骨髄炎で28.6%と特に悪い治療効果が認められた (図1)。

全体の再発率は13.2% (8例) であった。血行性で10.5% (2例)、外傷性で14.7% (5例) と、

血行性骨髓炎 (19例)

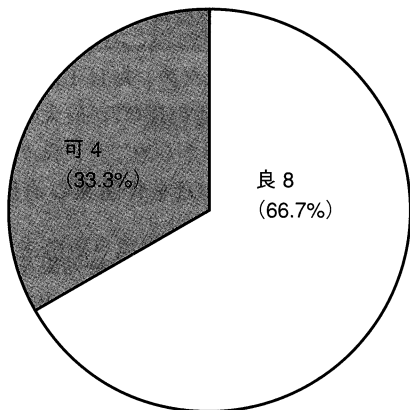


外傷性骨髓炎 (34例)

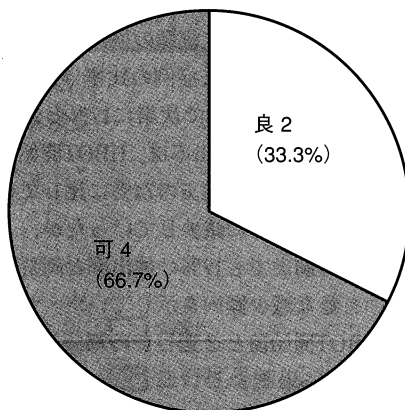


a. 保存治療のみ (18例)

血行性骨髓炎 (12例)

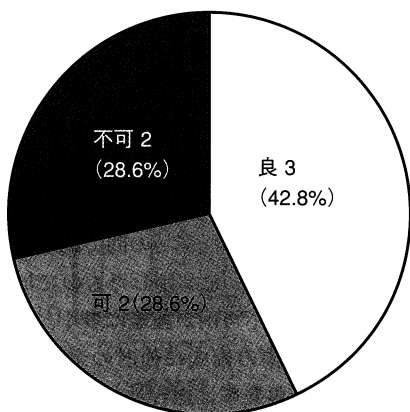


外傷性骨髓炎 (6例)



b. 手術併用 (35例)

血行性骨髓炎 (7例)



外傷性骨髓炎 (28例)

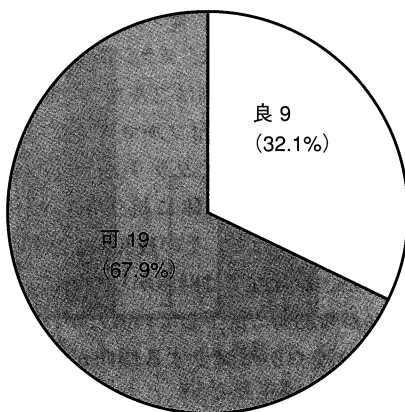


図1 骨髓炎の治療成績の比較

両群間で有意な差は認められなかった。これらの再発症例のうち、3例は1年後に再発しており、1年以内に4例（5ヶ月後、4ヶ月後、2ヶ月後、1ヶ月後に各1例づつ）が再発していた。

2. 創部より検出された細菌の推移

HBOT開始時に検出された黄色ブドウ球菌の15例（MRSA 6例）は次回の検査から8例（MRSA 2例）と減ったが、その後の検査で検出症例数の減少はほとんど認められなかった。表皮ブドウ球菌の3例は、以後次第に減少していった。腸球菌の2例は、HBOTの施行回数にもかかわらず著減しなかった。*α*溶連菌、大腸菌、*Proteus mirabilis*はHBOT施行中に検出されてきた菌であるが、以後のHBOT施行回数を重ねるにつれて減少していった。一方、HBOTの開始後の検査の度に3～6例づつ細菌の検出が認められなくなっていったが、新たに2～5例の症例に細菌の検出が認められていた。細菌が検出された症例の比率はHBOT開始時の62%からHBOT施行で次第に17%と減少していった（図2a）。この検出率は、HBOT開始前に血行性骨髄炎で外傷性骨髄炎の74%に比して約半分の39%で、以後次第に減少していったが、4週目には何れの骨髄炎でも17%の検出率と両群間に差がなく、有意な減少傾向を示していた。ただ両者間にはHBOT開始前と2週目での細菌検出率に有意な差が認められた。

3. 投与抗生剤の推移

HBOT開始時にセフメタゾンR 9例、ホスミシンR 6例、ペントシリンR 5例と投与されており、次回にはセフメタゾンR 7例、セファメジンR 6例、セフゾンR、ペントシリンR、ダラシンSR各5例となり、3回目の投与抗生剤はフルマリンRとセフゾンRが各4例、4回目にはフルマリンR、セフメタゾンR、ミノマイシンR、クラリスRの各2例が最も多くなっていた。全体に抗生剤の使用率はHBOT開始時に92%で、その後30%と次第に減少していった。血行性では84%から32%に、外傷性では97%から29%に低下していったが、特に外傷性群でより速やかに減少する傾向が認められた（図2b）。

考 察

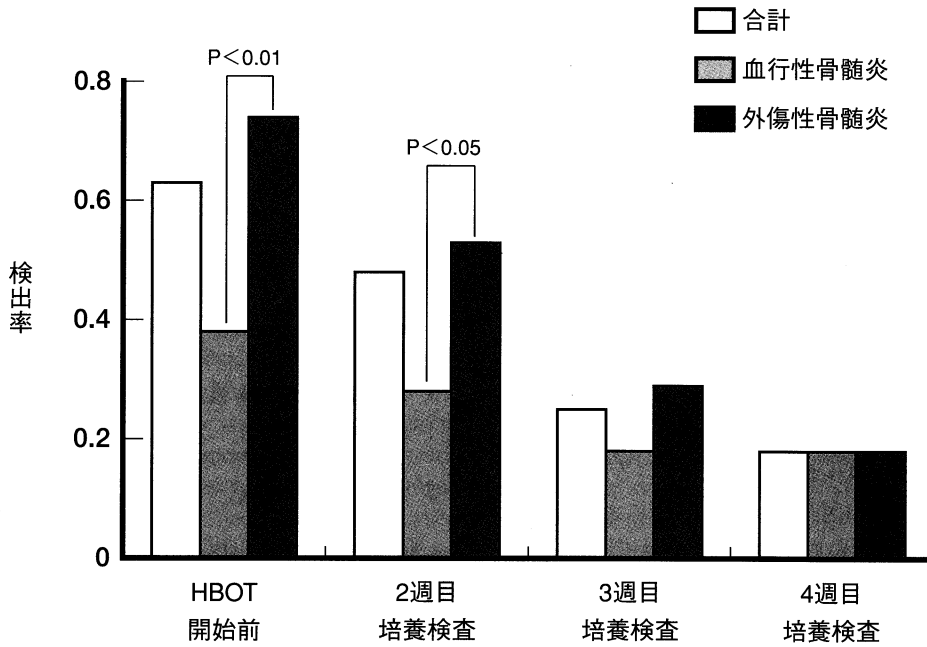
骨髄炎では、炎症による壊死物質などが

Haversian システムや骨髄腔を満たして二次的に髄腔内圧を高め、低灌流状態となるために骨のPO₂は45mmHgから20mmHg位に低くなる。低い酸素分圧はfibroblast, osteoclast, osteoblast, 大型食細胞の活動を抑制して骨治癒を遅らせるので⁷⁾、その低い酸素分圧を190 mmHg以上に高めると¹⁾、白血球、抗生物質や骨形成細胞 (osteoblast, osteoclast) の活動性が亢進する^{8,9)}。そこで、HBOTは骨髄炎部位の骨髄組織の再生を促進し、感染病巣部の血管再生を促進して、骨髄炎病巣を治癒へ促すと考えられている¹⁰⁾。

HBOTは、2～3気圧の100%酸素を1日90～120分間の加圧で多くの施設で行われているが⁷⁾、3 ATAと高い圧でHBOTを長時間に施行したからと言って、その効力が増すのではなく、逆に、顕著な骨吸収のために効果が減る¹¹⁾。また、持続的なHBOTは弱い修復プロセスでコラーゲンを多量に作られることになるため、毎日1回2～3 ATA 100%酸素90～120分間でHBOTが最大の骨治癒を成し遂げられると考えられ^{7-9,12)}、我々は2 ATA 100%酸素60分間のHBOTを骨髄炎の治療に用いた。

難治性骨髄炎のHBOT併用治療効果をみると、HBO併用によって従来の非HBOT併用治療法より再発率は低くなり、HBOTは骨髄炎の治療に有益であったとの報告が数多い¹³⁻¹⁵⁾。そのために、臨床において難治性骨髄炎にHBOTは一般的な治療法である。我々の13.2%の再発率も従来の治療法と比較して低く、その再発率がHBOTによって抑えられていると思われる。ところが、今までの報告にはHBOTの有効性を実証するcontroll, prospective, comparativeの臨床研究はなく、病状や治療の推移から評価したものはない。今回の検討では、我々はcomparative studyとして病態の異なる血行性感染の血行性骨髄炎と汚染創部から感染してくる外傷性骨髄炎との間で比較してみた。予後からHBOT効果を評価したものでは、血行性の手術併用例で不可例が極端に多く、血行性骨髄炎における手術の術式に検討の余地が示唆される。それらの再発率は血行性骨髄炎の10.5%と外傷性の14.7%に統計学上有意味な差はなかった。両骨髄炎の感染経路の違いを考えると、外傷性の方が外観上より難治性に考えやすいが、HBOTの酸

a. 細菌検出症例数の推移



b. 抗生剤投与症例数の推移

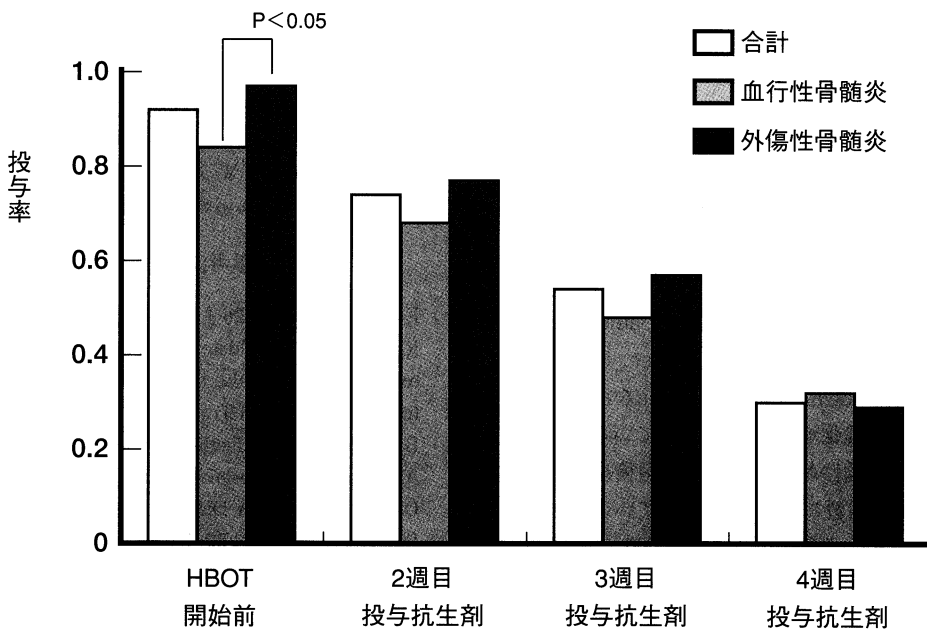


図 2 細菌検出症例数と抗生剤投与症例数の比較

表 3 骨髄炎の局所持続洗浄療法とHBO併用治療での再発率

報告者	症例数	再発率	
		局所持続洗浄療法	HBO併用治療
Compere (1967)	60	19.1%	—
Anderson (1970)		33.3%	—
河端ら (1982)		23.3%	—
Dilmaghani (1969)	40	—	12.5%
Morrey (1979)		—	15%
川嵐 (1986)	51	—	2.0%
Davis (1986)	53	—	11%
瀧ら (2001)		—	13.2%

素供給は両骨髄炎の治療に効を奏することと考えられる。

一方、嫌気性菌と多くの好気性菌はsuperoxide dismutase と catalase 酵素系を欠いているため、多核白血球 (PMN) の好氣的貧食殺菌能に大変弱い。そこで、HBOTで白血球に酸素を大量に供給すると、酸素radicalの殺菌力を大きくして感染防御能を高めることになる^{16,17)}。要するに、HBOTはPMNの酸素依存性殺菌メカニズムを高めて、PMNが *Saureus*, *Sepidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, 大腸菌などを貧食殺菌することを助ける^{18,19)}。また、HBOTはClostridial菌などから致死的な毒素の生産をも抑制すると思われる^{20,21)}。今回の検討では、HBOTを繰り返すにつれて細菌が検出される症例は少なくなっており、特に血行性骨髄炎では外傷性より細菌検出症例がHBOT初期に有意に少なかったのが、HBOTを繰り返しているうちに検出率に差が無くなった。このことはHBOTに効果的な酸素依存性殺菌メカニズムの改善が関与していることを物語っているであろう。

HBOTは低酸素環境で活性の弱いaminoglycosideの抗生剤やvancomycin, quinolones, trimethoprim/sulfamethoxazoleとnitrofurantoinなどの抗生剤の殺菌効果を強化すると推察されている^{19,22,24)}。今回の検討での抗生剤の使用は、細菌検出率の推移とHBOT施行回数に一致して減っていった。ところが、細菌検出率に差のある血行性と外傷性骨髄炎の間で抗生剤投与率に差が認められなかったのは、抗生剤が予防的に投与されていたためであろう。ただし、細菌検出率の低い血行性骨髄炎にこのような抗生剤の予防投与が外傷性骨髄炎より再発率を下げていると考えられても、再発率が

HBOT施行で低下していることを考慮すると (表 3), 抗生剤の予防投与は予後を改善する一つの因子であったのであろう。

まとめ

1. 骨髄炎の治療にHBOTの有効性を実証する comparative studyとして、病態の異なる虚血状態の強い骨髄炎と感染の強い骨髄炎との間で予後と病状・治療推移を比較検討した。
2. 血行性骨髄炎と外傷性の再発率に統計学上有意な差はないが、HBOTを繰り返すにつれて血行性骨髄炎と外傷性で細菌検出症例数に差が無くなった。また、細菌検出率の推移に一致して抗生剤の投与率に差が認められなくなった。
3. 骨髄炎のHBOT施行は、酸素供給が酸素依存性殺菌メカニズムの改善に寄与し、骨髄炎の効果的な治療法であったと示唆された。

[参考文献]

- 1) Esterhai JL, Pisarello J, Brighton CT, Heppenstall RB, Gellman H, Goldstein G: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis. *J Trauma* 27:763-768, 1987
- 2) Baroni G, Parro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, Pedesini G, Favales F: Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Gangrene treatment. *Diabetes Care* 10:81-86, 1987
- 3) Cianci P: Adjunctive Hyperbaric Oxygen in the salvage of the diabetic foot. *Undersea Biomed Res* 18 (suppl) :108, 1991
- 4) Kawashima M, Tamura H: Topical therapy in orthopedic infection: *Orthopedics* 7:1592-1598, 1984
- 5) 川嵐真人, 岩瀬 亮, 鳥巢岳彦, 田村裕昭: 骨髄

- 炎に対する閉鎖式持続洗浄療法—実際を中心に—。外科MOOK 21:130-147, 1982
- 6) 川嵐真人, 田村裕昭, 高尾勝浩: 骨・関節感染症に対する高気圧酸素治療法。整形外科 15:138-142, 1989
 - 7) Yablon IG, Cruess RL: The effect of hyperbaric oxygen on fracture healing in rats. *J Trauma* 8: 186-202, 1968
 - 8) Fraser JH, Helfrich MH, Wallace HM, Ralston SH: Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. *Bone* 19:223-226, 1996
 - 9) Hall TJ and Chambers TJ: Molecular aspects of osteoclast function. *Inflamm Res* 45:1-9, 1996
 - 10) Barth E, Sullivan T, Berg E: Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBO): Comparing dose schedules. *J Invest Surg* 3:387-392, 1990
 - 11) Wray JB, Rogers LS: Effect of hyperbaric oxygenation upon fracture healing in the rat. *J Surg Res* 8:373-378, 1968
 - 12) Mainous EG: Osteogenesis enhancement utilizing hyperbaric oxygen therapy. *HBO Rev* 3(3):181-185, 1982
 - 13) Depenbusch FL, Thompson RE, Hart GH: Use of hyperbaric oxygen in the treatment of refractory osteomyelitis: A preliminary report. *J Trauma* 12: 807-812, 1972
 - 14) Morrey BF, Dunn JM, Heimbach RD, Davis J: Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Rel Res* 144: 121-127, 1979
 - 15) Davis JC, Heckman JD, DeLee JC, Buckwold FJ: Chronic non-hematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. *J Bone Joint Surg* 68:1210-1217, 1986
 - 16) Mandell GL: Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorpho-nuclear neutrophils. *Infect Immunity* 9:337-341, 1974
 - 17) Mader JT, Guckin JC, Glass DL, Reinartz JA: Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aureus in rabbits. *J Infect Dis* 138:312-318, 1978
 - 18) Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK: The effect of oxygen tension on the microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum* 27: 18-20, 1976
 - 19) Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA: A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphy-lococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 142:915-922, 1980
 - 20) Hill GB, Osterhout S: Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. In vitro studies *J Infect Dis* 125:17-25, 1972
 - 21) Schreiner A, Tonjum S, Digranes A: Hyperbaric oxygen therapy in bacteroides infections. *Acta Chirugica Scandinavica* 140:73-76, 1974
 - 22) Sheffield PJ: Tissue oxygen measurement with respect to soft-tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *HBO Rev* 6:18-46, 1985
 - 23) Cierny G: Classification and treatment of adult osteomyelitis. CM Everts (Ed.) *Surgery of the Musculoskeletal System*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990;4337-4379.
 - 24) Park MK, Myers RAM, Marzella L: Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antibiotics, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 14:720-740, 1992