

【資料：文献紹介(ガス壊疽 及び 壊死性筋膜炎)】

Clostridium性ガス壊疽, 壊死性筋膜炎, Fournier壊疽 など致死性軟部感染症に対する高気圧酸素療法(HBO) ～国内外の主要な文献から～

井上 治¹⁾ 久木田 一郎²⁾ 田村 裕昭³⁾ 合志 清隆⁴⁾

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部¹⁾

同救急部²⁾

川嵩整形外科病院³⁾

Clinical Research Team, The Baromedical Research Foundation, Columbia SC, USA⁴⁾

Clostridium性ガス壊疽 (clostridial gas gangrene) は、嫌気性菌の clostridium 感染で、血行障害や挫滅による低酸素下で繁殖し、腐臭性のガスを産生しながら急速に筋壊死が進行する。Clostridium perfringens の α -toxin は心毒性が強く、溶血や黄疸を呈し、腎不全など多臓器不全に陥る。高気圧酸素療法 (Hyperbaric Oxygen Therapy : HBO) は血行障害に陥りかけた組織に高濃度 (高分圧) の溶解酸素を供給するのみならず嫌気性菌に対し強力な殺菌作用を発揮し、 α -toxin の産生を抑えることが基礎研究などから示されている。また抗菌剤 (penicilline G など) の投与、病巣搔爬や筋膜切開が HBO による治療効果の発現には不可欠であることが動物実験や半世紀に及ぶ臨床実績から明らかにされている。

近年、糖尿病や免疫不全など易感染性宿主 (compromised host) に起因する非 clostridium 性ガス壊疽 (non-clostridial gas gangrene) が増加し、ガスを産生することが少ないため壊死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis) やその亜型で会陰部に発生する Fournier 壊疽 (Fournier's gangrene) などと呼ばれている。これらは嫌気性菌と好気性菌などによる混合感染が激症化の原因 (synergistic infection) とされているが、HBO は白血球の活性酸素による殺菌能 (oxidative killing) を賦活化することから広域な抗菌作用を発揮し、非 clostridium 性の壊死性筋膜炎などに対しても抗菌剤の投与、病巣搔爬、HBO の三者が不可欠であることが動物実験や臨床実績から明らかにされている。

これらは致死性軟部感染症 (life threatening soft tissue infection) などと総称され、clostridium 性ガス壊疽では α -toxin の毒性を抑える必要から通常、HBO は術前に行われ、壊死性筋膜炎では病巣搔爬の重要性から多くは術後に HBO が行われるが、いずれも 2.5~3.0ATA, 90~120分 (air break 5分/1~2回) などを24時間以内に3回、以降は一日2回ないし1回など病態が安定するまで行われている。致死性軟部感染症では、二重盲検試験 (randomized controlled trial : RCT) は行われていないが、30年に及ぶ内外の多施設多数例報告から HBO を行った場合、死亡率が40%前後から20%前後に減少 (半減) し、四肢の切断などを避け得ることが示されている。

キーワード

クロストリジウム性ガス壊疽, 非クロストリジウム性ガス壊疽, 壊死性筋膜炎, Fournier 壊疽, 高気圧酸素療法

【Information】

Hyperbaric Oxygen Therapy for Life Threatening Soft Tissue Infections such as Clostridial Gas Gangrene, Necrotizing Fasciitis and Fournier's gangrene.

Osamu Inoue, Ichiro Kukita, Hiroaki Tamura, Kiyotaka Kohshi

keywords

clostridial gas gangrene, necrotizing fasciitis, Fournier's gangrene, hyperbaric oxygen therapy

文献の選択

主に国外のEBMに基いた文献を紹介し、本邦における実績などからHBO適応の正当性を読み取ってもらうのが本稿の目的である。文献ごとに症例と方法、結果を要約し、総括するにとどめ、要旨として文頭に提示した。致死性軟部感染症 (Clarkら, 1999年¹⁾) をclostridium性ガス壊疽と非clostridium性の壊死性筋膜炎に分け、代表的成書すなわちHyperbaric Medicine Practice (Kindwall EP 編)^{2, 3)}, Handbook on Hyperbaric Medicine (Mathieus D 編)⁴⁾, Textbook of Hyperbaric Medicine (Jain KK 編)⁵⁾, あるいはUndersea Hyperbaric Medical Society (UHMS) Committee Report 2003^{6, 7)}, 総説論文^{1, 8, 9)}などからHBOが行われるようになった背景や、疾患名にまつわる経緯を述べ、病態やHBOの作用機序を引用し、臨床に密着し重要と考えられる動物実験報告を取り上げた。国外の臨床報告では、UHMS Committee Reportや代表的成書^{2~7)}, 総説論文^{1, 8~11)}, データベース(Pub Medなど)から同一施設での比較試験全6論文と、多数例報告59論文から臨床的意義が高いと思われる9論文を取り上げた。国内の臨床報告は、本学会誌および関連誌、データベース (Medical Online, 医中誌など)からガス壊疽に関する多数例報告8論文を取り上げた。尚、著書の年号や施設名、所在地などを、文

献に歴史的な意味合いがある場合や、症例や治療法などに地域特性がある場合など適宜、付記した。

Clostridium性ガス壊疽の歴史的背景

Clostridium性ガス壊疽(以下、ガス壊疽)は、Hippocratesの記載に遡るが、戦傷などの致命的な感染症の一つとされていた。ベトナム戦争以降、創処置の進歩や抗菌剤の発達により発生率は激減したが、一度、ガス壊疽に罹患すれば今なお、極めて死亡率が高い感染症である。Brummelkamp, Boeremaら(1960年, University of Amsterdam)が初めてHBOにより救命し得た4例を報告し¹²⁾, 以来、世界中でHBOの実践と症例の蓄積が行われ、今日ではHBOは救命率を高め、患肢を温存し得る不可欠の治療法とされるに至った。基礎研究では、組織の酸素分圧を高めることによりclostridiumの増殖や α -toxinの産生が抑制されるなどが示され^{13~17)}, 動物モデルでは抗菌剤と手術に加えてHBOによる治療が生存率を大きく高めることが明らかにされている^{16, 18~20)}。Bakkerら(1988年)はAmsterdam大学における400例に及ぶ治療経験からpenicillineの優先的投与、速やかな開放創処置、HBOの集中的多数回治療などのアムステルダム療法 (Amsterdam therapeutic regimen, 表1)を提唱し、間接的死亡例を除いた11.7%の死亡率を報告した⁸⁾。

表1 アムステルダム療法 (Amsterdam Therapeutic Regimen)

- 1 Clostridium性ガス壊疽の疑で、HBOの依頼を受けた場合、その施設では搔爬など行わず、200万単位のpenicillin Gの静注を開始し、速やかな搬送を依頼する。
- 2 臨床所見(皮膚の変色, 筋壊死, 腐臭性浸出液, 広範な腫脹など)による診断を行う。
- 3 開放創処置(抜糸など)。刺傷や小外傷では、切開や切除を行わない。
- 4 細菌学的検査: 塗抹標本(gram染色), 血液と創部の培養(嫌気性/好気性菌), 感染組織の病理標本。塗抹標本でグラム陽性・棍棒状桿菌が認められた場合, HBOを直ちに開始し, α -toxinの産生を阻止する。
- 5 皮膚の変色と握雪音による病巣範囲を印(マーク)する。
- 6 血液・生化学検査, 動脈血ガス分析, 血液凝固検査などを行う。
- 7 輸液療法, 抗ショック療法を搬入時より開始する。
- 8 X線撮影によりガス像を確認する。
- 9 抗菌剤の投与: penicillin G 8~10×100万単位/日から開始し、混合感染には適宜投与する。
- 10 HBOを開始する前に鎮静剤(抱水クロラル 1g 経腸)を適宜投与。
- 11 鼓膜切開を「耳抜き」が困難な幼児, 高齢者, 重篤な患者に行い(3日間は有効), その後はチュービングを行う。
- 12 HBOは, 2.5ATA (一人用チャンバー), 3.0ATA (多人数用チャンバー)で, 90分間行う。一日目(最初の24時間)は3回あるいは4回行い, 二日目以降は一日2回を二日間, 計7回行う。
- 13 HBOを行わない時間帯は, ICUで管理し, ガーゼ交換を必要に応じ行う。

近年, 多施設多数例を集計した報告から, HBO施行例ではHBO非施行例に比べ, 死亡率が半減することが明らかにされている(表4)^{1, 9)}。ガス壊疽ではRCTは行われていないが, UHMS Committee Report (2003年)はlevel IIのエビデンスを提唱している⁶⁾。

壊死性筋膜炎(非clostridium性ガス壊疽)の疾患名にまつわる経緯

壊死性筋膜炎は, 非clostridium性ガス壊疽とも呼ばれ, 前述のclostridium性ガス壊疽とは異なり, α -toxinを産生せず, 腐臭性のガスを産生することが少ない

が, 広範な筋膜炎の壊死を来す一連の致死性軟部感染症が報告されていた。すなわちFournier (1883年)は男性の陰部に発生したFournier壊疽の6例を初めて報告したが²¹⁾, Meleney (1924年)は, 中国でのA型 β 溶連菌による壊疽性潰瘍(Meleney's ulcer)の20例を報告し²²⁾, man eating bacteriaとも呼ばれた。Cullen (1924年)は, 腹部手術後に発生した壊疽から2種以上の細菌による相乗作用(synergy)が関与しているとし, 混合感染が激症化の原因とした²³⁾。Wilson (1952年, University of Texas)は, Meleneyが報告した溶連菌感染やFournier壊疽を含めた23例を壊死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)

表2 Necrotizing Soft Tissue Infections (壊死性軟部感染症)のUHMS分類(2003年)

	嫌気性蜂窩織炎	細菌相乗性壊疽	壊死性筋膜炎	非ク性筋壊死
潜伏期	3日以上	2週間	1~4日	3~14日(不定)
発症	緩徐	緩徐	急性	急性
毒性	無し~軽度	軽度~顕著	中等~顕著	顕著
疼痛	中等	中等~重度	重度	重度
腐臭性浸出液	無し~軽度	無し~軽度	漿液血性多量	低粘性膿
ガスの産生	あり	通常なし	著明でない	時にあり
筋組織	変化なし	変化なし	不定	著明な変化
皮膚	ほとんど変化なし	浅い潰瘍, 周辺壊疽	淡赤色蜂窩織炎	ほとんど変化なし
死亡率	5-10%	10-20%	30%	75%
抗生剤	投与	投与	投与	投与
術式	切開排膿	切開排膿	切開排膿	壊死筋の切除
HBO	易感染性宿主	易感染性宿主	易感染性宿主	全例に適用

病原菌は, 非 clostridium 性嫌気性菌や好気性菌で, 臨床像から分類し, Fournier's gangreneは壊死性筋膜炎に包括されている。嫌気性蜂窩織炎: Crepitant anaerobic cellulitis, 細菌相乗性壊疽: Progressive bacterial gangrene, 壊死性筋膜炎: necrotizing fasciitis, 非ク性筋壊死: Non-clostridial myonecrosis

表3 致死性軟部感染症の分類: Mathieuら(2006年)から

初発感染創	進展	病原菌	病態	発生部位
筋組織	急性中毒性	Clostridium, 嫌気性菌	Clostridium性筋壊死(ガス壊疽)	四肢, 体幹
	急性	非Clostridium, 混合感染	非Clostridium性筋壊死	四肢, 体幹
皮下, 深部筋膜炎	急性	混合感染	壊死性筋膜炎	四肢, 体幹
	急性	混合感染	Fournier's gangrene(壊疽)	会陰部
	急性	A型 β 溶連菌	Meleney's ulcer(潰瘍)	四肢, 体幹
	急性	混合感染	Ludwig's angina(口腔底蜂窩織炎)	頸部
皮下組織	進行性	混合感染	蜂窩織炎	四肢, 体幹

原表では, Clostridium性筋壊死のみ“ガス壊疽”とされ, 急性(acute)とされているが, 急性中毒性とし, 嫌気性菌を追記した。非Clostridium性筋壊死は混合感染(嫌気性/好気性菌)を追記した。特異的発生部位としてFournier's gangreneとLudwig's anginaが記されているが, 歴史的な報告であるMeleney's ulcerを加えた。“Clostridium性ガス壊疽”以外は, 非Clostridium性ガス壊疽と呼ばれることもあるが, 近年は“壊死性筋膜炎”として報告されることが多い。

と総称して報告した²⁴⁾。今日ではMeleney's ulcer は壊死性筋膜炎に包括され、Fournier壊疽はその亜型とされている^{3, 4, 7, 25)}。近年、糖尿病や免疫不全などのcompromised hostが増加し、嫌気性菌のみならず好気性菌との混合感染が多くなり、病態も多彩なことから、UHMS (2003年)では⁷⁾、Mader (1987年)の臨床像による分類²⁶⁾を取り入れている。すなわち“necrotizing soft tissue infections (以下、壊死性軟部感染症)”と総称し、crepitant anaerobic cellulitis, progressive bacterial gangrene, necrotizing fasciitis (Fournier壊疽を亜型としている), nonclostridial myonecrosisの4ないし5型に分類し、臨床像や死亡率の違いからHBOの適応を述べている⁷⁾(表2)。またMathieu (2006年)は、clostridium性ガス壊疽を含めて“anaerobic soft tissue infection”と総称し、初発感染創を皮下、筋膜、筋組織に分け、病原菌と病態から4型に分類し、特異的発生部位としてFournier壊疽、口腔底蜂窩織炎(Ludwig's angina)などを加えている⁴⁾。著者らがMeleney's ulcerを追記したのが表3である。一方、欧米の論文では壊死性筋膜炎、あるいはFourier壊疽の表題が圧倒的に多く(後述)、本稿ではUHMSの壊死性軟部感染症を壊死性筋膜炎(別称:非clostridium性ガス壊疽)と呼称した。

壊死性筋膜炎では、HBOが白血球の酸素依存性殺菌能(oxidative killing)を賦活化し、嫌気性菌のみならず好気性菌にも有効とする一連の基礎的研究がHBOを行う根拠となっている^{26~29)}。一方、壊死性筋膜炎では徹底した病巣搔爬と適宜な抗菌剤の投与が治療の中心となり、HBOの治療効果を疑問視する臨床現場もあった。近年、壊死性筋膜炎においても30年に及ぶ多施設多数例の集計から、HBO施行例では非施行例に比べ、死亡率が半減することが明らかされている(表5)¹⁾。RCTは行われていないが、UHMS Committee Report (2003年)では、壊死性筋膜炎を含めた壊死性軟部感染症をHBOの適応疾患としている⁶⁾。

I. Clostridium性ガス壊疽

起縁菌と臨床像

Clostridium属は世界中の土壌や人の腸内に生息する常在菌で、90以上の菌種からなるグラム(染色)陽性

桿菌であるが人には6種のみが感染し、ガス壊疽の創傷からclostridium perfringens (C. perfringens)が80~90%同定される。初期診断に重要な塗沫標本では、グラム陽性の棍棒状桿菌を認め、白血球が殆ど見られないのが特徴である(toxinによる融解)。産生される外毒素(exotoxin;内毒素と異なり菌に特異的で、ホルマリン処理でトキシドとなる)の中で、 α -toxinはC. perfringensが作る最も毒性が強いlecithinase Cで、毒蛇や蜂、サソリの毒であるlecithinase Aに化学的に類似し、ガス壊疽は中毒症でもある。また α -toxinは他の毒素であるhyaluronidase, hemolysin, elastaseとの相乗作用により、液状壊死(liquifaction necrosis)が急速に拡大する。さらに θ -toxinは溶血毒で、強力な心毒性がある。 α -toxinは2時間で肝臓や腎臓で解毒され、ガス壊疽が進行するには持続的に産生されることが必要である。またC. perfringensがガス壊疽に進展するには低酸素状態が必要で、血管損傷、駆血帯やギプス、包帯の圧迫などが原因となり、異物、壊死組織、凝血塊、混合感染、血管収縮剤を含んだ局所麻酔などが助長因子となる。典型的なガス壊疽は、4時間から2,3日の潜伏期間において感染創の急速かつ広範な進展と早期からの激痛が特徴である。皮膚は緊張し浮腫状となり、血色を失って時間と共に黒みを増し(light bronze color)、水泡が形成される。混合感染が無ければ高熱は見られないが頻脈(140-160/分)が特徴で、血圧と意識状態は通常、ショックに陥るまで保たれる。ガスは皮下に気泡としてプチプチと触れ(握雪感)、筋膜や筋間に沿って広がって羽毛状(feathery pattern)のX線像を呈し、広範な筋炎から筋壊死に陥る。溶血は菌血症を伴い、適切な治療が行われない限り、無尿から腎不全、黄疸から肝不全に陥り、多臓器不全(multiple organ failure; MOF)や血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome; DIC)により数時間から数日で死の転帰となる^{2, 4~6)}。

HBO効果のメカニズムと動物実験報告

Kaye (1967年)¹³⁾、Hillら (1972年)は、HBOのclostridiumに対する殺菌作用¹⁴⁾、Van Unnikら (1965年)は、 α -toxinの産生が3.0ATAのHBOで抑制されること¹⁵⁾、

Demelloら (1970年) は, *C. perfringens* の熱活性芽胞の増殖がHBOで抑制されることをin vitroで示した¹⁶⁾。またStevens (1993年) は, 組織の酸素分圧が40mmHg以上でclostridiumの増殖が抑えられ, 80mmHg以上で α -toxinの産生が抑制されることをin vitroとin vivoで示した¹⁷⁾。

Brummelkampら (1965年) は, *C. perfringens* (Brewer culture) をモルモットに皮下注あるいは筋注し, HBO (3.0ATA, 120min) を行った¹⁸⁾。皮下注した8匹は衰弱し, 注射部位に潰瘍を形成したが, HBOを1回行った8匹では衰弱せず, 内1匹のみに潰瘍が形成された。同量を筋注した4匹中2匹は死亡し, 大きな潰瘍を形成したが, HBOを2回行った4匹は衰弱せず, 2匹に小潰瘍が形成された。

Demelloら (1973年) は, 犬のガス壊疽モデルにおいて搔爬, 抗菌剤投与, HBOを比較し, これら三者が行われた場合に95%の生存率が得られることを報告した¹⁹⁾。 α -toxinを産生する*C. perfringens*の芽胞を60°C, 40分間で熱活性し, 血行障害を作るためエピネフリンとの混合液を健康な雑種成犬の大腿屈筋に接種した。5~8時間で高熱から衰弱, 傾眠傾向となり, 感染肢は腫大し, 接種部にガスが集積し, 12~18時間で皮膚が多開して悪臭の浸出液が染み出した。菌接種の12時間後からHBO (3.0ATA, 120min) を24時間以内に3回行い, 次の24時間内に2回, さらに24時間以内に1回, 計6回行った。HBO中に痙攣など酸素中毒の症状が出現した場合は, 減圧するか, 加圧下で空気呼吸 (air break) をさせた。HBOの開始と共にpenicillinを24時間で20×100万単位, および広域の抗菌剤 (tetracycline, cloramphenicol, cephalosporin) を静注した。初回HBO後に壊死組織の搔爬を行った。全身療法として輸液による水分と電解質の補充, 溶血による貧血に対し輸血を行った。対照の7頭 (記載通り), HBOのみ行った12頭, 搔爬のみ行った12頭, HBOと搔爬を行った13頭はいずれも死亡 (100%) したが, 抗菌剤投与のみ行った20頭は10頭 (50%) が死亡した。HBOと抗菌剤投与を行った20頭では9頭 (45%) が死亡し, 搔爬と抗菌剤投与を行った20頭では6頭 (30%) が死亡した。また搔爬と抗菌剤の投与にHBOを加えた20頭では1頭 (5%) のみが死亡した。

Hirnら (1992年) は, ラットを用いたガス壊疽モデルで, 病巣搔爬とHBOの併用が死亡率を下げ, 創の治癒率を上げることを示した²⁰⁾。*Clostridium perfringens* 株をエピネフリン (血管収縮剤) 加リドカイン, 硫酸バリウム (白色標識剤) と共に溶解して下腿の腓腹筋内に注入 (接種) した。10時間放置すると16匹全て (100%) が死亡した。接種45分後に接種部を切開し, バリウムの白色部を搔爬すると40匹中15匹 (37.5%) が死亡し, 創は20匹 (50.0%) で治癒した。また搔爬後, HBO (2.0ATA, 90min) を6時間ごとに5回行くと, 創は40匹中33匹 (82.5%) で治癒し, 5匹 (12.5%) のみが死亡した。一方, 搔爬を行わない場合はHBOを行っても12匹の全てが死亡したが, penicillin 6万単位を腹腔内注入すると12匹の全てが生じた。

Clostridium性ガス壊疽：国外臨床報告論文

同一施設でのHBO施行, 非施行による比較試験1報告と, HBO併用症例のみの報告で, 臨床的意義が大きいと思われる4報告を年代順に挙げ, またHBOを併用せずに治療成績が良好であった唯一の報告を取り上げた。地域特性から病院名と所在地を付記した。

Hollandら (1975年, Duke University Medical Center, North Carolina) は, 過去10年間, 細菌学的に診断されたclostridium性ガス壊疽49例にHBOを行い, 死亡率が26.5%であったと報告した³⁰⁾。四肢発生が41例 (83%) で, その中で体幹に及んだのは15例, 体幹原発は8例 (17%) であった。外傷が31例 (63%) で, 交通事故, 銃創など全て男性で, 平均31歳であった。外科手術後の発生 (以下, 術後) が11例 (22%), 胆摘, 腸切除, 切断などで, 平均64歳であった。その他, 褥創, 薬物の筋注, 原因不明など7例で, 内4例が糖尿病を合併していた。全身療法 (輸液・輸血, 血糖値のコントロールなど) に加えて, 抗菌剤 (penicillin, cephalothin, kanamycin, clindamycinなど) の投与を行った。中毒症状が大で, 血圧が低下した症例に限り (症例数不明), 多価ガス壊疽抗毒素3万単位を3~4時間ごとに25万単位まで静注した。HBOは3.0ATA, 120minで24時間内に3回, 以降は一日2回, 計5~7回行った。切断が19例に行われ, 内13例は大腿切断あるいは股関節離断であり, さらに12例は閉塞性動

脈硬化症 (以下, ASO) を合併していた。全49例中13例が死亡 (26.5%) したが、内7例はHBOを3回以上行うことなくショック状態で死亡した。四肢に感染が限局した26例中2例 (7.7%) のみ死亡し、体幹に及んだ15例中7例 (46.5%) が死亡し、さらに体幹原発の8例中4例 (50.0%) が死亡した。

Hartら (1983年, Memorial Hospital Medical Center, Long Beach, California) は、過去15年間に嫌気性感染でガス壊疽が疑われて来院した214例中、細菌培養あるいは組織学的にclostridium性ガス壊疽と診断され、HBOを併用した139例を報告した³¹⁾。男性95人、7～84歳 (平均38歳) で、外傷53%、術後21%、自然発症 (軽微な感染を含める) 26% で、発生部位は四肢79例、体幹・頭頸部 (以下、体幹) 60例であった。細菌培養ではclostridiumのみ (ほとんどがC.perfringens) が50% で、他はグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌などの混合感染であった。2例が破傷風菌による痙攣を来したが、抗毒素 (tetanus antitoxin) で緩解した。HBOは通常、手術の準備ができるまでに開始し、2.5ATA, 90minを一日3回、48時間以降は2.0ATA, 90minを一日2回、感染が制御されるまで行った。HBOは発症から平均18時間で開始されたが、生存例は平均12時間、死亡例は平均32時間の開始であった。67例はショック状態で来院し、内11例に腎透析が行われたが、27例 (40.3%) が死亡した。切断は四肢発生の79例 (17%) で行われた。全例の死亡率は19% で、四肢発生では11.3% であったが、体幹発生では30.0%、術後および自然発症では31.8% と死亡率が高かった。

Gibsonら (1986年, Princess Margaret Hospital, New Zealand) は、過去13年間に46例のclostridium性ガス壊疽に比較試験を行った唯一の報告である³²⁾。男性37例、16～83歳 (平均54歳) で、糖尿病11例、ASO8例、消化管癌6例などの基礎疾患があった。Clostridiumは、塗抹標本51%、細菌培養61% が陽性で、さらに血液培養では22% が陽性であったが、26例 (65%) は混合感染であった。最小限の手術 (搔爬、筋膜切開など) を行い (HBO前後)、penicillinを広域の抗菌剤と併用した。HBOは初回、2.8ATA, 120分、2～4時間後に2.4～2.8ATA, 120分、8時間後に同、12時

間後に同 (1～2回) を計4～5回行い、搔爬を追加した。HBOを行った29例中9例 (31.0%) が死亡したが、HBOを行わなかった17例中12例 (70.6%) が死亡した。重症の体幹発生20例では、HBOを行った13例中4例 (30.7%) が死亡し、HBOを行わなかった7例はいずれも (100%) 死亡した。

Bakkerら (1996年, University of Amsterdam) は、前述のアムステルダム療法 (表1) を治療指針とし、1960年以來、HBO施行例の集積から、11.7% の死亡率を報告した³³⁾。618例がガス壊疽の疑いで入院したが、細菌学および臨床的に診断されたのは462例で、全てclostridium属が24時間以内に検出された。糖尿病やASOの切断端にclostridiumが検出されても全身性中毒症状が軽微な症例はガス壊疽から除外した。男性347例 (75%)、5～94歳 (平均44.6歳)、原因は、外傷60.8%、術後31.3% などであった。術後は、大腸、胆嚢、会陰部、腸閉塞などに合併し、また血管収縮剤 (epinephrine) を含む筋注、静脈留置、膝関節注射、不法な妊娠中絶、虫刺傷などが原因であった。C.perfringensは培養で91% 検出され、単感染87.2%、混合感染9.7% であった。

輸液療法と抗ショック療法は搬入時より、抗菌剤の投与はpenicillin G 6×100万単位/日から開始し、混合感染では数時間後から広域の抗菌剤を開始した。HBOは、2.5ATA (一人用チャンバー)、3.0ATA (多人数用チャンバー) で90分間行い、一日目 (最初の24時間) は3回～4回、二日目以降は一日2回を二日間、計7回行った。四肢発生は365例で、88例 (24.1%) は搬入前に切断が既に行われていた。一連のHBO終了後に行われた切断は低位での切断を含めて70例 (19.1%) で、搬入後、救命を目的に行われた切断は1960-1965年では13例であったが、1975-1985年ではわずか2例に減少した。

全例では死亡率が20.6% であったが、肺塞栓、心筋梗塞などの合併症により41例 (8.8%) が死亡し、直接の死亡率は11.7% (54例) となった。死亡例は、いずれも最初のHBOから24時間以内に死亡したが、HBOを3回以上行うことができた全ての症例は生存した。原因別死亡率は、外傷11.0%、術後30.3%、原因不明55.5% で、外傷例は四肢発症が多く、診断も

早期になされたが, 術後例では体幹発生や四肢近位発生が多く, また原因不明例では診断が遅れたため予後不良であった。

Korhonenら(1999年, University of Turku, Finland)は, 過去26年間のガス壊疽53例にHBOを行い, 23%の死亡率を報告した³⁴⁾。平均53歳で, 男性が2倍(記載通り), 四肢発生は25例(47.1%)で, 体幹発生28例(52.8%)中, 術後の37例は21例が体幹に発生し, 外傷に伴う11例は2例のみ体幹で, 自然発生5例はいずれも体幹発生であった。23例(43%)は気管内挿管され, 11例(20.7%)が腎不全に陥り, 内2例(3.7%)で腎透析を行った。HBOに先立って壊死組織の搔爬を行い, 四肢発生では筋膜切開を行い, HBO2~3回施行後, 追加搔爬した。過酸化水素水による圧迫ガーゼ処置を一日2回行った。抗菌剤は, penicillin G 20~40×100万単位/日(記載通り), gentamycin 80mg/8時間, clindamycin (Dalacin S) 600mg/6時間を静注し, 細菌培養の感受性により変更した。HBOは, 2.5ATA, 120分を3回, 24時間内に行い, 以降は一日2回, 回復まで計5~10回行った。筋壊死まで進行した23例中8例(35%)が死亡し, 蜂窩織炎に留まった30例中4例(13%)が死亡した。四肢発生25例中, 切断が行われた4例(16%)が死亡した(記載通り)。体幹発生28例中8例(29%)が死亡し, 他施設からの紹介では, 生存例はHBO開始まで平均33時間, 死亡例は平均68時間であった。

Altemeierら(1971年, Cincinnati College of Medicine, Chicago)は, HBOを併用しなかった報告であるが, *C.perfringens*が95%に検出された54例に, 手術, 抗菌剤および抗毒素投与を行い, HBOを行った報告に比べても低い死亡率(14.8%)が得られた³⁵⁾。Penicillin G (300万単位/3時間)とtetracycline (500mg/6時間)を投与し, 早期に搔爬, 筋膜切開などを行った。また重症の中毒症状や血圧低下例には(例数記載なし), 多価ガス壊疽・抗毒素血清5万単位(*C.perfringens* 2.7万単位, *C.septicum* 1.35万単位, *C.novyi* 2.7万単位。記載通り)が4~6時間ごとに1~2日間, 静注された。

Clostridium性ガス壊疽: 国外臨床報告の総括

Bakkerらは, 開放創処置とpenicillin投与を優先し, HBOを行うことでより徹底した搔爬が可能となり, 切断を少なくし, 切断高位を下げ得ることを述べたが, 四肢発生ではHBO施行前(搬入前)に24.1%が切断され, HBO施設への早期の搬送が切断を避けるためにも重要であった³³⁾。また一連のHBO終了後に19.1%が低位などで切断されたが, 救命的切断は近年, ほとんど無くなったと述べている。Gibsonらは, 四肢発生例での切断は一連のHBO後半に低いレベルで行ったのみ記載している³²⁾。Hollandらの報告では, 四肢発生46%で切断が行われ, 死亡率は4%であったが³⁰⁾, 体幹原発あるいは四肢発生が体幹に波及した場合, 死亡率は47%に及んだ。Hartらは, 四肢発生例において切断が17%でのみ行われ, 死亡率も8%と低かったと報告した³¹⁾。

Gibsonらの比較試験では, 死亡率は他の報告よりやや高く, HBO施行31%, 非施行70.5%であったが, 体幹発生に限ると死亡率がHBO施行30.7%, 非施行100%で, HBO効果は明らかであった³²⁾。

発症からHBO開始までの時間は, Hartらの生存例は平均12時間, 死亡例は平均32時間であり³¹⁾, Korhonenらの生存例は平均33時間, 死亡例は平均68時間であった³⁴⁾。またBakkerらの死亡例は最初のHBOから24時間以内であり³³⁾, 時間的な隔たりはあるが, 発症からHBO開始まで24~33時間前後が生死を分けていた。

Altemeierらの総説論文では自験例の記載が少ないが, HBOの併用なしで14.8%の死亡率が得られている。最も初期(1971年)の報告で, 早期の切断により救命された症例が多く, 抗毒素療法を重症例に行ったことによる可能性があり³⁵⁾, 抗毒素(血清)は今日では致死性副作用などのため使われていない。

Clostridium性ガス壊疽: 多施設報告(国外)からの死亡率

Clostridium性ガス壊疽に対するHBOの有効性をClarkら(1999年)は, 多数の施設からの死亡率で示した¹⁾。HBOが行われた14報告では, 1975年~1996年の1233例中234例(19.0%)が死亡した。HBOが行われなかった8報告では, 1976年~1986年の217例中98

例 (45.2%) が死亡した。またTempeら (1990年) も多施設多数例から死亡率を示した^{4,8)}。その中で, HBOが行われた11報告では1972年~1988年の696例中159例 (22%) が死亡し, HBOが行われず手術と抗菌剤のみの5報告では1975年~1985年の123例中45例 (36%) が死亡した。両者の総説論文を比較すると, HBOが行われた6報告, HBOが行われなかった3報告が重複していた。重複報告を除き, さらにupdate なKorhonenら (53例) の報告を加えると, HBOが行われた20報告では1547例中348例 (22.5%) が死亡し, HBOが行われなかった9報告では271例中106例 (39.1%) が死亡した (表4)。

II. 壊死性筋膜炎及びFournier壊疽 (別称: 非clostridium性ガス壊疽, 壊死性軟部感染症; UHMSなど) 起縁菌と臨床像

Meleneyら (1924年) は, A型β溶連菌が主な病原菌と考えたが²²⁾, Cullen (1924年)²³⁾, Brewerら (1926年)³⁶⁾, Giulianoら (1977年)³⁷⁾は2種以上の細菌による壊死性筋膜炎を報告した。さらにBakker (1985年)³⁸⁾, Kingstonら (1990年)³⁹⁾は, A型β溶連菌は強力な病原菌で感染の主体であるが, この菌との混合感染, あるいは他の複数の病原菌による相乗作用 (bacterial synergism) が激症化の原因であることを基礎研究で示した。すなわち好気性菌が増殖して酸素が消費されると嫌気性菌が増殖し, そのtoxinにより生体内で抗菌作用を有す

表4 Clostridium性ガス壊疽

No.	reports of HBO	year	patient No.	deaths	mortality	No.	reports of non-HBO	year	patient No.	deaths	mortality
1	Korhonen et al.	1999	53	12	23%						
2	Torda et al.	1997	9	3	33.3%						
3	Bakker, van der Kleij	1996	462	95	20.5%						
4	Smolle-Juttner	1995	116	17	14.7%						
5	Rudge	1993	77	19	24.7%						
6	Hirn & Niinikoski	1988	32	9	28.1%						
7	Gibson & Davis	1986	29	9	31%	1	Gibson & Davis	1986	17	12	70.6%
*8	Werry	1986	28	7	25%	2	Vo & Watson	1986	77	31	40.3%
9	Nier & Kremer	1984	78	30	38.5%	3	Pailler & Labeeu	1986	20	8	40.0%
10	Shupak et al.	1984	4	1	25%	4	Freischiag et al.	1985	21	11	52.4%
11	Unsworth & Sharp	1984	73	15	20.5%						
12	Hart & Lanb	1983	139	27	19.4%						
13	Gurtner	1983	73	23	31.5%						
*14	Kofoed	1983	23	3	13%	5	De Lalande et al.	1981	22	9	40.9%
15	Heimbach	1980	58	3	5.2%	6	Kaiser & Cerra	1981	20	8	40.0%
*16	Tonjum	1980	14	2	14%	7	Katlic & Derkac	1981	7	5	71.4%
*17	Darke	1977	66	20	30%						
18	Caplan & Kluge	1976	34	11	32.4%	8	Hitchcock & Bubrick	1976	33	14	42.4%
19	Holland et al.	1975	49	13	26.5%						
*20	Roding	1972	130	29	22%	*9	Altemeier	1971	54	8	14.8%
total	with HBO		1547	348	22.5%	total	without HBO		271	106	39.1%

HBO併用報告: 1 (検索), 2-7, 9-13, 15, 18, 19 (Clarkら, 1999年), *8, *14, *16, *17, *20 (Tempeら, 1990年. 重複した6報告を除く)。No.3 (Bakkerら) の死亡率は間接的死亡を含めた。非HBO併用報告: 1-8 (Clarkら), *9 (Tempeら, 重複した3報告を除く)。HBOは近年ほど多くの症例で行われ, 死亡率は報告者 (施設) により差が大きい。多施設報告からHBOが行われた場合, 死亡率は約1/2まで減少し, 同じ施設の比較 (Gibson & Davis, 黒塗り) でもHBOにより死亡率は半減している。

るproteaseなどが破壊されるとしている。多くは、A型β溶連菌は壊死性筋膜炎の発症に関与するが、皮膚壊死が開放創になると混合感染となって急速な細菌増殖が起こり、病原菌の組み合わせでより重症化し、メタンや硫化水素などのガスが産生される場合もある。発熱、白血球数増多などの強い全身反応が見られるが、局所の炎症所見(腫脹、発赤、熱感)に乏しく、早期からの激痛、病巣の急速な進展、皮下から筋膜に及ぶ著明な浮腫、サラサラした浸出液が特徴である。筋膜からの栄養動脈(penetrating artery)が細菌性血栓により閉塞されると皮膚に水泡が形成されて知覚が無くなり、広範な皮膚が壊死に陥る。壊死状の筋膜は皮膚の壊死範囲を超えていることもあり、それらを切除すると(fillet procedure)血色の良い筋組織が見られるが、壊死筋膜を残すと筋炎から筋壊死に陥る。閉鎖創の穿刺ではA型β溶連菌が同定されることが多いが、開放創では混合感染となり、深部組織の採取によってのみ起縁菌が同定されることもある。従来から壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum)や丹毒(erysipelas)などの類似疾患が知られており、今日では壊死性筋膜炎の軽症型とも考えられている。壊死性筋膜炎において臨床では非定形型、不全型、軽症/重症型、さらに特異的発生部位などがあり、UHMSでは壊死性軟部感染症と総称し、4型に分類している(表2)。一方、病態を明確に区別することは困難な場合も多く、Bakker, Lepawskyらは筋まで侵される場合は壊死性筋膜炎の重症型と考えている^{3,4,7)}。

Fournier(1883年)は、健康な男性の陰嚢に発生した急性進行性壊疽の6例を報告し、内4例が死亡したことから、Fournier壊疽と呼ばれ²¹⁾、今日では壊死性筋膜炎の亜型とされている。典型的臨床像は、陰嚢や陰茎(女性では陰唇など)の腫脹、疼痛、発赤から始まる壊死性筋膜炎であり、皮膚の一部が黒化(black spot)、潰瘍化し、会陰部から腹部や大腿部に拡大し、また全身の毒性が強く、筋組織も侵される重症型もある。また肛門周囲膿瘍の術後などに起こるものは75~80%に糖尿病を合併している^{3,4,7)}。

HBO効果のメカニズムと動物実験報告

Escobarら(2005年)らは、壊死性筋膜炎に対する

HBOの作用機序を、組織酸素分圧の改善、白血球による酸素依存性殺菌能(oxidative killing)の賦活化、浮腫の軽減、抗菌剤との相乗効果(抗菌剤の薬理学的効果を高める)を挙げている⁴⁰⁾。さらに感染が制御されると、膠原線維の形成や血管新生を助け、創傷治癒に導くとされている^{41~43)}。

Thomら(1986年)は、ラットの腹腔内に腸内常在菌を注入して化膿性腹膜炎モデルを作成し、HBOが死亡率を著明に減少させることを示した⁴⁴⁾。

実験1:ラット糞便(*C. perfringens*, *E. coli*, streptococcus faecalis, bacterioides fragilis, 他5菌種)、実験2:培養3株混合液(*E. coli*, *S. faecalis*, *B. fragilis*)を腹腔内に注入し、いずれも4時間で血液中に細菌を検出した。HBO(2ATA, 90分)は菌接種の45分後から開始し、HBOを実験1では8時間ごと、実験2では6時間ごとに行った。実験1では対照群35匹、空気加圧群(2ATA, 60分×2回)12匹ではラット全匹(100%)が死亡し、酸素吸入群(1ATA, 60分×2回)12匹では死亡率91%であったが、HBO群36匹では死亡率8%と著減した(各群間 $p < 0.005$)。実験2では、対照24匹の死亡率は79%であったが、HBO群22匹の死亡率は23%に減少した($p < 0.005$)。

Zamboniら(1997年)は、A型β溶連菌による筋炎モデルを作り、HBOはpenicillin Gとの併用で有効であった⁴⁵⁾。マウス的大腿筋内に溶連菌を接種し、12時間後までに感染が成立した。HBO群10匹は、接種後30分より8時間ごとにHBO(2.5ATA, 90分)を5日間行った。Penicillin G群8匹は、接種12時間後より98mg/kg, 0.1mlを12時間ごとに5日間、腹腔内投与した。HBO+penicillin G群6匹は、接種12時間後よりHBOおよびpenicillin G投与を12時間ごとに5日間行った。死亡時に接種部位を切除し、細菌培養でコロニー形成単位を測った。対照群10匹およびHBO群では菌接種から3日までに全匹が死亡した。Penicillin G群では、生存期間は平均11.5日と著明に延長し、コロニー形成単位も著しく減少した。HBO+penicillin G群では、生存期間が平均17.1日に延長し、コロニー形成単位もさらに減少し、penicillin G群と有意差があった($p < 0.01$)。

Oztasら(2001年)は、同様にA型β溶連菌によるマ

ウス筋炎に対し、HBO効果の発現にはpenicillin投与が不可欠であることを示した⁴⁶⁾。マウス60匹を、対照、penicillin投与(98mg/kg腹腔内投与を12時間ごと5日間)、HBO(菌接種後30分から2.5ATA, 90minを12時間ごと5日間)、penicillin投与+HBOの4群に分けた。対照は平均4.9±0.4日で死亡し、細菌数(colony forming unit)は著増していた。HBO群では平均5.4±0.4日で死亡したが、筋組織内の細菌数は著減していた。Penicillin投与群は平均15.3±0.4日で死亡し、細菌数も著減したが、さらにpenicillin投与+HBO群では平均22.2±1.2日で死亡し、生存期間の著明な延長が得られ、細菌数もさらに少なかった(p<0.01)。

壊死性筋膜炎及びFournier壊疽：国外臨床報告論文

同一施設におけるHBO施行、非施行による比較試験6報告と、HBOのみ行った報告で、臨床的意義が大きいと思われる2報告を年代順に挙げた。疾患名は記載通りとし、また地域特性から病院名や国名を付記した。

Ledinghamら(1975年, University of Glasgow, England)は、病巣部の小切開に加えてHBOを行ったが、治療効果が得られなかった⁴⁷⁾。外傷や術後などでdermal gangrene(皮膚壊疽)に陥った20例で、内12例は筋膜まで壊死に陥り、8例は皮膚のみ壊死に陥っていた。HBO(2.5ATA, 150分, 一日1回, 1~9回, 平均4.5回)を行った14例では病巣に多数の小切開を入れ、抗菌剤を投与し、症状の一時的改善が得られたが、8例(57%)が死亡した。HBOを行わなかった6例の内3例では壊死組織を早期に切除し、いずれも救命された。

Risemanら(1990年, Southern Illinois University)は、過去9年間の体幹発生の壊死性筋膜炎(Fournier壊疽)29例、男性18人、14~88歳(平均63歳)をHBO群17例と非HBO群12例に分け検討した⁴⁸⁾。いずれも全身療法に加えて搔爬、抗菌剤投与(penicillin G, cephalosporin, aminoglycoside, clindamycinから3剤)を行った。HBO群は糖尿病を8例(47%)に合併し、12例(70%)が会陰部発生で、5例がショック状態(29%)であった。非HBO群では糖尿病4例(33%)、会陰部発生6例(50%)、ショック状態1例(8%)で、HBO群がより重症であった。HBOは一人用チャンバーで入院

後24時間以内に開始し、5例(29%)は手術前に行った。HBO(2.5ATA, 90分)を初日3回/日、2日目以降2回/日、平均7.4回行った。またHBO群では搔爬を平均1.2回行ったが、非HBO群では平均3.3回行った。HBO群では4例(23%)のみ死亡し、非HBO群では8例(66%)が死亡した。

Brownら(1993年, Vancouver & Calgary General Hospitals, Canada)は、体幹部発生の壊死性筋膜炎(Fournier壊疽)を報告した⁴⁹⁾。61例中、照射後、ASO、人工関節置換の合併、四肢に局限した感染などを除外した54例で、担当医の判断で30例にHBOが行われた。感染原因は、術後、皮膚外傷、肛門直腸創などであった。HBO(2.5~3.0ATA, 90分)を搔爬ごとに壊死組織が無くなるまで行った。症例の80%はHBOを4回行い、20%は5~7回行った。HBO群は平均51.3歳、非HBO群は平均61.6歳で、clostridium属の混合感染が前者で50%、後者で17%であった(記載通り)。APACHE score(重症度評価)では、HBO群12.2±7.0、非HBO群16.0±9.2であり、前者の多くが重症で、進行性敗血症に陥っていた。他院からの紹介例は既に搔爬などが行われていたが、さらにHBO群では、搔爬を平均2.4回/例、開腹術を66%(人工肛門造設術43%、以下、ストマ造設)に行った。一方、非HBO群では、搔爬を平均1.3回/例、開腹術を41%(ストマ造設33%)に行った。来診時、重篤なショック状態の2例(各群1例)は24時間以内に死亡し、死亡率は、HBO群が30%、非HBO群が42%であったが、有意差は無かった。

Supakら(1995年, Israel Naval Medical Institute)は、過去10年間、壊死性筋膜炎37例、男性23例、16~85歳(平均54歳)の比較試験を行った⁵⁰⁾。全身療法に加えて、広域の抗菌剤投与(後に感受性により変更)、一回以上の搔爬を行い、HBOは2.5ATA, 90minを一日2回、全身状態が安定したら一日1回を細菌培養が陰性になるまで続けた。HBO群25例と非HBO群12例では年齢、性、糖尿病や心疾患などの危険因子(APACHE II重症度)、起縁菌(全例が混合感染)などに有意差は見られなかった。一方、代謝性アシドーシスがHBO群13例、非HBO群2例に、意識障害がHBO群7例、非HBO群1例に、高BUN血症が

HBO群7例に, ショックがHBO群5例, 非HBO群1例に合併していた。HBO群で9例 (36%) が死亡し, 非HBO群は3例 (25%) が死亡したが有意差は無かった。

Elliottら (1996年, R Adams Cowley Shock Trauma Center, Baltimore, Maryland) は, 過去8年間の細菌学的, 臨床的に診断した壊死性軟部感染症198例, 男性114例, 12~90歳 (平均51.5歳) を報告した⁵¹⁾。糖尿病56.4%, 低栄養17.6%などを合併し, 病因は, Fournier壊疽71例, 糖尿病性足部病変30例, 外傷29例, 皮膚化膿創27例, 術後感染18例などで, ガス像を73%に認めた。混合感染が84.7%で, その17%にclostridium属が検出された。全身療法と広域の抗菌剤投与に加えて, 徹底した搔爬を速やかに行い, 2日ごとに搔爬を追加し, 必要に応じストマの造設, 肢切断を行った。HBOは初回搔爬後から一日2~3回2.4ATA, 90minを鎮静化するまで, また閉創まで一日1回2.0ATA, 90min, 平均31.7回行った。全死亡率は25.3%であったが, その内, Fournier壊疽が36%, 糖尿病 (DM) 性足部病変に起因したものが15.2%の死亡率であった。

同じ施設のMyersら (2008年) は, 過去13年間のFournier壊疽131例を第1期 (1985~1993年) と第2期 (1993~1998年) に分け検討した⁵²⁾。第1期では以前から行われていた多数の小切開と壊死組織の切除を行ったが, 第2期では初回に徹底した搔爬を行い, 経過を見ながら (second look) 1~2回搔爬し, 皮弁形成 (前進法) などで死腔を無くして早期閉創に努めた。第1, 2期ともHBO (3.0ATA, 90分) を8時間ごとに2日間, 以降は一日2回2.4ATAで行い, 広域の抗菌剤を感受性により追加ないし変更した。第1期の死亡率は36%で入院日数は57.4日であったが, 第2期の死亡率は16%まで改善し, 入院日数も24.8日に減少した。

Hollabaughら (1997年, University of Tennessee Medical Center) は, 過去7年間のFournier壊疽26例を比較試験で報告した⁵³⁾。全例男性で, 26~87歳 (平均57歳), 糖尿病10例 (38%), アルコール中毒9例 (35%), 免疫不全3例 (12%) などを合併していた。15例 (58%) のみ原因が特定され, 尿道狭窄/外傷8例, 大腸・直腸疾患5例, 陰茎異物2例などであったが, 壊死は陰囊から会陰部筋膜に及んでいた。手術回数は, 平均3

回 (1~10回) で, 追加搔爬を受けたのは22例 (85%) であった。恥骨上尿路変更は16例 (62%) で行われ, 内15例は初回手術で行われた。ストマ造設は7例 (27%) で行われ, 内3例は初回手術であった。辜丸大腿囊形成術 (testicular thigh pouch) を陰囊切除時に11例 (42%) に行い, 片側辜丸摘出術を6例 (23%) で行った。細菌は24例 (96%) で同定され, E. coli (54%), bacterioides (38%) などグラム陰性菌が主体の混合感染であった。HBO (2.4ATA, 90分) は14例で72時間以内に開始し, 一日2回一週間, 治癒まで一日1回続けた。HBO群14例中1例 (7%) のみが術後6日に心筋梗塞で死亡したが, 非HBO群12例中5例 (42%) が死亡した。

Korhonenら (1998年, University of Turku, Finland) は, 過去25年間33例のFournier壊疽にHBOを行い, 死亡率9%の好成績を報告した。25例は他施設から紹介され, 男性23例, 24-84歳 (平均51歳) で, 16例は健康であったが, 糖尿病7例, アル中4例, 化学療法中2例などであった⁵⁴⁾。いずれも発症の2~7日前から感染症状があり, 17例は肛門・直腸部術後, 1例は陰囊部の外傷が原因であったが, 15例では原因が特定できなかった。陰囊や会陰部の壊死組織を切除し, 感染が及んだ臀部や下腹部には切開を加え, 壊死組織が明らかになれば追加切除した。全例, 混合感染で, bacterioides 18例, β 溶連菌7例などであった。広域の抗菌剤としてpenicillin G 20~40×100万単位/日, gentamicin 80mg/8時間, clindamycin 600mg/6時間などを創治癒まで投与した。初回手術後, HBO (2.5ATA, 60~120分) は, 一人用あるいは多人数用チャンバーを使用し, 24時間以内に2~3回, 以降は一日2回を7~10回行った。搔爬は1~4回 (平均2.3回) 行い, 19例にストマ造設を一時的に行い, 陰囊病変では両側の陰囊を切開し (orchidectomy), 内2例に片側の辜丸を摘出した (辜丸は精巣動静脈で還流され, 壊死に陥ることは稀)。腎不全に陥っていた60歳以上の3例 (9%) が死亡し, 内2例は受診当日に死亡した。発症から入院までの時間が明らかな25例では, 生存例は平均14時間であったが, 死亡例は平均83時間であった。

Escobarら (2005年, Doctors Medical Center in San

Pablo, California) は、壊死性筋膜炎42例(1983～1997年)にHBOを併用し、5例(11.9%)が死亡した⁵⁵⁾。治療記録からclostridium性筋壊死(壊疽), Fournier壊疽, 壊死性筋炎の診断例を除外し、壊死性筋膜炎のみを取り上げた。男性23例, 22～84歳(平均56.1歳)で、原因は膿瘍9例, 外傷6例, 術後4例, 遷延治癒3例などで、糖尿病18例(42%), 慢性腎不全4例, ASO3例などを合併していた。混合感染(serratia, pseudomonas, staphylococcus, enterobactorなど)が36例(85.7%)に見られ、2例(5%)のみA型β溶連菌感染であった。病巣は、下腹部15例, 会陰・大腿部9例, 体幹4例, 下腿3例, 肩・上肢2例であった。全身療法と抗菌剤投与に加えて、搔爬を平均1.25回, HBOに先立って(発症後平均56.8時間)行い、合計で平均2.8回行った。HBO(2.0～2.5ATA, 90～120min)を入院後平均69時間で開始し、一日2回, 平均7回, さらに創治癒まで平均23.6回行った。5例(11.9%)のみ死亡し、来診時、2例(指, 陰茎)で切断が行われていたが、HBO後の切断例は無かった。

壊死性筋膜炎及びFournier壊疽：国外臨床報告の総括

初期(1975年)のLedinghamらの報告は、HBOの有効性を否定するものであったが、死亡例はいずれも多数の小切開による術式であり⁴⁷⁾、Myersらの最近の報告によれば初期の多数小切開群による治療成績は、その後の徹底搔爬群より明らかに劣っていた⁵²⁾。またLedinghamらは、初日からHBOを一日1回のみ行い、HBOの有効性が得られなかった。同様にBrownらの54例では、HBOを搔爬ごとに行い(一日以上の間隔あり)⁴⁹⁾、他のHBOを有効とする報告より一日の回数、総回数共に少なく、死亡率は非HBO群とで有意差が得られなかった。一方、HBOを有効とする報告^{47, 51～55)}では、初日より一日2～3回が行われていた。Escobarらの報告では、HBOの治療圧(2.0～2.5ATA)は他の報告(2.8～3.0ATA)よりやや低く、初日の回数(一日2回)が他の報告(一日3回)よりやや少なかったが、死亡率(11.9%)は良好であり、HBO開始後の切断例は無かった⁵⁵⁾。

Korhonenらは、ストマ造設、陰嚢切開ないし切

除を積極的に行い、排泄による汚染を無くすことにより腎不全に陥った高齢者のみが死亡した⁵⁴⁾。またHollabaughらは、睪丸の皮下移行、尿路変更、ストマ造設を積極的に行うことによりHBO施行例では他因死の1例(7%)のみ死亡した⁵³⁾。

Risemanらの比較試験では、HBO群でショック状態など重症な患者にHBOが行われていたが、HBOを行わない群より死亡率は低くなった⁴⁸⁾。一方、Supakらの比較試験においてHBO群の死亡率は高かったが、同様に重症でより多くの手術を必要とする患者にHBOが行われており、HBOで死を免れた患者の入院日数はむしろ短くなった⁵⁰⁾。

壊死性筋膜炎及びFournier壊疽：多施設報告(国外)からの死亡率と疾患名

壊死性筋膜炎における死亡率をClarkら(1999年)が提示した総説論文(1975～1998年)¹⁾から集計した。HBO施行276例(15報告)では57例(21.7%)の死亡にとどまったが、HBOを併用していない278例(19報告)では121例(43.5%)が死亡した。この中でPizzornoらの報告はHBOを行わなかった11例と記されているがHBOを行った11例の誤りで、その中で死亡例は無かった。また表題がclostridial gas gangreneで、検索不能な1報告を除いた。さらにupdateなEscobarら(42例)、Korhonenら(33例)、Elliottら(198例)、Supakら(37例)の報告を加え、これらを集計すると、HBOを行った590例中124例(21.0%)が死亡し、HBOを行わなかった282例中124例(43.9%)が死亡した(表5)。

疾患名を多施設多数例報告(表5)の表題から集計すると、HBOを行った19報告中、9報告が壊死性筋膜炎、3報告がFournier壊疽で、その他、necrotizing soft tissue infection, mixed anaerobic and aerobic infect, cervical necrotizing fasciitis, truncal necrotizing infection, perineal gangrene, retroperitoneal necrotizing fasciitis, dermal gangreneが各1報告あった。HBOが行われなかった17報告中、9報告が壊死性筋膜炎、4報告がFournier壊疽の表題で、truncal necrotizing infection, retroperitoneal necrotizing fasciitis, mixed anaerobic aerobic infection, dermal gangreneの表題が各1報告あった。全36報告中、壊死

表5 壊死性筋膜炎, Fournier壊疽など(壊死性軟部感染症;UHMS)

No.	reports of HBO	year	Dx	patient	death	mortality	No.	reports of non-HBO	year	Dx	patient	death	mortality
1	Escobar et al.	2005	NF	42	5	11.9%							
2	Korhonen et al.	1998	FG	33	3	9%							
3	Hollabaugh et al.	1998	FG	13	1	7.7%	1	Hollabaugh et al.	1998	FG	12	5	41.7%
4	Torda et al.	1997	NF	34	4	11.8%	2	Farrell et al.	1998	NF	11	5	45.5%
5	Pizzorno et al.	1997	FG	11	0	0%	3	Jarrett et al.	1997	NF	15	8	53.3%
6	Elliott et al.	1996	NSTI	198	50	25.3%	4	Papachristodoulou	1997	FG	5	1	20%
7	Bakker & van der Kleij	1996	CMN	27	5	18.5%							
8	Matthieu et al.	1995	CNF	42	10	23.8%							
9	Supak et al.	1995	NF	25	9	36%	5	Supak	1995	NF	12	3	25%
10	Langford et al.	1995	NF	6	0	0%							
11	Brown et al.	1994	TNI	30	9	30%	6	Brown et al.	1994	TNI	24	10	41.7%
12	Krasova et al.	1992	NF	11	3	27.3%	7	Woodburn & Ramsay	1992	RNF	19	7	36.8%
							8	Wang & Shih	1992	NF	18	6	33.3%
13	Riseman et al.	1990	NF	45	7	15.6%	9	Riseman et al.	1990	NF	15	10	66.7%
14	Aasen et al.	1989	NF	9	1	11.1%							
15	Mader et al.	1988	MAAI	10	2	20%	10	Mader et al.	1988	MAAI	12	6	50%
16	Hirn & Niinikoski	1988	CGG	11	1	9.1%	11	Pessa & Howard	1985	NF	33	13	39.4%
17	Chevallier et al.	1987	PG	13	4	30.8%	12	Majeski	1984	NF	20	10	50%
18	Gozal et al.	1986	NF	16	2	12.5%	13	Spirnak et al.	1984	FG	20	9	45%
							14	Riegels-Nielsen et al.	1984	FG	5	1	20%
							15	Oh et al.	1982	NF	28	10	35.7%
							16	Rouse et al.	1982	NF	27	20	74.1%
19	Ledingham & Terani	1975	DG	14	8	57%	17	Ledingham & Tehrani	1975	DG	6	0	0%
total	with HBO			590	124	21.0%	total	without HBO			282	124	43.9%

壊死性筋膜炎 (NF) 18 報告, Fournier壊疽 (FG) 7 報告, necrotizing soft tissue infection (NSTI), cervical necrotizing fasciitis (CNF), truncal necrotizing infection (TNI), mixed anaerobic aerobic infect (MAAI), perineal gangrene (PG), retroperitoneal necrotizing fasciitis (RNF), dermal gangrene (DG) 各1報告

HBO併用報告: 1, 2, 9 (検索), 3~8, 10~18 (Clarkら, 1999年. 5はHBO併用の誤り. clostridium gas gangrene 1報告を除いた)

非HBO併用報告: 1~17 (Clarkら)

HBOが行われた報告と行われなかった報告はほぼ同数あるが, HBOが行われた症例数は2倍近くある。多施設報告からHBOが併用された場合, 死亡率は約1/2に減少している。同じ施設(黒塗り)の比較試験では, Hollabaughら, Brownら, RisemanらはHBOの有効性を示し, Supakらは重症例にHBOを行ったが非HBOとの有意差は無く, Ledinghamらは小切開とHBO一日1回でHBO群の死亡率が高かった。

性筋膜炎20報告(cervical/retroperitoneal necrotizing fasciitisを含む)およびFournier壊疽7報告の表題があり, これらは75%を占めていた(表5)。

Ⅲ. 国内におけるclostridium性ガス壊疽と壊死性筋膜炎

国内臨床報告論文

国内では, clostridium性ガス壊疽や壊死性筋膜炎などにHBOを行った報告は少なく, またガス壊疽としてclostridium性と非clostridium性が, 同じ文献で論じられることも多い。施設名を含めて年代順に挙げ, 同施設からの報告は連ねた。

杉本ら(1980年, 大阪大学)は総説論文の中で, 自験例22例を報告した⁵⁶⁾。レ線上, ガスが見られたの

は16例であり、clostridiumが検出された11例中7例がC.perfringensで、いずれも1～3菌種の混合感染であった。外科的処置と複数の抗菌剤投与に加えてHBO (3.0ATA, 120分)を平均8.7回 (1～20回)行い、切断が9例、死亡が2例で、死因は破傷風と肺合併症、あるいは敗血症と腹膜炎であった。また同施設の森本ら (1993年)は、clostridium性ガス壊疽19例中、同じ起縁菌が連続して検出された9例に対するHBO効果を検討した⁵⁷⁾。HBOは平均12.9回 (2～19回)で平均11.4日間 (2～28日間)行った。Clostridiumは平均14.6病日 (4～27病日)まで検出され、発熱や白血球増多などの感染徴候が見られたが、HBOを一日2回連日に行った重症の2例では、clostridiumは第5、6病日まで検出され、感染徴候は早期に消失した。さらに同施設の島津ら (1999年)は、過去29年間、ガス壊疽116例においてclostridium感染の有無、発生部位、外傷性あるいは非外傷性などから予後を検討した⁵⁸⁾。下肢 (56例)は上肢 (18例)の約3倍で、下肢では外傷性 (30例)、非外傷性 (26例)がほぼ同数であったが、上肢では外傷性 (14例)がほとんどであった。下肢の非外傷性では26例中12例 (46%)が死亡し、多くは糖尿病性足部壊疽、肝障害、寝たきり、栄養障害などの基礎疾患を有していた。外傷性の大半はclostridium性感染 (%不明)で、非外傷性のほとんどが非clostridium性感染 (%不明)で死亡率は30%に及んでいた。

広津ら (1985年、久留米大学)は、ガス壊疽9例 (男性7例、29～76歳)を報告し、内6例は下肢の外傷、3例は会陰部から非外傷性に発生したFournier壊疽であった⁵⁹⁾。糖尿病を下肢2例、会陰部2例に合併していた。Clostridium属が検出されたのは3例で、2例では起縁菌は検出されず、他は嫌気性菌とグラム陰性菌などの混合感染であったが、いずれもX線像でガスが認められた。混合感染に対し複数の抗菌剤を使い、下肢発生の2例に切断を行い、Fournier壊疽3例には除睾丸術、ストマ造設などを行ったが、他4例は病巣搔爬のみを行った。HBO (3.0ATA, 60分)を平均9回 (3～14回)行った。2例に下肢切断を行ったが、全例、軽快した。

中川ら (1988年、日本医科大学)は、昭和50年からのガス壊疽37例 (男性22例、16～74歳)を報告した⁶⁰⁾。

外傷性は29例で、発症までの期間は平均4.3日であった。いずれもX線像でガスを認めたが、clostridium以外の起縁菌も検出された。抗菌剤大量投与と外科的処置に加えてHBO (3.0ATA, 90～120min)を一日1～3回、平均10.8回 (1～36回)行った。31例 (86.1%)でHBOの効果を認めたが、4例 (10.8%)が死亡した。

川島、田村ら (1989年、川島整形外科病院、大分県)は、ガス壊疽6例、壊死性筋膜炎5例 (男性9例、18～74歳)にHBO (2.8ATA, 60min)を行った⁶¹⁾。発生原因は、ガス壊疽では糖尿病に伴う下肢血行障害2例、ASO、開放性骨折、刺傷、術後感染各1例であったが、壊死性筋膜炎ではいずれも軽微な外傷が誘因であった。発生部位は1例のみ前腕で、他は股関節部2例を含む下肢であった。股関節全置換術後ではC.perfringensが、壊死性筋膜炎では α および β 溶連菌が各1例で検出された。ガス壊疽2例では手術を行うことなく治癒し、死亡例は無かったが、壊死性筋膜炎1例のみHBOの効果が得られず、ガス壊疽1例と共に切断を行った。

高橋ら (1992年、群馬大学)は、ガス壊疽30例の治療経験からclostridium性ではHBOは有効な治療手段としたが、非clostridium性では外科的処置、抗生物質の投与などの集中治療を優先させた⁶²⁾。Clostridium性は3例で、病巣は四肢に留まり、C.perfringensの他、 α -streptococcus, klebsiella, proteusなどの混合感染であった。HBO (2.5～3.0ATA, 90min)一日1～2回を平均7回行い、患肢切断を全3例に行ったが死亡例は無かった。非clostridium性嫌気性菌は4例で、いずれも糖尿病を合併し、四肢発生2例、肛門周囲膿瘍、頸部縦隔からの発生各1例で、corynebacterium, bacteroides, peptococcusなどが検出された。HBOを平均5回行ったが、切断を2例に行い、死亡例は無かった。他23例では嫌気性菌は検出されず、E.coli, pseudomonas, klebsiellaなど主にグラム陰性菌が検出された。HBOを平均9回行い、患肢切断を8例に行ったが、来院時既に全身状態が悪かった4例 (MOFスコア6～13)が死亡した。

富村ら (1998年、鹿児島市立病院)は、ガス壊疽8例を報告し⁶³⁾、男性5例、17～78歳 (平均42歳)で、発症までの期間は2～7日 (平均4.5日)であった。い

いずれも創部汚染を伴う挫滅創で、大腿あるいは膝部が5例で、下腿2例、手掌1例であった。4例は膝窩動脈吻合後に発症し、3例が糖尿病であった。2例ではX線上のガス像に加えclostridium属が同定されたが、6例ではproteus, serratia, enterobacter, enterococcusなどの嫌気性菌が検出され、非clostridium性感染であった。HBO (詳細なし)はclostridium性感染では6~9回 (平均7.5回)、非clostridium性感染では4~36回 (平均17.7回)行った。大腿切断6例、下腿切断1例が行われたが、全例が救命された。

国内臨床報告論文の総括

国内臨床報告7論文 (重複報告を除く) からclostridium性ガス壊疽と壊死性筋膜炎 (非clostridium性ガス壊疽, Fournier壊疽を含む) に分け、切断率と死亡率を集計した。Clostridium性ガス壊疽では、切断が3報告 (杉本ら, 川瀧ら, 高橋ら) から15例中8例 (53.3%)で行われたが、死亡例は無かった。壊死性筋膜炎では、切断が同上の3報告から48例中12例 (25.0%)で行われ、死亡は6例 (12.5%)であった。Clostridium性ガス壊疽と壊死性筋膜炎を合わせ、これらを区別していない2報告 (富村ら, 広津ら)を加えると、切断が80例中29例 (36.2%)で行われ、また死亡例は、島津らの116例 (同施設で重複した杉本らの22例を除く)を加えると162例中28例 (17.2%)であった。本邦では、HBOを行った致死性軟部感染症の死亡率は欧米と同程度であるが、四肢の切断率が高く、救命的切断が行われている可能性がある。またHBOにおける圧と治療時間、回数などの記載がある4報告では、2.5-3.0ATA, 60-120分、一日1~3回、平均計7.5~10.8回が行われているが、一日目 (24時間以内)の治療回数が欧米に比べて少ない可能性がある。

IV. 国外のエビデンス水準と保険適用

UHMS Committee Reportから引用すると⁵⁾, clostridium性ガス壊疽に対するHBOの治療効果を証明するRCTは行われていないが、長年に渡る多くの基礎および臨床的研究報告から論議の余地のない治療法とされている。Heimbachら (1994年)は117の論文から1200例を検討し、Bakkerら (2002年)はさらに600例を加え、

HBOはガス壊疽の死亡率と罹病率 (切断率, 入院日数など)を確実に下げ得るとしている。ECHM (The European Committee on Hyperbaric Medicine) では、RCTが無いことからType 2 (好ましい治療効果があるが強力には支持されない)であるが、多くの基礎研究や膨大な臨床報告からType 1 (好ましい治療効果が確信を持って支持される)としている⁶⁴⁾。エビデンスの基準として広く用いられているAHA基準 (The American Heart Association Classification) ではlevel IとIIにはRCTを必要としているが、UHMSではBakkarらの調査報告に基づきHBOを手術と抗菌剤投与の補助療法としてlevel IIb (fair to good evidence)あるいはlevel IIa (very good evidence)としている。したがってUHMSは、clostridium性ガス壊疽はもとより前述の壊死性軟部感染症 (壊死性筋膜炎, Fournier壊疽など)をHBOにおける適応症とし、米国保険機構のMedicare ServiceおよびMedicaidはこれらの保険適応を認めている^{6,7)}。本邦では、本学会が外保連 (外科系学会社会保険委員会連合)に加入し、保険診療における適応疾患の見直しを主張したこともあり、本年度 (2010年)から“ガス壊疽”の疾患名に“壊死性筋膜炎又は壊疽性筋膜炎”が救急的なものとして追加された。“Fournier壊疽”も診療点数早見表における“関連学会から留意事項が示されているので、これらの事項を十分参考とすべき”の規定により同じ範疇の適応疾患とされ、発症7日以内に限り、第2種治療装置 (多人数用) 6000点、第1種治療装置 (一人用) 5000点が算定されている⁶⁵⁾。

謝辞

この場をかりて、貴重な助言や資料の提供を頂いた本学会学術委員 (下記)の方々に感謝の意を表します。五十音順・敬称略

安蒜 聡 国保 大網病院・外科
四ノ宮 成祥 防衛医科大学校
・分子生体制御学講座
鈴木 一雄 Cedars-Sinai Medical Center, Wound
Care Clinic, Los Angeles, U.S.A.
鈴木 信哉 防衛医科大学校防衛医学研究センター

・異常環境衛生研究部門
 三谷 昌光 八木厚生会病院・脳外科
 柳下 和慶 東京医科歯科大学医学部附属病院
 ・高気圧治療部・整形外科
 山本 五十年 東海大学医学部附属病院
 ・救急救命センター

文 献

- 1) Clark LA, Moon RE : Hyperbaric oxygen in the treatment of life-threatening soft-tissue infections. *Respiratory Care Clinics of North America* 1999 ; 5: 203-219.
- 2) Heimbach RD : Gas gangrene. In : Kindwall EP, ed. *Hyperbaric Medicine Practice*. Arizona ; Best Publishing Company, 1995 ; pp.373-394.
- 3) Bakker DJ : Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections. Diagnosis and the use of hyperbaric oxygen as an adjunct. In : Kindwall EP, ed. *Hyperbaric Medicine Practice*. Arizona ; Best Publishing Company, 1995 ; pp.395-416.
- 4) Mathieu D, Favory R, Cesari JF, et al : Necrotizing soft tissue infections. In : Mathieu D ed. *Handbook on hyperbaric medicine*. Netherlands ; Springer, -Verlag, 2006 ; pp.263-288.
- 5) Jain KK : HBO therapy in infections. In : Jain KK ed. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Arizona ; Best Publishing Company, 2009 ; pp.135-142.
- 6) Bakker DJ : Clostridial myonecrosis (gas gangrene). In ; Feldmeier JJ, ed. *Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. Kensington, MD ; Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2003 ; pp.19-25.
- 7) Lepawsky M : Necrotizing soft tissue infections. In ; Feldmeier JJ, ed. *Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. Kensington, MD ; Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 2003 ; pp.69-78.
- 8) Bakker DJ : Clostridial myonecrosis. In : Davis JC, Hunt TK eds. *Problem wounds - role of oxygen*. New York · Amsterdam · London ; Elsevier, 1988 ; pp.153-172.
- 9) Heimbach RD : Gas gangrene : review and update. *HBO Rev* 1980 ; 1 : 41-61.
- 10) Tempe JD, Hasselman M, Lutun P, Guiot P : Les myonecroses clostridiales des membres. In : Wattel F, Mathieu D eds. *Oxgenothepapie hyperbare et reanimation*. Paris ; Masson, 1990 ; pp.84-92.
- 11) Hart GB, Lamb RC, Strauss MB : Gas gangrene a collective review. *J Trauma* 1983 ; 23 : 991-995.
- 12) Brummelkamp WH, Hoogendijk JL, Boerema I : Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 1961 ; 49 : 299-302.
- 13) Kaye D : Effect of hyperbaric oxygen on clostridia in vitro and in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967 ; 124 : 360-366.
- 14) Hill GB, Osterhout S : Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. In vitro studies in mice. *J Infect Dis* 1972 ; 125-126.
- 15) Van Unnik AJM. Inhibition of toxin production in *Clostridium perfringens* in vitro by hyperbaric oxygen. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1965 ; 31 : 181-186.
- 16) Demello FJ, Hashimoto T, Hitchcock CR, et al : The effect of hyperbaric oxygen on the germination and toxin production of clostridium perfringens spores. In : Wada J, Iwa T eds. *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Tokyo ; Igakushoin Ltd, 1970 ; pp.276.
- 17) Stevens DL, Bryant AE, Adams K, Mader JT : Evaluation of therapy with hyperbaric oxygen for experimental infection with clostridium perfringens. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 231-237.
- 18) Brummelkamp WH : Considerations on hyperbaric oxygen therapy at three atmospheres absolute for clostridial infections type welchii. *Ann NY Acad Sci* 1965 ; 117 : 688-699.
- 19) Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR, et al : Comparative study of experimental clostridium perfringens infection in dogs treated with antibiotics, surgery, and hyperbaric oxygen. *Surgery* 1973 ; 73 : 936-941.
- 20) Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP : Effect of hyperbaric oxygen and surgery on experimental gas gangrene. *Eur Surg Res* 1992 ; 24 : 356-362.
- 21) Fournier A : Gangrene foudroyante de la verge. *Semaine Medicale* 1883 ; 4 : 345-347.
- 22) Meleney FL : Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg* 1924 ; 9 : 317-364.
- 23) Cullen TS : A progressively enlarging ulcer of abdominal wall involving the skin and fat, following drainage of an abdominal abscess apparently of appendiceal origin.

- Surg Gynecol Obstet 1924 ; 38 : 579-582.
- 24) Wilson B : Necrotizing fasciitis. Am Surg 1952 ; 18 : 416-431.
- 25) Bakker DJ : The use of hyperbaric oxygen in the treatment of certain infectious diseases especially gas gangrene and acute dermal gangrene. Drukkerij Veenman BV. Wageningen. University of Amsterdam, 1984 ; 74-90.
- 26) Mader JT, Adams KR, Sutton TE, et al : Infectious diseases : Pathophysiology and mechanisms of hyperbaric oxygen. J Hyperbaric Med 1987 ; 2 : 133-140.
- 27) Babior BM : Oxygen dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts) . N Engl J Med 1978 ; 298 : 659-668.
- 28) Knighton DR, Halliday B, Hunt TK : Oxygen as an antibiotic : comparison of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. Arch Surg 1986 ; 121 : 191-195.
- 29) Horn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK : Effect of O₂ tension on microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. Surg Forum 1976 ; 27 : 18-20.
- 30) Holland JA, Hill GB, Wolle WG, et al : Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. Surgery 1975 ; 77 : 75-85.
- 31) Hart GB, Lamb RC, Strauss MB : Gas gangrene : A collective review, a 15 year experience with hyperbaric oxygen. Trauma 1983 ; 23 : 991-1000.
- 32) Gibson A, Davis FM : Hyperbaric oxygen therapy in the management of clostridium perfringens infections. NZ Med J 1986 ; 99 : 617-620.
- 33) Bakker DJ, van der Kleij AJ : Clostridial myonecrosis. In : Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds. Handbook on Hyperbaric Medicine. New York ; Springer-Verlag, 1996 ; pp.362-385.
- 34) Korhonen K, Klossner J, Hirn M, Niinikoski J : Management of clostridial gas gangrene and the role of hyperbaric oxygen. Ann Chir Gynaecol 1999 ; 88 : 139-142.
- 35) Altemeier WA, Pullen WD : Prevention and treatment of gas gangrene. JAMA 1971 ; 217 : 806-813.
- 36) Brewer GE, Meleney FL : Progressive gangrenous infection of the skin and subcutaneous tissues, following operation for acute perforative appendicitis. Ann Surg 1926 ; 84 : 438-450.
- 37) Giuliano A, Lewis FJ, Hadley K, et al : Bacteriology of necrotizing fasciitis. Am J Surg 1977 ; 134 : 52-57.
- 38) Bakker DJ : Pure and mixed aerobic and anaerobic soft tissue infections. Classification and role of hyperbaric oxygen in treatment. HBO rev 1985 ; 6 : 65-96.
- 39) Kingston D, Seal DV : Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. Br J Surg 1990 ; 77 : 260-264.
- 40) Escobar SJ, Slade JB, Hunt TK, Cianci P : Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. Undersea Hyperb 2005 ; 32 : 437-443.
- 41) Niinikoski J : Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. Acta Physiol Scand 1969 ; 334 : 1-72.
- 42) Hunt TK, Pai MP : The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972 ; 135 : 561-567.
- 43) Knighton DR, Silver I, Hunt TK : Regulation of wound healing angiogenesis effect of oxygen gradients and collagen synthesis. Surgery 1981 ; 90 : 262-270.
- 44) Thom SR, Lauermann MW, Hart GB : Intermittent hyperbaric oxygen therapy for reduction of mortality in experimental polymicrobial sepsis. J Infect Dis 1986 ; 154 : 504-510.
- 45) Zamboni WA, Mazolewski PJ, Erdmann D et al : Evaluation of penicillin and hyperbaric oxygen in the treatment of streptococcal myositis. Ann Plast Surg 1997 ; 39 : 131-136.
- 46) Oztas E, Kilic A, Ozyurt M, et al : Effect of hyperbaric oxygen and penicilline in a murine model of streptococcal myositis. Undersea Hyperb Med 2001 ; 28 : 181-186.
- 47) Ledingham M, Tehrani MA : Diagnosis, clinical course and treatment of acute dermal gangrene. Br J Surg 1975 ; 62 : 364-372.
- 48) Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al : Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. Surgery 1990 ; 108 : 847-850.
- 49) Brown DR, Davis NL, Lepawsky M : A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. Am J Surg 1994 ; 167 : 485-489.

- 50) Shupak A, Shoshani O, Goldenber I, et al: Necrotizing fasciitis: An indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery* 1995; 118: 873-878.
- 51) Elliott DC, Kufera JA, Myers RA: Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996; 224: 672-683.
- 52) Myers RA, Lucas P, Jhaveri A, et al: Management of Fournier's disease - necrotizing soft tissue infections of the genitalia. In: Kawashima M, ed. Program and Abstracts, 3rd Conference US-Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine (Formally UJNR). Nakatsu; Japanese Society of Hyperbaric Medicine, 2008; pp.53.
- 53) Hollabaugh RS, Dmochowski RR, Hickerson WL, et al: Fournier's gangrene: Therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1997; 101: 94-100.
- 54) Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J: Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene. *Eur J Surg* 1998; 164: 251-164.
- 55) Escobar SJ, Slade JB, Hunt TK, et al: Adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBO₂) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32: 437-443.
- 56) 杉本寿, 澤田祐介, 吉岡敏治, 他: 嫌気性菌感染症(ガス壊疽)に対する高気圧酸素療法. *整形・災害外科* 1980; 23: 143-153.
- 57) 森本文雄, 岩井敦志, 吉岡敏治, 他: クロストリジウム性ガス壊疽における高気圧酸素療法の効果と実施方法について. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1993; 28: 47.
- 58) 島津岳士, 織田順, 小倉裕司, 他: 軟部組織の重症感染症(1). *外科治療* 1999; 80: 220-228.
- 59) 広津明, 池田浩三, 篠原正博, 他: ガス壊疽に対する高気圧酸素療法の経験. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1985; 20: 255-261.
- 60) 中川義宏, 恩田昌彦, 森山雄吉, 他: ガス壊疽患者に対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1988; 23: 39.
- 61) 川島真人, 田村裕昭, 高尾勝浩: 壊疽性軟部組織感染症に対する高気圧酸素療法. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1989; 24: 217-226.
- 62) 高橋健一郎, 守田敏洋, 国元文生, 他: ガス産生性感染症に対する高気圧酸素療法についての検討. *日本高気圧環境医学会雑誌* 1992; 27: 157-160.
- 63) 富村奈津子, 谷口良康, 牧信哉, 他: 当院におけるガス壊疽に対する治療. *整形外科と災害外科* 1998; 47: 614-616.
- 64) Bakker D, Marroni A, Mathieu D, et al. Recommendations of the jury. In: Mathieu D, ed. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Chru Lille; European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM), 2004; pp1-19. <http://www.echm.org/documents/>
- 65) 診療点数早見表[医科] 2010年4月診療報酬改定準拠. 高気圧酸素療法(J027). 東京; 医学通信社. 2010; pp428.