

教育講演4

創傷治癒と高気圧酸素療法

木山輝郎 内田英二

日本医科大学 外科 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

創傷治癒とは損傷を修復する一連の生体反応のことである。損傷の部位、大きさ、時期により多彩な細胞や細胞外基質、ホルモン、サイトカイン・増殖因子が関与する。創傷治癒は同化状態であることから、多くのエネルギーが必要である。治癒過程は複雑であり、全ての患者に治癒障害をきたす可能性がある。感染がもっとも一般的な治癒障害の局所因子である。組織の虚血により十分な酸素分圧が得られない場合には白血球機能やコラーゲンの成熟が阻害され、治癒が遷延する。

好中球の活性酸素の最大産生に必要な酸素分圧は300mmHgである。また、コラーゲンの最大産生に必要な酸素分圧も250mmHg以上である。したがって、創傷治癒過程において感染制御や増殖期には十分な酸素が不可欠である。通常、酸素の90%以上はミトコンドリアでエネルギー(ATP)産生のために消費される。増殖細胞ではATPの80%がコラーゲンなどのタンパク質の新生に利用される。

慢性潰瘍には糖尿病、血行障害による下肢の潰瘍がある。このような血行障害は創傷における不十分な酸素供給の原因であり、創傷治癒障害が起こる。血管新生が起こらない場合にも創傷は低酸素状態になる。糖尿病での血管新生障害の原因にはVEGFを介した血管内皮前駆細胞の誘導が骨髄で抑制されることや末梢血液中での血管内皮前駆細胞が減少することが関連している。マウスを用いた実験では高気圧酸素療法により血中VEGFの増加や末梢血液中の血管内皮前駆細胞の増加が起こることから、創傷治癒障害の改善が期待される。

高気圧酸素療法は組織中への酸素の拡散の増加により、組織酸素分圧を回復する。また、基底膜マトリックスであるマトリゲルを用いた血管新生の動物実験では血管新生が高酸素により誘導されたが、効果は2.0ATAから2.5ATAで上限となり、3.0ATAでは酸素中毒により抑制された。一方、低酸素でも低酸

素誘導因子(HIF-1)などの発現し、500種類以上の転写因子が活性化され、遺伝子発現が起こる。したがって、高酸素状態はこうした転写因子を介する、シグナルとしての効果も期待される。

最近、糖尿病性足潰瘍に対する無作為比較試験が報告された。Duzganら¹⁾は標準ケア50例と高気圧酸素治療+標準ケア(HBOT)50例で検討した。創閉鎖は標準ケアではなかったが、HBOTでは66%が閉鎖した。外科的治療は標準ケアでは100%必要で、48%は足切断が行われた。一方、HBOTでは外科的処置は16%に必要で、足切断は8%であった。さらに、Löndahlら²⁾は第2種装置をもちいて、患者や治療者に酸素を用いたのか空気をういたのか分からないようにした、二重盲検の前向き無作為比較試験を行った。HBOTでは創閉鎖は52%に対し、プラセボでは29%であった(p=0.03)。また、35回以上の治療を行った解析ではHBOTの創閉鎖は61%に対し、プラセボでは27%であった(p=0.009)。今後、わが国でもこうした無作為比較試験を行い、国民に高気圧酸素療法の効果とその費用を明らかにする必要がある。

文献:

- 1) Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47 (6) : 515-9.
- 2) Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33 (5) : 998-1003.