

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

重症軟部組織感染症(ガス壊疽, 壊死性筋膜炎)および頭蓋内膿瘍 (Necrotizing soft tissue infections and intracranial abscess)

川島眞之^{1)*}, 合志清隆^{2)*}

(*: 学術委員会)

川島整形外科病院¹⁾琉球大学病院 高気圧治療部²⁾

I. 概略

軟部組織の重症感染症であるガス壊疽と壊死性筋膜炎は、最近では一括して壊死性軟部組織感染症 (necrotizing soft tissue infections; NSTIs) と呼ばれている^{1,2)}。古典的なガス壊疽では偏性嫌気性菌の *Clostridium perfringens* が原因菌の四肢を中心とした感染症、すなわちクロストリジウム性ガス壊疽 (clostridial gas gangrene: CGG) を指し、細胞毒性の強い α -toxin により急激な壊死の進行と重篤な全身状態の悪化が特徴である。後者の壊死性筋膜炎は原因菌により2つに分類されることもあるが、その1つで“人食いバクテリア”とも呼ばれる *Streptococcus pyogenes* の感染は極めて重篤な経過をたどる¹⁻³⁾。ガス像の有無で非クロストリジウム性ガス壊疽 (non clostridial gas gangrene: NCGG) とは区別される傾向にあったが、ガス像で両者の病態を区別することが困難であり、さらに純粋な *Clostridium perfringens* よりも混合感染例が多いことも影響して NSTI と総称されている^{2,4)}。NSTI の年間の発症は米国で1000件程度と多くはないが、高齢者や糖尿病患者などの compromised host に生じやすく、薬剤耐性菌による混合感染が多いことから、現在でも高い死亡率を示す治療予後の悪い疾患である⁴⁾。例えば、NSTI の死亡率は20~40%であり^{1,2,4,5)}、なかでも体幹部の死亡率は50~70%にもなり、四肢では切断率が50%ほどである¹⁾。

NSTI のなかでガス壊疽に対して高気圧酸素治

療 (hyperbaric oxygen therapy; HBO2) は1960年代から行われている。その根拠には *Clostridium perfringens* は絶対的な嫌気性菌ではなく30mmHg以下の酸素分圧では発育しやすく70mmHgでは発育制限を受けるようであり⁶⁾、さらに α -toxin の産生停止には250mmHgの酸素分圧が必要であることが示されている⁷⁾。さらに抗菌剤と外科手術にHBO2を加えることで死亡率が抑制されることが実験的に示されたことが大きく影響している⁸⁾。これらの実験結果がNSTIに対するHBO2併用の根拠となってきたが、近年の臨床解析統計のなかでHBO2の有効性を疑問視する結果も出されるようになり⁹⁾、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) の必要性が説かれている¹⁰⁾。

頭蓋内膿瘍は脳実質内、硬膜下さらに硬膜外に膿瘍を形成したものであり、細菌以外にも真菌や寄生虫が原因となる。そのなかで脳膿瘍の年間発症は人口10万人に対して0.4~0.9人と多いものではないが、免疫抑制剤使用やHIV感染者での発症が多くなっている¹¹⁾。さらに、診断技術の進歩や手術療法に加えて適正な化学療法剤の使用のなかで、死亡率は1960年代の40%に比べて近年の15%と改善してはいるが、無症状か軽度の後遺症を残すものは70%とされており、現在でも良好な治療予後を示す疾患とはいえない¹¹⁾。治療は原因となる細菌などへの化学療法に加えて外科手術による膿瘍の吸引も行われる。頭蓋内膿瘍に対するHBO2の併用治療は低酸素状態の改善を目的にし

て1980年代から行われているが、発症数が少ないことからRCTだけではなく対照をとった臨床試験がほとんど行われていないのが現状である¹²⁾。

II. 治療効果

1. 重症軟部組織感染症

NSTIにおいて対照をとって比較された9つの臨床報告の330例では(1985~2005年)、そのうち187例にHBO2が併用されており、残りの143例が対照とされている¹³⁾。これらのnon-RCTのメタ解析によれば、死亡数は前者の併用群の33例(17.6%)に対して後者で49例(34.3%)であり、HBO2による死亡の抑制が認められている(odds ratio: 0.36, 95% CI: 0.15-0.85)。さらに、これ以前のnon-RCTで死亡率を比較した結果も類似したものである(1971~1985年)¹⁾。その結果では、抗菌薬と切開での治療では123例中45例の死亡(平均死亡率: 37%)であるが、そのなかで1971年の報告のみが54例中8例と死亡が少なく、その他の死亡は69例中37例(平均死亡率: 54%)である。これに対して同年代のHBO2併用群では696例中で159名(平均死亡率: 23%)である(1972~1980年)。また、近年の米国での最大規模の入院データベース(Nationwide Inpatient Sample; NIS)では、45,913人の重症軟部組織疾患を対象として405名にHBO2が行われており(1988~2009年)、死亡率の抑制(4.5% vs. 9.4%, $p = 0.001$)、さらに予測因子と交絡因子の調整後の検討ではHBO2は死亡率抑制因子(odds ratio: 0.49, 95% CI: 0.29-0.83)であることが示されている¹⁴⁾。この結果はHBO2の追加治療によって死亡率を半減させることを意味している。

以上のようにHBO2の効果を支持する一方で、Masseyらは単一施設での80症例のNSTIの後ろ向き研究を行ったところ、HBO2により死亡率(16% vs. 19%, $p = 0.77$)や切断率(17% vs 25%, $p = 0.46$)にも差がないとしている¹⁵⁾。さらにWillyらはNSTIの2556例の250論文のなかで993例にHBO2が行われているが、その半数が症例報告ないし治療例であり、わずか10報告が後ろ向き研究結果でHBO2群と非HBO2群との比較検討であり、両群間に治療結果の差はなく、早急な外科的処置を優先すべきであると

している¹⁶⁾。

2. 頭蓋内膿瘍

頭蓋内膿瘍は細菌や真菌が原因となり死亡率が高いことに加えて稀な疾患であることから、HBO2の効果をRCTで検討されてはいない^{12, 17)}。しかし、頭蓋内膿瘍に関連した29の論文を年代ごとに比較した報告では、通常の標準治療での死亡率は22% (142/636例, 1981~1986年), 18% (115/634例, 1987~1993年)と13% (27/207例, 1995~2005年)に対して、HBO2を併用した5つの報告論文での死亡率は3% (2/65例, 1976~2003年)とされている¹⁷⁾。さらに、同疾患13症例の報告では9.5カ月の経過観察で再燃はみられずおらず良好な結果が12例(後遺症なし: 9例, 軽度の片麻痺: 3例)で1例のみが中等度の片麻痺であったとしている¹⁸⁾。また、小児の頭蓋内膿瘍の5症例で3例には硬膜下ないし硬膜外膿瘍さらに髄膜脳炎を合併した極めて重症例であるが、治療6カ月後には無症状ないし軽度の後遺症を残すのみであった治療経験が報告されている¹⁹⁾。

治療の比較対照がなされていなかったなかで2016年に出されたKarolinska大学病院からの報告結果は注目に値するものであり、HBO2による後遺障害と再手術の抑制傾向が示されている²⁰⁾。具体的には2003年から2014年までに自然発症の脳膿瘍で手術が行われた40症例が対象とされ、再燃例を含めた半数の20例にHBO2が追加されており、再手術はHBO2群で2例に対して非HBO2群で9例であった($p = 0.03$)。さらに、初回術後にHBO2を追加しなかった26例のなかで15例に再燃がみられるのに対して、初回術後にHBO2を追加した14例のなかで2例のみが再燃がみられた($p < 0.01$)。また、Glasgow Outcome Scoreが“5”(元の生活に復している)に該当する治療結果はHBO2群の16例(80%)に対して非HBO2群では9例(45%)が示されている($p = 0.04$)。

また頭蓋内の真菌症の死亡率は髄膜に波及すれば62%で脳実質に至れば79%にも達する²¹⁾。この病態にHBO2の高い有効性を論文レビューから示唆した報告もあるが²²⁾、一方で否定的な意見も出されており²³⁾、現状ではHBO2の有効性は定まっていない。

Ⅲ. プロトコール

定まったHBO2の治療パターンはないが、両者ともに通常よりは高い治療圧で、しかも長時間の治療であり、治療開始から数日間は日に複数回の治療が行われることは共通している²⁾。例えば、NSTIでのHBO2は2.8ATAで110分間であり、これが初日に2~3回行われており、その後は病状をみながら1日のHBO2の治療回数を1~2回へと減らす治療法が一般的である。頭蓋内膿瘍のなかで脳膿瘍へのHBO2の併用でもNSTIに類似して定まったものはなく、2.5~2.8ATAの治療圧で100分間の治療時間が多く10~20回ほどが行われる。しかし小児の脳膿瘍の治療例では、日に1回のHBO2（2.2ATA, 60min）が平均して30回行われている¹⁹⁾。

Ⅳ. その他の臨床事項

米国のNISの結果はHBO2併用の有効性を示唆する一方で、HBO2の治療群では在院日数が延長しており（14.3日 vs. 10.7日, $p < 0.001$ ）、これに伴い医療費の増加に至っている（52,205米ドル vs. 45,464米ドル, $p = 0.02$ ）¹⁴⁾。NSTIでのHBO2の有効性を確認するRCTは倫理的な面を含めて実施が難しいとされていたが²⁴⁾、近年ではRCTの必要性が説かれている¹⁰⁾。以上の状況のなかでNSTIを対象とした最初のRCTがT細胞の補助受容体CD28のペプチド模倣薬で抗炎症作用を期待したものがなされたが、ICU在室期間や人工呼吸器からの離脱期間には差はみられていない²⁵⁾。従来、ガス壊疽に対する抗菌薬はClostridium perfringensを念頭にペニシリンGが選択されてきたが、起炎菌が不明の場合はNCGGを考慮し、クリンダマイシン（毒素産生阻害、炎症反応抑制、細胞内移行性に優れる）の併用や抗菌スペクトラムの広いセフェム系やカルバペネム系の投与を検討し、起炎菌が明らかになれば感受性のよい抗菌薬を投与する。壊死性筋膜炎の治療には、適切な抗菌剤の投与に加えて、早期の徹底した外科的処置（壊死組織の除去、病巣搔爬、清浄化）および全身管理が原則となる。

頭蓋内膿瘍は画像診断と低侵襲手術を含めた治療法の進歩により死亡例は顕著に減少してはいるが、精神神経障害を中心とした後遺症を残す事例が多いこ

とが問題である。この疾患は比較的に稀なものであることからHBO2の治療例でまとまった報告がなく、HBO2の有効性を検討するまでに至っていないとの意見がある¹¹⁾。

Ⅴ. まとめ

壊死性軟部組織感染症（NSTI）と脳膿瘍に対するHBO2の有効性を検討したRCTさらに比較対照試験の報告結果がない。しかし、NSTIではnon-RCTの報告例のメタ解析によりHBO2の高い有効性を示唆する結果が示され、同様に近年の脳膿瘍の治療の報告結果からHBO2による死亡率の顕著な抑制効果が示唆されている。この両者に対して抗菌剤の使用は不可欠であるが、併用療法の1つとして低侵襲治療のHBO2を積極的に考慮してもよいと判断される。しかし、両者ともに発症は比較的に少ない疾患ではあるもののHBO2の有効性の確立には多施設でのRCTが必要であろう。

参考文献

- 1) Mathieu D, Favory R, Cesari JF, et al. Necrotizing soft tissue infections. In: Mathieu D, ed. Handbook on Hyperbaric Medicine, The Netherlands, Springer, 2006, pp263-289.
- 2) Lind F, Ohlen G, Linden V, Eriksson BM, Frostell C: Severe necrotizing soft tissue infections –gas gangrene & fasciitis/myositis. In: Focus report –Treatment with Hyperbaric Oxygen, Stockholm; Karolinska University Hospital, 2011, pp74-82.
- 3) Levine EG, Manders SM. Life-threatening necrotizing fasciitis. Clin Dermatol 2005; 23: 144-147.
- 4) Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concept in treatment, systems of care, and outcomes. Curr Probl Surg 2014; 51: 344-362.
- 5) Sultan HY, Boyle AA, Sheppard N. Necrotising fasciitis. BMJ 2012; 345: e4274
- 6) McLeod JW. Variations in the periods of exposure to air and oxygen necessary to kill anaerobic bacteria. Acta Pathol Microbiol Scand 1930; 3 (suppl): 255.
- 7) Van Unnik AJM. Inhibition of toxin production in Clostridium perfringens in vitro by hyperbaric oxygen. Antonie Leeuwenhoek Microbiol 1965; 31: 181-186.

- 8) Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental *Clostridium perfringens* infection in dogs treated with antibiotics, surgery and hyperbaric oxygen. *Surgery* 1973; 73: 936-941.
- 9) Lamb LEM, Sriskandan S, Tan LKK. Bromine, bear-claw scratch fasciotomies, and the Eagle effect: management of group A streptococcal necrotizing fasciitis and its association with trauma. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 109-121.
- 10) Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD007937.
- 11) Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann II GM, van de Beek D: Brain abscess *N Engl J Med* 2014; 371: 447-456.
- 12) Barnes RC. Intracranial abscess. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 727-730.
- 13) Bennett M, Levitt D, Millar I. The treatment of necrotizing fasciitis with hyperbaric oxygenation-progress report of a Cochrane review. In: *Focus report -Treatment with Hyperbaric Oxygen*, Stockholm; Karolinska University Hospital, 2011, pp102-122.
- 14) Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections: a study of patients in the United States National Inpatient Sample. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1143-1151.
- 15) Massey PR, Sakran JV, Mills AM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing soft tissue infections. *J Surg Res* 2012; 177: 146-151.
- 16) Willy C, Rieger H, Vogt D. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing soft tissue infections: contra. *Chirurg* 2012; 83: 960-972 (in Germany, English abstract)
- 17) Lampl L, Frey G: Intra- cranial abscess. In: Mathieu D, ed. *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Springer Netherlands, 2006; pp.291-304.
- 18) Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demircan N, Akin ON. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. *Neurosurgery* 2005; 57: 1140-1146.
- 19) Kurschel S, Mohia A, Weigl V, Eder HG. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of brain abscess in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 38-42.
- 20) Bartek J Jr, Jakola AS, Skyrman S, et al. Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158: 1259-1267.
- 21) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 634-653.
- 22) John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 515-517.
- 23) Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 (Suppl 5): 82-86.
- 24) 合志清隆. Karolinska大学病院の高気圧治療部門. *ICUとCCU* 2006; 30: 585-587.
- 25) Bulger EM, Maier RV, Sperry J, et al. A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2014; 149: 528-536.
- 26) Bakker DJ. Clostridial myonecrosis (gas gangrene). *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 731-737.