

氏名 (本籍)	山 田 法 顕 (愛知県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 955 号
学位授与日付	平成 26 年 4 月 16 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Hyperbaric oxygenation therapy for crush injuries reduces the risk of complications
審査委員	(主査) 教授 武 内 康 雄 (副査) 教授 秋 山 治 彦 教授 星 博 昭

論文内容の要旨

高気圧酸素治療は 1950 年代より種々の疾患, 例えば減圧症, 一酸化炭素中毒やガス塞栓症等の管理に利用されてきた。創傷治癒に関しては 1970 年代より補助療法として, 外傷性指肢切断, 血管損傷を伴う骨折, その他重度の外傷に利用されてきた。この成果は, 高気圧酸素治療の理論的背景である線維芽細胞の増殖, 血管新生の増強などの作用, また白血球の殺菌作用の増強などが臨床的に有用であることを示唆するものであった。

一方, 創傷管理については, 基礎医学的な知見の面でも, また臨床プラクティスとしての技術的な面においても著しい向上を見せている。しかしながら, 開放骨折を伴う挫滅創傷 (Crush injury) については, 合併症の発生率は未だ高く, 重症である程その危険性は高いことが知られている。Crush injury の管理上の問題は, 組織破壊が著しいことによる血液還流の障害に由来する酸素供給の不足と, それに続発する組織修復機転の障害および生体防御機構の機能不全に集約されるが, 組織に対する酸素供給量を増加させることを主とする高気圧酸素治療の治療機序は, この問題点の解決に合致し, 有効であると考えられる。しかしながらこの領域での研究報告はこれまで症例報告が主体で, Randomized Control Trail (RCT) はわずかに 1 つの研究報告が存在するのみであり, その他にも比較試験は極めて少数である。しかも, この RCT は 20 年近くも以前に行われたものであり, 創傷管理が発達した現在でもその結論が適用できるかは疑問である。本研究は, 現代における創傷治癒に対する高気圧酸素治療の効果に関する比較検討試験, 最終的には多施設共同研究を施行するための Pilot 研究として計画し, 特に合併症の軽減という観点に着目して計画した研究である。

【対象と方法】

2008 年 8 月以降に当院救命救急センターに入院した患者のうち, GustiloⅢA 以上の開放骨折を伴う Crush injury を有する患者に対して高気圧酸素治療を施行した群 (HBO 群) を検討対象とした。ただし, 人工呼吸を要する患者, Vital Sign の不安定な患者, または Crush injury 以外に生命を脅かす損傷を伴う患者は高気圧酸素治療が施行できないため除外した。また, 日本高気圧環境・潜水医学会による安全基準に準拠し, 閉所恐怖症のある患者, また認知症や譫妄状態により, 治療そのものに危険を伴う患者も除外した。高気圧酸素治療は 1 日 1 回, 2 絶対気圧 60 分純酸素加圧にて高気圧酸素治療を施行した。治療期間については治療担当医師で協議して決定した。

これらの患者群について, 2004 年から 2008 年 7 月までの高気圧酸素治療を施行していない患者群を対照群として比較した (後ろ向き比較コホート試験)。なお, 検討から除外した条件については 2 群間で同様である。

検討項目は, 感染性合併症の発生割合, 二期的固定を除くデブリドマン等の追加手術を必要とした割合, ICU/救命救急センター滞在期間, 入院期間とした。統計解析には SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を利用した。

【結果】

2004 年以降に当院に入院した開放骨折の患者は 119 名であるが, 重症度から 70 例が研究から除外され, 人工呼吸を必要としたため 18 例についても研究から除外された。また治療施行基準に照らして高気圧酸素治療が不適とされた患者 2 名についても除外された。結果, HBO 群として 16 例, 対照群として 13 例が検討対象となった。対照群において 6 例で感染が認められたが, HBO 群では感染

を認めず、有意に感染率が低かった (p 値=0.003)。また、対照群では 5 例で手術室での再デブリドマン手術が必要であったのに対して、HBO 群においては、また再デブリドマンを要する例はなく、有意にその割合が低かった (p 値=0.013)。また、HBO 群においては、1 例を除いて創傷被覆手術に問題を認めなかった。

しかしながら、ICU/高度救命救急センター滞在期間は HBO 群で 8.8 ± 5.8 日であったのに対し、対照群で 12.3 ± 7.3 日、入院期間は HBO 群で 49 ± 41 日であったのに対して、対照群で 42.6 ± 28.5 日であり、両群間に有意差は認められなかった。

【考察】

前述した通り、Crush injury を伴う開放骨折では、創傷管理技術が発達した今日でもその合併症率は高い。その理由は、組織の破壊が著しいことから、その部位は低酸素状態および低灌流状態となることにある。

組織酸素濃度が十分であることは、生体の抗菌作用において重要な役割を果たしている。低酸素状態および低灌流状態では組織の修復が遅延したり、また白血球の遊走などに代表される感染防御システムの機能も制限されてしまう。これに対し、高気圧酸素治療はこの問題を解決しうる。なぜなら高気圧酸素治療はより高濃度酸素環境を作り出すことが可能であるためである。さらに高濃度・高気圧環境そのものが免疫細胞内での殺菌作用を増強させることが知られている。また、組織酸素濃度が低い場合は抗菌薬の効果が減弱することが知られているが、この点についても高気圧酸素治療が有効に抗菌薬の効果を増強することが明らかになっており、今回得られた結果はこれらの機序によるものと考えられる。

また、適切な酸素濃度は組織修復の面でも重要である。高気圧酸素治療を行うことで、組織酸素濃度を改善させ、線維芽細胞や血管内皮細胞の分化が促進されること、浮腫を軽減し組織灌流を改善させることなどが報告されており、これらの作用が合併症軽減や組織修復の促進に寄与していると考えられ、組織が修復されることそのものが感染性合併症を減少させ、また創傷閉鎖手術における良好な結果に寄与していると考えられる。

なお、同様の研究では、前述したように RCT としては Bouachour ら (J Trauma 1996; 41: 333-9) の報告があり、また後ろ向き比較試験としてはや Roje らの報告 (Cror Med J 2008; 49 :224-32) があるが、概ね同様の考察および結論を得ている。

【結論】

高気圧酸素治療は Crush injury の治療に有効であり、感染性合併症を減少し得る。しかしながら本研究は限られた例数での検討であることから、症例数を拡大したうえでの更なる検討が必要である。またこのような結果を生じた機序についても今後の検討が必要と考える。

論文審査の結果の要旨

挫滅創傷 (Crush injury) に関わる高気圧酸素治療の有用性については、未だ一定の見解は得られていない。申請者 山田法頭は、Crush injury に対して行う高気圧酸素治療が創傷部の感染性合併症を減少しうること及び組織修復を促進させる可能性が高いことを明らかにした。本研究の成果は、高気圧環境医学及び創傷外科学に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Noriaki YAMADA, Izumi TOYODA, Tomoaki DOI, Keisuke KUMADA, Hisaaki KATO, Shozo YOSHIDA, Kunihiro SHIRAI, Norihide KANDA, Shinji OGURA : Hyperbaric oxygenation therapy for crush injuries reduces the risk of complications. Undersea Hyperb Med (in press)