

## 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告—3： 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン

爲政大幾	安部正敏	中西健史	松尾光馬	山崎 修	浅野善英
石井貴之	伊藤孝明	井上雄二	今福信一	入澤亮吉	大塚正樹
大塚幹夫	小川文秀	門野岳史	小寺雅也	川上民裕	川口雅一
久木野竜一	幸野 健	境 恵祐	高原正和	谷岡未樹	中村泰大
橋本 彰	長谷川稔	林 昌浩	藤本 学	藤原 浩	前川武雄
間所直樹	吉野雄一郎	レパヴー・アンドレ		立花隆夫	尹 浩信

### 1) 糖尿病性潰瘍ガイドライン策定の背景

ガイドラインは「特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」であり、海外では糖尿病性潰瘍・壊疽に対するガイドラインが作成・提唱されている。しかし、海外においては本邦とは医療制度が異なる上に、糖尿病診療に従事する医療職も本邦より多岐に渡る場合がある。例えば整形外科医とは別に足病医(Podiatrist)という足趾から下腿までの疾患に対する診断治療を行う職種が存在する国がある。その役割は各国で異なるが、米国では足病医が足に関する外科的手術まで行うことができるなど、本邦とはかなり医療事情が異なる。こういった医療事情の差異を考慮せずに海外のガイドラインをそのまま本邦に当てはめることには無理があると思われる。本邦における糖尿病の患者数は近年大幅な増加を認めており、これに伴って合併症である糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診断と治療も重要性が増してきている。このため、皮膚症状の診断・治療に重点を置いた糖尿病性潰瘍・壊疽の診療ガイドラインを作成することを目指した。もちろん糖尿病性潰瘍・壊疽は糖尿病という全身性疾患の部分症状であるため、患者の皮膚症状のみに着目すれば良いというものではなく、糖尿病そのもの及びその合併症に関しても常に留意する必要がある。さらに、糖尿病及び糖尿病合併症の診療に関与する全ての医療職と連携をとりながら、診療に当たる必要があることは言うまでもない。また、外傷などの急性創傷とは異なり、常に創傷治癒を遅延させる因子が働き続けているわけである

から、糖尿病性潰瘍の治療に当たっては、こういった悪化因子に対して配慮する必要がある。このため、これらの観点も含めた臨床決断を支援する推奨をエビデンスに基づいて系統的に示すことにより、個々の患者に対する診療の質を向上させるツールとして機能させ、ひいては我が国における糖尿病性潰瘍診療がレベルアップすることを目標としている。

### 2) 糖尿病性潰瘍・壊疽診療ガイドラインの位置付け

創傷・熱傷ガイドライン委員会(表1)は日本皮膚科学会理事会より委嘱された委員により構成され、2008年10月より数回におよぶ委員会および書面審議を行い、日本皮膚科学会の学術委員会、理事会の意見を加味して糖尿病性潰瘍・壊疽診療ガイドラインを策定した。本ガイドラインは現時点における本邦での糖尿病性潰瘍・壊疽に対する診療の標準を示すものである。しかし、個々の患者においては、基礎疾患の違い、症状の程度の違い、あるいは、合併症などの個々の背景の多様性が存在することから、診療に当たる医師が患者とともに治療方針を決定すべきものであり、その診療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるものではない。また、裁判等に引用される性質のものでもない。

### 3) 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担しており、特定の団体・企業、製薬会社などから支援を受けてはいない。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は、本ガイドライン策定に当たって明らかに

所属は表1を参照

表 1 創傷・熱傷ガイドライン委員会（下線は各代表委員を示す）

委員 長：尹 浩信（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学教授） 副委員長：立花隆夫（大阪赤十字病院皮膚科部長）	
創傷一般	井上雄二（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学准教授） 長谷川稔（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学講師） 前川武雄（自治医科大学医学部皮膚科学助教） レバヴァー・アンドレ（いちげ皮フ科クリニック）
褥 瘡	今福信一（福岡大学医学部皮膚科学教室准教授） 入澤亮吉（東京医科大学皮膚科学講座助教） 大塚正樹（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野助教） 門野岳史（東京大学大学院医学系研究科皮膚科准教授） <u>立花隆夫（大阪赤十字病院皮膚科部長）</u> 藤原 浩（新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野准教授）
糖尿病性潰瘍	安部正敏（群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師） <u>為政大幾（関西医科大学皮膚科学講座准教授）</u> 中西健史（大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学講師） 松尾光馬（東京慈恵会医科大学皮膚科学講座講師） 山崎 修（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野講師）
膠原病・血管炎	浅野善英（東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学講師） 石井貴之（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学助教） 小川文秀（長崎大学病院皮膚科・アレルギー科講師） 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室准教授） 小寺雅也（社会保険中京病院皮膚科医長） <u>藤本 学（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学准教授）</u>
下腿潰瘍・下肢静脈瘤	<u>伊藤孝明（兵庫医科大学皮膚科学教室講師）</u> 久木野竜一（NTT 東日本関東病院皮膚科医長） 高原正和（九州大学大学院医学研究院臨床医学部門外科学講座皮膚科学分野講師） 谷岡末樹（京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座講師） 中村泰大（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻皮膚病態医学分野講師）
熱 傷	大塚幹夫（福島県立医科大学医学部皮膚科学講座准教授） 川口雅一（山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野講師） 境 恵祐（熊本大学医学部附属病院高次救急集中治療部助教） 橋本 彰（東北大学大学院医学系研究科（神経・感覚器病態）皮膚科学分野助教） 林 昌浩（山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野講師） 間所直樹（マツダ株式会社マツダ病院皮膚科部長） <u>吉野雄一郎（熊本赤十字病院皮膚科部長）</u>
EBM 担当	幸野 健（日本医科大学皮膚科学講座准教授）

すべき利益相反はない。

#### 4) エビデンスの収集

使用したデータベース：Medline, PubMed, 医学中央雑誌 Web, ALL EBM Reviews のうち Cochrane database systematic reviews, および、各自ハンドサーチのものも加えた。

検索期間：1980年1月から2008年12月までに検索可能であった文献を検索した。また、重要な最新の文献は適宜追加した。

採択基準：ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）のシステマティック・レビュー、個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採

用した。さらに、症例集積研究の論文も一部参考としたが、原則として基礎的実験の文献は除外した。

#### 5) エビデンスレベルと推奨度決定基準

以下に示す、日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインに採用されている基準を参考にした。

##### ●エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験（統計処理のある前後比較試験を含む）
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究・横断研究）

V 記述研究（症例報告や症例集積研究）

VI 専門委員会や専門家個人の意見

### ●推奨度の分類

A：行うよう強く推奨する（少なくとも1つ以上の有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがある）

B：行うよう推奨する（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のレベルIVのエビデンスがある）

C1：良質な根拠はないが、選択肢の1つとして推奨する（質の劣るレベルIII～IV、良質な複数のレベルV、あるいは委員会が認めるレベルVIのエビデンスがある）

C2：十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない（有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある）

D：行わないよう推奨する（無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

なお、本文中の推奨度が必ずしも上記に一致しないものがある。国際的にも本症診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、（エビデンスレベルを示した上で）委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

## 6) 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち、2008年から2011年の日本皮膚科学会総会において、毎年成果を発表すると共に学会員からの意見を求め、必要に応じて修正を行った。

## 7) 更新計画

本ガイドラインは3ないし5年を目途に更新する予定である。ただし、部分的更新が必要になった場合は、適宜、日本皮膚科学会ホームページ上に掲載する。

## 8) 用語の定義

本ガイドラインでは、本邦の総説および教科書での記載を基に、ガイドライン中で使用する用語を以下の通り定義した。また、一部は日本褥瘡学会用語委員会（委員長：立花隆夫）の用語集より引用し、ガイドライン内での統一性を考慮した。

【糖尿病】インスリン作用の不足によって血液中のブドウ糖が適正範囲を超えて慢性的に上昇した状態が持続することに起因し、様々な組織・臓器障害（合併症）が生じる病態。一般的には日本糖尿病学会の診断基準に基づいて診断される。

【糖尿病性皮膚障害】糖尿病患者において、その病態により起因する皮膚障害。

【PAD（末梢動脈疾患）】Peripheral Arterial Disease：閉塞性動脈硬化症（ASO）などの末梢性動脈疾患の総称であるが、圧倒的に閉塞性動脈硬化症が多いため、ASOと同義に使用される場合が多い。近年では、壊疽による下肢切断のみならず、心臓血管病変とそれに伴う死亡に強く関連することが明らかになっている。

【感染（infection）】潰瘍創面で細菌が増殖せずに存在する状態である colonization（定着）よりも更に増加し、細菌の増殖力が宿主の免疫力に勝るようになったために創傷治癒に障害が及ぶ状態。

【外用薬】皮膚を通して、あるいは皮膚病巣に直接加える局所治療に用いる薬剤であり、基剤に各種の主剤を配合して使用するものをいう。

【Hammer toe（ハンマートウ）】中足骨趾骨間関節の屈曲と趾骨間関節の伸展が障害された結果生じる足趾の変形。

【Claw toe（クロウトウ）】遠位趾節骨間関節の屈曲によって生じる足趾の変形。趾背腱膜の障害による。

【シャルコー関節（Charcot's osteiarthropathy）】神経障害による痛覚麻痺に起因する関節の酷使が原因となる骨破壊。糖尿病ではほとんどが足関節以遠に生ずる。

【鶏眼】長期に渡る外的刺激により、内方性に起こる限局した角質増殖。

【褥瘡】身体に加わった外力は骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流を低下、あるいは停止させる。この状況が一定時間持続されると組織は不可逆的な阻血性障害に陥り褥瘡となる。

【ポケット】皮膚欠損部より広い創腔をポケットと称する。ポケットを覆う体壁を被壁または被蓋と呼ぶ。

【DESIGN】日本褥瘡学会が2002年に公表した褥瘡状態判定スケールであり、深さ(Depth)、滲出液(Exudates)、大きさ(Size)、炎症/感染(Inflammation/infection)、肉芽組織(Granulation tissue)、壊死組織(Necrotic tissue)、ポケット(Pocket)の7項目からなるアセスメントツールである。重度、軽度を大文字、小文字で表した重症度分類用と、治癒過程をモニタリングできるように数量化した経過評価用の2種類がある。後者には2002年版と、褥瘡経過を評価するだけでなくより正確に重症度を判定できるDESIGN-R(2008年改訂版)の2つがある。

【colonization(定着)】潰瘍創面に細菌が存在するだけの状態。宿主の免疫力に対し、細菌の増殖力が平衡状態にあり、細菌の生死のバランスが平衡した状態である。

【contamination(汚染)】潰瘍創面に分裂増殖しない細菌が存在する状態。

【critical colonization(臨界的定着)】創部の微生物学的環境を、これまでの無菌あるいは有菌という捉え方から、両者を連続的に捉えるのが主流となっている(bacterial balanceの概念)。すなわち、創部の有菌状態を汚染(contamination)、定着(colonization)、感染(infection)というように連続的に捉え、その菌の創部への負担(bacterial burden)と生体側の抵抗力のバランスにより感染が生じるとする考え方である。臨界的定着(critical colonization)はその中の定着と感染の間に位置し、両者のバランスにより定着よりも細菌数が多くなり感染へと移行しかけた状態を指す。

【バイオフィーム】異物表面や壊死組織などに生着した細菌は、菌体表面に多糖体を産生することがある。それぞれの菌周囲の多糖体は次第に融合して膜状の構造物を形成し、菌はその中に包み込まれるようになる。これをバイオフィームと呼ぶ。この中に存在する細菌に対しては、一般の抗生物質や白血球も無力であり、感染が持続しやすい。

【ABI】ankle brachial pressure index：足関節上腕血

圧比。上腕と下肢(主に後脛骨動脈や足背動脈)の血圧を測定し、その比(下肢血圧/上腕血圧)により示される値。下肢動脈の狭窄や閉塞によって末梢の血圧が低下するとこの値が低下するため、PAD(末梢動脈疾患)の診断に有用とされている。しかし、透析患者などで末梢動脈壁の石灰化による硬化性変化が強い場合には、PADが存在してもABIが正常から高値を示す場合があり、注意を必要とする。PADに関する国際的ガイドラインであるTASCIIでは、ABIが0.91以上1.40以下を正常とし、0.90以下の場合にPADと診断するとしている。アメリカ糖尿病学会(American Diabetes Association; ADA)は糖尿病患者においては、ABI低値群を0.9未満、高値群を1.3以上としている。また、本邦の糖尿病患者に対する外来診療においては、ABIのcut off indexを通常より高め(1.0)にするのが妥当との報告もある。ABI測定には短時間に測定できる専用の測定機器(血圧脈波検査装置:ABI/PWV)が普及してきており、四肢の動脈血圧と脈波伝搬速度:PWVを測定することによって偽正常値を鑑別可能とされている。また本検査は専用の測定機器が無くても、比較的簡便に外来で施行可能である。

【TASCII】Trans Atlantic Inter-Society ConsensusII:PAD(末梢動脈疾患)の診断治療に関して、欧米、日本、オーストラリアや南アフリカなどの脈管関連学会が参加して作成し、国際的にコンセンサスの得られたガイドライン。糖尿病性潰瘍に合併したPADの診断治療に関する項目もある。

【PAOD(末梢動脈閉塞症)】peripheral arterial occlusive disease:PADのうち四肢の動脈に何らかの原因による狭窄や閉塞が生じ、その結果として循環障害をきたす疾患の総称。閉塞性動脈硬化症のほか、バージャー病や急性動脈閉塞症などが含まれるが、圧倒的に閉塞性動脈硬化症:ASOが多いため、ASOやPADと同義に使用される場合が多い。

【ASO(閉塞性動脈硬化症)】arteriosclerosis obliterans:脂質代謝異常等による動脈硬化によって四肢の動脈に慢性の狭窄や閉塞を生じ、その結果四肢の血流不全を来す疾患。

【TBI】toe brachial pressure index:足趾上腕血圧比。上腕と足趾の血圧を測定し、その比(足趾血圧/上

肢血圧)により示される値。足趾の動脈は下腿の血管よりも石灰化が生じにくく、ABIよりも石灰化の影響を受けにくいとされている。

【TcPO<sub>2</sub>】経皮酸素分圧(測定)：皮膚微小循環の皮膚微小血管から拡散する酸素を、皮膚表面においてプローブで直接測定する非侵襲的検査法。皮膚微小循環における血流と酸素化の状況を知ることにより、皮膚血流量を間接的に評価できる。

【SPP】skin perfusion pressure：皮膚(組織)還流圧測定。レーザードップラー法によって皮膚組織還流圧(skin perfusion pressure：SPP)を測定する方法で、比較的容易に皮膚微小循環を評価することが可能である。足趾動脈圧(toe pressure：TP)と強く相関し、TPを測定不可能な例(足趾切断後、足趾潰瘍例)でも測定可能であるとされる。

【DSA】digital subtraction angiography：デジタル画像処理によって検査目的以外の画像を消去することができる血管造影。骨などの組織を排除することで、診断を高めることが可能である。

【CTA】computed tomogram angiography：コンピュータ断層撮影(CT)による血管撮影。

【血管造影】造影剤を血管内に注入し、X線撮影画像を得る検査。

【MRA】magnetic resonance angiography：磁気共鳴法(MR)による血管撮影。末梢動脈レベルを検査するためには造影剤を用いることが多い。

【Fontaine分類】慢性動脈閉塞症において、問診から判定する側副血行路の機能評価。I～IVで判定される。慢性動脈閉塞症を伴う糖尿病性潰瘍・壊疽は全てIV度に相当する。

Fontaine I度	下肢の冷感や色調の変化
Fontaine II度	間欠性跛行
Fontaine III度	安静時疼痛
Fontaine IV度	下肢の壊死や皮膚潰瘍

【CLI】critical limb ischemia, 重症下肢虚血：Fontaine分類でIII、IV度のものをいう。

【moist wound healing (湿潤環境下療法)】創面を湿潤した環境に保持する方法。滲出液に含まれる多核白血球、マクロファージ、酵素、細胞増殖因子などを創面に保持する。自己融解を促進して壊死組織除去に有効であり、また細胞遊走を妨げない環境でもある。

【モノフィラメント試験】Semmes-Weinstein monofilament test：ナイロンフィラメントを皮膚に当て、加圧することで感知の有無によって試験する手技。太さの異なるモノフィラメントを用いることで痛覚や圧感覚を半定量的に評価する知覚神経障害の検査である。糖尿病性神経障害の診断にはサイズ5.07(10g重)が用いられることが多い。

評価	フィラメント/圧力換算(g)
正常	1.65～2.83：緑/0.008～0.08
触覚低下	3.22～3.61：青/0.172～0.217
防御感覚低下	3.84～4.31：紫/0.445～2.35
防御感覚消失	4.56～6.65：赤/4.19～279.4
6.65に無反応	

【フットケア】足の保護や創傷発生予防のための負荷、除圧、疼痛の軽減、保清などを目的とした足に対する一連のケア行為。

【デブリードマン】死滅した組織、成長因子などの創傷治癒促進因子の刺激に反応しなくなった老化した細胞、異物、およびこれらにしばしば伴う細菌感染巣を除去して創を清浄化する治療行為。①閉塞性ドレッシングを用いて自己融解作用を利用する方法、②機械的方法(wet-to-dryドレッシング法、高圧洗浄、水治療法、超音波洗浄など)、③蛋白分解酵素による方法、④外科的方法などがある。

【外科的治療】手術療法と外科的デブリードマン、および皮下ポケットに対する観血的処置をいう。手術療法と外科的デブリードマンの区別は明瞭ではない。

【ドレッシング材】創における湿潤環境形成を目的とした近代的な創傷被覆材をいい、従来の滅菌ガーゼは除く。

【閉塞性ドレッシング】創を乾燥させないでmoist

wound healing を期待する被覆法すべてを閉塞性ドレッシングと呼称しており、従来のガーゼドレッシング以外の近代的な創傷被覆材を用いたドレッシングの総称である。

【創傷被覆材】創傷被覆材は、ドレッシング材（近代的な創傷被覆材）とガーゼなどの医療材料（古典的な創傷被覆材）に大別される。前者は、湿潤環境を維持して創傷治癒に最適な環境を提供する医療材料であり、創傷の状態や滲出液の量によって使い分ける必要がある。後者は滲出液が少ない場合、創が乾燥し湿潤環境を維持できない。創傷を被覆することにより湿潤環境を維持して創傷治癒に最適な環境を提供する、従来のガーゼ以外の医療材料を創傷被覆材あるいはドレッシング材と呼称することもある。

【wound bed preparation（創面環境調整）】創傷の治癒を促進するため、創面の環境を整えること。具体的には壊死組織の除去、細菌負荷の軽減、創部の乾燥防止、過剰な滲出液の制御、ポケットや創縁の処理を行う。

【陰圧閉鎖療法】物理療法の一法である。創部を閉鎖環境に保ち、原則的に 125 mmHg から 150 mmHg の陰圧になるように吸引する。細菌や細菌から放出される外毒素を直接排出する作用と、肉芽組織の血管新生作用や浮腫を除去する作用がある。

【NST（栄養サポートチーム）】日本栄養療法推進協議会（Japan Council Nutritional Therapy：JCNT）では、栄養管理を症例個々や各疾患治療に応じて適切に実施することを栄養サポート（nutrition support）といい、これを医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師などの多職種で実践する集団（チーム）を NST（nutrition support team：栄養サポートチーム）とすると定義している。

【高圧酸素療法】大気圧よりも高い高酸素濃度環境下に患者をおくことで、動脈における溶解型酸素濃度を上昇させ、低酸素状態にある皮膚組織における環境改善を図る治療法。

【胼胝】長期に渡る外的刺激により、外方性に起こる限局した角質増殖。

【足浴】全身入浴ではなく、下肢のみを温湯に浸し、温めながら洗浄する処置法。

【物理療法】生体に物理的的刺激手段を用いる療法である。物理的手段には、熱、水、光線、極超短波、電気、超音波、振動、圧、牽引などの物理的エネルギーがある。物理療法には温熱療法、寒冷療法、水治療法、光線療法、極超短波療法、電気刺激療法、超音波療法、陰圧閉鎖療法、高圧酸素療法、牽引療法などがある。疼痛の緩和、創傷の治癒促進、筋・靭帯などの組織の弾性促進などを目的に物理療法が行われる。なお、physical therapy は理学療法一般を示す用語として使用され、混同を避けるため物理療法には治療手段を示す physical agents を慣用的に使用している。

【洗浄】液体の水圧や溶解作用を利用して、皮膚表面や創傷表面から化学的刺激性、感染源、異物などを取り除くことを言う。洗浄液の種類によって、生理食塩水による洗浄、水道水による洗浄、これらに石鹼や洗浄剤などの界面活性剤を組み合わせる石鹼洗浄などと呼ばれる方法がある。また、水量による効果を期待する方法と水圧による効果を期待する方法がある。

## 9) 疾患定義

糖尿病患者にみとめる糖尿病性皮膚障害のうちで、慢性ないし進行性の潰瘍形成性あるいは壊死性の病変で、その基礎に糖尿病性神経障害、末梢動脈疾患あるいはその両者が存在するものを糖尿病性潰瘍・壊疽とする。これらのうちで可逆性の変化を糖尿病性潰瘍と、壊死性で非可逆性変化に陥ったものを壊疽と定義する。当然のことながら、他の疾患（膠原病、下肢静脈瘤、悪性腫瘍等）による潰瘍性ないし壊死性病変は除外する。

## 10) 糖尿病における創傷治癒過程とその障害

皮膚創傷治癒過程は①炎症期②細胞増殖期③成熟期・再構築期の3期に分けられる。創傷治癒過程におけるこれらの各時期では様々な細胞の機能発現と抑制、形態の変化が起こり、そこに各種の増殖因子やプロテアーゼが複雑に関与する。健常者においては、これらの創傷治癒過程が極めてスムーズに進行することで、創傷は速やかに治癒に向かう（急性創傷）。しかし、糖尿病患者においては神経障害、末梢血管障害や局所の高血糖状態、さらには患者の活動性低下などの様々

な創傷治癒阻害因子により治癒機転が阻害され、創傷治癒が遅延する(慢性創傷)。糖尿病では皮膚真皮レベルでの低酸素状態に容易に陥る。低酸素下では、コラーゲン分解能を有する線維芽細胞由来の matrix metalloproteinases (MMP)-1が増加し、創傷治癒を遅延させる可能性が考えられている<sup>1)</sup>。低酸素状態は病変部の感染を助長することとなり、感染によって創傷治癒はさらに遅延する<sup>2)3)</sup>。また、高血糖状態は浸透圧にも関与し、皮膚潰瘍においては肉芽形成を阻害する。さらに基礎的研究では遺伝子レベルでも高血糖状態が創傷治癒遅延に関与することが明らかとなっている<sup>4)</sup>。

この遅延状態を改善させるためには、増悪因子を除去するとともに、適切な修復因子を用いて治癒を促進する必要がある。モデルマウスを用いた基礎的検討においても、創傷治癒機転の改善が糖尿病性潰瘍モデル治癒促進につながる事が明らかとなっている<sup>5)~7)</sup>。創傷治癒過程では、その各時期において様々な細胞の機能発現と抑制や形態変化などが生じ、それに各種の増殖因子やプロテアーゼが複雑に関与する。これらの機序を理解することは、治療に適した修復因子を選択する上で極めて重要である。

しかし、実際の糖尿病性潰瘍治療においては、単に血糖値のコントロールのみならず、多くの増悪因子と修復因子が関与することが治癒の困難さをもたらす一因となっている。このため、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽を診療する医師は、創傷治癒に関する豊富な知識と皮膚症状に対する十分な観察力をもってこの疾患にあたることのできるよう心掛ける必要がある。

## 1) 診断・治療に関する考え方

糖尿病性潰瘍・壊疽の多くは糖尿病の合併症である末梢神経障害を基礎として生じる<sup>8)~12)</sup>。糖尿病では高脂血症の合併が多くみられることもあって、動脈硬化から生じる末梢動脈の狭窄や閉塞による四肢の循環障害(末梢動脈疾患：peripheral arterial disease, PAD)の合併が多く、末梢動脈障害による血行不全を基礎とする場合も約25%存在し、両者が関与する例もある。さらに、これらを基礎として感染が加わることで、潰瘍が発症ないしは増悪すると考えられている。

糖尿病性神経障害では、運動神経障害によって支配筋の萎縮からさらにはハンマートウやクロウトウなどの足趾や足の変形が生じる。また自律神経障害による骨血流増加から骨量減少を来し、これに感覚神経障害によって疼痛を感じずに歩き続けることによる歩行刺

激の反復が加わって、シャルコー足(関節)と呼ばれる足変形を生じる。これらの変形では足の特定部位にかかる圧が異常に高まり、そのために皮膚の破綻から潰瘍が生じやすくなる。また、感覚神経障害による防御感覚低下のために、鶏眼や外傷、熱傷、さらには皮膚感染症などを自覚できず、潰瘍形成・悪化を招くこととなる。PADそれ自体が潰瘍を生じさせることは多くはないが、いったん潰瘍が生じると治癒過程を遅延化させ、ひいては壊疽から大関節切断の危険性を増加させる<sup>13)</sup>。

糖尿病性潰瘍ではこれらの糖尿病合併症の存在ゆえに、通常の皮膚潰瘍に対する外用療法のみでは病態の改善を望めないことが多く、合併症に対する治療が必要とされる場合も多い。病態形成においていずれの合併症がどの程度関与しているかによって治療方針も異なるため、糖尿病性神経障害と末梢動脈障害の存在とその程度を把握することが、診断のみならず治療方針決定のためにも重要であり、海外の多くのガイドラインにおいても診療の基本とされている<sup>9)14)15)</sup>。

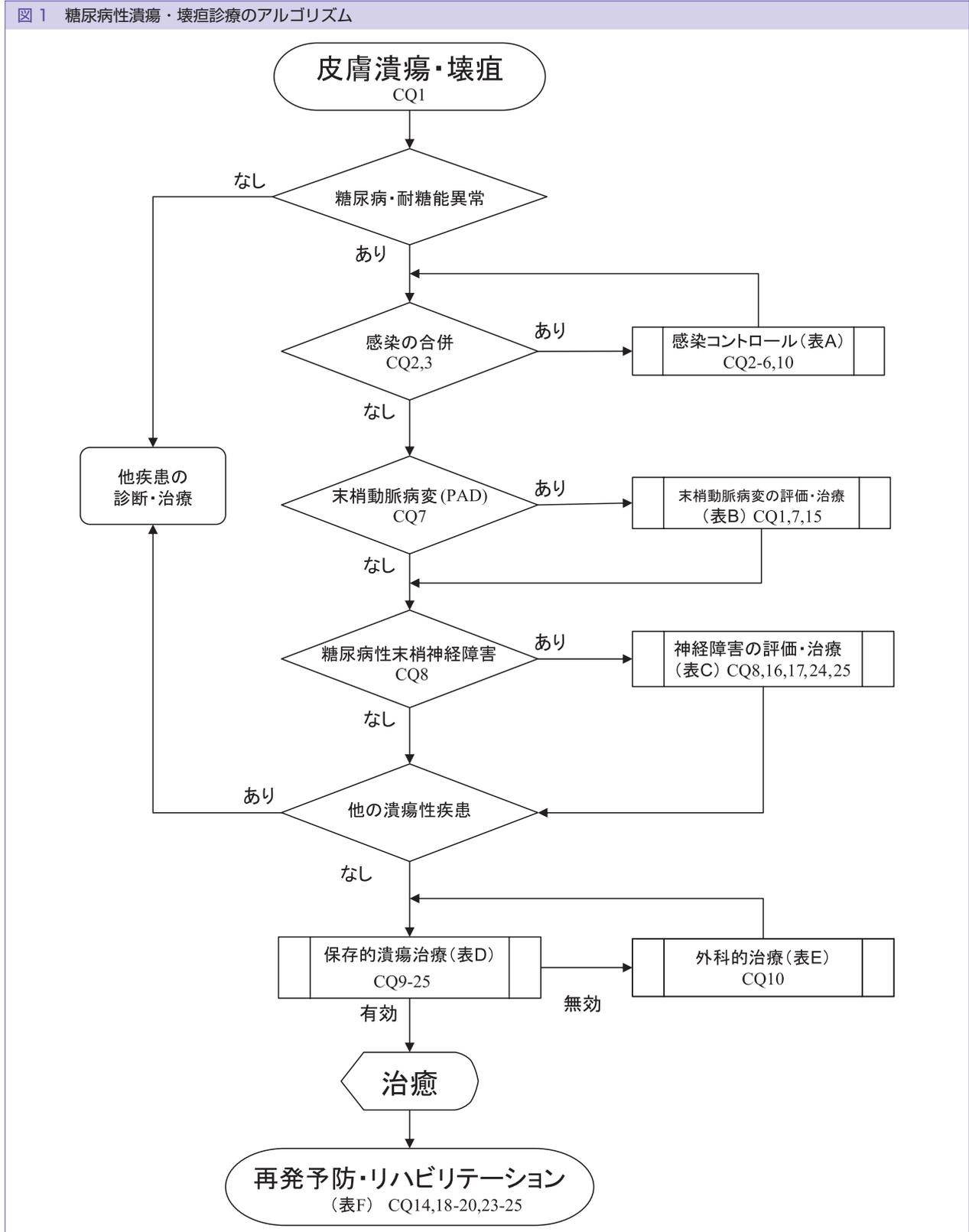
前項に述べたように、糖尿病性潰瘍においては様々な要因による創傷治癒機転の遅延が生じ、いわゆる慢性創傷の状態にある。創傷治癒の基本は慢性創傷における創傷治癒機転遅延因子を改善することで急性創傷に速やかに変化させることであり、本症においてもこの点が重要である。実際、糖尿病患者における潰瘍の有病率は、報告により異なるものの、15%程度にも及ぶとされている<sup>16)</sup>。皮膚潰瘍を有する患者では潰瘍があるがゆえに日常生活における活動性が低下し、それがさらに糖尿病を悪化させるという負のスパイラルに陥りがちである。

本ガイドラインでは、糖尿病性潰瘍・壊疽と診断するに当たって、まず最初にこれらの糖尿病合併症に対する診断・アセスメントを行い、それに対する治療と潰瘍局所に対する診断・アセスメント及び治療を適宜組み合わせることを診療の基本コンセプトとする。これらのコンセプトを踏まえ、実際の診療に臨むにあたっての道標となるべく、アルゴリズムとCQを設定した。

アルゴリズムを示す。

## 12) 診療のアルゴリズム

図1 (及び付表 A~F) に糖尿病性潰瘍・壊疽診療の



**表 A 感染コントロール：CQ2-6, 10**

<p>* 診断：CQ2, 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病歴：外傷、外的刺激、陥入爪、白癬など</li> <li>・局所症状：潰瘍周囲の発赤腫脹、排膿、浸出液、臭気、局所熱感</li> <li>・発熱</li> <li>・細菌培養（潰瘍深部から、血液培養）</li> <li>・血液検査値異常：白血球数増多、CRP 上昇、血沈亢進 など</li> <li>・画像検査所見：ガス像、骨融解像 など</li> </ul>
<p>* 治療：CQ4-6, 10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗生剤の選択・投与</li> <li>・外科的治療：切開・排膿 デブリードマン（外科的、外科的緊急） 切断・離断術</li> <li>・その他：高圧酸素療法 など</li> </ul>

**表 B 末梢動脈病変の評価・治療：CQ1, 7, 15**

<p>* 診断・評価：CQ1, 7</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病歴：既往歴（糖尿病、心血管疾患）、生活習慣</li> <li>・臨床症状：脈拍触知、間歇性跛行、皮膚色調変化、皮膚温低下 血圧測定 など</li> <li>・血流評価 臨床検査：ABI, TBI, TcPO<sub>2</sub>, SPP, PWV など 画像検査：血管造影（DSA）、CTA、MRA、血管エコー</li> </ul>
<p>* 治療：CQ1, 7, 15</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安静</li> <li>・薬物療法</li> <li>・血行再建術 血管内治療 血管バイパス術</li> </ul>

**表 C 神経障害の評価・治療：CQ8, 16, 17, 24, 25**

<p>* 診断・評価：CQ8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病歴</li> <li>・自覚症状</li> <li>・視・触診：乾燥、皮膚色、皮膚温、発汗、足変形、 関節変形など</li> <li>・臨床検査 アキレス腱反射 振動覚検査：128Hz 音叉法 モノフィラメント法：Semmes-Weinstein monofilament test  痛覚検査 徒手筋力検査 神経伝導速度 心拍変動係数（CV<sub>RR</sub>）：R-R 間隔変動検査 足底圧測定</li> </ul>
<p>* 治療：CQ16, 17, 24, 25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物療法</li> <li>・血糖コントロール</li> <li>・血圧コントロール</li> <li>・脂質コントロール</li> <li>・生活指導 食事指導 カウンセリングによる生活習慣改善 など</li> </ul>

**表 D 保存的潰瘍治療：CQ9-25**

<p>* 全身状態のコントロール：CQ15-20</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物療法・血糖コントロール</li> <li>・脂質コントロール・栄養コントロール（NST）</li> </ul>
<p>* 局所治療：CQ9-13</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・デブリードマン（酵素的、化学的、生物的、その他）</li> <li>・外用療法・閉塞性ドレッシング</li> <li>・陰圧閉鎖療法（VAC<sup>®</sup>療法など）・自然切断（autoamputation）</li> </ul>
<p>* 外科的治療（保存的）：CQ10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・外科的デブリードマン、遊離植皮術、小切断術 など</li> </ul>
<p>* 除圧・フットケア：CQ14, 23-25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安静臥床・矯正靴・インソール</li> <li>・足白癬の治療・足浴・入浴</li> </ul>
<p>* その他の治療：CQ21, 22</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先進治療：遺伝子治療、幹細胞移植療法 など</li> <li>・高圧酸素療法・LDL アフェレーシス</li> </ul>

**表 E 外科的治療：CQ10**

治療法	治療の目的
外科的デブリードマン	A, C
潰瘍切除術	A, C
骨頭切除術（中足骨）	C
植皮術	B
局所皮弁術	B
遊離皮弁術	B
骨髄露出閉鎖療法	A, B
外科的血行再建術（血管バイパス手術）	D
切断術・関節離断術	A
治療の目的	
A：壊死組織除去・感染コントロール	
B：組織再建 C：除圧 D：血行再建	

**表 F 再発予防・リハビリテーション：CQ14, 18-20, 23-25**

<p>* 局所対策：CQ14, 23, 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・爪切りおよび巻き爪、陥入爪の治療</li> <li>・足白癬の治療・鶏眼、胼胝の治療</li> <li>・乾燥、亀裂の治療、適正なフットウェアの使用、装具の着用</li> </ul>
<p>* 患者教育：CQ18-20, 25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・定期的な足の観察・定期的受診</li> <li>・糖尿病のコントロールに関する教育 <ul style="list-style-type: none"> <li>・食事指導</li> <li>・運動療法</li> </ul> </li> <li>・足浴・入浴の指導</li> </ul>

と推奨文を付す.

### 13) Clinical Question (CQ) のまとめ

表2にCQ, および, それぞれのCQに対する推奨度

Clinical Question	推奨度	推奨文
<b>【糖尿病潰瘍・壊疽の診断】</b> CQ1: 糖尿病性潰瘍・壊疽の日常診療で用いる臨床重症度分類としてWagner分類とテキサス大学分類は有用か?	B	糖尿病性潰瘍・壊疽の重症度を把握するためには, Wagner分類を主体として評価を行うことを推奨する。(B) また, テキサス大学分類を用いて重症度評価を行うことを推奨する。(B)
<b>【感染症合併コントロール】</b> CQ2: 糖尿病性潰瘍の感染の診断はどのように行えば良いか? CQ3: 骨髄炎の診断に画像所見は有用か? CQ4: 糖尿病性潰瘍の細菌感染にどのような外用剤が有用か? CQ5: 糖尿病性潰瘍における局所急性感染症に対して抗菌薬の全身投与を行うことは有用か? CQ6: 骨髄炎に対して抗菌薬の全身投与をどの程度の期間行うべきか?	B B, C1 B, C2 B B	糖尿病性潰瘍の細菌感染の診断は臨床所見を主体に, 血液検査, 画像所見, 細菌培養結果などを総合的に捉えて判断することを推奨する。 骨の露出とProbe-to-bone testの陽性所見によって骨髄炎を予測することは可能であるが, より正確な診断を行うためにはMRIを主体とする画像診断を行うことを推奨する。(B) その他の画像診断として単純X線, 骨シンチグラフィ, 標識白血球シンチグラフィを行うことを選択肢の1つとして推奨する。(C1) 軽症の糖尿病性潰瘍の細菌感染にカデキソマー・ヨウ素, スルファジアジン銀, ポピドンヨードシュガーの使用を推奨する。(B) 抗生物質(抗菌薬)含有軟膏の使用は十分な根拠がないので現時点では推奨できない。(C2) 中等～重症の糖尿病性足潰瘍の感染では, ピペラシリン・タゾバクタム, イミペネム, セファゾリン, セフトレキサム, アンピシリン・スルバクタム, リネゾリド, アモキシシリン・クラブラン酸, クリンダマイシン, セファレキシンなどの抗菌薬の全身投与を推奨する。 糖尿病性足感染の骨髄炎に対して, 感染骨の除去後に最低限2～4週間は抗菌薬を投与することを推奨する。
<b>【重症虚血・PAD】</b> CQ7: 外来初期診療において四肢虚血の診断はどのように行えばよいか?	A, B	外来診療での虚血症状の診断に際しては, 問診によるしびれ, 冷感, 間歇性跛行などの自覚症状の有無, 触診による末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下, 視診による皮膚色調の変化などの詳細な診察によって診断することを強く推奨する(A)。 これらに加えてABI (ankle brachial pressure index: 上腕・足関節血圧比)の測定を行うことを推奨する(B)。
<b>【神経障害・足変形】</b> CQ8: 糖尿病性末梢神経障害を診断するためにはどのような検査が有用か?	B	糖尿病による末梢神経障害の臨床診断にはモノフィラメント法 (Semmes-Weinstein Monofilament Test) による知覚検査, 音叉法による振動覚検査, アキレス腱反射が有用であり, 行うことを推奨する。また診断率の向上のためには, これらを適宜組み合わせを行ったほうが良い。
<b>【潰瘍治療】</b> * 治療総論 CQ9: 糖尿病性潰瘍患者に対する保存的治療の有用性を判定するにはどの程度の期間が必要か? * 局所治療 CQ10-14 ・デブリードマン CQ10: 糖尿病性潰瘍の壊死組織を除去するために外科的デブリードマンは有用か? ・外用療法 CQ11: 感染徴候のない糖尿病性潰瘍にはどのような外用薬を用いればよいのか? ・湿潤療法 CQ12: 感染徴候のない糖尿病性潰瘍に対してどのようなドレッシング材を用いればよいのか? CQ13: 糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法は有用か? ・除圧・フットケア CQ14: 免荷装具の装着は糖尿病性潰瘍の治療および予防に有用か?	B B B C1 B B, C1	慢性期の糖尿病性潰瘍に対する保存的療法は, 最長でも4週間を目途にその有用性を判定し, 他の治療との比較検討を適宜行うことを推奨する。ただし, 急性期の糖尿病性潰瘍においては, 少なくとも週1回程度の頻度で診察を行うことが望ましい。 潰瘍に固着した壊死組織や痂皮, 潰瘍とその周囲の角化物などを除去する初期のデブリードマン (initial debridement) として, 全身状態が許せば外科的デブリードマンを行うよう推奨する。ただし, 末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) が基盤にある場合には, 外科的デブリードマンを行っても症状の改善を目指せない場合や潰瘍・壊疽の悪化を見る場合があるため, 四肢特に末梢部の外科的デブリードマンは慎重に行うべきである。 糖尿病性潰瘍の外用療法として, 滲出液が適正もしくは少ない創面にはトラフェルミン, プロスタグランジンE1の使用を推奨する。滲出液が少ない創面にはトレチノイントコフェエリルの使用を推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはブクラデシンナトリウムの使用を推奨する。 滲出液が適正～少ない創面にはハイドロコロイド, ハイドロジェル, ポリウレタンフォームの使用を選択肢の1つとして推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはアルギン酸塩, ハイドロファイバー®の使用を選択肢の1つとして推奨する。 糖尿病性潰瘍に対する陰圧閉鎖療法については, 感染の有無に十分注意して使用することを推奨する。 免荷装具は圧迫によって生じた潰瘍を圧力分散効果により治癒させるため, 使用することを推奨する。(B) 圧迫予防に関しても有効と考えられるため, 使用することを選択肢の1つとして推奨する。(C1)

Clinical Question	推奨度	推奨文
<b>*薬物療法 CQ15-17</b>		
CQ15：血行障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？	B, C1	血行障害に起因する糖尿病性潰瘍での薬物療法として、抗血栓薬ではダルテパリンの有用性は高く、投与するよう推奨する (B)。血管拡張薬ではPGE1, Lipo-PGE1を投与するよう推奨する (B)。アルガトロバン、塩酸サルボグレラート、シロスタゾール、ペラブロストナトリウムについては投与することを選択肢の1つとして推奨する (C1)。
CQ16：神経障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？	B, C1	神経障害に起因する糖尿病性潰瘍に対しては、抗血栓薬であるダルテパリンを選択肢の1つとして推奨する (C1)。血管拡張薬であるLipo-PGE1の投与を行うよう推奨する (B)。PGE1を投与することを選択肢の1つとして推奨する (C1)。
CQ17：糖尿病性神経障害にアルドース還元酵素阻害剤 (ARI) は有用か？	C1	ARI全般には有効性を示す論文は少ないが、エパルレスタットには有効性を示す論文も多く、ARIを使用することを選択肢の1つとして推奨する。
<b>*全身状態のコントロール CQ18-20</b>		
CQ18：血糖コントロールは糖尿病性潰瘍の治癒率向上に有用か？	B	局所の創傷治癒阻害因子が減少し創傷治癒機転改善につながることから、血糖コントロールを行うことを推奨する。
CQ19：糖尿病患者の栄養状態を改善することは糖尿病性潰瘍の治癒を促進するか？	C1	栄養に関する専門家による栄養指導を受けながら栄養状態を改善することを選択肢の1つとして推奨する。
CQ20：血液透析を受けていることは糖尿病性潰瘍の発生および治癒遅延因子として注意すべきか？	B	透析療法を施行されている糖尿病患者においては、皮膚潰瘍の発生とその治癒遅延に透析が影響を及ぼし得ることに注意を払いながら診療に当たることを推奨する。
<b>【他の治療法の選択, 再発予防】</b>		
CQ21：高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) は糖尿病性潰瘍に有効か？	C1	糖尿病性潰瘍に対し高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) を行うことを選択肢の1つとして推奨する。ただし、この設備を有する機関はそれほど多くない。
CQ22：LDL アフェレーシスは糖尿病性潰瘍に有用か？	C1	大血管障害を合併した糖尿病性潰瘍において治療効果が期待できるため、LDL アフェレーシスを行うことを選択肢の1つとして推奨する。
CQ23：足白癬や足趾爪甲白癬を治療することによって糖尿病性潰瘍の悪化を予防することは可能か？	B	糖尿病性潰瘍の悪化を予防するため、足白癬や足趾爪甲白癬の治療を行うことを推奨する。
CQ24：糖尿病患者の胼胝、鶏眼に対する適切な処置は必要か？	B	糖尿病患者では、胼胝、鶏眼は足底の特定部位への荷重を増加させ潰瘍形成の増悪因子となるため、注意深く足趾を観察し、その発症予防に努めることを推奨する。ただし、削りなどの処置は潰瘍の発生や細菌感染などの症状悪化を招く可能性があるため、医療行為として適正に行われるべきである。
CQ25：糖尿病性潰瘍患者に対する皮膚科診療における患者教育 (入浴, 足浴を含む) は治療に有用か？	B	糖尿病教室などの患者教育 (自己学習) は治療の一環として有用であり、行うよう推奨する。

文献

- Kan C, Abe M, Yamanaka M, Ishikawa O: Hypoxia-induced increase of matrix metalloproteinase-1 synthesis is not restored by reoxygenation in a three-dimensional culture of human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2003; 32: 75-82.
- Beer HD, Fässler R, Werner S: Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. *Vitam Horm* 2000; 59: 217-239.
- Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 161-167.
- Fleischmann E, Lenhardt R, Kurz A, et al: Outcomes Research Group: Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 1101-1107.
- Olerud JE.: Models for diabetic wound healing and healing into percutaneous devices. *J Biomater Sci Polym Ed* 2008; 19: 1007-20.
- Brem H, Tomoic-Canic M.: Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117: 1219-1222.
- Liu ZJ, Velazquez OC.: Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1869-1882.
- 糖尿病性足病変に関する国際ワーキンググループ編. 内村 功ほか監訳. インターナショナル・コンセンサス糖尿病足病変. 東京：医歯薬出版：2000; 1-98
- Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC: On behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: S181-187.
- Mayfield JA, Reiber GF, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2161-2177.
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al.: The Northwest Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19: 377-384.
- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al.: Casual pathways for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care* 1999; 22:

- 157-162.
- 13) Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.: Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-552.
  - 14) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. American College of Foot and Ankle Surgeons: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline 2006. *J Foot Ankle Surg* 2006. 45: S1-66.
  - 15) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al.: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 680-692.
  - 16) Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-1551.

### CQ 1 : 糖尿病性潰瘍・壊疽の日常診療で用いる臨床重症度分類として Wagner 分類とテキサス大学分類は有用か？

**推奨文 :**

糖尿病性潰瘍・壊疽の重症度を把握するためには、Wagner 分類を主体として評価を行うことを推奨する。また、テキサス大学分類を用いて重症度評価を行うことを推奨する。

**推奨度 :** Wagner 分類 : B, テキサス大学分類 : B  
**解説 :**

・Wagner 分類 (表 3) にはコホート研究が 1 編<sup>1)</sup>あり、エビデンスレベル IVa であるが、従来から広く用いられており世界的にもコンセンサスを得られていること、新たな重症度分類の開発に際しての評価基準ともなっていることなどを考慮して推奨度 B とした。テキサス大学による分類 (表 4) には非ランダム化比較試験とコホート研究<sup>2)3)</sup>があり、エビデンスレベル III~IVa である。また Wagner 分類よりも実際の重症度をより反映しやすいものの、判定項目が多くやや複雑であるため、Wagner 分類と同等の推奨度とした。

・表 1 に示す Wagner 分類は糖尿病性潰瘍・壊疽を潰瘍の深さと骨髄炎および壊疽の有無で 5 つのグレードに分類するものであり、簡便で分かりやすいことから欧米を中心に汎用されているが、本邦の糖尿病患者における妥当性の検討は行われていない。また、Wagner 分類では末梢動脈疾患 (PAD) の合併やその程度に関しては評価基準に入っておらず、この分類を用いる場合には、潰瘍局所の状態、末梢血管障害や神経障害などの状態、合併症を含む全身状態などに対する評価を加味しながら重症度を評価する必要がある。

・表 2 に示すテキサス大学分類<sup>2)3)</sup>は、糖尿病性下肢潰瘍を下床への深達度によって 4 つのグレードに分類

表 3 Wagner 分類 1) より一部改変

Grade 0	潰瘍治癒後ないし発症前
Grade 1	表在性潰瘍 : 皮膚全層に及ぶが皮下までは達しない
Grade 2	腱や筋まで達するが骨に達しない潰瘍で膿瘍形成も認めない
Grade 3	より深部まで達して蜂窩織炎や膿瘍形成を認める潰瘍で、しばしば骨髄炎を伴う
Grade 4	限局性 (前足部) の壊疽
Grade 5	足部の大部分 (3 分の 2 以上) に及ぶ壊疽

し、それぞれのグレードを感染と虚血の有無によって 4 つのステージに細分したものである。このシステムでは感染や虚血の状態を評価基準に入れており、Wagner 分類よりも実際の重症度をより反映しやすいと考えられる。しかし判定項目が多くやや複雑であり、外来診療においてはやや使い勝手が悪いと思われる。

・糖尿病の臨床重症度分類として他に S (AD) SAD<sup>4)</sup>, SINBAD<sup>5)</sup>, PEDIS<sup>6)</sup>, DUSS<sup>7)</sup>などいくつかの新しい分類基準が提唱されているが、いずれの分類も世界的なコンセンサスを得るには至っていない。また、これらの分類はいずれも全身状態を含めた重症度の評価基準であり、潰瘍創面そのものの状態の評価基準としては不十分である。このため外用薬の選択などの潰瘍局所治療の選択基準として用いるには難がある。

・潰瘍局所の評価に関して褥瘡の診療においては、深さ (Depth), 滲出液 (Exudates), 大きさ (Size), 炎症/感染 (Inflammation/Infection), 肉芽組織 (Granulation tissue), 壊死組織 (Necrotic tissue), ポケット (Pocket) の 7 項目からなるアセスメントツールである DESIGN が日本褥瘡学会から提唱されている<sup>8)</sup>。DESIGN の経過評価用を糖尿病性潰瘍の局所状態に対する評価法として局所療法選択の基準に用いることは可能であり、適宜併用しても良い。

**文献**

- 1) Wagner FW Jr.: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2: 64-122. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB.: Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35: 528-531. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB.: Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-859. (エビデンスレベル

表4 テキサス大学分類 2), 3) より一部改変

重症度 ステージ	0	I	II	III
A	潰瘍形成前ないし 完全上皮化後	表在性の創で腱、関節包 ないし骨に達しない	腱や関節包に達する創	骨や関節に達する創
B	感染	感染	感染	感染
C	虚血	虚血	虚血	虚血
D	感染+虚血	感染+虚血	感染+虚血	感染+虚血

III)

- 4) Macfarlane RM, Jeffcoate WJ.: Classification of diabetic foot ulcers: the S (AD) SAD system. *Diabetic Foot* 1999; 1962: 123-131.
- 5) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al.: Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care* 2008; 31: 964-967.
- 6) Schaper NC.: Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: S90-95.
- 7) Beckert S, Witte M, Wicke C, Königsrainer A, Coerper: A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 988-992.
- 8) 森口隆彦, 宮地良樹, 真田弘美ほか: DESIGN 褥瘡の新しい重症度分類と経過評価のツール (解説). *日本褥瘡学会誌* 2002; 4: 1-7.

## CQ 2：糖尿病性潰瘍の細菌感染の診断はどのように行えばよいのか？

### 推奨文：

糖尿病性潰瘍の細菌感染の診断は臨床所見を主体に、血液検査、画像所見、細菌培養結果などを総合的に捉えて判断することを推奨する。

### 推奨度：B

### 解説：

・糖尿病性潰瘍の感染の診断においては、臨床所見、血液検査、画像所見、細菌培養結果などを総合的に捉えて判断することが必須と考えられる。それに関する報告はエキスパートオピニオンしかなくエビデンスレベル VI であるが、海外のガイドラインにおいても臨床所見が重要視されている<sup>1)2)</sup>ことを考慮し、推奨度を B とした。糖尿病性潰瘍の感染診断と細菌培養に関しては 2 編の臨床比較試験<sup>3)4)</sup>があるが、これらは感染の診断全般についての報告ではない。

・糖尿病患者の足部感染症は臨床的特徴によって、

軽症で病変の狭い non-limb threatening infection と重症で足肢切断に至る可能性のある limb-threatening infection に分類される。non-limb threatening infection は浅い潰瘍で、その周囲から 2 cm 未満の範囲に蜂窩織炎はあるが、筋膜炎、膿瘍、骨髓炎の合併はない。虚血はなく、血糖コントロールが良い状態である。重症の limb-threatening infection は深い潰瘍で、周囲 2 cm 以上の範囲に及ぶ蜂窩織炎があり、深部感染症(膿瘍、筋膜炎、骨髓炎)を伴い、虚血状態で血糖コントロールが悪い状態と定義される<sup>3)5)</sup>。

・診断全般については体温、潰瘍周囲の発赤、腫脹、排膿、滲出液、臭気、局所熱感、圧痛などの炎症所見があるか否かがポイントである。神経障害が存在するために自覚症状を欠く場合もある。また、血液検査(白血球数、CRP、赤沈)で炎症所見があることは有用であるが、深部感染症があっても白血球増多や CRP 陽性がみられないこともある。

・骨髓炎の初期には単純 X 線で骨変化がみられないことがあるが、深部の軟部組織感染症や骨髓炎の検索に単純 X 線、CT、MRI は有用であり、ガス壊疽ではガス像が認められる。そのためにも、必要と判断すれば CT や MRI が実施可能な医療機関に紹介する。

・適切な抗菌薬治療を行うには感染創部の細菌培養と感受性検査が必要である。検体採取にはスワブ、搔爬、吸引、生検の方法があるが、より深部の組織標本の方の信頼性が高い<sup>4)6)</sup>。最も重要な病原菌は黄色ブドウ球菌、β 溶血性レンサ球菌など好気性グラム陽性球菌が主であるが、グラム陰性菌や嫌気性菌が原因であることも多く、またこれらが混合検出されることが多い<sup>7)~9)</sup>。培養は壊死組織が除去された後が望ましく、可能な限り好気性と嫌気性の両方の培養を行う<sup>1)5)</sup>。この際、感染創部の細菌と宿主の状態を示す、colonization (定着)、contamination (汚染)、critical colonization (臨界的定着)といった bacterial balance の概念の理解が重要である。また、バイオフィーム中に存在する細

菌に対しては、一般に抗菌薬は無力である。

## 文献

- 1) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al.: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006; 45: S1-66. (エビデンスレベル VI)
- 2) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al.; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885-910. (エビデンスレベル VI)
- 3) Lookingbill DP, Miller SH, Knowles RC.: Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1765-1768.
- 4) Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, et al.: Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 2001; 18: 822-827.
- 5) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al.: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-1912.
- 6) Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, et al.: Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005; 366: 1725-1735.
- 7) Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al.: Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 246: 1935-1940.
- 8) Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, Montgomerie JZ, Wagner FW Jr, Bessman AN.: Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 413-420.
- 9) Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN.: The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984; 6: S171-176.

### CQ 3 : 骨髄炎の診断に画像所見は有用か？

#### 推奨文：

骨の露出と Probe-to-bone test の陽性所見によって骨髄炎を予測することは可能であるが、より正確な診断を行うためには MRI を主体とする画像診断を行うことを推奨する。(B)

その他の画像診断として単純 X 線、骨シンチグラフィ、標識白血球シンチグラフィを行うことを選択肢の 1 つとして推奨する。(C1)

推奨度：MRI : B

単純 X 線、骨シンチグラフィ、標識白血球シンチグラフィ : C1

#### 解説：

・骨髄炎の診断についてはメタアナリシスが 2 編<sup>1)2)</sup>ある。画像診断の中では MRI が最も信頼性の高い検査とされておりエビデンスレベル I であるが、施行できる施設は限られ、全ての医療機関でルーチンに行えるわけではないため推奨度 B とした。また、単純 X 線、骨シンチグラフィ、標識白血球シンチグラフィは診断感度と特異度が MRI より劣るため推奨度 C1 とした。

・臨床所見によっても骨髄炎を診断可能である。たとえば骨の露出と probe-to-bone test の陽性所見（ゾンデの先端が潰瘍底内の骨にあたる）によって骨髄炎を診断することが出来る<sup>3)4)</sup>。

・露出した骨を認める場合や probe-to-bone test による骨髄炎の診断感度は 60%、特異度は 91% である<sup>1)2)</sup>。また、画像診断では MRI、単純 X 線、骨シンチグラフィ、標識白血球シンチグラフィが取り上げられており、その診断感度と特異度は、それぞれ 90% と 79%、54% と 68%、81% と 28%、74% と 68% である<sup>1)2)</sup>。

・骨生検によって骨髄炎の確定診断することは可能であるが、侵襲度が高く感染が拡大する可能性もある。

## 文献

- 1) Dinn MT, Abad CL, Sfdar N.: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 519-527. (エビデンスレベル I)
- 2) Kapoor A, Page S, Lavallet M, Gale DR, felson DT.: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern med* 2007; 167: 125-132. (エビデンスレベル I)
- 3) Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW.: Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273: 721-723.
- 4) Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W.: Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 945.

### CQ 4 : 糖尿病性潰瘍の細菌感染にどのような外用薬が有用か？

#### 推奨文：

・軽症の糖尿病性潰瘍の細菌感染にカデキソマー・ヨウ素、スルファジアジン銀、ポピドンヨードシュガー

の使用を推奨する。(B)

・抗生物質(抗菌薬)含有軟膏の使用は十分な根拠がないので現時点では推奨できない。(C2)

#### 推奨度：

カデキソマー・ヨウ素，スルファジアジン銀，ポピドンヨードシュガー：B

抗生物質(抗菌薬)含有軟膏：C2

#### 解説：

・糖尿病性潰瘍の細菌感染に関する外用抗菌薬のランダム化比較試験は2編<sup>1)2)</sup>ある。これらではサッカロース<sup>1)</sup>とカデキソマー・ヨウ素<sup>2)</sup>の有効性が示されており、カデキソマー・ヨウ素の推奨度はBとなる。しかしながら、それ以外の外用薬全般に関して検討したものはなく、また、糖尿病性潰瘍に対する個々の薬剤の効果を検討した報告もない。

・スルファジアジン銀とポピドンヨードシュガーに関する報告はないが、同様の慢性皮膚創傷である褥瘡においては、これらはカデキソマー・ヨウ素と同程度の推奨度を得ていることから、委員会のコンセンサスに基づきカデキソマー・ヨウ素と同等の推奨度とした。

・抗生物質(抗菌薬)含有軟膏の優位性を示す報告はない。さらには、感染制御を目的として慢性期皮膚損傷に使用する場合、長期間に渡って使用されがちであり、菌交代現象を生じる可能性があるため、推奨度C2とした。

・なお、ポピドンヨードゲル、ヨードホルム、ヨウ素軟膏、銀含有ハイドロファイバー<sup>®</sup>などに関する報告は少ないため推奨していないが、褥瘡においては推奨度C1となっており、それらの糖尿病性潰瘍に対する使用を否定するものではない。

・カデキソマー・ヨウ素は徐放性にヨウ素を放出することにより殺菌作用を発揮する<sup>3)</sup>。デキストリンポリマーは滲出液の吸収作用とともに細菌などを吸収する作用もある<sup>3)~5)</sup>。したがって、滲出液や膿の多い創に有用であるが、交換時に古いポリマービーズを残さないようにしっかり洗浄する必要があり、洗浄の難しいポケットには用いない<sup>6)</sup>。滲出液が乏しい場合に用いると、創面が乾燥してかえって創傷治癒を遅延させることがある。肉芽組織が盛り上がった段階では、ヨードによってかえって肉芽組織が障害されることもある。また、ヨードアレルギーに注意が必要である<sup>6)</sup>。

・スルファジアジン銀は含有される銀自体の細胞膜、細胞壁に対する抗菌作用により、創面の感染制御

効果を発揮する<sup>7)8)</sup>。また、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を抑制する<sup>9)</sup>。さらに、乳剤性基剤のため壊死組織の軟化・融解が生じることで創面の清浄化作用を発揮する。しかしながら、滲出液が多い時は創面の浮腫を来す恐れがあるので注意する<sup>6)</sup>。また、ポピドンヨードと併用すると効力が低下するなど、他剤との併用には注意を要し、特に外皮用酵素製剤との併用は避ける必要がある<sup>6)</sup>。

・ポピドンヨード・シュガーは含有されるヨウ素の抗菌作用により感染抑制効果を発揮する<sup>10)</sup>。白糖は細菌の成長を阻害しMRSAを含めた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を抑制する<sup>11)</sup>。白糖の吸水作用により創面の浮腫を軽減すると共に、線維芽細胞のコラーゲン合成を促進して良好な肉芽形成効果を発揮する<sup>11)</sup>。半面、滲出液が乏しい場合には創面が乾燥してかえって創傷治癒が遅延することがある<sup>6)</sup>。肉芽組織が盛り上がった赤色期では、ポピドンヨードによってかえって肉芽組織が傷害される恐れがある。また、ヨードアレルギーにも注意が必要である<sup>6)</sup>。

#### 文献

- 1) Rhaïem BB, Ftouhi B, Brahim SB, et al: A comparative study of saccharose use in the treatment of cutaneous lesions in diabetic patients: about 80 cases. (in French). *Tunisie Med* 1998; 76: 19-23. (エビデンスレベル II)
- 2) Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G: Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 231-235. (エビデンスレベル II)
- 3) 黒崎美保, 能登ゆかり, 竹森真美ほか: カデックス軟膏0.9%の殺菌作用およびヨウ素放出性について. *薬理と治療* 2001; 29: 839-847.
- 4) Hellgen L and Vincent J: Absorbtion effect in vitro of iodophor gel on debris fractions in leg ulcers. (Perstort 社社内資料) —鳥居薬品株式会社カデックス軟膏文献集に掲載.
- 5) Lawrence JC, et al: Studies on the distribution of bacteria within two modern synthetic dressings using an artificial wound. (Perstort 社社内資料) —鳥居薬品株式会社カデックス軟膏文献集に掲載.
- 6) 日本褥瘡学会「褥瘡予防・管理ガイドライン」策定委員会: Iをiにする 感染・炎症の制御, 褥瘡予防・管理ガイドライン. 東京, 照林社: 2009; 134-137. (エビデンスレベル VI)
- 7) Rosenkranz HS, Carr HS: Silver sulfadiazine: Effect on the growth and metabolism of bacteri. *Antimicrob Ag Chemother.* 1972; 2: 362-372.
- 8) Coward JE, et al: Silver sulfadiazine: Effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob*

Ag Chemother 1973; 3: 621-624.

- 9) 秋山尚範, 多田譲治, 荒田次郎: バイオフィーム (biofilm). 臨床 1999; 53: 59-63.
- 10) 朝田康夫, 白井 通, 福井 巖ほか: 臨床分離株に対する KT-136 の殺菌作用. 薬理と治療 1991; 19: 3851-3854.
- 11) 中尾裕史, 坪井良治, 小川秀興: 白糖・ポピドンヨード混合性剤の創傷治癒促進メカニズム—培養細胞および動物モデルを用いた解析—. Ther Res 2002; 23: 1625-1626.

## CQ 5 : 糖尿病性潰瘍における局所急性感染症に対して抗菌薬の全身投与を行うことは有用か?

### 推奨文 :

中等～重症の糖尿病性足潰瘍の感染では, ピペラシリン・タゾバクタム, イミベネム, セファゾリン, セファトレキサシ, アンピシリン・スルバクタム, リネゾリド, アモキシシリン・クラバン酸, クリンダマイシン, セファレキシンなどの抗菌薬の全身投与を推奨する。

### 推奨度 : B

### 解説 :

・感染糖尿病性潰瘍と抗菌薬の全身投与に関するランダム化比較試験は 10 編あり, エビデンスレベル II である。なお, 効果に差はあるものの一定の有効性が示されている。抗菌薬投与には必然性があり, 推奨度はそれぞれ B とした。

・586 名の中等～重症の糖尿病性足感染の患者に対して, Entrapenem とピペラシリン・タゾバクタムの多施設二重盲検比較試験により 94%, 92% の有効性が示されている<sup>1)</sup>。Entrapenem は本邦では発売されていない。ピペラシリン・タゾバクタムは皮膚軟部組織感染症において保険適応外である。その他ではイミベネム, Piperacillin/clindamycin, セファゾリン, セファトレキサシ, アンピシリン・スルバクタム, リネゾリドがあり, アモキシシリン・クラバン酸, クリンダマイシン, セファレキシンの比較的小規模ながらもランダム化比較試験があり, 有効性が示されている<sup>2)~9)</sup>。

・重症感染症ではグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌の混合感染が多いため, 広域スペクトラムの抗菌薬の投与が必要である。投与期間は軽症感染症では 1~2 週間, 重症感染症では 2 週間以上が推奨されている<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, et al.: Entrapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomized, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695-1703. (エビデンスレベル II)
- 2) Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C.: Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996; 13: 156-159. (エビデンスレベル II)
- 3) Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 790-797. (エビデンスレベル II)
- 4) Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infectious Dis* 2004; 38: 17-24. (エビデンスレベル II)
- 5) Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW.: Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group. *Antimicrobial Agents Chemother* 1993; 37: 1580-1586. (エビデンスレベル II)
- 6) Bouter KP, Visseren FLJ, Van Loenhout RMM, Bartelink AKM, Erkelens DW, Diepersloot RJA.: Treatment of diabetic foot infection: an open randomised comparison of imipenem/cilastatin and piperacillin/clindamycin combination therapy. *Int J Antimicrobial Agents* 1996; 7: 143-147. (エビデンスレベル II)
- 7) Erstad BL Jr, McIntyre KE Jr, Mills JL.: Prospective, randomized comparison of ampicillin/sulbactam and cefoxitin for diabetic foot infections. *Vascular Surg* 1997; 31: 419-426. (エビデンスレベル II)
- 8) Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, et al.: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infectious Dis* 1994; 18: 683-693. (エビデンスレベル II)
- 9) Bradsher RW Jr, Snow RM.: Ceftriaxone treatment of skin and soft tissue infections in a once daily regimen. *Am J Med* 1984; 77: 63-67. (エビデンスレベル II)
- 10) Lipsky BA.: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 267-276.

## CQ 6：骨髄炎に対して抗菌薬の全身投与をどの程度の期間行うべきか？

### 推奨文：

糖尿病性足感染の骨髄炎に対して、感染骨の除去後に最低限2～4週間は抗菌薬を投与することを推奨する。

### 推奨度：B

### 解説：

・糖尿病性足感染（骨髄炎を含む）と抗菌薬の全身投与に関するランダム化比較試験は1編<sup>1)</sup>あり、エビデンスレベルIIである。リネゾリドとアンピシリン・スルバクタムの有効性が示されており、骨髄炎に対する平均治療期間は19日であったとしている。また、一般的に骨髄炎に対しては感染骨の除去後2～4週間の抗菌薬投与が行われている<sup>2)~4)</sup>おり、最低でもこの程度の期間は抗生剤を投与する必要があると考えられるため、推奨度Bとした。

・骨髄炎と感染症に関しては、1編のシステマティックレビューと2編のランダム化比較試験があるが、対象は糖尿病性の骨髄炎に限定されていない<sup>2)~4)</sup>。

・免疫機能の低下や皮膚再生能の低下が存在する糖尿病性潰瘍においては、骨髄炎の悪化によってより重篤な結果に至る可能性がある。このため少なくとも一般の骨髄炎と同等の期間は抗菌薬を投与することが必要であると考えられる。また、感染骨を十分に除去できなければ、少なくとも6週間以上の抗菌薬投与が必要とされている<sup>5)</sup>。

## 文献

- 1) Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group.: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17-24 (エビデンスレベルII)
- 2) Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, et al.: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 175-188.
- 3) Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT.: Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; 9: 127-138.
- 4) Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, et al.: A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Jt Surg Br* 1999; 81: 1046-1050.

- 5) Jeffcoate WJ, Lipsky BA.: Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S115-122.

## CQ 7：外来初期診療において四肢虚血の診断はどのように行えばよいか？

### 推奨文：

・外来診療での虚血症状の診断に際しては、問診によるしびれ、冷感、間歇性跛行などの自覚症状の有無、触診による末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下、視診による皮膚色調の変化などの詳細な診察によって診断することを強く推奨する (A)。

・これらに加えてABI (ankle brachial pressure index: 上腕・足関節血圧比) の測定を行うことを推奨する (B)。

### 推奨度：自他覚所見：A, ABI測定：B

### 解説：

・末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) の合併による虚血の診断には自他覚症状が有用であるというシステマティックレビューが1編ある<sup>1)</sup>が、これは対象を糖尿病患者に限定していない。しかしながら、臨床症状が虚血の診断に有用であるということは、世界的に広くコンセンサスを得られており、多くのガイドラインでも推奨されている<sup>2)3)</sup>ことや、PADの基礎疾患として糖尿病の占める割合が多い<sup>4)5)</sup>ことを考慮し、推奨度Aとした。

・糖尿病や糖尿病性皮膚潰瘍患者の初期診療におけるABI測定の有用性を検討したのものとしては、大規模な横断研究<sup>6)7)</sup>が2編あり、エビデンスレベルIVbである。この検査法は測定手技が比較的簡便で外来で施行しやすいことや、PADに対する非侵襲的な検査法として有用性が確立している<sup>8)</sup>こと、国内外のガイドラインやプロトコルでも推奨されている<sup>2)3)9)10)</sup>ことを考慮し、推奨度Bとした。

・糖尿病性潰瘍を有する患者ではPADなかでも末梢動脈閉塞症 (peripheral arterial occlusive disease: PAOD)つまり従来の閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis bliterans: ASO) の合併が多い<sup>3)</sup>。虚血が進行するにつれて、しびれ、痛み、冷感、間歇性跛行などの自覚症状と末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下、皮膚色調の変化などの他覚症状が出現し、ついには潰瘍の難治化や壊疽に至る。この場合の潰瘍は趾指先端や趾間に多発性に生じることが多い<sup>11)</sup>。問診や視診・触

診などでこれらの症状をとらえることによって下肢虚血と診断することは可能であり、逆に複数の臨床所見が正常である場合には、単一の臨床所見が正常である場合よりも PAD である可能性が低いとされている<sup>1)</sup>。PAD (PAOD) の機能的評価に用いられる Fontaine 分類では、糖尿病性潰瘍で慢性動脈閉塞症を伴う場合は IV 度に相当し、必然的に重症下肢虚血 (critical limb ischemia : CLI) に相当することとなる。

・ PAD の初期には虚血が代償されて無症状となることがあり、また、糖尿病患者では神経障害や心疾患などの合併による運動能力低下のため、顕著な症状が出現しない可能性がある<sup>12)</sup>。さらに、神経障害による知覚鈍麻によって PAD による自覚症状の発現が遅れる可能性がある。このため、PAD の診断には自覚症状の観察に加えて、客観的な検査で血流の評価を行う必要がある。

・ 四肢虚血の診断に関して客観的な末梢動脈血流評価法としては、足関節と上腕での収縮期血圧の比を測定する ABI (ankle branchial pressure index : 上腕・足関節血圧比) がある。PAD 診療における ABI 測定に関しては数多くの臨床研究が行われ、その有用性がほぼ確定している。糖尿病患者においても ABI を用いた臨床研究がためされてきたが、その多くは冠動脈疾患の重症度や生命予後との関連性を探る目的のものである。しかし、PAD 患者の多くは糖尿病を基礎としているため、糖尿病患者での PAD 診断における ABI の有用性も確立されたものとして、糖尿病性潰瘍に関する海外のガイドラインでも同様に標準的無侵襲検査として推奨されている<sup>2)(3)(9)(10)</sup>。本邦では外来通院中の糖尿病患者 3,906 例に ABI 測定を行った大規模な症例集積研究があり<sup>6)</sup>、その結果では 7.6% の患者に ABI の低値をみとめたが、それ以前に PAD と診断されていたのはそのうちの 24.4% にすぎず、ABI によるスクリーニング検査の有用性が示唆されている (正常値等の詳細に関しては用語集を参照のこと)。

(付記)

・ ABI が正しく測定できない場合 : TBI, 運動負荷前後の ABI, TcPO<sub>2</sub> : 経皮酸素分圧測定, 皮膚還流圧 (skin perfusion pressure : SPP) 測定などの検査が行われる。SPP は糖尿病の存在に関わらず足趾動脈圧 (toe pressure : TP) と強く相関し、TP を測定不可能な例 (足趾切断後, 足趾潰瘍例) でも測定可能な場合があるとされている<sup>13)</sup>。

・ 初期診断後に考慮すべき検査 : 上記の初期診療に

おける検査で異常所見が見られた場合には、血行再建術の適応の有無を含めた治療方針決定のために、血流障害の部位と程度の把握を目的として画像診断が行われる<sup>1)</sup>。画像検査のうちでは、血管超音波検査が簡便かつ低侵襲で血流状態の評価も可能であるため有用性が高いが、手技に習熟を要することと、下肢全体の所見を得られないことが欠点である。動脈内カテーテルからヨード造影剤注入後に X 線撮影を行う血管造影 (angiography) は、最も解像度が良く形態観察に適している。近年ではより鮮明な画像が得られる digital subtraction angiography (DSA) も普及してきている。血管造影は従来から一般的に行われてきたが、カテーテル挿入や造影剤の使用などの患者への侵襲がやや大きい。このため、現在では診断だけのためよりも血行再建術を考慮する場合に施行されることが多い。これに比べて、CT 血管造影 (CTA) と MR 血管造影 (MRA) は侵襲が少なく実施も容易で、血管壁の石灰化の状態も観察可能である。しかし、ヨード過敏を有する患者では、ヨード性造影剤を用いた CTA は施行できず、また腎機能障害を有する患者では造影剤が腎機能を悪化させることがあるために注意を要する。MRI に用いるガドリニウム造影剤は通常使用量では問題ないが、腎障害患者では腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis) を生じやすいとされており注意を要する<sup>14)</sup>。

## 文献

- 1) Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al.: Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006; 295: 536-546. (エビデンスレベル I)
- 2) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al.: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 680-692 (エビデンスレベル VI)
- 3) 糖尿病性足病変に関する国際ワーキンググループ, 編. 内村 功 ほか監訳. インターナショナル・コンセンサス 糖尿病足病変. 東京 : 医歯薬出版 ; 2000, p. 1-98. (エビデンスレベル VI)
- 4) Melton LJ III, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR.: Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a populationbased cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 3: 650-654.
- 5) Kannel WB, McGee DL.: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-18.
- 6) Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al: High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low

- ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82: 378-382
- 7) Rhee SY, Guan H, Liu ZM, et al: Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76: 82-92
  - 8) Mohler ER 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP et al: Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med.* 2004; 9: 253-260
  - 9) Norgren, L, Hiatt, WR, Dormandy, JA, et al.: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5-67. (エビデンスレベル VI)
  - 10) Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes: American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3333-3341. (エビデンスレベル VI)
  - 11) 末木博彦：糖尿病，代謝疾患と皮膚病編，玉置邦彦，他（編）：最新皮膚科学大系 18：全身疾患と皮膚病編，東京：中山書店：2003：42-56. (エビデンスレベル V)
  - 12) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324.
  - 13) Tsai FW, Tulsyan N, Jones DN, et al: Skin perfusion pressure of the foot is a good substitute for toe pressure in the assessment of limb ischemia. *J Vasc Surg* 2000; 32: 32-36.
  - 14) 細谷龍男，岡田浩一，堀尾 勝ほか：NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会：腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン：日腎会誌 2009; 51: 839-842.

## CQ 8：糖尿病性末梢神経障害を診断するためにどのような検査が有用か？

### 推奨文：

糖尿病による末梢神経障害の臨床診断にはモノフィラメント法 (Semmes-Weinstein Monofilament Test) による知覚検査，音叉法による振動覚検査，アキレス腱反射が有用であり，行うことを推奨する。また診断率の向上のためには，これらを適宜組み合わせを行ったほうが良い。

**推奨度：**モノフィラメント法：B，音叉法：B，アキレス腱反射：B

### 解説：

・モノフィラメント法に関しては，メタアナリシスが 1 編<sup>1)</sup>あり，エビデンスレベル I である。その有用性が認められているが，検査器具が普及しておらず全ての施設で実施できるわけではないため，推奨度 B とし

た。音叉による振動覚検査に関しては，症例研究が 2 編ありエビデンスレベル IVb となるが，モノフィラメント法と同等の結果が得られる<sup>2)</sup>という結果や，音叉法単独でも他の検査法との併用と同等の診断精度が得られる<sup>3)</sup>との結果が得られているため，推奨度を B とした。アキレス腱反射に関しては，コホート研究が 1 編<sup>4)</sup>，症例対照研究が 1 編<sup>5)</sup>ありエビデンスレベル IVa であるが，簡便に施行でき広く一般的に普及している検査法であるため，モノフィラメント法，音叉法と同等の推奨度とした。

・糖尿病性潰瘍患者の診療にあたっては，神経障害の有無とその程度や重症度を診断する必要がある。しかし，糖尿病性神経障害に特有の症状や検査は無く，いくつかの診断基準が提唱されているが，広く国際的コンセンサスの得られたものは存在しない。

・糖尿病性末梢神経障害では早期から触圧覚の低下を認めるにもかかわらず，神経障害合併患者の約半数は神経障害を自覚しておらず<sup>6)</sup>，臨床症状のみでは診断不可能な例も多い<sup>7)</sup>。また神経障害の症状や程度は患者によって異なり，特有の症状は存在しない。神経障害の徴候を見逃さないようにするためには，単一の検査ではなく，神経障害を検出可能な複数の検査を組み合わせて行い，それらの所見から総合的に判断する必要がある。

・モノフィラメント法は 10 g の圧負荷をかけることのできる 5.07 モノフィラメントを用いる触圧覚の簡便な検査法であり，感知不能の場合には重篤な神経障害が存在する可能性が高いとされている。この検査法に関しては上記以外にも 4 編のコホート研究<sup>4)8)~10)</sup>，とそれぞれ 1 編ずつの症例対象研究<sup>11)</sup>，横断研究<sup>7)</sup>，メタアナリシス<sup>1)</sup>があり，そのいずれにおいても有用性が認められている。

・糖尿病において多く見られる神経障害は，高血糖によって慢性的に進行する対称性ポリニューロパチーが主体であり，対称性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy : DPN) と呼ばれている<sup>12)</sup>。本邦においても DPN の診断基準<sup>13)</sup>が提唱されており，自覚症状に加えて C128 音叉による振動覚検査と両側アキレス腱反射とで診断するとされている。

### 文献

- 1) Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE: The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for

- diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009; 50: 675-682. (エビデンスレベル I)
- 2) Oyer DS, Saxon D, Shah A.: Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. *Endocr Pract* 2007; 13: 5-10. (エビデンスレベル IVa)
  - 3) Meijer JW, Smit AJ, Lefrandt JD, van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP.: Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care*. 2005; 28: 2201-2205. (エビデンスレベル IVb)
  - 4) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG.: A prospective study of risk factor for diabetic foot ulcer. the Seattle diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1036-1042. (エビデンスレベル IVa)
  - 5) McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al.: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks?. *Diabetes Care* 1995; 18: 216-219. (エビデンスレベル IVb)
  - 6) 日本における糖尿病患者の足外観異常および糖尿病神経障害の実体に関する報告：日本糖尿病対策推進会議. 2008 <http://www.med.or.jp/tounyoubyou/>
  - 7) Smieja M, Hunt DL, Edelman D, Etchells E, Cornuz J, Simel DL.: Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. International Cooperative Group for Clinical Examination Research. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 418-424.
  - 8) Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F.: Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1273-1278.
  - 9) Peters EJ, Lavery LA: International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2001; 24: 1442-1447.
  - 10) Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 606-611.
  - 11) Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM.: Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care* 1992; 15: 1386-1389.
  - 12) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: S54-57.
  - 13) 糖尿病性神経障害を考える会 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準末梢神経 2009; 20: 76

## CQ 9：糖尿病性潰瘍患者に対する保存的治療の有用性を判定するにはどの程度の期間が必要か？

### 推奨文：

慢性期の糖尿病性潰瘍に対する保存的療法は、最長でも4週間を目途にその有用性を判定し、他の治療との比較検討を適宜行うことを推奨する。ただし、急性期の糖尿病性潰瘍においては、少なくとも週1回程度の頻度で診察を行うことが望ましい。

### 推奨度：B

### 解説：

・急性期から慢性期に移行した糖尿病性潰瘍治療において保存的療法を施行しながら経過を観察する場合でも、適時その治療の効果を判定して他の治療法との優劣を比較検討する必要がある。但し、短期間で次々に治療法を変更した場合には、誤った判断を下すことにもなり、一定期間は治療法に対する有用性の観察が必要である。この時期の治療評価間隔を検討した報告としては2編<sup>1)2)</sup>の分析疫学的研究があり、エビデンスレベル IVa, IVb である。それらによると、少なくとも治療開始から4週間で潰瘍面積が53%以上減少していなければ他の治療を考慮すべきであるとされている。慢性期患者に対する治療計画や通院頻度の実際を考慮すると、この期間は適当であると考えられることから推奨度 B とした。ただし、糖尿病性潰瘍の増悪が進行する急性期においては、刻々とその症状は変化する可能性があることから、頻回の通院もしくは入院による加療が必要である。その時々で治療の有用性を評価することが必要となることから、この様な場合少なくとも週1回の診察を行うことが望ましい。

・頻回の観察によって病変部の悪化を早期に発見できることは論をまたないことから、足変形、皮膚潰瘍、爪甲変形、知覚検査、虚血状態、フットウェアなどの定期的なチェックを行うなどのフットケアが重要である。

・糖尿病性潰瘍の治療においては、患者の病歴、潰瘍の既往、発症部位、創面の状態(サイズ、創面の色、感染、滲出液、壊死物質など)や治療を経時的に観察し、記録することが重要である。糖尿病患者においては、たとえ皮膚潰瘍がなくても、定期的に皮膚を観察し、潰瘍発症早期に発見することが重要である。

・糖尿病性潰瘍治療においては、創面の状態に関し、スコア化して経時的に観察することにより良好な制御

が可能となる可能性がある<sup>3)4)</sup>。

## 文献

- 1) Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A.: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: S239-244. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A.: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879-1882. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A.: Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther* 2006; 19: 383-390.
- 4) Saap LJ, Falanga V.: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 354-359.

## CQ 10：糖尿病性潰瘍の壊死組織を除去するために外科的デブリードマンは有用か？

### 推奨文：

潰瘍に固着した壊死組織や痂皮、潰瘍とその周囲の角化物などを除去する初期のデブリードマン (initial debridement) として、全身状態が許せば外科的デブリードマンを行うよう推奨する。ただし、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease：PAD) が基盤にある場合には、外科的デブリードマンを行っても症状の改善を目指せない場合や潰瘍・壊疽の悪化を見る場合があるため、四肢特に末梢部の外科的デブリードマンは慎重に行うべきである。

### 推奨度：B

### 解説：

・壊死組織除去における外科的デブリードマンに関する検討としては、システマティックレビューが2編<sup>1)2)</sup>あるが、その有用性は証明されていない。しかし、壊死組織が固着している初期に行うデブリードマン (initial debridement) としては、外科的デブリードマンが迅速かつ簡便であり最も望ましい。また、wound-bed preparation のために日常診療において行う場合 (maintenance debridement) においても他のデブリードマン法と適宜組み合わせるというコンセンサスが世界的に得られており、海外のガイドラインや治療プロトコール<sup>3)~6)</sup>においても勧められているという現

状を考慮して、推奨度Bとした。

・明らかに感染兆候があり、壊死性筋膜炎等の壊死性軟部組織感染症や敗血症の原因になっている場合には、救命のためにも緊急的な外科的デブリードマンが必須であり、切断術を考慮せざるを得ない場合もある。

・デブリードマンの目的は、細菌感染の培地となり肉芽組織の増生や表皮の再生を阻害する壊死組織、すでに細菌感染を起こした組織、表皮再生を阻害する過角化組織などを、創の回復を阻害しないように除去することであり、創の深達度を正しく判定するためにも必要である<sup>7)~9)</sup>。デブリードマンは目的別には、固着した壊死組織を除去するために初期に行う initial debridement と、創床の状態を良好に保って回復へ向かわせる wound bed preparation のために日常診療において行う maintenance debridement とがある<sup>7)</sup>。方法別には、メスや外科用剪刀による観血の手技を用いる外科的 (surgical or sharp) デブリードマン<sup>10)</sup>と、観血の手技を用いない機械的 (mechanical)、自己融解的 (autolytic)、酵素的 (enzymatic)、生物学的 (biological) [chemical (antiseptic)] デブリードマンなどがある<sup>4)</sup>。

・initial debridement によって壊死組織や角化組織が減少した後に行う maintenance debridement としては、外科的デブリードマンに非観血的なデブリードマンを組み合わせられることが多い。

・非観血的デブリードマンのうち、自己融解的デブリードマンとしてのハイドロジェルに関しては1編のランダム化比較試験<sup>11)</sup>と2編のコホート研究<sup>12)13)</sup>が存在し、ガーゼと生理食塩水を用いた機械的デブリードマンとしての wet-to-dry dressing などの従来からの治療に対して、有意に効果的であることが示唆されている。

・生物学的デブリードマンとしては、無菌培養されたハエの幼虫を用いる maggot therapy<sup>14)15)</sup>がある。この方法は患者に与える侵襲が比較的少ないというメリットがあるとされている。

・酵素製剤あるいは多糖ビーズなどによる酵素的デブリードマンに関しては、慢性潰瘍においてはプロメラインの壊死組織除去作用を検討したランダム化比較試験が1編<sup>16)</sup>あるものの、糖尿病性潰瘍に関しての評価は定まっていない。

・PAD等の末梢動脈血流不全による虚血状態が存在する場合には、観血的操作によって壊死や壊疽が拡大する可能性があるため、従来は虚血例における四肢

末梢の外科的ブリードマンは禁忌とする考えもあった。このため、PAD 合併例での外科的デブリードマンは慎重に行うべきであり、施行前に末梢皮膚の血流状態を評価しておく必要がある。

・外科的デブリードマンで切除する組織の量や範囲が多い場合には、患者に与える侵襲も大きくなるため、術後に全身状態の悪化を招く可能性がある<sup>16)</sup>。術前に貧血や低蛋白血症、出血傾向の有無を含めた全身状態の把握と凝固能に影響を及ぼす可能性のある抗血小板薬、抗凝固薬などの服薬状況のチェックが必要である。なお、循環器疾患のガイドラインでは、出血のコントロールが容易な小手術ではこれらの薬剤を中止せず実施するよう勧めている<sup>17)</sup>。脳梗塞のガイドラインでも、ワルファリンは「内服継続が望ましい」、抗血小板療法は「続行してよい」としている<sup>18)</sup>。しかしながら、これらの薬剤を中止可能な患者も存在するので、まず担当医に相談の上、個々の症例ごとに対応するのが望ましい。また、中止できない場合には、外科的デブリードマンとしては不十分ではあるが、壊死組織内で出血しない範囲に収める方法もある（壊死組織内であれば処置時の痛みも含め、体に対するストレスはほとんど無いと考えられる）。

## 文献

- 1) Edwards J, Stapley S: Debridement of diabetic foot ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD003556. (エビデンスレベル I)
- 2) Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, A et al: Systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: S119-144. (エビデンスレベル I)
- 3) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 680-692. (エビデンスレベル VI)
- 4) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG et al: American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006; 45: S1-66 (エビデンスレベル VI)
- 5) Wraight PR, Lawrence SM, Campbell DA, et al: Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. *Diabet Med*. 2005; 22: 127-136. (エビデンスレベル VI)
- 6) Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, et al: Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117: S193-209, (エビデンスレベル VI)
- 7) Saap LJ, Falanga V.: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 354-359
- 8) Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L.: Diabetic Ulcer Study Group. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61-64.
- 9) Hess CT, Kirsner RS.: Orchestrating wound healing: assessing and preparing the wound bed. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 246-257
- 10) Sieggreen MY, Maklebust J.: Debridement choices and challenges. *Adv Wound Care* 1997; 10: 32-37
- 11) Jensen JL, Seeley J, Gillin B.: Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: carrasyn Hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998; 11: S1-4.
- 12) Cangialosi CP. Synthetic skin.: A new adjunct in the treatment of diabetic ulcers. *J Am Podiatry Assoc* 1982; 72: 48-52.
- 13) Capasso VA, Munro BH.: The cost and efficacy of two wound treatments. *AORN J* 2003; 77: 984-992.
- 14) Sherman RA.: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 446-451.
- 15) Armstrong DG, Salas P, Short B, et al: Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95: 254-257
- 16) 安西 喬, 富澤尊儀, 村松正久ほか. プロメライン軟膏の壊死組織に対する影響—二重盲検法による比較—. *形成外科* 1972; 15: 456-462
- 17) 栗田昌和, 大島淑夫, 市岡 滋, 大和田愛, 青井則之. 褥瘡患者に対する観血的処置の全身状態に対する影響 (POSSUM による分析). *褥瘡会誌* 2005; 2: 178-183.
- 18) 2002-2003 年度合同研究班報告. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (JCS2004). *Circulation J* 2004; 68: 1153-1219.
- 19) 篠原幸人: 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京: 協和企画: *Ther Res* 2010; 18: 205-206.

## CQ 11 : 感染徴候のない糖尿病性潰瘍にはどのような外用薬を用いればよいのか?

### 推奨文:

糖尿病性潰瘍の外用療法として、滲出液が適正もしくは少ない創面にはトラフェルミン、プロスタグランディン E1 の使用を推奨する。滲出液が少ない創面にはトレチノイントコフェリルの使用を推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはブクラデシンナトリウムの使用を推奨する。

### 推奨度:

トラフェルミン、プロスタグランディン E1, トレチノイントコフェリル、ブクラデシンナトリウム: B

## 解説：

・糖尿病性潰瘍に特化した臨床試験が行われたのはトラフェルミン (basic fibroblast growth factor : bFGF)のみであり、エビデンスレベルIIのランダム化比較試験が2編ある<sup>12)</sup>。プロスタグランジン E1, ブクラデシンナトリウム, トレチノイントコフェリルに関しては、それぞれ症例報告<sup>3)~6)</sup>しかなく、エビデンスレベルVとなる。しかしながら、同様の慢性皮膚創傷である褥瘡のガイドラインにおいては、これら3製剤はトラフェルミンと同程度の推奨度を得ていることから、委員会でのコンセンサスに基づいて、これらの外用薬に関する推奨度をトラフェルミンと同等とした。

・アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート, 塩化リゾチーム, アズレン, 幼牛血液抽出物, 白色ワセリン, 酸化亜鉛, ジメチルプロピルアズレンなどの外用薬は、褥瘡においては推奨度C1となっているが、糖尿病性潰瘍治療に関する報告は少ないので推奨していない。しかし、糖尿病性潰瘍に対するこれらの使用を否定するものではない。

・トラフェルミンは血管新生作用, 肉芽形成促進作用等によって創傷治癒を促進する<sup>7)~9)</sup>。創傷治癒効果は強いが、スプレータイプのため単剤では創部の湿潤環境を維持しにくいので、他の外用薬やドレッシング材などを併用するとよい<sup>10)</sup>。また、トラフェルミンはスプレータイプとして発売されており、局所濃度が有効性に大きく影響する薬剤であることから、外来通院による糖尿病性潰瘍患者に投与する場合、使用法を十分理解させる必要がある。更に、白色ワセリンなどの油性基剤軟膏などと併用するなど、湿潤環境を維持するための工夫が必要である。近年ではトラフェルミンは肥厚性瘢痕を来たしにくいとする報告もなされていることから、糖尿病性潰瘍患者においてQOL向上も期待できる薬剤である<sup>11)</sup>。

・プロスタグランジン E1 は皮膚血流増加作用<sup>12)</sup>, 血管新生促進作用<sup>13)14)</sup>により、創傷治癒を促進する。また、線維芽細胞にも作用して増殖を促進し<sup>15)16)</sup>、さらに線維芽細胞からのIL-6を増加させることで、角化細胞の増殖をも促進する<sup>17)18)</sup>。油脂性のプラスチックが基剤として用いられているので、滲出液量が適正ないし少ない創に適用しており、滲出液の多い創面や浮腫の強い創面には向かない。

・トレチノイントコフェリルは線維芽細胞をはじめとする細胞の遊走能を促進する作用や、細胞増殖促進作用などにより肉芽形成促進作用および血管新生促進

作用を発揮する<sup>17)~20)</sup>。基剤として水分を70%含む乳剤性基剤を用いているため、乾燥傾向の強い創面に適用している<sup>10)</sup>が、滲出液の多い創面や浮腫の強い創面には向かない。

・ブクラデシンナトリウムは局所血流改善作用, 血管新生促進作用, 肉芽形成促進作用, 表皮形成促進作用などにより創傷治癒を促進する<sup>21)~24)</sup>。基剤のマクロゴールが吸湿性を有するため、滲出液過多の創面や浮腫の強い創面に使用するのがよい。一方、滲出液の少ない創では乾燥を招くことがあるので注意が必要である。

・近年、創傷治療における各種増殖因子の効果が注目されてきており、糖尿病性潰瘍治療においてplatelet-derived growth factor (PDGF)ではエビデンスレベルの高い報告が存在する。PDGFは米国においては既に糖尿病性潰瘍に対して臨床応用されているが、本邦では未だ使用不可能である。

・糖尿病性潰瘍における銀含有包帯薬や銀局所用薬は広く使用されているが、それらの臨床効果を評価するランダム化比較試験は存在しない<sup>25)</sup>。

・本邦未発売の軟膏製剤が糖尿病性潰瘍に有効であるとする報告は少数ながらみられるが、いずれもエビデンスレベルは低い<sup>26)~29)</sup>。

## 文献

- 1) Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al: Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 461-468. (エビデンスレベルII)
- 2) Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, et al: Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 1995; 18: 64-69. (エビデンスレベルII)
- 3) 川原 繁. 糖尿病性足潰瘍に対する局所処置の実際 *Angiology Frontier* 2008; 7: 30-35. (エビデンスレベルVI)
- 4) 藤井恭子, 大和田愛, 林 祐司. 腱露出にもかかわらずフィブラストスプレーとプロスタグランジン軟膏による閉鎖療法により治癒しえた糖尿病性足背潰瘍の1例 *新薬と臨床* 2005; 42: 977-979 (エビデンスレベルV)
- 5) 岸本三郎, 若林俊治, 小林和夫ほか: 各種皮膚潰瘍に対するDibutyryl Cyclic AMPの応用 *皮紀要* 1989; 84: 127-139. (エビデンスレベルV)
- 6) 秋山正基: 糖尿病性神経障害と足の症状病変 *MB Derma* 2004; 85: 25-29. (エビデンスレベルV)
- 7) Okumura M, Okuda T, Nakamura T, Yajima M: Accel-

- eration of wound healing in diabetic mice by basic fibroblast growth factor, *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 530-535.
- 8) Okumura M, Okuda T, Okamoto T, Nakamura T, Yajima M.: Enhanced angiogenesis and granulation tissue formation by basic fibroblast growth factor in healing-impaired animals, *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1021-1026.
  - 9) Okumura M, Okuda T, Nakamura T, Yajima M.: Effect of basic growth factor of wound healing in healing-impaired animal models, *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 547-551.
  - 10) 日本褥瘡学会「褥瘡予防・管理ガイドライン」策定委員会：Gをgにする 肉芽形成の促進，Sをsにする 創の縮小，褥瘡予防・管理ガイドライン，東京，照林社。：2009; 114-125.
  - 11) Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A.: A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. *Burns* 2005; 31: 855-858. (エビデンスレベル V)
  - 12) 白地孝光, 松本亮二, 松本範人ほか：各種実験的創傷モデルにおけるプロスタグランディン・ $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物 (PGE1・CD) 含有軟膏の効果, 西日皮 1994; 53: 499-507.
  - 13) Matsumoto R.: Effect of PO-41483- $\alpha$ -CD, a prostacyclin analog, on a clamp-induced endothelial injury in rats, *Life Science* 1994; 53: 893-900.
  - 14) Yuzuriha S, Matsuo K, Noguchi M: Topical application of prostaglandin E1 ointment to cutaneous wounds in ischemic rabbit ears, *Eur J Plast Surg* 1999; 22: 225-229.
  - 15) Zhang JZ, Maruyama K, Iwatsuki K, Ono I, Kaneko F: Effects of prostaglandin E1 on human keratinocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for the healing of skin ulcers, *Exp Dermatol* 1994; 3: 164-170.
  - 16) 小野一郎, 郡司裕則, 張 建中, 丸山幸治, 金子史男：Prostaglandin E1の創傷治癒促進効果の発現機序についての研究, *Prog Med* 1994; 14: 2506-2508.
  - 17) 浜田浩之, 佐京かつふみ, 田中 博, 尾川 修, 西木克侑：細胞遊走活性に及ぼす Tocoretinate の影響, 応用薬理 1992; 43: 97-102.
  - 18) 佐京かつふみ, 石川智一, 西木克侑, 大塚紀子, 伊東晃, 森 陽：Tocoretinateの肉芽形成促進作用および血管新生促進作用, 応用薬理 1992; 43: 87-95.
  - 19) 佐京かつふみ, 石川智一, 西木克侑ほか：正常ヒト皮膚線維芽細胞に及ぼす Tocoretinate の影響, 応用薬理 1992; 43: 103-110.
  - 20) 佐京かつふみ, 石川智一, 増川善和ほか：ラット皮膚熱傷, 欠損傷および切傷に対する Tocoretinate 軟膏の効果, 応用薬理 1992; 43: 121-127.
  - 21) 岡田忠彦：ブクラデシン Na 含有軟膏の創傷後血管再構築に対する影響, 皮紀要 1990; 85: 119-127.
  - 22) 増澤幹男, 大川 司, 藤村響男：DBcAMPのヒト皮膚微小血管内皮細胞に対する細胞増殖作用の検討, 皮紀要 1990; 85: 453-456.
  - 23) Falanga V, Katz MZ, Alvarez AF: Dibutylryl cyclic AMP by itself or in combination with growth factors can stimulate or inhibit growth of human keratinocytes and dermal fibroblasts, *Wounds* 1991; 3: 70-78.
  - 24) Iwasaki T, Chen JD, Kim JP, Wynn KC, Woodley DT: Dibutylryl cyclic AMP modulates keratinocyte migration without alteration of integrin expression, *J Invest Dermatol* 1994; 102: 891-897.
  - 25) Bergin SM.: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD005082. (エビデンスレベル I)
  - 26) Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M.: Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis* 2008; 15: 1537-1545.
  - 27) Abdelatif M, Makoot M, Etmaan M.: Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *J Wound Care* 2008; 17: 108-110.
  - 28) Cassino R, Ricci E.: Effectiveness of topical application of amino acids to chronic wounds: a prospective observational study. *J Wound Care* 2010; 19: 29-34
  - 29) El-Nahas M, Gawish H, Tarshoby M, State O.: The impact of topical phenytoin on recalcitrant neuropathic diabetic foot ulceration. *J Wound Care* 2009; 18: 33-37.

## CQ 12：感染徴候のない糖尿病性潰瘍に対してどのようなドレッシング材を用いればよいのか？

### 推奨文：

滲出液が適正～少ない創面にはハイドロコロイド，ハイドロジェル，ポリウレタンフォームの使用を選択肢の1つとして推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはアルギン酸塩，ハイドロファイバー®の使用を選択肢の1つとして推奨する。

### 推奨度：

ハイドロコロイド，ハイドロジェル，ポリウレタンフォーム，アルギン酸塩，ハイドロファイバー®：C1  
解説：

・糖尿病性潰瘍における閉塞性ドレッシング療法において，ハイドロコロイドに関しては，1つのランダム化比較試験<sup>1)</sup>がなされており，エビデンスレベル II である。しかし，症例数が少ないため推奨度を C1 とした。ハイドロジェルでは，3つのランダム化比較試験<sup>2)~4)</sup>がなされており，エビデンスレベル II である。これらの報告においては，ハイドロジェルの有効性に関する結論が一定していないことから推奨度を C1 とした。ポリウレタンフォームに関しても，2つのランダム化比較試験<sup>5)6)</sup>がなされており，エビデンスレベル II である。しかし，その有効性に関する結論が一定して

いないことから推奨度をC1とした。アルギン酸ドレッシングに関しては、1編のランダム化比較試験と1編の分析疫学的研究がある。ランダム化比較試験では、銀含有ハイドロファイバー<sup>®</sup>に比較しアルギン酸カルシウム被覆材は、潰瘍の深さの改善で劣ると報告されている。分析疫学的研究では、従来のガーゼドレッシングに比較し、治癒期間において有意差はみられていない<sup>7,8)</sup>ので、推奨度をC1とした。ハイドロファイバー<sup>®</sup>についても1つのランダム化比較試験<sup>7)</sup>がなされており、エビデンスレベルIIである。しかし、症例数が少ないため推奨度をC1とした。

・褥瘡においては推奨度C1とされているキチン、ハイドロポリマーなどは、糖尿病性潰瘍に関しての報告は少ない。このため糖尿病性潰瘍に対して推奨しないが、これらの使用を否定するものではない。

・糖尿病性潰瘍においては、局所の感染に十分注意することを前提として、創面および創周囲皮膚の状態や患者の全身状態やドレッシング材自体の特性を考慮しながら、使用するドレッシング材の種類と使用時期を選択する必要がある<sup>9,10)</sup>。また、ドレッシング材では湿潤環境の保持とともに、免荷や局所保護作用が期待できる。さらに、コメディカルの負担も減ずることができるなど有用性も大きい。

・慢性創傷では密封した創面から得られた滲出液が細胞増殖を阻害するという報告がある<sup>11)</sup>。wound bed preparationとはあくまで適切な滲出液の制御による治療法であり、その理論と実際を熟知した上で、糖尿病性潰瘍治療に用いるべきである。閉塞性ドレッシング療法においては、糖尿病性潰瘍に特化した報告は少ないことから、基本的には褥瘡を中心とした慢性創傷の処置に準ずるのが妥当であると考えられる。

・ハイドロコロイドは創部に固着することなく湿潤環境を維持する。創部の乾燥によって生じる痂皮の形成を防ぐ。創部の湿潤環境によって表皮細胞の遊走を促進し、治癒を促す<sup>12)</sup>。また、ハイドロコロイドは創部を閉鎖し、露出した神経末端が空気に曝されることを防ぐ。これによって、浅い創傷に特有なヒリヒリする疼痛を軽減する<sup>13)</sup>。

・ハイドロジェルは湿潤環境を維持して肉芽や上皮の形成を促進すると共に、速やかな冷却効果により炎症を軽減して疼痛を軽減する<sup>14)</sup>。また、透明なので創面の観察が可能である<sup>15)</sup>。

・ポリウレタンフォームは自重の約10倍の滲出液を吸収し、適切な湿潤環境を維持して肉芽や上皮の形

成を促進する。ドレッシング材の溶解や剥落による創部の残渣がない。また、創部接触面は非固着性ポリウレタンネットのため、創面からずれても形成された上皮の剥離を起こしにくい<sup>14)</sup>。

・アルギン酸塩は自重の10~20倍の吸収力がある<sup>14)</sup>。多量の滲出液を吸収しゲル化し、創面に湿潤環境を維持することにより治癒を促進する<sup>15)</sup>。また、創部との接触面でアルギン酸塩中のカルシウムイオンと血液・体液中のナトリウムイオンの交換が起こり、カルシウムイオンは濃度勾配により毛細血管内に拡散する。これにより止血作用が得られる<sup>16)</sup>。

・ハイドロファイバー<sup>®</sup>は、自重の約30倍の吸収力がある<sup>14)</sup>。アルギン酸塩の約2倍の水分保持力を持ち、治癒に最適な湿潤環境を長期間維持し、肉芽形成を促進する<sup>14)</sup>。吸収した滲出液の横方向への広がりを抑え、創周囲の健常皮膚の浸軟を防止する<sup>14)</sup>。また、銀含有ハイドロファイバー<sup>®</sup>は細菌などを含む滲出液を内部に閉じ込め、創部への逆戻りを抑える。この状態で銀イオンが放出されるので、滲出液に含まれた細菌を迅速かつ効率的に抗菌することができる<sup>17)~19)</sup>。

## 文献

- 1) Apelqvist J, Larsson J, Stenström A.: Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: a comparative trial of DuoDerm and MeZinc. *Br J Dermatol* 1990; 123: 787-792. (エビデンスレベルII)
- 2) d'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR.: Sodium carboxymethyl cellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 1998; 10: 69-75. (エビデンスレベルII)
- 3) Jensen JL, Seeley J, Gillin B.: Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998; 11: 1-4. (エビデンスレベルII)
- 4) Vaneduputte J, Gryson L.: Clinical trial on the control of diabetic foot infection by an immunomodulating hydrogel containing 65% glycerine. *Proceedings of the 6th European Conference on Advances in Wound Management* 1997; 50-53 (エビデンスレベルII)
- 5) Foster AVM, Greenhill MT, Edmonds ME.: Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care* 1994; 3: 244-248. (エビデンスレベルII)
- 6) Blackman JD, Senseng D, Quinn L, Mazzone T.: Clinical evaluation of a semipermeable polymeric mem-

- brane dressing for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1994; 17: 322-325. (エビデンスレベル III)
- 7) Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J; Silver Dressing Study Group. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabetes Med* 2007; 24: 280-288. (エビデンスレベル II)
  - 8) Piaggese A, Baccetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L.: Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabetes Med* 2001; 18: 320-324. (エビデンスレベル III)
  - 9) Jeffcoate W, Price P, Phillips C, et al.: Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-110.
  - 10) Sasseville D, Tennstedt D, Lachapelle JM.: Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings. *Am J Contact Dermatol* 1997; 8: 236-238.
  - 11) Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V.: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-186.
  - 12) Hinman CD, Maibach H: Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wound, *Nature* 1963; 200: 377-378.
  - 13) Friedman SJ, Su WP: Management of leg ulcer with hydrocolloid occlusive dressing, *Arch Dermatol* 1984; 120: 1329-1336.
  - 14) 美濃良夫：ドレッシング材の使い方, *Visual Dermatology* 2003; 2: 546-554.
  - 15) 鈴木茂彦：ドレッシング材による保存的治療, 形成外科 2003; 46: 471-475.
  - 16) 小山久夫, 赤松 順, 河合勝也ほか：KST-1(アルギン酸塩繊維)の創傷被覆材としての使用経験 基礎と臨床, 1992; 26: 667-673.
  - 17) Walker M, Hobot JA., Newman GR, Bowler PG: Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilization in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings, *Biomaterials* 2003; 24: 883-890.
  - 18) Bowler PG, Jones SA, Davies BJ, Coyle E: Infection control properties of some wound dressings, *J Wound Care* 1999; 8: 499-502.
  - 19) Jones SA, Bowler PG, Walker M, Parsons D: Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber® dressing, *Wound Rep Reg* 2004; 12: 288-294.

### CQ 13：糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法は有用か？

#### 推奨文：

糖尿病性潰瘍に対する陰圧閉鎖療法については、感染の有無に十分注意して使用することを推奨する。

推奨度：B

#### 解説：

・陰圧閉鎖療法自体は褥瘡治療を中心として高い有効性をもたらす治療法として認識されており、ランダム化比較試験が2編<sup>1)2)</sup>あり、エビデンスレベル II である。

・陰圧閉鎖療法は滲出液を排除し、細菌を減少させ、さらに潰瘍部の空間を陰圧で引き寄せることから効果を呈する<sup>3)~5)</sup>。

・本邦でも2010年よりVAC®が使用できるようになったものの、依然として自家製器具により治療される症例が存在することが予想される。両者とも創面を陰圧にして加療する基本原則は同じであり、自家製器具による陰圧閉鎖療法もVAC®に準じた治療効果が期待できるが、感染の問題もあることから経験を有する医師が適切に使用すべきである。

・慢性創傷に適用される密封包帯をした創面から得られた滲出液が細胞増殖を阻害するという報告があり、慢性創傷面を長期に渡って密封する治療に関しては注意が必要である<sup>6)</sup>。

・海外においては携帯型VAC®システムが用いられている。本装置はきわめて小型であり、外来通院による糖尿病性潰瘍患者に対してはQOLの向上を図ることが可能であると考えられる。しかしながら、感染の有無や壊死物質出現の有無などを観察することの重要性は論を待たず、医師による定期的な観察が必要不可欠である。

#### 文献

- 1) Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA.: A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 645-649. (エビデンスレベル II)
- 2) Armstrong DG, Lavery LA.: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Diabetic Foot Study Consortium. *Lancet* 2005; 366: 1704-1710. (エビデンスレベル II)
- 3) Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, et al.: Tucson Expert Consensus Conference Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage* 2006; S1-32.
- 4) Eneroth M, van Houtum WH.: The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy

in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: S76-80.

- 5) Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L.: Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23: 896-901.
- 6) Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V.: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-186.

## CQ14：免荷装具の装着は糖尿病性潰瘍の治療および予防に有用か？

### 推奨文：

・免荷装具は圧迫によって生じた潰瘍を圧力分散効果により治癒させるため、使用することを推奨する。

(B)

・圧迫予防に関しても有効と考えられるため、使用することを選択肢の1つとして推奨する。(C1)

推奨度：治療：B，予防：C1

### 解説：

・免荷装具を用いた治療に関してはシステマティックレビューが1編<sup>1)</sup>あり、エビデンスレベルIである。ただし、専門的な装具士が作成したオーダーメイドの装具を用いての治療であり、いずれの医療機関においても対応可能というわけではないため、推奨度をBとした。

・予防に関しては医療用靴が有用であると思われるが、システマティックレビューが1編<sup>9)</sup>あるものの、対象となる糖尿病性潰瘍では非ランダム化比較試験が1編<sup>10)</sup>のみであった。もう1編ランダム化比較試験があるが、これは治療用靴と通常の靴で潰瘍の再発率に有意差を認めなかったとする内容であった<sup>11)</sup>。エビデンスレベルIIIであり推奨度をC1とした。

・神経障害などにより足変形や知覚障害をきたした患者では、皮膚にかかる圧力の異常によってしばしば足底や足趾に潰瘍が生じる。このため特定部位に過剰な圧を加えないこと、すなわち免荷は糖尿病性潰瘍なかでも神経障害性潰瘍に対する治療の基本である。簡単な免荷装具としてはインソールがあるが、下肢をしっかりと固定し、できる限り大腿や下腿で体重を支えるようにした装具はさらに大きな効果を有するとされている。

・Total contact cast (以下、TCCと略、石膏ギプスで行う固定方法) は免荷装具の最もスタンダードな形

態でかつ効果的とされている。実際、従来のドレッシング材を用いた治療とTCCを装着した群では、後者の方が有意に創治癒率が高かった<sup>2)</sup>。ただTCCは取り外しが不可能で巻きなおしが必要であり、技術的にも難しいことなどから、より簡便に使用できる方法が望ましいとされている。そこで、取り外し式の既製の下肢装具であるremovable cast walkerとその上から速乾性のプラスチックギプスを巻いて固定したnon removable castを比較したところ、12週後において後者の方が有意に治癒率が高かったとの報告がある<sup>3)</sup>。また、removable castをnon removable castに改造したものはTCCと比較して治癒率に差がなかったことから、装着が簡単な前者を推奨するとした報告がみられる<sup>5)~7)</sup>。その一方で、TCCとcustom-made temporary footwearでは潰瘍治癒率に差がなかったとする報告も見受けられる<sup>8)</sup>。

### 文献

- 1) Mason J, O'keeffe C, Hutchinson A, et al: A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. II Treatment. *Diabet Med* 1999; 16: 889-909. (エビデンスレベルI)
- 2) Uccioli L, Faglia E, Monticone G, et al: Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995; 18: 1376-1378. (エビデンスレベルIII)
- 3) Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al: Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1019-1022.
- 4) Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al: Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. *Diabetes Care* 1989; 12: 384-388.
- 5) Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, et al: Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 551-554.
- 6) Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, et al: A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005; 28: 555-559.
- 7) Piaggese A, Macchiarini R, Rizzo L, et al: An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic ulcers: a randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. *Diabetes Care* 2007; 30: 586-590.
- 8) Weg F, DAWM van der Windt, Vahl AC: Wound healing: Total contact cast vs. custom-made temporary footwear for patients with diabetic foot ulceration. *Prosthet Orthot Int* 2008; 32: 3-11.
- 9) Mason J, O'keeffe C, Hutchinson A, et al: A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes

mellitus. 1 Prevention, *Diabet Med* 1999; 16: 801-812.

- 10) Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al: Effect of therapeutic footwear on foot rehabilitation in patients with diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2552-2558.

## CQ 15 : 血行障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？

### 推奨文：

・血行障害に起因する糖尿病性潰瘍での薬物療法として、抗血栓薬ではダルテパリンの有用性は高く、投与するよう推奨する (B)。血管拡張薬ではプロスタグランディン E1 : PGE1, Lipo-PGE1 を投与するよう推奨する (B)。

・アルガトロバン、塩酸サルボグレラート、シロスタゾール、ベラプロストナトリウムについては投与することを選択肢の1つとして推奨する (C1)。

**推奨度：**ダルテパリン, PGE1, Lipo-PGE1 : B

アルガトロバン, 塩酸サルボグレラート, シロスタゾール, ベラプロストナトリウム : C1

### 解説：

・血行障害性潰瘍に対する抗血栓薬の有用性を示す報告のエビデンスレベルは薬剤により異なる。ダルテパリンではランダム化比較試験があり<sup>1)</sup>エビデンスレベルはIIであるが、ケタンセリン、ペントキシフィリンは症例対照研究のみであり<sup>3,4)</sup>、エビデンスレベルはIVbである。その他の抗血栓薬におけるエビデンスレベルは低いものの、アルガトロバンでは症例集積研究<sup>5)</sup>、塩酸サルボグレラートにおいてはPADで有効とする報告<sup>6)</sup>がありエキスパートオピニオンも多い。シロスタゾールは糖尿病性潰瘍に対する検討は無いが、糖尿病に合併することが多いPADに対する治療効果は高く<sup>7)</sup>、同等に評価した。また、血管拡張薬も同様に薬剤による差がみられる。イロprostではランダム化比較試験があり<sup>8,9)</sup>エビデンスレベルIIであるが、本邦では承認されておらず、今後、臨床試験が予定されている。PGE1は症例報告のみであるが<sup>10)</sup>、本邦で頻用され、有効との症例報告も多く見られるため、委員会のコンセンサスに基づき、同様の作用機序を有するLipo-PGE1も含めて推奨度Bとした。ベラプロストナトリウムは糖尿病性潰瘍に対するエビデンスレベルの高い論文はないが、内服で頻用されること及び糖尿病に合併したPADや他の要因による潰瘍での効果も加味し、推奨度C1とした。

・糖尿病患者に潰瘍性病変を伴う場合、いわゆる神

経障害に伴う潰瘍と、PADなどの血行障害による潰瘍に大きく分けることができる。血行障害による場合、PADにみられるような主幹動脈の閉塞による虚血性壊死以外に、microangiopathyによる比較的浅い潰瘍のことがある。また、神経障害に伴う潰瘍との鑑別が困難な例や、双方が原因となって潰瘍を生じる例もあるが、今回はあえて成因ごとの薬物療法について提示する。

・血行障害性潰瘍に対しては、主に抗血栓薬と血管拡張薬が用いられる。抗血栓薬は血小板凝集抑制作用、抗血栓作用、微小循環改善作用、また薬剤によっては血管拡張作用を有する。血管拡張薬としてはPGE1, Lipo-PGE1, PGI2, PGI2誘導体などがあるが、本邦では経動静脈的にはPGE1とLipo-PGE1が、内服ではPGI2誘導体が用いられることが多い。本項目では、抗血栓薬、血管拡張薬の順に記載した。

・Low-molecular weight heparin (LMWH)であるダルテパリンは、抗血栓薬の中で唯一、足潰瘍がありPADを合併する糖尿病患者でのランダム化比較試験がある。プラセボと比較し有意差をもって治癒率や切断回避率の上昇を認めているが、治癒までの期間は短縮されていない<sup>1)</sup>。また、潰瘍に対する効果には触れられていないが、同じ施設から同様なランダム化比較試験がなされ、ダルテパリン投与群で皮膚の酸素化の亢進と血栓形成作用の低下がみられている<sup>2)</sup>。

・本邦での薬価収載はないが、5-HT2A/2C受容体拮抗薬であるケタンセリンを重症末梢血管障害をもつ糖尿病性足潰瘍患者に投与した二重盲検症例対照研究がある。3カ月後の潰瘍縮小率を検討しているが、50%以上の縮小例はケタンセリン投与群で58%、プラセボ群では37%と有意差を認めないものの治療効果が得られている<sup>3)</sup>。

・ペントキシフィリンは脳代謝賦活薬であり、PGI2遊離促進により抗血小板遊離抑制作用を示すが、本邦では1999年に薬価削除されている。虚血性の糖尿病性潰瘍患者に対し、血管拡張薬や外用薬などの通常療法のみを群、これらに加えてペントキシフィリン400mg×3回を経口投与した群を比べると、8週間後の潰瘍に対する治療効果は通常療法のみを群で50%、投与群で80%と有意差をもって効果がみられている<sup>4)</sup>。

・アルガトロバンは、43名の膠原病や褥瘡、糖尿病などの皮膚潰瘍患者に対して検討が行われている。「血行障害性か神経障害性かの区別はされていないが、」糖尿病性潰瘍患者14名に投与され、69%の症例

で縮小以上の効果を認めており<sup>5)</sup>、実際の臨床でも頻用される。

・塩酸サルボグレラートも同様に糖尿病性潰瘍に対する良質なエビデンスはないものの、有効とするエキスパートオピニオンは多く、頻用されている。本邦においては虚血性潰瘍を認める重症慢性動脈閉塞症に対する試験で皮膚潰瘍の縮小、疼痛・冷感の改善がみられている<sup>6)</sup>。

・シロスタゾールは、PAD患者177名を対象とした本邦での多施設二重盲検試験において、下腿潰瘍の縮小効果を認めたという報告がある<sup>7)</sup>。糖尿病性潰瘍に関しては検討されていないが、PAD患者では糖尿病を合併することが多く、糖尿病性潰瘍に対しても有効とするエキスパートオピニオンは多い。

・アスピリン、チクロピジンも頻用される薬剤であるが、糖尿病性潰瘍の治療に対する十分な検討はなされていない。

・イコサペント酸エチルは、本邦における臨床試験成績で閉塞性動脈硬化症患者の80%程度でやや改善以上の効果がみられたとの報告があるが、この試験での基礎疾患は糖尿病に限られていない。

・血管拡張薬においては、プロスタサイクリンアナログであるイロprostでランダム化比較試験がある。投与群では62% (31症例) で改善し、プラセボでは23.5% (12症例) と有意差をもって投与群で効果がみられている<sup>6)</sup>。潰瘍に限らず虚血性皮疹をもつ糖尿病患者に対してプラセボと比較した検討でも、投与群での有意な治療効果が得られている<sup>7)</sup>。しかし、本薬剤は、欧米での承認は得られているものの本邦での薬価収載はなく、臨床試験が予定されている段階である。

・PGI<sub>2</sub>誘導体であるベラプロストナトリウムにおいては、PADでの間歇性跛行距離とABIの改善、糖尿病に合併したPAD患者における末梢循環動態改善効果などが報告されている。糖尿病合併PAD患者に対するベラプロストナトリウムの効果については分析疫学的研究<sup>11)</sup>と1編の皮膚潰瘍縮小効果の症例集積研究の報告<sup>12)</sup>がある。糖尿病性潰瘍に対する有効性を証明した論文はないものの、内服薬であるため頻用されており、有効とするエキスパートオピニオンも多い。

tients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2575-2580 (エビデンスレベル II)

- 2) Kalani M, Silveira A, Blombäck M, et al: Beneficial effects of dalteparin on haemostatic function and local tissue oxygenation in patients with diabetes, severe vascular disease and foot ulcers. *Thrombosis Research* 2007; 120: 653-661 (エビデンスレベル II)
- 3) Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et al: Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcer with severe peripheral vascular disease. *Int Angiol* 1990; 9: 120-124 (エビデンスレベル IVb)
- 4) Ramani A, Kundaje G.N., Nayak M.N.: Hemorheologic approach in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology* 1993; 44: 623-626 (エビデンスレベル IVb)
- 5) 古川福実, 瀧川雅浩, 白浜茂穂ほか: 皮膚潰瘍に対する選択的トロンピン剤(Argatroban)の臨床的検討. 皮紀要 1995; 90: 415-423 (エビデンスレベル V)
- 6) 古川欽一, 田辺達三, 星野俊一ほか: 慢性動脈閉塞症に対する塩酸サルボグレラート(MCI-9042)の治療成績—塩酸チクロピジンとの二重盲検比較試験—. *臨医薬* 1991; 7: 1747-1770
- 7) 三島好夫, 田辺達三, 坂口周吉ほか: 慢性動脈閉塞症に対するOPC-13013の薬効評価. *医学のあゆみ* 1986; 139: 133-158
- 8) Müller B, Kraiss T, Stürzebecher S, Witt W, Schillinger E, Baldus B: Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)-mimetics in severe peripheral vascular disease. *Biomed Biochim Acta* 1988; 47: S40-44 (エビデンスレベル II)
- 9) Brock FE, Abri O, Baitsch G, et al: Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1477-1482 (エビデンスレベル II)
- 10) 織田一昭, 工藤 守, 中山秀隆ほか: 糖尿病神経障害に基づく知覚障害および糖尿病に合併した下肢潰瘍・壊疽に対するプロスタグランディンE1 (PGE<sub>1</sub>)の効果. *現代医療* 1985; 17: 1090-1095 (エビデンスレベル V)
- 11) 豊田隆謙, 及川眞一, 佐藤徳太郎ほか: 糖尿病合併慢性動脈閉塞性患者に対するベラプロストナトリウム(ドルナー®)の臨床効果. *内分泌・糖尿病科* 1999; 8: 104-114
- 12) 石井則久, 中嶋 弘, 加藤安彦ほか: 皮膚潰瘍に対するベラプロストナトリウム(ドルナー)の治療効果の検討. *西日本皮膚科* 1997; 59: 103-106

## CQ 16：神経障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？

### 推奨文：

神経障害に起因する糖尿病性潰瘍に対しては、抗血栓薬であるダルテパリンを選択肢の1つとして推奨す

### 文献

- 1) Kalani M, Apelqvist J, Blombäck M, et al: Effect of dalteparin on healing chronic foot ulcers in diabetic pa-

る。(C1)

血管拡張薬である Lipo-PGE1 (プロスタグランディン E1) の投与を行うよう推奨する (B). PGE1 を投与することを選択肢の1つとして推奨する。(C1)

**推奨度** : Lipo-PGE1 : B, ダルテパリン, PGE1 : C1

**解説** :

・神経障害性の潰瘍に対しては、抗血栓薬では低分子ヘパリン (low-molecular weight heparin : LMWH) であるダルテパリン, ペントキシフィリンで有効とする症例報告がある<sup>1)2)</sup>が、ペントキシフィリンは CQ15 で述べたように薬価削除されている。血管拡張薬では Lipo-PGE1 の有効性が高い<sup>3)~6)</sup>。

・抗血栓薬では、ダルテパリン (2,500 単位) を、末梢神経障害や末梢動脈閉塞性疾患を合併する糖尿病性潰瘍患者 10 名に 8 週間投与し、8 名で潰瘍の範囲の減少をみとめ、うち 4 名で治癒したとされるが、成因として末梢神経障害性と末梢動脈閉塞性の明確な区別はされておらず、症例数も少ない<sup>1)</sup>。また、インスリン使用中の神経因性糖尿病性潰瘍患者 12 名を対象として、ペントキシフィリン 400 mg×3 回を経口投与したところ、6 カ月間検討が行えた 9 例中 8 例で有効であったと報告されている<sup>2)</sup>。

・血管拡張薬においては、Lipo-PGE1 を用いた検討は多くなされており、プラセボ及び PGE1 と比較された試験がある。糖尿病性神経障害もしくは糖尿病性潰瘍のみられる患者のみを選択し、二重盲検ランダム化比較試験を①Lipo-PGE1 10 µg/日 ②プラセボ ③PGE1 40 µg/日、の3つのグループに分けて4週間行い、Lipo-PGE1 群ではプラセボとは1週目で、PGE1 とは 2,3 週目で有意差をもって潰瘍の縮小がみられている<sup>3)</sup>。また、糖尿病性神経障害による自発痛、知覚異常などの症状、または糖尿病性神経障害を誘因とする皮膚潰瘍、壊死のうち少なくとも一方を有する入院患者で、Lipo-PGE1 と PGE1 を 4 週間投与した多施設ランダム化比較試験もある。潰瘍、壊疽を有する症例はそれぞれ 27 名、24 名で、自発痛、知覚の異常、および皮膚潰瘍、壊疽の最終改善度において Lipo-PGE1 は PGE1 より有意に優れていること、潰瘍の縮小率も Lipo-PGE1 の方が大きいことが報告されている<sup>4)</sup>。さらに、1 編の糖尿病性神経障害および皮膚潰瘍に対するプラセボを対照とした多施設非ランダム化コントロール比較試験があり、皮膚潰瘍の改善率は投与群 69%、プラセボ群 32% と有意に優れた効果がみられている<sup>5)</sup>。その他、神経障害を伴う糖尿病性潰瘍 4 例に投

与し有効<sup>6)</sup>など多数の症例報告があり、その有効性は高い。

・PGE1 においては、糖尿病性神経障害に伴う潰瘍 11 例に対し、20~80 µg/日の PGE1 を点滴静注し、有効以上の改善率は 73% という症例集積研究<sup>7)</sup>がある。また、糖尿病性神経障害を起因とする 9 例の diabetic foot (壊疽 1 例、潰瘍 8 例) に対し、PGE1 を 5 症例で、Lipo-PGE1 を 4 症例で投与し 77.8% で治癒したが、虚血性壊死例では無効であったとの報告<sup>8)</sup>がある。

## 文献

- 1) Jörneskog G, Brismar K, Fagrell B.: Low molecular weight heparin seems to improve local capillary circulation and healing of chronic foot ulcers in diabetic patients. *Vasa* 1993; 22: 137-142. (エビデンスレベル V)
- 2) Adler PF.: Assessing the effects of pentoxifylline (Trental) on diabetic neurotrophic foot ulcers. *J Foot Surg* 1991; 30: 300-303. (エビデンスレベル V)
- 3) Toyama T, Hirata Y, Ikeda Y, Matsuoka K, Sakuma A, Mizushima Y.: Lipo-PGE1, a new lipid-encapsulated preparation of prostaglandin E1: placebo- and prostaglandin E1-controlled multicenter trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers. *Prostaglandins* 1993; 46: 453-468. (エビデンスレベル II)
- 4) 平田幸正, 池田義雄, 松岡健平, 田中恒男.: Lipo PGE1 注の糖尿病性神経障害および皮膚潰瘍・壊疽に対する臨床評価—多施設共同による既存の PGE1 製剤ととの比較試験—. *臨床成人病* 1987; 17: 161-181. (エビデンスレベル II)
- 5) 豊田隆謙, 池田義雄, 松岡健平, 佐久間昭.: Lipo PGE1 の糖尿病性神経障害および皮膚潰瘍に対する臨床評価—多施設共同による placebo との二重盲検群間比較試験—. *医学のあゆみ* 1990; 155: 749-769. (エビデンスレベル III)
- 6) 西村葉一郎, 井上 康, 佐々木輝昌ほか.: 糖尿病性壊疽・潰瘍における Lipo PGE1 の使用経験. *新薬と臨床* 1997; 46: 357-363. (エビデンスレベル V)
- 7) 織田一昭, 工藤 守, 中山秀隆, 中川昌一.: 糖尿病神経障害に基づく知覚障害および糖尿病に合併した下肢潰瘍・壊疽に対するプロスタグランディン E1 (PGE1) の効果. *現代医療* 1985; 17: 1090-1095. (エビデンスレベル V)
- 8) 中村保子, 小林 功.: 過去 7 年間における Diabetic Foot 例の臨床的検討—病態, プロスタグランディン E1 製剤による治療効果および予後について—. *北関東医学* 1992; 42: 379-385. (エビデンスレベル V)

## CQ 17 : 糖尿病性神経障害にアルドース還元酵素阻害薬 (ARI) は有用か?

**推奨文** : ARI 全般に対しては有効性を示す論文は

少ないが、エパルレスタットについては有効性を示す論文も多く、ARIを使用することを選択肢の1つとして推奨する。

**推奨度：C1**

**解説：**

・糖尿病性神経障害に対するARIの効果に関してはシステマティックレビューが2編<sup>1)2)</sup>あり、エビデンスレベルIである。しかしながら、プラセボと比較して治療効果に有意差はないとしている。また、評価するパラメーターにより効果判定が異なるというメタアナリシス<sup>3)</sup>もあり、推奨度C1とした。

・糖尿病性神経障害は網膜症や腎症と並んで高血糖の状態が長く続くことによって生じる3大合併症の1つであり、多発性神経障害、自律神経障害、単一性神経障害に分類される。

・高血糖状態ではアルドース還元酵素が活性化しポリオール代謝経路の亢進が起こり、細胞内にソルビトールやフルクトースが蓄積する。そのため浸透圧の上昇、神経細胞膜の $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase活性が低下し、電気的刺激伝導が遅れ神経障害をきたす。このような症状に対しARIが目が向けられ1980年代には多くの薬剤が開発されたが、皮疹などの副作用が強くなったため治療が中止された薬剤も多い。本邦で保険適応のあるARIはエパルレスタットのみであるが、他のARIに対する検討も多くなされている。なお、今回の検討においては疼痛性糖尿病性神経障害、自律神経障害のみに対して検討を行った報告は煩雑になるため除いている。

・ARIに対する全般的な評価は、多発性神経障害に対して投与した場合、プラセボと比較し治療効果に有意差がないというシステマティックレビューが2編ある<sup>1)2)</sup>。また、メタアナリシスでは、正中運動神経伝達速度(NCV)に関してはコントロール群と比べて改善が得られているものの、他のパラメーターでは有意差がなく、短期間の検討では効果に対する評価は難しいとしている<sup>3)</sup>。

・エパルレスタットは本邦で承認、発売されており、最も多くの報告がある。神経障害発症の早期に投与すれば自律神経機能に対しては有効だが、運動、感覚神経障害には無効とするランダム化比較試験<sup>1)</sup>、血糖値のコントロールがよく、細小血管障害が軽度な症例であれば神経障害の進行を遅らせ症状を軽快させるというランダム化比較試験<sup>5)</sup>の他にも3編のランダム化比較試験がある。また、下肢しびれ感、感覚異常、冷感

が有意に改善し、自覚症状、神経機能の改善がみられたとの報告もある<sup>7)8)</sup>。その他、海外も含め分子疫学的研究、記述研究は多くみられ有用性は高いと考えられる。

・その他のARIについては、トルレスタットにおいて神経障害のリスクを減ずるというメタアナリシス<sup>9)</sup>や、2編のランダム化比較試験があり<sup>10)11)</sup>、その有用性が示唆されている。

・ゼナレスタットにおいては、用量依存的に効果がみられたというランダム化比較試験がある<sup>12)</sup>。

・フィダレスタットでは糖尿病性神経障害を改善したという非ランダム化比較試験が1編みられる<sup>13)</sup>。

・ポナルレスタットでは、プラセボと有意差がみられないとするランダム化比較試験が3編<sup>14)~16)</sup>、いくつかのパラメーターでは有効な所見が得られるとする報告が1編みられる<sup>17)</sup>。

・ラニレスタットにおいても、軽度から中等度の運動神経障害においては効果がみられるものの、感覚神経障害ではプラセボと有意差がみられなかったというランダム化比較試験<sup>18)</sup>と感覚神経、運動神経の機能が改善されたというランダム化比較試験が1編ずつみられる<sup>19)</sup>。

・ソルビニルでは効果がないというランダム化比較試験が2編<sup>20)21)</sup>、他にも効果はないとする非ランダム化比較試験がみられる。このようにARIの神経障害に対する効果は薬剤により差があることが分かる。また、神経障害を評価するにあたって何をパラメーターにするかによって効果判定が変わることも考えられ、統一された判定基準を設けることが望まれる。

・他にも糖尿病性神経障害に対して試みられている薬剤は多岐にわたり、抗酸化剤である $\alpha$ リポ酸やL-カルニチンによる報告は多い。また、C-ペプチド、PKC $\beta$ 阻害剤、脂溶性ビタミンB1誘導体であるベンフォチアミン、ACE阻害薬であるトランドラプリル、Lipo-PGE1なども比較的多くの報告がみられる。その他、塩酸サルボグレラート、 $\gamma$ -リノレン酸、クロミプラミン、デシプラミン、亜鉛、ビタミンB12、PGE1、シクランデレート、ガングリオシドなどを投与した報告がある。

(追記)ARI以外の薬剤としては、 $\gamma$ -アミノ酪酸誘導体であるプレガバリンが本邦で2010年10月に「末梢性神経障害性疼痛」に対する効能・効果の承認を得ている。

## 文献

- 1) Chalk C, Benstead TJ, Moore F: Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004572 (エビデンスレベル I)
- 2) Airey M, Bennett C, Nicolucci A, et al: Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 1996; CD002182 (エビデンスレベル I)
- 3) Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, et al: A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. The Italian Study Group. The St. Vincent Declaration. *Diabet Med* 1996; 13: 1007-1008 (エビデンスレベル I)
- 4) Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y, et al: Aldose reductase inhibition ameliorates papillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1093-1098 (エビデンスレベル II)
- 5) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al: Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1538-1544 (エビデンスレベル II)
- 6) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信男ほか: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果。二重盲検試験の成績からみたエパルレスタットの臨床的有用性とその適応。Diabetic Neuropathy Study Group in Japan. *現代医療* 1994; 26: 1383-1391 (エビデンスレベル II) (他の2報も同じグループからの報告)
- 7) 中島寿樹, 福井道明, 出口雅子ほか: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤 (エパルレスタット) の効果。2群間クロスオーバー比較試験による検討。 *糖尿病* 2005; 48: 601-606 (エビデンスレベル III)
- 8) 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟: 糖尿病性末梢神経障害の自覚所見に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果。 *糖尿病合併症* 2000; 15: 48-54 (エビデンスレベル III)
- 9) Nicolucci A, Carinci F, Graepel JG, et al: The efficacy of tolrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. A meta-analysis of individual patient data. *Diabetes Care* 1996; 19: 1091-1096 (エビデンスレベル I)
- 10) Giugliano D, Marfella R, Quatraro A, et al: Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 7-11 (エビデンスレベル II)
- 11) Boulton AJ, Levin S, Comstock J: A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431-437. (エビデンスレベル II)
- 12) Greene DA, Arezzo JC, Brown MB: Effect of aldose reductase inhibition on nerve condition and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 1999; 53: 580-591 (エビデンスレベル II)
- 13) Hotta N, Toyama T, Matsuoka K, et al: Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776-1782 (エビデンスレベル III)
- 14) Krentz AJ, Honigsberger L, Ellis SH, et al: A 12-month randomized controlled study of the aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9: 463-468 (エビデンスレベル II)
- 15) Ziegler D, Mayer P, Rathmann W, et al: One-year treatment with the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14: 63-73 (エビデンスレベル II)
- 16) Florkowski CM, Rowe BR, Nightingale S, et al: Clinical and neurophysiological studies of aldose reductase inhibitor ponalrestat in chronic symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1991; 40: 129-133 (エビデンスレベル II)
- 17) Gill JS, Williams G, Ghatei MA, et al: Effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on diabetic neuropathy. *Diabete Metab* 1990; 16: 296-302 (エビデンスレベル II)
- 18) Bril V, Hirose T, Tomioka S, et al: Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 32: 1256-1260, 2009 (エビデンスレベル II)
- 19) Bril V, Buchanan RA: Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 68-72 (エビデンスレベル II)
- 20) O'Hare JP, Morgan MH, Alden P, et al: Aldose reductase inhibition in diabetic neuropathy: clinical and neurophysiological studies of one year's treatment with sorbinil. *Diabet Med* 1988; 5: 537-542 (エビデンスレベル II)
- 21) Christensen JE, Varneck L, Gregersen G: The effect of an aldose reductase inhibitor (Sorbinil) on diabetic neuropathy and neural function of the retina: a double-blind study. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 164-167 (エビデンスレベル II)

## CQ 18 : 血糖コントロールは糖尿病性潰瘍の治癒率向上に有用か?

### 推奨文 :

局所の創傷治癒阻害因子が減少し創傷治癒機転改善につながることから、血糖コントロールを行うことを推奨する。

### 推奨度 : B

### 解説 :

・糖尿病性潰瘍の治癒率向上に対する血糖コントロールの効果に関しては、症例報告が5編あり<sup>1)~5)</sup>、エ

ビデンスレベル V および VI である。しかしながら、原疾患の症状をコントロールすることは局所の創傷治癒阻害因子の減少に繋がることは基礎的検討や病態を考えても明らかであり、推奨度 B とした。

・糖尿病性潰瘍患者における血糖コントロールの潰瘍治癒に関する検討は症例報告やエキスパートオピニオンが多数を占めており、諸外国のガイドラインでも推奨されている。糖尿病性潰瘍の形成には様々な創傷治癒阻害因子が関与し、血糖コントロールを行うことで、これらの創傷治癒阻害因子の減少による創傷治癒機転の改善が図られると考えられる<sup>6)~13)</sup>。

## 文献

- 1) Rai NK, Suryabhan, Ansari M, et al: Effect of glycaemic control on apoptosis in diabetic wounds. *J Wound Care* 2005; 14: 277-281. (エビデンスレベル V)
- 2) Glasser J, Barth A.: Diabetic wound healing and the case for supplemental treatment with topical insulin. *J Foot Surg* 1982; 21: 117-121. (エビデンスレベル V)
- 3) Duckworth WC, Fawcett J, Reddy S, Page JC.: Insulin-degrading activity in wound fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 847-851. (エビデンスレベル V)
- 4) Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M.: Treatment of diabetic foot ulcers. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50: 275-291. (エビデンスレベル VI)
- 5) Edmonds M.: Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. *Drugs* 2006; 66: 913-929. (エビデンスレベル VI)
- 6) Brem H, Sheehan P, Boulton AJ.: Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 2004; 187: S1-10.
- 7) Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJ.: Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: S193-209.
- 8) Steed DL, Attinger C, Brem H, et al.: Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 169-174.
- 9) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al.: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 680-692.
- 10) Beam HA, Parsons JR, Lin SS.: The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002; 20: 1210-1216.
- 11) Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS.: The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2005; 37: 482-490.
- 12) Greenhalgh DG.: Tissue repair in models of diabetes mellitus. *Methods Mol Med* 2003; 78: 181-189.
- 13) Greenhalgh DG.: Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 37-45.

## CQ 19：糖尿病患者の栄養状態を改善することは糖尿病性潰瘍の治癒を促進するか？

### 推奨文：

栄養に関する専門家による栄養指導を受けながら栄養状態を改善することを選択肢の1つとして推奨する。

### 推奨度：C1

### 解説：

・栄養状態の改善と糖尿病性潰瘍の治癒促進に関しては、良質な非ランダム化比較試験が1編あり<sup>1)</sup>、エビデンスレベル III であるが、栄養に関する専門家が存在しない施設もあるため推奨度を C1 とした。

・一般に潰瘍治療における栄養サポートチーム (NST) の介入は重要であるとされるが、糖尿病性潰瘍患者に特化した栄養と創傷治癒に関する報告は多くない。糖尿病性潰瘍患者は他の皮膚潰瘍を伴う疾患に比較し、日常生活レベルはそれほど低くなく、栄養状態改善の必要性は少ない。しかも原疾患治療の為にカロリー制限を行っている患者も多いため、潰瘍治療のみの目的で過剰な栄養補給をするべきではない。しかしながら、時に栄養状態が不良である患者も存在するため、その様な患者においては栄養状態改善が必要となる。この場合、患者の一日血糖の推移をみながら、栄養士などの栄養サポートチーム (NST) による栄養相談を試みるべきである<sup>2)~4)</sup>。

## 文献

- 1) Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, et al.: A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 1-5. (エビデンスレベル III)
- 2) Lansdown AB. Nutrition 1: a vital consideration in the management of skin wounds. *Br J Nurs* 2004; 13: S22-28. (エビデンスレベル V)
- 3) Lansdown AB. Nutrition 2: a vital consideration in the management of skin wounds. *Br J Nurs* 2004; 13: 1199-210. (エビデンスレベル V)
- 4) Himes D.: Protein-calorie malnutrition and involuntary weight loss: the role of aggressive nutritional intervention in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 1999; 45: 46-51, 54-55.

## CQ20：血液透析を受けていることは糖尿病性潰瘍の発生および治癒遷延因子として注意すべきか？

### 推奨文：

透析療法を施行されている糖尿病患者においては、皮膚潰瘍の発生とその治癒遷延に透析が影響を及ぼし得ることに注意を払いながら診療に当たることを推奨する。

### 推奨度：B

### 解説：

・糖尿病性潰瘍に及ぼす透析の影響を検討した報告は、後ろ向きコホート研究が5編<sup>1)~5)</sup>あり、いずれもエビデンスレベルIVbである。しかしながら、高度の糖尿病性腎障害を伴う患者では透析は生命維持に不可欠のものであり、こういった腎不全患者に対して透析を導入しないわけにはいかず、透析の有無に関するランダム化比較試験を行うことは不可能である。このため、合併症の多い透析患者をハイリスク患者とみなし診療にあたることは有用と考え、推奨度Bとした。

・透析患者における血管の石灰化はしばしばみられるものであり、透析が石灰化を進行させることが知られている。すなわち透析という医療行為は「動脈硬化を進展させる」ことによって、間接的な作用として糖尿病の皮膚潰瘍に影響を与えらる。このため、透析治療を受けている糖尿病患者は、通常よりも皮膚潰瘍の発生と増悪に関するリスクファクターを1つ余分に有していることを意識しつつ診療に当たることが望ましい。

・虚血性潰瘍の危険因子として糖尿病患者で透析を受けている場合を挙げている報告(オッズ比21.58)<sup>1)</sup>、糖尿病性潰瘍患者における大切断の危険因子は透析であるとした報告(ハザード比2.14)<sup>2)</sup>、透析患者のうち大切断にいたった患者に於ける危険因子は糖尿病であるとした報告(ハザード比7.4)<sup>3)</sup>、重症虚血肢において切断や死亡にいたる危険因子は透析であるという報告(オッズ比8.93)<sup>4)</sup>、糖尿病性腎症が重症化するほど潰瘍発生率や切断率が高くなるという報告<sup>5)</sup>などがみられる。それぞれ解析の角度が異なるが、糖尿病患者において透析を受けていることが虚血性潰瘍の発症やその悪化につながる可能性があることを示唆している。その一方で、大切断に至った透析患者において、切断部位(膝上か膝下か)や生命予後は糖尿病の有無で差を認めなかったという報告もある<sup>6)</sup>。

・我が国における透析患者数は右肩上がりに増加し続けており、新規に透析導入になる患者の半数以上が糖尿病腎症によるものである。本邦における透析の95%は血液透析であり、腹膜透析はわずか5%程度であるのに対し、海外では2/3が血液透析で1/3が腹膜透析であるとされている。透析と糖尿病性潰瘍に関して検討された報告では、血液透析ないしは腹膜透析のみを対象としたもの及び両透析法を対象としたものの3種類が存在することに注意が必要である。

### 文献

- 1) Yasuhara H, Naka S, Yanagie H, et al: Influence of diabetes on persistent non healing ischemic foot ulcer in end-stage renal disease. *World J Surg* 2002; 26: 1360-1364 (エビデンスレベルIVb)
- 2) Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, et al: Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabet Res Clin Pract* 2006; 71: 272-279 (エビデンスレベルIVb)
- 3) Speckman RA, Bedinger MR, Frankenfield DL, et al: Diabetes is the strongest risk factor for lower-extremity amputation in new hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 2198-2203 (エビデンスレベルIVb)
- 4) Volaco A, Chantelau E, Richter B, et al: Outcome of critical foot ischaemia in longstanding diabetic patients: a retrospective cohort study in a specialized tertiary care centre. *Vasa* 2004; 33: 36-41 (エビデンスレベルIVb)
- 5) Schleiffer T, Holken H, Brass H: Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 103-109 (エビデンスレベルIVb)
- 6) Korzets A, Ori Y, Rathaus M, et al: Lower extremity amputation in chronically dialysed patients: A 10 year study. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 501-505

## CQ21：高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) は糖尿病性潰瘍に有用か？

### 推奨文：

糖尿病性潰瘍に対し高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) を行うことを選択肢の1つとして推奨する。ただし、この設備を有する機関はそれほど多くない。

### 推奨度：C1

### 解説：

・高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) の糖

尿病性潰瘍に対する有用性については、5編のシステマティックレビュー<sup>1)~5)</sup>があり、エビデンスレベルIである。また、そのうち4編<sup>1)2)4)5)</sup>では有用としているが、残り1編<sup>3)</sup>では有用性の評価は定まっていない。さらには、この装置をもつ医療機関は少なく、1回の治療に3時間以上かかることなどから、推奨度C1とした。

・高圧酸素療法の作用機序は、血液中および組織中の酸素分圧を高めることにより、低酸素状態を改善するだけでなく、圧力による浮腫の軽減、酸素の毒性効果により細菌の増殖抑制など多岐にわたる。しかし、この治療装置を保有する医療機関は多くなく、すべての施設で行える治療ではないこと、1回の治療に長時間（3時間以上）を要することなどのマイナス点がある。

・システマティックレビュー5編のうち4編<sup>1)2)4)5)</sup>ではこの治療が有効であると結論づけている。その対象となったランダム化比較試験では、切断率の減少<sup>6)7)9)</sup>や経皮酸素分圧の上昇<sup>6)9)</sup>、潰瘍面積の有意な縮小<sup>8)9)</sup>などにつき検討し、有効性を報告している。

## 文献

- 1) Goldman RJ.: Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *Am Acad Phys Med Rehab* 2009; 1: 471-489. (エビデンスレベル I)
- 2) Gray M, Ratliff CR.: Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33: 21-25. (エビデンスレベル I)
- 3) Wang C, Schwaizberg S, Berliner E, et al.: Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003; 138: 272-279. (エビデンスレベル I)
- 4) Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P.: Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92: 24-32. (エビデンスレベル I)
- 5) Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, et al.: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004123. (エビデンスレベル I)
- 6) Doctor N, Pandya S, Supe A.: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38: 112-114.
- 7) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al.: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1986; 19: 1338-1343.
- 8) Kessker L, Bilbault P, Ortega F, et al.: Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic

chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26: 2378-2382.

- 9) Abidia A, Laden G, Huhon G, et al.: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513-518.

## CQ 22：LDLアフェレーシスは糖尿病性潰瘍に有用か？

### 推奨文：

大血管障害を合併した糖尿病性潰瘍において治療効果が期待できるため、LDLアフェレーシスを行うことを選択肢の1つとして推奨する。

### 推奨度：C1

### 解説：

・LDLアフェレーシスの糖尿病性潰瘍に対する効果に関しては、症例集積研究が2編<sup>1)2)</sup>、症例報告が4編<sup>3)~6)</sup>あり、エビデンスレベルVである。

・LDLアフェレーシスは、我が国において下肢閉塞性動脈硬化症に対する保険適応が認められており、その有効性が報告されている。しかしながら国際的な下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針であるTASC (Trans-Atlantic Inter-society Consensus)IIには、糖尿病も含めたPAD (peripheral arterial disease) の治療法として記載されていない。実際の臨床における有効性の報告としては、症例集積研究<sup>1)2)</sup>や症例報告<sup>3)~6)</sup>が散見される程度である。

・この治療法の原理は、強い陰性荷電を帯びたデキストラン硫酸を吸着リガンドとし、動脈硬化惹起因子のLDLやVLDLなどのリポ蛋白を吸着・除去するものである。ところが、PADに対する奏効機序は、LDLコレステロールの低下作用というよりも、脂質や凝固因子の除去による血液粘度の改善、赤血球変形能の改善がもたらす酸素および栄養運搬能力の向上、治療中に発生するブラジキニンの血管拡張作用によるものと考えられている。さらに、近年、NO (nitric oxide)、VEGF (vascular endothelial growth factor) およびIGF (insulin-like growth factor)-1などの血管拡張作用をもつ物質の増加や、酸化LDL、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)、高感度CRPやP-selectin、といった炎症惹起物質の低下あるいは創治癒遷延因子であるMMP (matrix metalloproteinase)-9やTIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)-1、VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)、ET (endothelin)-1低下

の報告も相次ぎ、メカニズムの解明が進んできている。しかし、装置が大がかりであること、ブラッドアクセスの問題なども普及の足かせになり、ごく限られた(主に透析)施設でしか実施されていないのが実情である。

## 文献

- 1) Rietzsch H, Panzner I, Selisko T, et al.: Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in diabetic foot syndrome-preventive and regenerative potential? *Horm Metab Res* 2008; 40: 487-490. (エビデンスレベル V)
- 2) Richter WO, Jahn P, Jung N, et al.: Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience. *Ther Apher Dial* 2001; 5: 335-339. (エビデンスレベル V)
- 3) Iizuka T, Takeda H, Inoue H, et al.: Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene. *Intern Med* 1997; 36: 898-902. (エビデンスレベル V)
- 4) Kamimura M, Matsuo M, Miyahara T, et al.: Improvement in artery occlusion by low-density lipoprotein apheresis in a patient with peripheral arterial disease. *Ther Apher Dial* 2002; 6: 467-470. (エビデンスレベル V)
- 5) 中村晃己, 川越佳明, 久我由紀子: 閉塞性動脈硬化症による難治性皮膚潰瘍に対し, LDL アフェレーシスが著効を示した糖尿病性腎症の1例. *済生会吹田病医誌* 2003; 9: 75-79. (エビデンスレベル V)
- 6) 井上ひろみ, 竹田治代, 宮本輝和ほか.: 糖尿病性足壊疽に対する LDL アフェレーシス治療効果. *Ther Res* 1997; 18: 205-206. (エビデンスレベル V)

## CQ 23 : 足白癬や足趾爪甲白癬を治療することによって糖尿病性潰瘍の悪化を予防することは可能か?

**推奨文:** 糖尿病性潰瘍の悪化を予防するため, 足白癬や足趾爪甲白癬の治療を行うことを推奨する。

**推奨度:** B

**解説:**

・足白癬の治療が糖尿病性潰瘍の発症を予防するかについては, ランダム化比較試験が1編ありエビデンスレベル II であるが, 両者の潰瘍出現率に有意差はみられていない<sup>1)</sup>。しかしながら, 足白癬患者では蜂窩織炎を生じやすいという報告や<sup>2)</sup>, HbA1c が高値のコントロール不良例では感染頻度が高いという報告もある<sup>3)</sup>。多くはエキスパートオピニオンであるが, 感染の合併によってもたらされる結果が重篤であることなどを考慮し, 委員会のコンセンサスに基づき推奨度を B

とした。

・足白癬が糖尿病性潰瘍を助長するというエビデンスの高い報告は少ない。1,285 名の糖尿病患者で潰瘍病変出現のリスクファクターを検討した報告では, 爪甲白癬の他に, 視力障害の合併, 足潰瘍の既往, 足切断の既往などが要因となると結論づけている<sup>4)</sup>。

・足白癬の治療が糖尿病性潰瘍の発症予防となり得るかということに関しては, 真菌感染を伴う糖尿病患者で抗真菌剤含有ネイルラッカー外用 (ciclopirox 8%) が潰瘍の出現頻度を低下させるかというランダム化比較試験があるが, 両者での潰瘍出現率に有意差はみられていない<sup>1)</sup>。

・爪甲白癬においては, 健全な爪甲を含めた不適切な爪切りが陥入爪の原因となることがある。また, 爪甲の肥厚を伴うことが多く, 通常市販されている爪切りでは切爪が困難なことも多い。周囲皮膚への傷害や2次感染のリスクが高いこともあり, 視力や筋力が低下し自分で足の爪を切ることが困難な糖尿病患者では, 1, 2 カ月に一度は皮膚科外来やフットケア外来を受診することが望ましい。

## 文献

- 1) Armstrong DG, Holtz K, Wu S: Can the use of a topical antifungal nail lacquer reduce risk for diabetic foot ulceration? Results from a randomized controlled pilot study. *Int Wound J* 2005; 2: 166-170 (エビデンスレベル II)
- 2) Bristow IR, Spruce MC: Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. *Diabet Med* 2009; 25: 548-551
- 3) Eckhard M, Lengler A, Liersch J, et al: Fungal foot infection in patients with diabetes mellitus. Results of two independent investigations. *Mycosis* 2007; 50: 14-19
- 4) Bokyo EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ: Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using available clinical information; Seattle Diabetic Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1202-1207 (エビデンスレベル IVa)

## CQ 24 : 糖尿病患者の胼胝, 鶏眼に対する適切な処置は必要か?

**推奨文:**

糖尿病患者では, 胼胝, 鶏眼は足底の特定部位への荷重を増加させて潰瘍形成の増悪因子となるため, 注意深く足趾を観察し, その発症予防に努めることを推奨する。ただし, 削りなどの処置は潰瘍の発生や細菌

感染などの症状悪化を招く可能性があるため、医療行為として適正に行われるべきである。

**推奨度：B**

**解説：**

・足底の胼胝、鶏眼と足潰瘍形成に関してはシステマティックレビューが1編<sup>1)</sup>あるが、鶏眼の治療を行っても潰瘍を生じるリスクは減少しないとしている。しかし、胼胝を治療した方がよいとする分析疫学的研究が2編<sup>2)3)</sup>あり、他にも治療を勧める症例対照研究<sup>4)</sup>があるため、委員会のコンセンサスに基づき推奨度Bとした。ただし、治療により感染を生じたとする報告もあるため<sup>5)</sup>、その処置は医師の管理のもとに適正に行われるべきである。

・糖尿病性潰瘍の形成には足底の局所への集中した荷重が大きな要因であることが知られており、胼胝、鶏眼はその一因となる。また、荷重は関節の変形により生じるため、しばしば神経障害性潰瘍との鑑別も要する。63名の糖尿病患者を前向きに検討した報告では、潰瘍の既往や胼胝の存在が潰瘍形成の相対危険度を増すことが報告されている<sup>1)</sup>。

・胼胝がみられ、糖尿病がある患者と無い患者を比べると、糖尿病患者に併発した症例でのみ炎症症状が強くみられ、足潰瘍の発症因子となっていることが示されている<sup>2)</sup>。

・治療に関しては、2型糖尿病患者33名を胼胝のあるグループ、無いグループ、胼胝を除去したグループの3群に分け、足底への荷重、治療の是非を検討した報告がある。胼胝保有群では有意差をもって足底圧の増加がみられ、さらに胼胝を除去することにより圧が有意に低下するため、治療が推奨されている<sup>3)5)</sup>。しかし、胼胝の治療により足底の荷重が低下するため治療が推奨されるという報告がある<sup>6)</sup>一方で、胼胝の治療を行っても潰瘍を生じるリスクは減少しないというシステマティックレビュー<sup>1)</sup>もある。また、7名の糖尿病患者で鶏眼の治療をした後に重篤な足潰瘍と敗血症を併発したため、鶏眼の処置は慎むべきであるとの報告<sup>6)</sup>もある。これらの報告や、また、胼胝や鶏眼に対する削りなどの処置は医療行為であることから、処置を行う場合は医師ないしはその指導のもとに注意深く行われるべきである。

## 文献

1) Spencer S: Pressure relieving interventions for pre-

venting and treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009: CD002302. (エビデンスレベルI)

- 2) Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ: The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1996; 13: 979-982 (エビデンスレベルIVa)
- 3) Nishide K, Nagase T, Oba M, et al: Ultrasonographic and thermographic screening for latent inflammation in diabetic foot callus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85: 304-309
- 4) Pataky Z, Golay A, Faravel L, et al: The impact of callosities on the magnitude and duration of planter pressure in patients with diabetes mellitus. A callus may cause 18,600 kilograms of excess planter pressure per day. *Diabetes Metab* 2002; 28: 356-361 (エビデンスレベルIVb)
- 5) Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ: The effect of callus removal dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med* 1992; 9: 55-57
- 6) Foster A, Edmonds ME, Das AK, Watkins PJ: Corn cures can damage your feet: an important lesson for diabetic patients. *Diabet Med* 1989; 6: 818-819

## CQ 25：糖尿病性潰瘍患者に対する皮膚科診療における患者教育(入浴、足浴を含む)は治療に有用か？

**推奨文：**

糖尿病教室などの患者教育（自己学習）は治療の一環として有用であり、行うよう推奨する。

**推奨度：B**

**解説：**

・皮膚科診療における物理療法などを含めた患者教育の有用性については、システマティックレビューが1編あり<sup>1)</sup>、エビデンスレベルIである。特にハイリスクグループにおいて患者教育が重要とされている。しかしながら、糖尿病性潰瘍患者に対する患者教育は潰瘍治療に影響しないとするランダム化比較試験がその後追加報告されている<sup>2)</sup>。この様に、糖尿病性潰瘍を有する患者教育に関しての一定の見解は得られておらず、本邦での統計学的な根拠を持つ論文はない。しかし、適切な入浴とスキンケアに対する指導は治療に不可欠との委員会のコンセンサスに基づき、推奨度Bとした。

・糖尿病性潰瘍患者に対する患者教育は症状に影響しないとの報告もある<sup>3)4)</sup>一方で、潰瘍形成に対し抑制的に働くとする報告がある<sup>5)~8)</sup>。また、下肢切断に関し

ては、そのリスクを低下させるとの報告がある<sup>9)</sup>。

・本邦においては糖尿病患者の疾患理解の為に草の根的な学習の場が多数確保されており、一定の成果を挙げている。糖尿病の管理において、それぞれの医療機関では糖尿病教室などの名称で患者教育が盛んに行われている。糖尿病は日常生活における食事内容のコントロールや適切な運動が疾患コントロールに重要であり、患者教育によって免荷や洗浄方法の工夫などによる保清など潰瘍形成抑制や治癒促進のために重要な因子に関して学習する機会が増えると考えられる。

・糖尿病患者には血糖コントロールの正常化とともに足に関する教育が必要である<sup>10)</sup>。特に、患者本人もしくは介護者により毎日足を観察させる指導が重要である<sup>11)</sup>。

・糖尿病患者の間でも、温泉などの気候療法は広く行われている。褥瘡患者においては、入浴によって局所の血流量の増加とともに細菌量が減少することが明らかとなっており、教科書的にもスキンケアと位置づけられ、治療の一環として推奨されている。一方で糖尿病性皮膚潰瘍においては、不適切な足浴は感染を誘発する場合もあり禁忌であるとする考え方もあるが、その根拠は明確ではない。糖尿病において、民間療法としての入浴は温泉浴など広く行われている。但し糖尿病患者は褥瘡患者に比較し活動性が高く、医療従事者によって管理されない入浴の機会も多いと思われる。このような場合には感染の問題のみならず、糖尿病性末梢神経障害による知覚鈍麻に起因した熱傷受傷の可能性が存在する<sup>12)~14)</sup>。このため適切な入浴とスキンケアに対する指導が行われていることが入浴を推奨する前提条件となる。

・糖尿病性潰瘍患者に対する温浴や冷水浴の効果に関する研究は多くはない。糖尿病患者に対する温浴と冷水浴の交互連続刺激は、正常人に比較し有意に血流量を増加させる現象はみられなかったとする報告がある<sup>15)</sup>。

・入浴に関する報告では、入浴は糖尿病患者における熱傷に対し、創傷治癒を促進したとの報告がある。その機序として、温泉入浴に関する報告があり、糖尿病性患者においては末梢血管拡張作用があるが、血糖値を低下させる作用は期待できないとの報告がある<sup>16)17)</sup>。

## 文献

- 1) Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 633-658. (エビデンスレベル I)
- 2) Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ.: Patient Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008; 51: 1954-1961. (エビデンスレベル II)
- 3) Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD.: Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD001488.
- 4) Jbour AS, Jarrah NS, Radaideh AM, et al. Prevalence and predictors of diabetic foot syndrome in type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J* 2003; 24: 761-764. (エビデンスレベル V)
- 5) Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, Shields NN.: Diabetes Committee of American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int* 2005; 26: 113-119.
- 6) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293: 217-228. (エビデンスレベル V)
- 7) Del Aguila MA, Reiber GE, Koepsell TD.: How does provider and patient awareness of high-risk status for lower-extremity amputation influence foot-care practice? *Diabetes Care* 1994; 17: 1050-1054. (エビデンスレベル V)
- 8) Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, et al.: Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care* 1987; 10: 263-272.
- 9) Reed L, Revel AO, Carter A, Saadi HF, Dunn EV: A clinical trial of chronic care diabetic clinics in general practice in the United Arab Emirates: a preliminary analysis. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 272-308.
- 10) 新城孝道：糖尿病と足病変。日本医師会雑誌 2003；130: S128-S281. (エビデンスレベル VI)
- 11) 上野 孝, 竹崎伸一郎, 三浦祐里子, 川名誠司：糖尿病性壊疽 38 例の臨床的検討。西日本皮膚科 2008; 70: 67-70. (エビデンスレベル VI)
- 12) Putz Z, Nadas J, Jermendy G.: Severe but preventable foot burn injury in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Med Sci Monit* 2008; 14: CS89-91.
- 13) Balakrishnan C, Pak TP, Meiniger MS.: Burns of the neuropathic foot following use of therapeutic footbaths. *Burns* 1995; 21: 622-623.
- 14) O'Neal LW.: Surgical pathology of the foot and clinicopathologic correlations. *The Diabetic Foot* (6th ed), edited by Bowker JH, Pfeifer MA, 483-512, Mosby, St. Louis, 2001
- 15) Petrofsky J, Lohman E 3rd, Lee S et al.: Effects of

contrast baths on skin blood flow on the dorsal and plantar foot in people with type 2 diabetes and age-matched controls. *Physiother Theory Pract* 2007; 23: 189-197.

16) 久保田一雄. 温泉療法 久保田一雄著 東京：金芳

堂：2006, p. 4-56.

17) Yamaoka K, Komoto Y.: Experimental study of alleviation of hypertension, diabetes and pain by radon inhalation. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1996; 28: 1-5.