

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン (2023)—3

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン (第3版)

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会 (糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽グループ)

中西健史¹ 池上隆太² 大森 俊³ 加藤裕史⁴ 小森敏史⁵ 清水知道⁶
 杉田和成⁷ 谷崎英昭⁸ 中島英貴⁹ 林周次郎¹⁰ 松尾梨沙¹¹ 三井 広¹²
 柳澤宏人¹³ 山口道也¹⁴ 山崎 修¹⁵ 西出 薫¹⁶ 浅野善英¹⁷ 藤原 浩¹⁸
 前川武雄¹⁹ 茂木精一郎²⁰ 吉野雄一郎²¹ 長谷川稔²² 藤本 学²³ 立花隆夫²⁴

目次

第1章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン (第3版) について

第2章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療概要

第3章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ1 糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の画像検査にどのようなものが有用か?

CQ2 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に陰圧閉鎖療法は有用か?

CQ3 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に多血小板血漿は有用か?

第4章 本診療ガイドラインで用いる主な専門用語について

第5章 解説

解説1 重症度分類

解説2 診断1: 血流障害

解説3 診断2: 神経障害

解説4 診断3: 細菌感染

解説5 全身療法1: 血糖コントロールと栄養指導

解説6 全身療法2: 血流障害と神経障害

解説7 全身療法3: 細菌感染

解説8 局所治療1: デブリードマン

解説9 局所治療2: 外用薬

解説10 局所治療3: ドレッシング材

解説11 局所治療4: その他

解説12 予防・患者教育

解説13 血液透析

第6章 各CQ システムティックレビューの詳細

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン改訂委員会名簿

ガイドライン統括委員会, ガイドライン策定委員会に参加する者のCOI 申告基準, 参加/不参加基準と開示されたCOI 一覧

1) 明治国際医療大学

2) 池上皮膚科

3) 小倉第一病院

4) 名古屋市立大学

5) 京都府立医科大学

6) 東海大学

7) 佐賀大学

8) 関西医科大学

9) 高知大学

10) 獨協医科大学

11) 旭川医科大学

12) 山梨大学

13) 埼玉医科大学

14) 山口大学

15) 島根大学

16) フットナース K

17) 東北大学

18) 新潟大学

19) 自治医科大学附属さいたま医療センター

20) 群馬大学

21) 熊本赤十字病院

22) 福井大学

23) 大阪大学

24) 星ヶ丘医療センター

第1章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）について

1 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）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」である。現時点で最新の糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に関するわが国のガイドラインとして、日本皮膚科学会の創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン（2017）¹⁾、日本糖尿病学会のガイドライン（2019）²⁾、日本形成外科学会・日本創傷外科学会・日本頭蓋顎顔面外科学会3学会合同のガイドライン（2021）³⁾の3つが存在する。日本皮膚科学会の創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインは、後述するごとく皮膚症状の診断・治療に重点を置いた構成としている。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインでは、糖尿病内科としての視点からまとめ上げられているため、実際の皮膚潰瘍治療についてはあまり触れられていない。日本形成外科学会・日本創傷外科学会・日本頭蓋顎顔面外科学会3学会合同のガイドラインである形成外科診療ガイドライン2021年版では、慢性創傷の一分野として糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽が取り上げられている。このように、それぞれの学会が得意とする領域の観点から、本疾患に対する有益なガイドラインが作成されている。

海外においても糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に対するガイドラインは作成・提唱されている。しかし、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わたる場合がある。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。

以上のような背景から、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）は、従来の第2版までの路線と同様に皮膚症状の診断・治療に重点を置いた糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診療ガイドラインを作成するこ

とを目指した。もちろん糖尿病性皮膚潰瘍・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よ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、常に創傷治療を遅延させる因子が働き続けているわけであるから、糖尿病性皮膚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皮膚潰瘍・壊疽診療がレベルアップすることを目標としている。

2 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）の位置付け

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会は日本皮膚科学会理事会より委嘱されたメンバーにより構成され、2018年6月3日の第1回会議より数回の委員会およびオンライン会議を行い、日本皮膚科学会の学術委員会、理事会の意見を加味して創傷一般の解説および糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドラインを含めた5つの診療ガイドラインを策定した。本稿に示す糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽ガイドラインは、現時点における本邦での標準的な糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療を示すものであるが、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽患者においては、血流の状態、神経障害の程度、血糖コントロールおよび罹患年数、腎機能をはじめとした糖尿病に伴う合併症など、他の創傷に比して診療に当たる医師が考慮すべき要因が多岐にわたる。個々の患者に最適化した治療が本ガイドラインに完全に合致することはありえず、本ガイドラインから逸脱したからと裁判等で引用される性質のものでもない。一方、実際の治療にあたっては、診療ガイドラインが裁判で引用されている現状にも留意する必要がある。

3 第3版での主な変更点

- ・透明性を高めるために、GRADE approachに沿って新たにガイドラインを作成した。

- ・Clinical question（CQ）：作成委員会が最も重要と考える3つのCQ（骨髄炎の画像検査、陰圧閉鎖療法、

多血小板血漿投与）について、定性的システマティックレビューを行った。

・ガイドラインの利便性を確保するために、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診療概要は簡潔に記載し、それぞれの項目については解説を参照する形を取った。

4 資金提供者

ガイドラインの策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担した。特定の団体、企業、製薬会社などからの支援は受けていない。

5 利益相反

2017年3月に日本医学会より公表された診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス (<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>) に従い、ガイドライン改訂委員会委員は、委員就任時およびガイドライン公表時に、前年に遡って過去3年間分の利益相反 (conflict of interest : COI) の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人の COI, 委員の配偶者の COI, 2) 1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者の COI, 3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織の COI を、診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスの定める COI 自己申告書にて金額区分とともに申告した。

6 エビデンスの収集

各 CQ の文献検索チームが、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 の手順に従い予備検索を行い、検索は日本医学図書館協会に依頼した。

- ・使用したデータベース：PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌
- ・検索期間：1980 年 1 月から 2020 年 12 月末まで

7 システマティックレビューの方法

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用いた。

7.1 個々の報告に対する評価 (Step 1)

個々の CQ を担当するシステマティックレビューチームは、アウトカムごとにまとめられた文献について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価し、対象人数を抽出し

た。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

7.2 エビデンス総体の総括 (Step 2)

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体をエビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンスの確実性を一つに決定した。改めてバイアスリスク、非直接性を評価し、これに加え、非一貫性、不精確性、出版バイアスなどを評価した。エビデンスの確実性（強さ）は表 1 の通りに分類した。

表 1

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

7.3 定性的システマティックレビュー

本ガイドラインでは、メタアナリシスを行うに足りるデータが、研究デザイン上、十分とはいえないため、定量的システマティックレビューを行うことが困難と考え、定性的システマティックレビューを実施した。

7.4 システマティックレビューレポートの作成

以上の定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括と共に推奨作成の資料とした。

8 推奨決定の方法

8.1 各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、Summary of Findings を作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、アウトカムの重要度、およびエビデンス総体でのエビデンスの確実性をもとに再評価した。総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

8.2 推奨決定会議

推奨決定会議（パネル会議）において、事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を基に、各システマティックレビューチームが検討結果を報告した。その後、パネル会議委員は以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行った。

- ・行うことを推奨する（強い推奨）
- ・行うことを提案する（弱い推奨）
- ・行わないことを提案する（弱い推奨）
- ・行わないことを推奨する（強い推奨）

投票は Delphi 法によって行い、80%以上の一致を持って推奨度を決定した。3回の投票で80%以上の一致を見なかった場合は推奨なしとした。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、COIを有するパネル会議委員は投票に加わらないこととした。投票結果については、各CQの解説文中に示した。

9 作成過程におけるCQの変更について

作成過程におけるCQの変更はなかった。

10 ガイドライン改定作業の実際

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会は2018年6月3日に第1回ガイドライン全体会議を開催し、改訂作業を開始した。その後、新型コロナウイルスの蔓延に伴い、統括委員会、6つの各ガイドライン策定委員会は、全てオンライン会議、メール会議となった。糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）策定委員会は、数回のメール会議の後、2022年3月21日、オンラインで推奨決定会議（パネル会議）を行い推奨度を決定した。その結果を受け、各策定委員は糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）の草稿を作成、日本皮膚科学会会員の評価を経て、本ガ

イドラインは策定された。

11 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽ガイドライン（第3版）策定委員会

策定委員名簿を参照。

12 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち、2023年の日本皮膚科学会ホームページにおいて、日本皮膚科学会会員からの意見を求め、必要に応じて修正を行った。

13 公表後の活用促進

ガイドラインは日本皮膚科学会総会で公表された後、日本皮膚科学科雑誌に掲載される。また、日本皮膚科学会のウェブサイトから、誰でも無料でダウンロードできることとし、広く普及を図る。公表翌年には英語版のガイドラインも公開する予定である。

14 改定計画

本ガイドラインは発行後5年を目途に改訂する予定である。ただし、部分改訂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。

15 公表後のモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討する。

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン（第3版）策定委員会

	氏名	所属	分担
統括委員会委員長	立花隆夫	星ヶ丘医療センター皮膚科医師	統括
統括委員会副委員長	長谷川稔	福井大学皮膚科医師	統括
統括委員会副委員長	藤本 学	大阪大学皮膚科医師	統括
統括委員	浅野善英	東北大学皮膚科医師	統括
	藤原 浩	新潟大学皮膚科医師	統括
	前川武雄	自治医科大学附属さいたま医療センター皮膚科医師	統括
	茂木精一郎	群馬大学皮膚科医師	統括
	吉野雄一郎	熊本赤十字病院皮膚科医師	統括
策定委員会代表	中西健史	明治国際医療大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
策定委員	池上隆太	池上皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	大森 俊	小倉第一病院皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	加藤裕史	名古屋市立大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	小森敏史	京都府立医科大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	清水知道	東海大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	杉田和成	佐賀大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	谷崎英昭	関西医科大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	中島英貴	高知大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	林 周次郎	獨協医科大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	松尾梨沙	旭川医科大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	三井 広	山梨大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	柳澤宏人	埼玉医科大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	山口道也	山口大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆、パネル会議
	山崎 修	島根大学皮膚科医師	概要、CQ 解説執筆
	西出 薫	フットケアナース 皮膚・排泄ケア認定看護師	パネル会議
システムティック レビューチーム		パネル会議委員	
CQ1	大森 俊, 松尾梨沙	池上隆太, 加藤裕史, 小森敏史, 清水知道, 杉田和成, 谷崎英昭, 中島英貴, 中西健史, 林 周次郎, 三井 広, 柳澤宏人, 山口道也, 西出 薫	
CQ2	小森敏史, 杉田和成	池上隆太, 大森 俊, 加藤裕史, 清水知道, 松尾梨沙, 谷崎英昭, 中島英貴, 中西健史, 林 周次郎, 三井 広, 柳澤宏人, 山口道也, 西出 薫	
CQ3	谷崎英昭, 中西健史	池上隆太, 大森 俊, 加藤裕史, 小森敏史, 清水知道, 杉田和成, 中島英貴, 林 周次郎, 松尾梨沙, 三井 広, 柳澤宏人, 山口道也, 西出 薫	

16 Clinical Question (CQ) のまとめ

CQ1. 糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の画像検査にどのようなものが有用か？

MRI, 骨シンチグラフィ, 単純 X 線, PET, PET/CT, 標識白血球シンチグラフィ

推奨度	推奨文
すべて弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の診断において、以上の画像評価の施行を提案する。

CQ2. 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に陰圧閉鎖療法は有用か？

推奨度	推奨文
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍の治療に局所陰圧閉鎖療法の施行を提案する。

CQ3. 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に多血小板血漿は有用か？

推奨度	推奨文
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍の治療に、病変の縮小期間を短縮する効果が期待できるため、多血小板血漿療法を行うことを提案する。

文 献

- 1) 爲政大幾, 安部正敏, 池上隆太ほか: 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン3: 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン. 日皮会誌, 2017; 127: 1989-2031.
- 2) 日本糖尿病学会: 糖尿病(性)足病変. 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京, 南江堂, 2019, 183-199.
- 3) 日本形成外科学会/日本創傷外科学会/日本頭蓋顎顔面外科学会: 第IV編 慢性創傷診療ガイドライン3章 糖尿病性潰瘍. 日本形成外科学会/日本創傷外科学会/日本頭蓋顎顔面外科学会: 東京, 金原出版, 2021, 238-268.

第2章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診療概要

1 疾患定義

糖尿病患者にみられ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(peripheral arterial disease: PAD)あるいはその両者が存在するものを糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽とする。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。これらのうちで可逆性の変化を糖尿病性皮膚潰瘍と、壊死性で非可逆性変化に陥ったものを壊疽と定義する。

2 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の疫学

国際糖尿病財団(International Diabetes Federation: IDF)によると2021年現在の糖尿病患者は全世界で5億3,700万人とされている。そのうちの3/4は中～低所得の国々でみられ、6,700万人が糖尿病関連疾患により死亡している⁴⁾。これは全世界の5秒に1人が糖尿病に関連した疾患で死亡していることを意味している。我が国における成人(20～79歳まで)の糖尿病関連死はおよそ20万人とされ世界では第5位である⁵⁾。

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽が直接死因になった患者数のデータではないにしろ、このうちのいくらかは足病変から死に至った可能性があり得る。

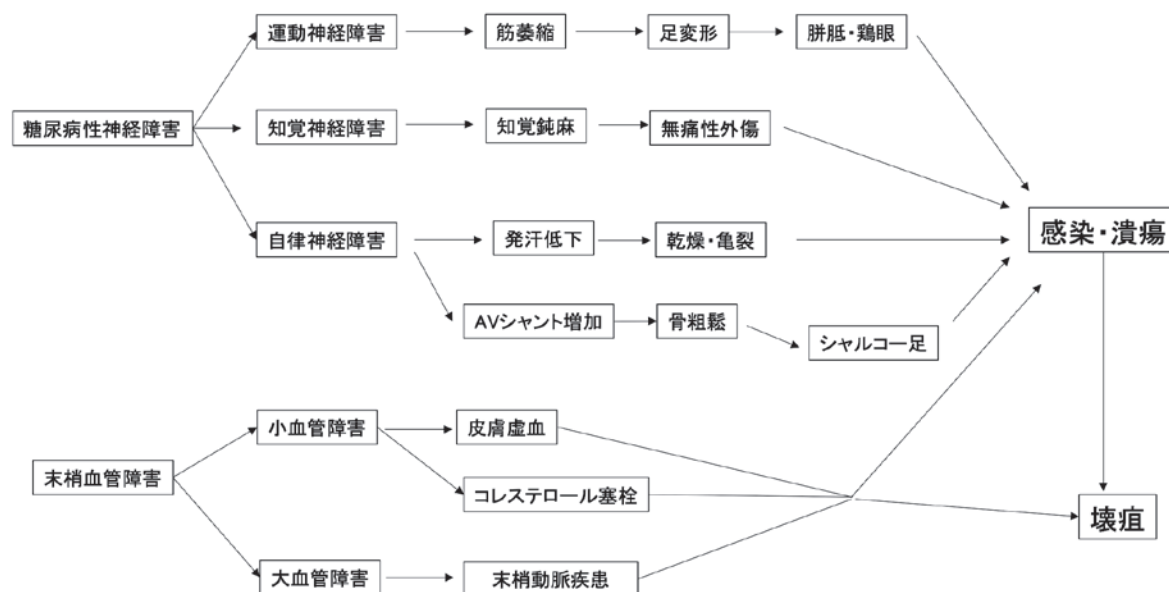
下肢を切断した患者では、健常者の10～20倍もの割合で糖尿病を合併している⁶⁾というデータもあり、いかにこの疾患で足を失う確率が高まるかに注意を払う必要がある。世界全体では糖尿病患者において足に生じる皮膚潰瘍の年間発生率は約2%であり、また糖尿病患者の約1%がどこかの段階で下肢切断に陥るという報告がある^{7,8)}。ただ、高所得の国々よりも中～低所得の国々の方が、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽や下肢切断にいたる患者が多いとされているので、この現状がそのまま我が国に当てはまるわけではない。

糖尿病患者が足病変を合併する頻度は全世界平均で6.4%とされているが、地域差は大きく、たとえばオセアニアでは3%だが北米では13%と報告されている。また、1型よりも2型糖尿病の方が、足病変を合併しやすいという報告がある⁹⁾。さらにPADを合併する足病変では、心血管系のイベントが起りやすく、致死性的なリスクが上昇することはよく知られている^{10,11)}。

文 献

- 4) International Diabetes Federation: Diabetes atlas, 10th ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2021; 5.
- 5) International Diabetes Federation: Diabetes atlas, 10th ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2021; 55.
- 6) Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al: Lower extremity amputations-a review of global variability in incidence. Diabet Med, 2011; 28: 1144-1153.
- 7) Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC: International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev, 2000; 16 Suppl 1: S84-S92.
- 8) Bobircă F, Mihalache O, Georgescu D, Pătrașcu T: The

図1 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の発症機序



出典 第108回日本皮膚科学会総会 教育講演 8 創傷・熱傷ガイドライン—創傷治療の問題点とその対策—（2009年）より

new prognostic-therapeutic index for diabetic foot surgery-extended analysis. *Chirurgia (Bucur)*, 2016; 111: 151-155.

- 9) Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y: Globalepidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, 2017; 49: 106-116.
- 10) Ali Z, Ahmed SM, Bhutto AR, Chaudhry A, Munir SM: Peripheral artery disease in type II diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2012; 22: 686-689.
- 11) Akram J, Aamir A, Basit A, et al: Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetics in Pakistan. *J Pak Med Assoc*, 2011; 61: 644-648.

3 糖尿病における創傷治癒過程とその障害

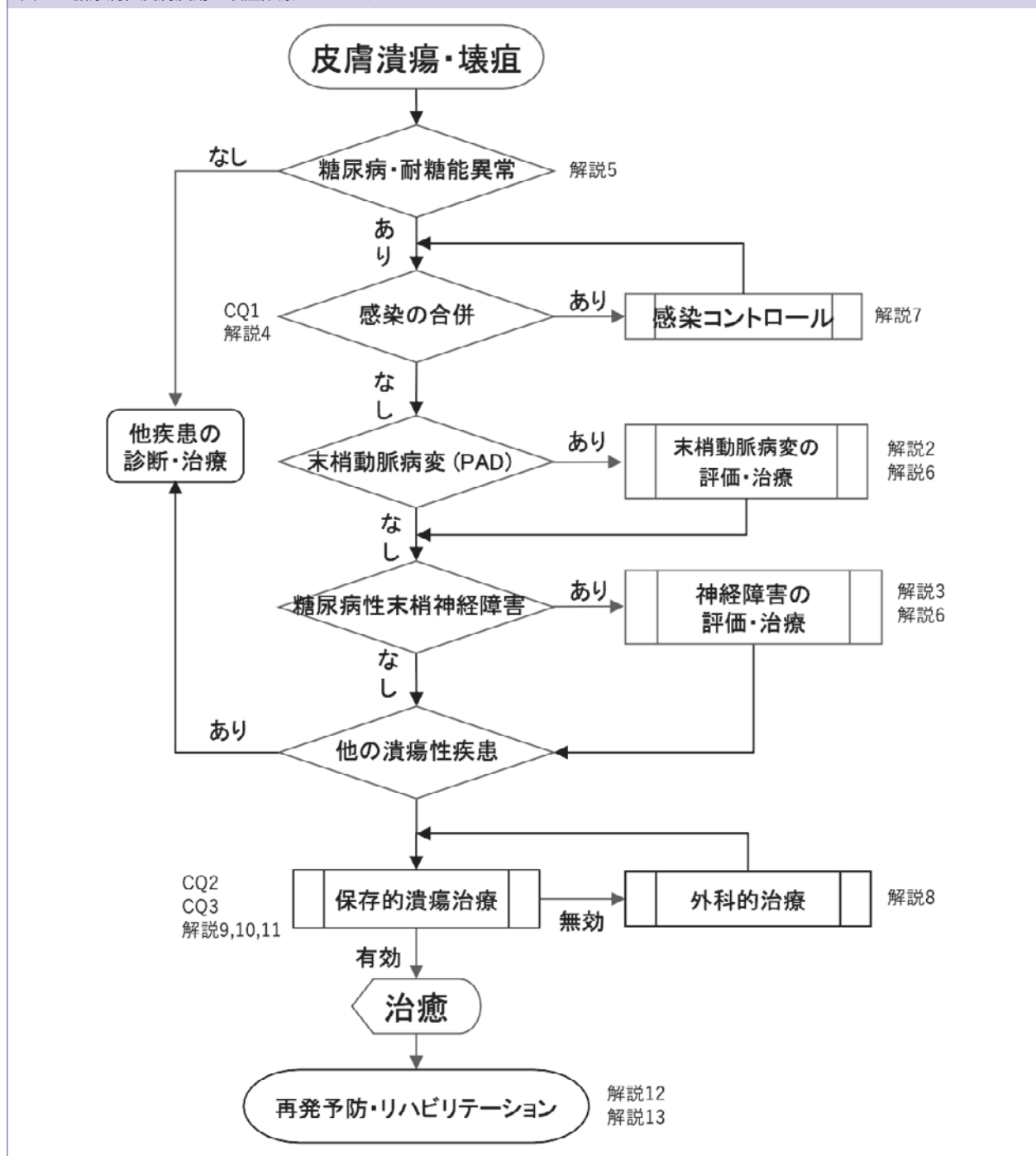
皮膚創傷治癒過程は①炎症期②細胞増殖期③成熟期・再構築期の3期に分けられる。創傷治癒過程におけるこれらの各時期では、様々な細胞の機能発現と抑制、形態の変化が起こり、そこに各種の増殖因子やプロテアーゼが複雑に関与する。これらの機序を理解することは、治療に適した修復因子を選択する上で極めて重要である。健常者においては、これらの創傷治癒過程がスムーズに進行することで、創傷は速やかに治癒に向かう（急性創傷）。しかし、糖尿病患者においては、神経障害、末梢血管障害や局所の高血糖状態、さらには患者の活動性低下などの様々な創傷治癒阻害因子により治癒機転が阻害され、創傷治癒が遅延する（慢性創傷）。

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 metalloproteinase (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¹²⁾。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^{13,14)}。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¹⁵⁾。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。糖尿病性皮膚潰瘍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治癒促進につながる事が明らかとなっている^{16~18)}。

近年海外においては、培養皮膚や血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) の有用性が多数報告されており、本邦においても新たな治療戦略として注目される^{19,20)}。さらに最近、再生医療も保険適用されてきている。多血小板血漿 (platelet rich plasma: PRP) 療法は比較的手技が簡便であることから注目されている。本療法は、患者から採取した末梢血より血小板を分離濃縮し、潰瘍部に投与することで、PRP中に存在する増殖因子の働きにより創傷治癒が促進すると考えられている²¹⁾。ヒト肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF) も強力な血管新生

図2 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療のアルゴリズム



能をもち^{22~25)}，閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans：ASO）を合併している糖尿病性皮膚潰瘍では，標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な場合，HGFのプラスミドDNAであるベベルミノゲン ペルプラスミドの筋肉内投与を検討することも可能となった。もちろん本剤は再生医療であるため，全ての医療機関で簡単にできるものではない。

しかし，実際の糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽治療においては，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。

4 診断・治療に関する考え方

糖尿病性皮膚潰瘍・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^{19, 20, 26~28)}。糖尿病性神経障害の有病率は報告にもよるが、概ね16~87%とされている²⁹⁾。また糖尿病では脂質異常症の合併が多くみられることもあって、中膜の石灰化を特徴とするメンケベルグ型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PADの合併も多い。このような末梢動脈障害による血流不全を基礎とする場合は約25%存在し、神経障害と血流障害の両者がともに関与する症例もある。さらに、これらを基礎として感染が加わることによって、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ゥやクロウトゥ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、そのために胼胝や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遷延化させ、ひいては壊疽から大関節切断の危険性を増加させる³⁰⁾。

糖尿病性皮膚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PAD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^{20, 31, 32)}。また最近の研究では、糖尿病性皮膚潰瘍のリスク因子として、高齢男性、血糖コントロール不良、長期罹病歴、BMI低値、高血圧、網膜症の合併、喫煙者などが挙げられている³³⁾。

前項に述べたように、糖尿病性皮膚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。慢性創傷における創傷治療の基本は、創傷治癒機転遅延因子を改善することで、急性創傷と同様の状態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。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、糖尿病性皮膚潰瘍・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、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の発症機序（図1）と診療アルゴリズム（図2）を設定し、その詳細をCQ1~3、第5章解説1~13に記載した。

文献

- 12) Kan C, Abe M, Yamanaka M, Ishikawa O: Hypoxia-induced increase of matrix metalloproteinase-1. *Dermatol Sci*, 2003; 32: 75-82.
- 13) Beer HD, Fässler R, Werner S: Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. *Vitam Horm*. 2000; 59: 217-239.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Olerud JE: Models for diabetic wound healing and healing into percutaneous devices. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2008; 19: 1007-1020.
- 17) Brem H, Tomoic-Canic M: Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*, 2007; 117: 1219-1222.
- 18) Liu ZJ, Velazquez OC: Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid Redox Signal*, 2008; 10: 1869-1882.
- 19) Greer N, Foman NA, MacDonald R, et al: Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2013; 159: 532-542.
- 20) Sakata J, Sasaki S, Handa K, et al: A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program. *Ostomy*

- Wound Manage, 2012; 58: 36-49.
- 21) Suresh DH, Suryanarayan S, Sarvajnamurthy S, et al: Treatment of a non-healing diabetic foot ulcer with platelet-rich plasma. J Cutan Aesthet Sur, 2014; 7: 229-231.
 - 22) Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, et al: Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. J Cell Biol, 1992; 119: 629-641.
 - 23) Grant D, Kleinman H, Goldberg I, et al: Scatter factor induces blood vessel formation in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 1937-1941.
 - 24) Matsumoto K, Nakamura T: Hepatocyte growth factor (HGF) as tissue organizer for organogenesis and regeneration. Biochem Biophys Res Commun, 1997; 239: 639-644.
 - 25) Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, et al: Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. Hypertension, 1999; 33: 1379-1384.
 - 26) Mayfield JA, Reiber GF, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care, 1998; 21: 2161-2177.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, et al: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Metab Disord, 2014; 13: 97.
 - 30) Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. Diabetes Care, 1990; 13: 513-522.
 - 31) 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-S66.
 - 32) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair Regen, 2006; 14: 680-692.
 - 33) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al: Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. Eur J Endovasc Surg, 2019; 58: S1-S109.

5 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の重症度分類

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の重症度を把握するための Meggitt-Wagner 分類, テキサス大学分類や予後及び治療方針決定のために WIfI 分類が使用されている (解説 1)。

6 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診断

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽は、血管障害、神経障害、細菌感染が関与して発症する。

血流障害に関しては、触診による末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下の確認、しびれや冷感などの自覚症状の有無や喫煙歴について詳細に問診する。また、末梢動脈血流評価法として、外来診療での虚血症状の評価に際して、上腕・足関節血圧比 (ankle brachial pressure index : ABI), 足趾上腕血圧比 (toe brachial index : TBI), 皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure : SPP), 経皮酸素分圧 (transcutaneous partial pressure oxygen : TcPO₂) の測定を行う。画像検査では超音波検査, 造影 CT (computed tomogram angiography : CTA), 造影 MR (magnetic resonance angiography : MRA) などの低侵襲の検査を行う。診断率の向上のためには、これらを適宜組み合わせて行ったほうがよいが、上記検査が行える施設は比較的限られているため、患者状態によって実施を検討すべきである (解説 2)。

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る。また診断率向上のためには、これらを適宜組み合わせて行った方がよい (解説 3)。

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽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 (CQ1, 解説 4)。

7 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の治療

血糖コントロール, 栄養指導など, 原疾患の治療を行う (解説 5) と共に、下記の全身療法, 局所療法を併用する。

血流障害に対し、抗血栓薬のうち、抗凝固薬ではダルテパリン, 抗血小板薬では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など, 抗トロンビン製剤ではアルガトロバンを投与する。血管拡張薬では、プロスタグランジン E1 および I2 製剤を投与する (解説 6)。

神経障害に対し、血管拡張薬であるプロスタグランジン E1 の投与を行う。糖尿病性神経障害全般に対しては、エパルレスタットの投与を考慮する (解説 6)。

細菌感染に対する全身的な治療として、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽における局所急性感染症では、抗菌薬の全身投与が有効であり、軽症感染症では 1~2 週間、重

症感染症では2週間以上の投与を行う。糖尿病性皮膚潰瘍に合併する骨髓炎においては、感染骨を除去する前に、抗菌薬の全身投与を検討する（解説7）。

手術療法としてはデブリードマンがときに必要となる。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感染コントロール目的に、全身状態が許せば外科的デブリードマンを行う。ただし、PADが基盤にある場合には、四肢特に骨髓炎を呈した場合の切断も含めた末梢部のデブリードマンは慎重に行うべきである（解説8）。

保存的療法は、長期にわたることが多いため、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽患者における有用性を判定するには最長でも4週間を目途とし、他の治療との比較検討を適宜行う。ただし、急性期の糖尿病性皮膚潰瘍においては、少なくとも週1回の診察を行うことが望ましい。

保存的療法の中でも、手技が簡便なものとして、外用療法が挙げられる。局所の細菌感染に対して抗菌作用を有する外用薬を使用する。感染徴候のない糖尿病性皮膚潰瘍には慢性潰瘍と同様に肉芽形成促進作用を有する外用薬を使用する（解説9）。ドレッシング材も保存的な治療法として頻用されている（解説10）。

その他、免荷装具は糖尿病性皮膚潰瘍の治療に有用である。また、高圧酸素療法やLDLアフェレーシスを検討してもよい（解説11）。

8 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の治療や再発に影響を与える因子

予防、患者教育などは再発防止において重要であり（解説12）、また血液透析も重症化のリスクファクターである（解説13）。

第3章 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽診療ガイドライン クリニカルクエスション（CQ）と推奨

CQ1. 糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髓炎の画像検査にどのようなものが有用か？

	推奨度	推奨文	投票結果
MRI	弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髓炎の診断において、以下の画像評価の施行を提案する。	弱い推奨 13/13（100%）
骨シンチグラフィ	弱い推奨		弱い推奨 13/13（100%）
単純X線	弱い推奨		弱い推奨 11/13（85%）
PET	弱い推奨		弱い推奨 12/13（92%）
PET/CT	弱い推奨		弱い推奨 11/13（85%）
標識白血球シンチグラフィ	弱い推奨		弱い推奨 12/13（92%）

背景・目的

糖尿病性皮膚潰瘍が深部に達し感染を併発した場合、あるいは蜂窩織炎や皮下膿瘍が深部に波及した場合には骨髓炎を伴うことがある。Probe-to-bone testの陽性所見（ゾンデの先端が潰瘍内底の骨にあたる）のように、理学所見から骨髓炎の存在を推測することは可能であるが^{34,35)}、腐骨除去や趾切断といった外科的デブリードマンの方針決定には骨髓炎の存在およびその

局在をより明確にすることが重要である。しかしながら画像検査には様々なものが存在し、実臨床においてはどの検査を行うか悩ましい場面がある。

科学的根拠

糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髓炎の診断について、種々の画像検査の診断精度研究にRCTはなくコホート研究が主であった。文献検索によって得られたコ

ホート研究 (single-gate study) を対象とし, MRI, 骨シンチグラフィ, 単純 X 線, PET, PET/CT, 標識白血球シンチグラフィについて感度・特異度の統合値を算出した。

MRI に関しては 10 編^{36~45)}の研究を採用し感度 86.2%, 特異度 80.6%, 骨シンチグラフィに関しては 17 編^{36, 38, 46~59)}の研究を採用し感度 93.6%, 特異度 32.7%, 単純 X 線に関しては 8 編^{36, 38, 39, 41, 42, 52, 53, 58)}の研究を採用し感度 51.7%, 特異度 81.1%, PET に関しては 5 編^{39, 46, 60~62)}の研究を採用し感度 75.4%, 特異度 88.6%, PET/CT に関しては 2 編^{60, 63)}の研究を採用し感度 88.9%, 特異度 91.2%, 標識白血球シンチグラフィに関しては 18 編^{37, 38, 41, 44, 48~54, 57~61, 64)}の研究を採用し感度 87.6%, 特異度 73.6%であった。

なお, CT による骨髄炎の診断に関する研究論文は少なく, システマティックレビューの対象としなかった。

解説

画像診断のシステマティックレビューを行うにあたり, 各研究での検査ごとの真陽性, 偽陽性, 偽陰性, 真陰性の実数が明確なものを採用し, 統合値を算出した。

MRI による骨髄炎の診断については感度 86.2%, 特異度 80.6%であり, 信頼性の高い検査と言える。採用した研究において, 偽陽性と判断されるものには糖尿病性神経障害に伴うシャルコー関節が含まれていた。採用した 10 編のうち 3 編で 0.5 テスラ MRI 装置が使用されていたが, その他は 1.5 テスラ MRI 装置であった。MRI は他の検査と異なり医療被曝がない点も患者にとっては利点である。本邦において MRI は比較的広く普及している検査装置であり, 骨髄炎が疑われる患者に対し MRI 検査を行うことを提案する。

骨シンチグラフィは感度 93.6%, 特異度 32.7%であり, 感度は非常に高い。特異度の低さは軟部組織での炎症やシャルコー関節を偽陽性として検出してしまうことが関係する。

単純 X 線は感度 51.7%, 特異度 81.1%であり, 感度は MRI や骨シンチグラフィに劣る。特に骨髄炎の急性期においては偽陰性となりやすい。

PET は感度 75.4%, 特異度 88.6%, PET/CT は感度 88.9%, 特異度 91.2%であり, 診断精度は高い。特に PET/CT は解像度が高く, 骨髄炎の解剖学的局在を検出するのに優れている。しかしながらシステマティックレビューの対象となった研究は PET で 5 編, PET/CT で 2 編であり, 他の画像検査と比べると研究数は

少ない。

標識白血球シンチグラフィは感度 87.6%, 特異度 73.6%という結果であったが, 18 編の研究において使用した放射線薬剤の核種や標識方法は一律ではなかった。

臨床に用いる際の注意点

実臨床において最も簡便で汎用性が高い画像検査は単純 X 線である。しかしながら骨髄炎の急性期では所見に乏しいこと, 糖尿病性神経障害に伴うシャルコー関節でも異常所見を呈することがあり注意を要する。一方, MRI や骨シンチグラフィは実施できる施設に限りはあるが, 感度が高い画像検査と言える。特に MRI は炎症の局在同定に優れており, 軟部組織感染症との鑑別にも有用である。

PET や PET/CT, 標識白血球シンチグラフィは感度, 特異度ともに高い画像検査と言えるが, 本邦では保険適用外である点には十分留意する必要がある。また PET, PET/CT では, 骨髄炎が疑われる糖尿病患者においては血糖コントロールが不十分で高血糖状態である可能性があり, 非特異的な集積にも注意を要する。標識白血球シンチグラフィは, 本邦ではほとんど臨床応用されておらず馴染みのない検査だが, 海外ではコンセンサスが得られている検査であり国際的なガイドラインでも推奨されている⁶⁵⁾。

いずれの画像検査においても放射線科医や放射線技師との連携は必要不可欠である。また, 画像検査が骨髄炎の診断に有用であることは言うまでもないが, それだけに頼ることは避けるべきである。理学所見や臨床経過, その他様々な検査の結果から総合的に診断する必要がある。Probe-to-bone test と単純 X 線を組み合わせることで診断精度が向上するとの報告もある⁶⁶⁾。骨生検は骨髄炎の診断確定のゴールドスタンダードとされているが, 侵襲度が高く感染が増悪する可能性もある。

今後の研究の可能性

本 CQ では RCT がなくコホート研究が中心であり, 骨髄炎の確定診断として骨培養や病理組織学的評価を行っていない研究が含まれているため, バイアスリスクが高い論文が散見された。骨生検は侵襲的な検査であるため全例に対する実施は現実的に難しいが, アウトカムである骨髄炎の確定診断に必要な検査を行った上で画像検査の感度, 特異度を評価する研究論文が望まれる。また, 画像診断全体を通して殆どが欧米から

の報告であり、日本人やアジア人を対象とした研究が望まれる。

なお、現在日本では保険適用外であるが、海外では標識白血球シンチグラフィの有用性を報告する研究論文が多くみられた。標識白血球シンチグラフィは今後の画像診断の選択肢の一つになり得るが、現実的に本邦で施行できる施設が限られること、手技が煩雑であることなど現状では課題が残る。放射線薬剤の核種や標識方法が多様であり統一性に乏しいため、今後もさらにエビデンスの蓄積が必要である。

文献

- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Remedios D, Valabhji J, Oelbaum R, Sharp P, Mitchell R: 99mTc-nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet. *Clin Radiol*, 1998; 53: 120-125.
- 37) Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al: The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med*, 2006; 23: 649-653.
- 38) Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK: Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int*, 1994; 15: 151-156.
- 39) Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chrysikos T, Alavi A: Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol*, 2010; 12: 335-342.
- 40) Croll SD, Nicholas GG, Osborne MA, Wasser TE, Jones S: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg*, 1996; 24: 266-270.
- 41) Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA*, 1991; 266: 1246-1251.
- 42) Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA: Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle*, 1993; 14: 18-22.
- 43) Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL, Hecht PJ, Gannon FH, Behm WR: Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging. *Radiology*, 1995; 196: 557-564.
- 44) Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al: Leukocyte scanning with 111In is superior to magnetic resonance imaging in diagnosis of clinically unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1527-1530.
- 45) Rastogi A, Bhattacharya A, Prakash M, et al: Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy. *Nucl Med Commun*, 2016; 37: 1253-1259.
- 46) Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O: The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*, 2005; 46: 444-449.
- 47) Asli IN, Javadi H, Seddigh H, et al: The diagnostic value of (99m) Tc-IgG scintigraphy in the diabetic foot and comparison with (99m) Tc-MDP scintigraphy. *J Nucl Med Technol*, 2011; 39: 226-230.
- 48) Scheidler J, Leinsinger G, Pfahler M, Kirsch CM: Diagnosis of osteomyelitis. Accuracy and limitations of anti-granulocyte antibody imaging compared to three-phase bone scan. *Clin Nucl Med*, 1994; 19: 731-737.
- 49) Palestro CJ, Caprioli R, Love C, et al: Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m-labeled monoclonal antiggranulocyte antibody. *J Foot Ankle Surg*, 2003; 42: 2-8.
- 50) Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, Love C, Tomas MB: Osteomyelitis: diagnosis with (99m) Tc-labeled anti-granulocyte antibodies compared with diagnosis with (111) In-labeled leukocytes-initial experience. *Radiology*, 2002; 223: 758-764.
- 51) Ritter MM, Richter WO, Leinsinger G, Kirsch CM, Schwandt P: Granulocytes and three-phase bone scintigraphy for differentiation of diabetic gangrene with and without osteomyelitis. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1014-1019.
- 52) Devillers A, Moisan A, Hennion F, Garin E, Poirier JY, Bourguet P: Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy to the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med*, 1998; 25: 132-138.
- 53) Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD: Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int*, 1996; 17: 10-16.
- 54) Harvey J, Cohen MM: Technetium-99-labeled leukocytes in diagnosing diabetic osteomyelitis in the foot. *J Foot Ankle Surg*, 1997; 36: 209-214.
- 55) Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, et al: Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care*, 1999; 22: 294-299.
- 56) Unal SN, Birinci H, Baktiroglu S, Cantez S: Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate, Tc-99m human

- immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. Clin Nucl Med, 2001; 26: 1016-1021.
- 57) Dominguez-Gadea L, Martin-Curto LM, de la Calle H, Crespo A: Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with 99Tcm-labelled anti-granulocyte antibodies. Nucl Med Commun, 1993; 14: 212-218.
- 58) Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW: Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. Clin Infect Dis, 1999; 28: 1200-1205.
- 59) Devillers A, Garin E, Polard JL, et al: Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. Nucl Med Commun, 2000; 21: 747-753.
- 60) Familiari D, Glaudemans AW, Vitale V, et al: Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? J Nucl Med, 2011; 52: 1012-1019.
- 61) Schwegler B, Stumpe KD, Weishaupt D, et al: Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or 99mTc-MOAB. J Intern Med, 2008; 263: 99-106.
- 62) Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A: Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. Nucl Med Commun, 2016; 37: 259-262.
- 63) Kagna O, Srour S, Melamed E, Militianu D, Keidar Z: FDG PET/CT imaging in the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012; 39: 1545-1550.
- 64) Rubello D, Casara D, Maran A, Avogaro A, Tiengo A, Muzzio PC: Role of anti-granulocyte Fab' fragment antibody scintigraphy (LeukoScan) in evaluating bone infection: acquisition protocol, interpretation criteria and clinical results. Nucl Med Commun, 2004; 25: 39-47.
- 65) Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al: Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev, 2020; 36 Suppl 1: e3280.
- 66) Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? Diabet Med, 2011; 28: 191-194.

CQ2. 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に局所陰圧閉鎖療法は有用か？

推奨度	推奨文	投票結果
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍の治療に局所陰圧閉鎖療法の施行を提案する。	弱い推奨 13/13 (100%)

背景・目的

陰圧閉鎖療法は物理療法のひとつであり、褥瘡などの難治性潰瘍の治療に用いられてきた。創面をスポンジなどのフォームで覆い、陰圧をかけて固定することにより創縁の引き寄せ、肉芽組織の血管新生、過剰滲出液の除去などを行い創傷治癒に適切な環境に整えることができる。糖尿病性皮膚潰瘍は一般に難治性であることから、標準的な治療では改善が乏しい症例も多い。このため、これまでに得られたエビデンスを集積し、糖尿病性皮膚潰瘍に対する標準的な治療と陰圧閉鎖療法を比較することは重要と考える。

科学的根拠

糖尿病性皮膚潰瘍に対する治癒率、治癒までの期間および有害事象をアウトカムとして、文献検索を行ったところ、ランダム化比較試験6編が該当した。

潰瘍の治癒率については3編の報告があり、Blumeらの論文では112日以内に对照群が48/166例(28.9%)

で治癒したのに対し、陰圧閉鎖療法群では73/169例(43.2%)と陰圧閉鎖療法群で有意に治癒率が上昇した⁶⁷⁾Blumeら以外の2編の報告では標準的な治療と比較して治癒率に有意差がなかった^{68,69)}。この2編のうち、Nainらの論文では8週間の治療期間後の治癒率は12/15例(80%)、標準治療群では9/15例(60%)と有意差がなかったが、創傷サイズの変化率や創傷閉鎖の速度などは陰圧閉鎖療法群でより早かったと記されている⁶⁸⁾。Seidelらの報告では、16週間以内の治癒率は陰圧閉鎖療法群で25/171例(14.6%)、標準治療群で21/174例(12.1%)と両群で有意差がなかった⁶⁹⁾。この試験ではMeggitt-Wagner分類Grade IVまでの比較的重症の潰瘍が含まれていたこと、末梢下肢虚血のある患者などが除外されていなかったことから、他の論文と比べて治癒率が両群ともに低かった。

陰圧閉鎖療法群の治癒までの期間を報告した論文は3編あり、治癒までの期間は陰圧閉鎖療法群と对照群でJamesらの報告では21日と34日、Karatepeらの

報告では3.9週と4.4週、Vaidhyaらの報告では17.2日と34.9日と、いずれの報告も治癒までの期間の短縮が得られた⁷⁰⁻⁷²⁾。有害事象について4編の報告があり、Blumeらの報告では創部の感染や浮腫、切断などが有害事象としてあげられ、それぞれ陰圧閉鎖療法群と対照群で23/169例(13.6%)、28/166例(16.8%)とされている。Seidelらの報告では重篤な有害事象は陰圧閉鎖療法群と対照群で63/169例(36.8%)と58/166例(33.3%)でいずれも差がなく、その他2編でも有害事象に差がなかったと報告されている^{67, 69, 70, 72)}。

解説

糖尿病性皮膚潰瘍の治癒までの期間、治癒率および有害事象について定性的なシステマティックレビューを行った。治癒率については有意差がないとする報告が多かったが、一方で治癒までの期間を報告した論文では3編ともに治癒までの期間の短縮がみられた。それぞれの試験間で患者背景に差があることから非一貫性のある結果となり、研究対象集団や標準治療が本邦とは異なるため、エビデンスが高いとは言い難かった。また、有害事象発生率に関しても両群間に差は殆どみられなかった。全体として、陰圧閉鎖療法群と対照群を盲検化することは困難であり、エビデンス総体自体も低かった。以上を踏まえて、パネル会議では糖尿病性皮膚潰瘍に対する治療に局所陰圧閉鎖療法を施行することを弱く推奨するとした。

臨床に用いる際の注意点

本CQでは陰圧閉鎖療法の有効性を検討した。糖尿病性皮膚潰瘍に対して陰圧閉鎖療法を用いるのは創の完全閉鎖が最終目標となるが、潰瘍面積の早期縮小なども重要な指標となる。潰瘍面積の縮小率について陰圧閉鎖療法群で対象群に比べて縮小がみられたと報告する論文が複数みられた^{67, 68, 70)}。ただし、これらの報告では壊死組織を除去するなどの外科的処置や、適切な感染対策を施行した後に試験が行われていることに注意が必要である。また、除外項目が少なく、実臨床に近いと思われる条件で行われたSeidelらの報告では、陰圧閉鎖療法群および対照群のいずれも創閉鎖率が低い⁶⁹⁾ことにも留意すべきである。今回採用した試験以外のRCTとして、洗浄液を灌流した陰圧閉鎖療法と通常陰圧閉鎖療法を比較したLaveryらの報告や通常陰圧閉鎖療法群とポータブル型の陰圧閉鎖療法群を比べたArmstrongらの試験があったが、いずれの報

告も両群で有意差がみられなかった^{73, 74)}。実臨床において糖尿病性皮膚潰瘍に対して陰圧閉鎖療法を使用するにあたって、上記のエビデンスを参考に潰瘍の状況に応じて慎重に適応を検討することが重要と考える。

今後の研究の可能性

糖尿病性皮膚潰瘍の有効性を評価するアウトカムとしては治癒率が第一であるが、重症例では高い治癒率を得ることが難しい。患者の全身状態、患者の個性や社会的状況なども絡み合って発生するため、適切な組み入れ基準の設定が必要と思われる。また、陰圧閉鎖療法は他の治療法との二重盲検が困難であるという問題もある。これらの課題から一定の限界はあるものの、本CQに対する答えが明らかとなるランダム化比較試験の実施が望まれる。

文献

- 67) Lume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J: Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2008; 31: 631-636.
- 68) Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S: Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep*, 2011; 3: 17-22.
- 69) Seidel D, Storck M, Lawall H, et al: Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open*, 2020; 10: e026345.
- 70) James SMD, Sureshkumar S, Elamurugan TP, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C: Comparison of vacuum-assisted closure therapy and conventional dressing on wound healing in patients with diabetic foot ulcer: A randomized controlled trial. *Niger J Surg*, 2019; 25: 14-20.
- 71) Karatepe O, Acet E, Unal O, et al: Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot. *Acta Chir Belg*, 2011; 111: 298-302.
- 72) Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM: A new cost-effective method of NPWT in diabetic foot wound. *Indian J Surg*, 2015; 77: 525-529.
- 73) Lavery LA, Davis KE, La Fontaine J, et al: Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections. *Am J Surg*, 2020; 220: 1076-1082.
- 74) Armstrong DG, Marston WA, Reyzelman AM, Kirsner RS: Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy

devices: a multicenter randomized controlled trial.

Wound Repair Regen, 2012; 20: 332-341.

CQ3. 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に多血小板血漿 (platelet-rich plasma : PRP) 療法は有用か？

推奨度	推奨文	投票結果
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍の治療に、病変の縮小期間を短縮する効果が期待できるため、PRP 療法を行うことを提案する。	弱い推奨 13/13 (100%)

背景・目的

PRP は遠心分離によって血小板を濃縮した血漿で、1998 年に Marx ら⁷⁵⁾が顎骨再建治療に対して PRP と腸骨の併用移植による骨量増加を得た報告以来、特に歯科口腔外科領域などで骨移植、骨再生などに利用されてきた。その後、難治性皮膚潰瘍やポケットを有する褥瘡の治療にも応用されるようになった^{76,77)}。PRP は、まず患者からクエン酸添加採血管に 40 mL ほど採血し、専用容器を用いて完全閉鎖系（外気との接触を遮断）の状態、2 回遠心して（ダブルスピン法という）血小板を濃縮することにより得ることができる。初回の遠心により赤血球層と血漿層に分離され、その際に得られた血漿層をもう一度遠心して、PRP 層と PPP (platelet poor plasma) 層に分離する。このうち PPP 層を回収廃棄し、分離容器に PRP を残して血小板の沈殿物をシリンジ操作などで残存する漿液層に均一に浮遊させて完成とする。できあがった PRP は滅菌チューブなどで小分けにして冷凍保存することで、複数回に分けて患部へ投与することもできる。この際、クリーンベンチなどで汚染を避けた状態で操作をする必要がある。従って、遠心分離機の使用や PPP の廃棄量などに若干の慣れが必要であるが、手技としてはそれほど難しいものではない。また、患者に与える侵襲も約 40 mL の採血のみで低侵襲と考えられる。採血施行後は安静を保つ必要はなく、プロトコールにもよるが、多くても週に 1 回程度の投与以外には頻回な創処置を必要としないため、外来患者でも十分に治療が可能である。血小板に含まれる血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor ; PDGF)、トランスフォーミング増殖因子 (transforming growth factor- β ; TGF- β)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF)、上皮成長因子 (epithelial growth factor ; EGF) などの成長因子が細胞の分裂や活性化を促進し、組織が形成される^{78,79)}。糖尿病性皮膚潰瘍は一般に難治であり、より効果的な治療法が強く求められている。そうした中、PRP 療法が糖尿病性皮膚潰瘍に対し

て有効かどうかを検討することは臨床的に重要な課題であると考えられる。

科学的根拠

PRP 療法の糖尿病性皮膚潰瘍に対する治療効果に関しては、ランダム化比較試験が 12 編^{80~91)}、前向きコホートが 5 編^{92~96)}、後ろ向きコホートが 6 編^{97~102)}、システマティックレビューが 7 編^{103~109)} あった。そのうち、研究期間内での創部の治癒率をアウトカムにした論文が 8 編みられた^{80~87)}。いずれの論文も、観察時期や期間の違いはあるが、全ての論文で対照と比較して、PRP 療法群では有意に創部の縮小が示されていた。PRP 療法中に出現した有害事象をアウトカムにした論文は 5 編あった^{80~82, 84, 86)}。PRP 療法の有害事象発生に関しては、感染症の発症に対照群とは差はなく、また PRP に特有の副作用は示されていない。

PRP 療法を、脂肪移植術⁸⁸⁾、下肢切断術⁹⁹⁾などの他の治療と併用した論文があり、いずれにおいても、PRP 療法併用群では対照に比較して病変の縮小は早い、有意差は認めていない。

解説

本 CQ では糖尿病性皮膚潰瘍に対する PRP 療法の有効性を検証するために、アウトカムを研究期間内における (1) 創部の治癒率と (2) 有害事象発生率 (3) 手術などの他の治療との併用による創部の治癒率の 3 つに設定した。治癒率と有害事象発生率についてのランダム化比較試験は、治癒率が 8 編^{80~87)}、有害事象発生率についての論文が 5 編あった^{80~82, 84, 86)}。手術などの他の治療との併用による治癒率をアウトカムにしたランダム化比較試験は 1 編あった⁸⁸⁾。これらの論文では PRP 療法併用群 (介入群) を、PRP 療法非併用群 (対照群) と比較している。いずれのランダム化比較試験においても、非直接性やバイアスリスクの問題もあり、エビデンスが高いとは言い難かった。また、有害事象発生率に関しても両群間に差は殆どみられなかった。全体

として、PRP療法と対照群とを盲検化することは困難であり、エビデンス総体自体も低かった。各研究で対照が標準治療と生理食塩水と異なっており、さらに標準治療の定義はされていない。エンドポイントも各研究で異なっており、評価の時期が統一されていない。使用されているPRPの手技（プロトコールやデバイス）も各研究で異なっている。治癒の定義も統一されていないなど試験の条件が大きく異なっているため、各研究を統合化してもメタアナリシスは困難で、定性的なシステマティックレビューを行った。パネル会議では、糖尿病性皮膚潰瘍に対してPRP療法を行うことを弱く推奨することとした。

臨床に用いる際の注意点

本CQはPRP療法の一定期間内での治癒率と有害事象発生率、他の治療との併用による治癒率をアウトカムとしてシステマティックレビューを行っているが、いずれの臨床研究も海外で行われているものである。一方、本邦でPRP療法は、令和2年度診療報酬改定において、難治性皮膚潰瘍治療に対して保険収載されている。現在は、再生医療技術による治療に分類され、厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関でのみ保険診療により行うことが出来る。ここで定められている難治性皮膚潰瘍には、トラフェルミン（遺伝子組換え）を用いた治療又は局所陰圧閉鎖処置を28日以上行っても効果が得られない難治性皮膚潰瘍が該当し、糖尿病性皮膚潰瘍であっても上記の条件を満たす必要がある。また現時点では、保険診療でPRP療法と手術療法などの他の治療を同時に算定することはできない。

その他、創傷面の感染が制御できない患者、創傷面（潰瘍部）に悪性腫瘍を合併している患者、著しい貧血症例（男女ともHb 7 g/dL未満）、白血病、再生不良性貧血、血小板減少症、血液凝固異常と診断された患者では、PRP療法を行うにあたり注意が必要である。

今後の研究の可能性

PRP療法の有効性を評価するアウトカムとして治癒率は第一に重要な項目であるが、糖尿病性皮膚潰瘍の潰瘍局所の状態のみでなく、患者の併存疾患、全身状態が治癒に影響する疾患であり、縮小率をアウトカムにする場合でも、巧緻な組み入れ基準の設定が必要と思われる。また、難治性皮膚潰瘍を対照とした場合、プラセボによる治療は潰瘍のさらなる増悪が予想され

る一方で、標準治療を対照とすると実際のPRP療法単独での治療効果を正確に検証することが困難である。さらに、PRP療法の手技を考えると二重盲検が極めて難しいという問題がある。

PRP療法の日本人を対象としたランダム化比較試験はまだないが、保険収載されたことにより幅広く使用されることが予想される。PRP療法の単独治療による治療効果を示す二重盲検試験は困難ではあるが、PRP療法とドレッシング剤や陰圧閉鎖療法による治療とを比較検証するランダム化比較試験は可能であり、今後、日本人におけるエビデンスが増えることが望まれる。

文献

- 75) Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998; 85: 638-646.
- 76) Carter CA, Jolly DG, Worden CE Sr, Hendren DG, Kane CJ: Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol*, 2003; 74: 244-255.
- 77) Kimura A, Ogata H, Yazawa M, Watanabe N, Mori T, Nakajima T: The effects of platelet-rich plasma on cutaneous incisional wound healing in rats. *J Dermatol Sci*, 2005; 40: 205-208.
- 78) Xia Y, Zhao J, Xie J, Lv Y, Cao DS: The efficacy of platelet-rich plasma dressing for chronic nonhealing ulcers: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*, 2019; 144: 1463-1474.
- 79) Martin P: Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276: 75-81.
- 80) Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM: A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy/wound management*, 2006; 52: 68-70.
- 81) Li L, Chen D, Wang C, et al: Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial. *Wound Repair Regen*, 2015; 23: 495-505.
- 82) Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander, F: Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers. *Ann Vasc Surg*, 2017; 38: 206-211.
- 83) Volpe P, Marcuccio D, Stilo G, et al: Efficacy of cord blood platelet gel application for enhancing diabetic foot ulcer healing after lower limb revascularization. *Semin Vasc Surg*, 2017; 30: 106-112.
- 84) Gude W, Hagan D, Abood F, Clausen P: Aurix Gel is an effective intervention for chronic diabetic foot ulcers: a pragmatic randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care*, 2019; 32: 416-426.
- 85) Elsaid A, El-Said M, Emile S, Youssef M, Khafagy W,

- Elshobaky A: Randomized controlled trial on autologous platelet-rich plasma versus saline dressing in treatment of non-healing diabetic foot ulcers. *World J Surg*, 2020; 44: 1294-1301.
- 86) Xie J, Fang Y, Zhao Y, Cao D, Lv Y: Autologous platelet-rich gel for the treatment of diabetic sinus tract wounds: a clinical Study. *J Surg Res*, 2020; 247: 271-279.
- 87) Elgarhy LH, El-Ashmawy AA, Bedeer AE, Al-Bahnasy AM: Evaluation of safety and efficacy of autologous topical platelet gel vs platelet rich plasma injection in the treatment of venous leg ulcers: a randomized case control study. *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13897.
- 88) Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, et al: A fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: a feasibility-randomised controlled trial. *Int Wound J*, 2020; 17: 1578-1594.
- 89) Tsai HC, Lehman CW, Chen CM: Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *J Wound Care*, 2019; 28: 15-21.
- 90) Hosseini SE, Molavi B, Goodarzi A, et al: The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: a double-blind randomized clinical trial. *Wound Medicine*, 2020; 28: 100178.
- 91) Serra R, Grande R, Butrico L, et al: Skin grafting and topical application of platelet gel in the treatment of vascular lower extremity ulcers. *Acta Phlebologica*, 2014; 15: 129-136.
- 92) Mohammadi MH, Molavi B, Mohammadi S, et al: A evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: a single-arm clinical trial. *Transfus Apher Sci*, 2017; 56: 160-164.
- 93) Singh SP, Kumar V, Pandey A, Pandey P, Gupta V, Verma R: Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study. *J wound care*, 2018; 27: 550-556.
- 94) Löndahl M, Tarnow L, Karlsmark T, et al: Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *J Wound Care*, 2015; 24: 172-178.
- 95) Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M: Leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*, 2018; 29: 468-475.
- 96) Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, Safe I: Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J*, 2011; 8: 307-312.
- 97) Miller JD, Rankin TM, Hua NT, et al: Reduction of pain via platelet-rich plasma in split-thickness skin graft donor sites: a series of matched pairs. *Diabet Foot Ankle*, 2015; 22: 24972.
- 98) Dougherty EJ: An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*, 2008; 21: 568-575.
- 99) Serra R, Buffone G, Dominijanni A, Molinari V, Montemurro R, de Franciscis S: Application of platelet-rich gel to enhance healing of transmetatarsal amputations in diabetic dysvascular patients. *Int Wound J*, 2013; 10: 612-615.
- 100) Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, et al: Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016; 15: 45-51.
- 101) Miłek T, Baranowski K, Zydlewski P, Ciostek P, Mlosek K, Olszewski W: Role of plasma growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower legs and foot due to ischaemia in diabetic patients. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017; 34: 601-606.
- 102) Bayer A, Höntsch G, Kaschwich M, et al: Vivostat Platelet-Rich Fibrin® for complicated or chronic wounds-A pilot study. *Biomedicines*, 2020; 8: 276.
- 103) Villela DL, Santos VL: Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors*, 2010; 28: 111-116.
- 104) Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al: Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 25: CD006899.
- 105) Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I: Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes*, 2018; 9: 172-179.
- 106) Li Y, Gao Y, Gao Y, et al: Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes*, 2019; 11: 359-369.
- 107) Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andía I, et al: Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Wound Repair Regen*, 2019; 27: 170-182.
- 108) Shen Z, Zheng S, Chen G, et al: Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol*, 2019; 18: 495-507.
- 109) Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, et al: Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*, 2008; 122: 1352-1360.

第4章 本診療ガイドラインで用いる主な専門用語について

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）が生じる病態をいう。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

に起因する皮膚障害をいう。

PAD：peripheral arterial disease（末梢動脈疾患）
閉塞性動脈硬化症（ASO）などの総称として PAD が用いられるが、圧倒的に ASO 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。European Society for Vascular Surgery（ESVS）の 2017 年におけるガイドラインでは、冠動脈以外の末梢動脈で狭窄・閉塞をきたす疾患のうち、下肢に生じるものを lower extremity artery disease（LEAD）と分類している。

PAOD：peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞症） 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である。ASO 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 ASO が多いため、ASO や PAD と同義に使用される場合が多い。

ASO：arteriosclerosis obliterans（閉塞性動脈硬化症） 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的な狭窄や閉塞を生じ、その結果四肢の血流不全を来す疾患である。

慢性動脈閉塞症 動脈閉塞症を、発症からの時間で急性と慢性に分類した概念である。急性虚血は、側副血行路の発達していない状態で動脈が突然閉塞し、動脈灌流が急速に低下する病態をいう。慢性虚血症状のある状態で、局所の血栓形成や塞栓により突然増悪して急性虚血症状を呈する場合は「慢性虚血の急性増悪」として扱う。

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である。I～IV で判定される。慢性動脈閉塞症を伴う糖尿病性皮膚潰瘍・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	間歇性跛行
Fontaine III 度	安静時疼痛
Fontaine IV 度	下肢の壊死や皮膚潰瘍

Rutherford 分類 慢性動脈閉塞症における臨床症状に加えて、足関節血圧（ankle pressure：AP）や足趾収縮期血圧（toe pressure：TP）、トレッドミル負荷試験による歩行距離など客観的な基準が取り入れられている。カテゴリ 1～6 度で判定される。慢性動脈閉塞症を伴う糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽は全て 5、6 度に相当する。この資料では、臨床症状のみの記載としたが、

詳細は成書を参照されたい。

Rutherford カテゴリ 0 度	無症状
Rutherford カテゴリ 1 度	軽度の間歇性跛行
Rutherford カテゴリ 2 度	中等度の間歇性跛行
Rutherford カテゴリ 3 度	重度の間歇性跛行
Rutherford カテゴリ 4 度	虚血性安静時痛
Rutherford カテゴリ 5 度	限局性組織欠損
Rutherford カテゴリ 6 度	広範囲組織欠損

TASC II：Trans Atlantic Inter-Society Consensus

II PAD 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である（2007 年）。糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に合併した PAD の診断治療に関する項目もある。

CLI：critical limb ischemia（重症下肢虚血） Fontaine 分類で III、IV 度、Rutherford 分類では 4、5、6 度に相当する。なお、近年では CLI にかわって下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染などの切断リスクがあり、治療介入が必要な下肢の総称として、CLTI（chronic limb-threatening ischemia：包括的高度慢性下肢虚血）の概念が提唱されている。

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）により示される値をいう。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 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 TASC II 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。さらに 2011 年に改訂された米国心臓病学会/米国心臓協会（ACCH/AHA）のガイドラインでは、0.91～0.99 を境界値とし、正常値を 1.00～1.40 とした。

わが国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。一方で正常値を 1.11～1.40 とし、0.9 以下、1.4 超える場合のみならず、0.91～1.10 でも、より高い死亡率と事象率を示したとするメタアナリシスもある。ABI 測定には短時間に測定できる専用の血

圧脈波検査装置が普及してきており、四肢の動脈血圧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、血圧計さえあれば外来で施行可能である。

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)により示される値である。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。TASC IIではTBIは0.7以上を正常とし、0.7未満を異常値としている。一方でTBIのcut off indexを0.6以下にするのが妥当という報告もある。

SPP : skin perfusion pressure (皮膚灌流圧) レーザードプラ法によって皮膚微小循環を評価する方法である。足趾動脈圧(toe pressure : TP)と強く関連する。なお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る。重度のPADの検出、潰瘍性病変や血行再建術後の予後予測などに有用とされる。CLIであってもSPPが30 mmHg以上であれば保存的加療で80%の改善が見込めるが、それ以下では創傷治癒は困難とする非ランダム化試験がある。一方でエビデンスレベルはそれよりも劣るが転帰予測値を40 mmHg以上とする報告も複数ある。また重症虚血肢に対する血行再建前後のSPP測定が、創傷治癒の予後予想に有用であるとする複数の報告があり、30ないし40 mmHg以上がそのcut off値とされている。

TcPO₂ : transcutaneous partial pressure oxygen (経皮酸素分圧) 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である。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。虚血肢の重症度、転帰予測や切断部位の決定などに有用とされている。TASC IIでは30 mmHg未満をCLIと診断するとしている。虚血肢の潰瘍性病変に対して40 mmHg以上であれば保存的加療での治癒が期待できるとする報告が多いが、転帰予測値を30 mmHg以上とするものもみられる。保存的治癒が困難とされるcut off値については10~20 mmHgとすることが多い。一方、仰臥位で20 mmHg以上40 mmHg以下の場合には、患肢を30~45度、3分間挙上した後の再測定値が初回測定値よりも10 mmHg未満の減少であれば80%が治癒し、10 mmHgを超える場合には80%が治癒を見込めないという報告もある。

また虚血肢での適切な切断部位を決定するために複数箇所でのTcPO₂を測定し、20 mmHg以上あれば、その切断面での治癒が期待されるため過度な切断を回避できるとする複数の報告がある。一方で酸素吸入(100% O₂を10分間吸入)によってその値が10 mmHg以上改善する場合には、初回測定値が10 mmHgよりも大きければ離断部の治癒が望めるとする報告もあるなど、cut off値についてはまだ定まっていない。

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である。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 (造影CT)
コンピューター断層撮影(CT)による血管造影である。

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である。

MRA : magnetic resonance angiography (造影MR)
磁気共鳴法(MR)による血管造影である。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。ただし、腎機能に問題がある患者に造影剤を使用すると、腎性全身性線維症を発症することがあるので禁忌である。

Semmes-Weinstein monofilament test : モノフィラメント試験 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である。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(10 g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
測定不能	6.65に無反応

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をいう。

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であり、趾背腱膜の障害による。

Charcot's osteoarthropathy (シャルコー関節) 自律神経障害による骨血流増加から骨量減少を来し、さらに感覚神経障害による痛覚麻痺によって疼痛を感じ

ずに歩き続けることで、関節の酷使から骨破壊をきたす。このような機序でシャルコー足（関節）と呼ばれる足変形を生じる。

胼胝・鶏眼 長期にわたる外的刺激により、外方性に起こる限局した角質増殖を胼胝といい、内方性に起こる限局した角質増殖を鶏眼という。

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。

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

colonization (定着) 潰瘍創面に細菌が存在するだけの状態をいう。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。

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いう。

infection (感染) 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をいう。

バイオフィルム 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、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。これをバイオフィルムと呼ぶ。この中に存在する細菌に対しては、一般の抗菌薬や白血球も無力であり、感染が持続しやすい。

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である。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。

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応答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をいう。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、⑤ウジによる生物学的方法などがある。

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。

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である。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。

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である。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。

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が必要がある。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。

閉塞性ドレッシング 創を乾燥させないで moist wound healing を期待する被覆材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。

wet-to-wet dressing (生食ガーゼドレッシング法) 創に生理食塩水で湿らせたガーゼを当て湿潤環境を維持するドレッシング法である。

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 80 mmHg から 125 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。

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である。

物理療法 生体に物理的的刺激手段を用いる療法である。物理的的刺激手段には、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・靱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。

NST: nutrition support team (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 とすると定義している。

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をいう。

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物、感染源、異物などを取り除くことをいう。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。

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をいう。

第5章 解説

解説 1 重症度分類

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の重症度を把握するため Meggitt-Wagner 分類、テキサス大学分類、Wifi 分類などを使用する。

1 Meggitt-Wagner 分類¹¹⁰⁾

表2に示す Meggitt-Wagner 分類は糖尿病性皮膚潰瘍・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おり、外部による信頼性の評価も行われているが、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、Meggitt-Wagner 分類では 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。

2 テキサス大学分類^{111,112)}

表3に示すテキサス大学分類は、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽を下床への深達度によって4つのグレードに分類し、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、Meggitt-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。

3 Wifi 分類¹¹³⁾

本分類は2014年に Mills らによって提唱された分類で、創傷深度 (W: wound)、虚血の程度 (I: ischemia)、足部感染 (fi: foot Infection) の3つの項目で評価を行い、その予後予測として1年後の下肢の大切断や血行再建の必要性を「非常に低い」、「低い」、「中間」、「高い」、「救肢できない」という5つの段階に分類している (表4)。この分類は多数の検証が行われ治癒の程度、治癒までの時間、大切断の発生、生存率など複数のアウトカムとの関連があることが報告された^{114~116)}。本邦でも徳田が行った信頼性評価で観察者間の再現性が非常に高い事が実証され、広く使用されている¹¹⁷⁾。

表2 Meggitt-Wagner 分類

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髓炎を伴う
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

表3 テキサス大学分類

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

文 献

- 110) Wagner FW Jr: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*, 1981; 2: 64-122.
- 111) Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB: Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*, 1996; 35: 528-531.
- 112) 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.
- 113) Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al: The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*, 2014; 59: 220-234. e2.
- 114) Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, et al: The Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection (WIFI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg*, 2018; 67: 1455-1462.
- 115) Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, et al: The Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg*, 2017; 65: 1698-1705. e1.
- 116) Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, et al: The Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot

wounds. *J Vasc Surg*, 2018; 68: 1473-1481.

- 117) Tokuda T, Hirano K, Sakamoto Y, et al: Use of the wound, ischemia, foot infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 2018; 67: 1762-1768.

解説2 診断1：血流障害

触診による末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下の確認、しびれや冷感などの自覚症状の有無や喫煙歴についての詳細な問診を行う。

末梢動脈血流評価法として上腕・足関節血圧比（ABI）、足趾上腕血圧比（TBI）、皮膚灌流圧（SPP）、経皮酸素分圧（TcPO₂）の測定を行う。

画像検査では、超音波検査、造影CT（CTA）、造影MR（MRA）などの低侵襲の検査を行う。

・PADを早期に発見し、適切な対応を行うことは、外来診療における糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の診察のなかでも最重要である。

・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する。PADの初期には虚血が代償されて無症状となることがある。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¹¹⁸⁾。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

表 4 Wifi 分類

表 4 Wifi 分類			
Wound（傷の評価）			
Grade 0	潰瘍，壊死がない状態		
Grade 1	骨露出の無い浅い潰瘍		
Grade 2	骨，関節，腱が露出した深い潰瘍，趾に限局した壊死 (踵に関しては骨の露出を伴わない浅い病変)		
Grade 3	踵も含めた広範囲の深い潰瘍，壊死		
Ischemia（血流の評価）			
	ABI	足関節血圧 (mmHg)	足趾血圧，TcPO ₂ (mmHg)
Grade 0	≥0.80	>100	≥60
Grade 1	0.60～0.79	70～100	40～59
Grade 2	0.40～0.59	50～70	30～39
Grade 3	≥0.39	<50	<30
Foot infection（感染の評価）			
Grade 0	感染徴候なし		
Grade 1	皮膚，皮下組織のみの局所感染		
Grade 2	潰瘍周囲 2cm を超える紅斑，骨髓炎などの深部感染		
Grade 3	SIRS を伴った全身感染症		

れる可能性がある。このため、PAD の診断には自他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。

・PAD の危険因子として性別（男性）¹⁰⁾、高血圧や高脂血症、糖尿病および喫煙があげられる^{119, 120)}。糖尿病ではその罹患期間も危険因子に挙げられる¹²¹⁾。

・下肢動脈閉塞疾患の患者の約 70~80% が間歇性跛行を呈する。間歇性跛行患者が 10 年間で大・小切断にいたる累積危険度は 10% 未満であった^{122, 123)}。一方、1 年間における死亡率は 12% であった。死亡の危険因子として高齢、ABI の低下、治療を必要とする糖尿病、脳卒中が挙げられている¹²³⁾。

・ABI は血管壁の石灰化の影響を受けやすく、PAD を有していても高値ないし、見かけ上の正常値を示すことがしばしばある点に留意が必要である。足趾上腕血圧比 (toe brachial pressure index : TBI) は石灰化の影響を受けにくい下肢血流評価方法である¹²⁴⁾。TASC II では、ABI が 1.40 よりも大きいときに TBI を測定し、PAD の存在について検討するプロトコールが推奨されている¹²⁵⁾。

・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、その有用性はほぼ確定している。糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に関連する国内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^{126~128)}。一方、2019 IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) guideline において ABI はドプラ超音波検査と併用することを推奨している¹²⁸⁾。

・TBI > 0.75 は PAD を除外する上で有用であるが、TBI < 0.75 による PAD の診断の有用性は示されていない^{128~130)}。

・皮膚の微小循環を評価する方法として SPP, TcPO₂ がある。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¹³¹⁾。TcPO₂ は虚血肢の重症度評価に有用とされる。TASC II では TcPO₂ が 30 mmHg 未満を critical limb ischemia (CLI) としている。一方、足関節圧が 60 mmHg 未満で、仰臥位の TcPO₂ が 10 mmHg 未満かつ、下垂位の TcPO₂ が 45 mmHg 未満の場合に CLI とみなすのが適当とする意見もある¹³²⁾。

・TcPO₂ は糖尿病性皮膚潰瘍の予後予測因子としての有用性の検討が行われている^{133~136)}。2019 IWGDF guideline では TcPO₂ ≥ 25 mmHg は糖尿病性皮膚潰瘍改善の因子の 1 つとして測定が推奨されている¹²⁸⁾。近年 ABI と TcPO₂ の組み合わせが、患者の生命予後予測因子である、とする報告がある¹³⁷⁾。2016 年 4 月より CLI が疑われる患者に対し、虚血肢の切断若しくは血

行再建に係る治療方針の決定又は治療効果の判定のために3カ月に1回、保険算定可能となった。

・虚血肢におけるABIおよびSPP値の測定について、ABIはFontaine II～IVの患者間に有意差はなかったが、SPPはFontaine IVの患者でII, III群と比較して明らかに低値であり、糖尿病/透析患者に伴った重症のPADの検出に有用であったとする報告がある¹³⁸⁾。

・外来初期診療における問診、自覚症状やABI、TBI、SPP、TcPO₂、SaO₂ (oxygen saturation: 血中酸素飽和濃度)などに異常所見が見られた場合には、血流障害の部位と程度の把握を目的として画像診断が考慮される¹³⁹⁾。四肢虚血が疑われた場合の画像診断の流れとして、超音波検査を施行した後にCTAやMRAが選択され、さらに血行再建術を検討する際にdigital subtraction angiography (DSA)が施行されるのが一般的である。糖尿病患者に限った解析ではないが、画像検査の中ではMRAが最も信頼性の高い検査とされており、CTAおよび超音波検査についても比較的高い診断感度と特異度が示されている¹⁴⁰⁾。同様にDSAとMRA¹⁴¹⁾、DSAとCTA¹⁴²⁾の精度についてもそれぞれ比較されており、MRA、CTAの正確性が示されている。一方、糖尿病を基礎疾患とするPADでは、DSAよりもMRAが末梢血管の描出に優れていたという分析疫学的研究が3編ある^{143～145)}。さらに両者を比較したシステマティックレビューも1編¹⁴⁶⁾があるが、MRAを診断のための第一選択に位置づけることはできないとし、DSAも症例に応じて同等に考慮すべきであるとしている。

・超音波検査は、簡便かつ低侵襲で、繰り返し施行することができ、血流状態の評価も可能であるため有用性が高い。しかし、手技に習熟を要すること、下肢全体の所見を得られにくいこと、高度の石灰化がある場合には血管内腔の評価が困難という欠点もある。DSAやMRAで十分に描出できない足の末梢血管に対して、超音波検査が血管形態の評価に有用であったという分析疫学的研究がある¹⁴⁷⁾。

・CTAは、低侵襲かつ迅速に施行することができ、MRAよりも空間分解能に優れるとされる。一方、高度の石灰化がある場合やステントが留置されている際には内腔が観察できないことがある。DSAと比較し被爆や造影剤の量が多く、特にヨード過敏を有する患者では、ヨード造影剤を用いたCTAは施行できない。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。ABIと

CTAの併用によって、PADの検出率が向上したという症例対照研究が1編ある¹⁴⁸⁾。

・MRAは侵襲が少なく、大血管～末梢血管の評価に有用とされる。一方で狭窄の程度が実際よりも強調されたり、人工置換物の影響を受けたりすることがある。腎障害患者ではガドリニウム造影剤により、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。近年では撮影方法の進歩に伴い、造影剤を用いないMRAであるQISS法と通常のMRAを比較し、ほぼ同様の結果を得たという報告もある¹⁴⁹⁾。

・病変部の血管造影 (angiography) は、最も解析度が良く形態観察に適している。より鮮明な映像が得られるDSAはステント内の評価に優れ、血行動態の評価に役立つ。ただし、得られるのは血管内腔の画像のみで、カテーテル挿入による患者への侵襲がやや大きい。またヨード過敏症を有する患者では使用できない。現在では診断だけのためより、むしろ血行再建術を考慮する場合に施行されることが多い。

文 献

- 118) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 2001; 286: 1317-1324.
- 119) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al: Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013; 382: 1329-1340.
- 120) Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, et al: SEASON Investigators. Baseline characterization of Japanese peripheral arterial disease patients: Analysis of surveillance of cardiovascular events in antiplatelet-treated arteriosclerosis obliterans patients in Japan (SEASON). *Circ J*, 2016; 80: 712-721.
- 121) Eshcol J, Jebarani S, Anjana RM, Mohan V, Pradeepa R: Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients. *J Diabet Complications*, 2014; 28: 627-631.
- 122) Dormandy J, Heeck L, Vig S: The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg*, 1999; 12: 123-137.
- 123) Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al: Outcome events in patients with claudication: A 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg*, 2001; 33: 251-258.
- 124) Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R: Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011; 41: 110-116.
- 125) 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-S67.

- 126) 日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン：2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン，25-80.
- 127) 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines.
- 128) 2019 IWGDF guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease.
- 129) Williams DT, Harding KG, Price P: An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2206-2210.
- 130) Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, et al: Clinical examination and noninvasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med*, 2018; 35: 895-902.
- 131) 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.
- 132) Scheffler A, Eggert S, Rieger H: Influence of clinical findings, positional manoeuvres, and systolic ankle arterial pressure on transcutaneous oxygen tension in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest*, 1992; 22: 420-426.
- 133) Kalani M, Brismar K, Fagrell B, et al: Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Dia Care American Diabetes Association*, 1999; 22: 147-151.
- 134) Fagher K, Katzman P, Londahl M: Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol Springer Milan*, 2018; 55: 781-788.
- 135) Rajagopalan C, Viswanathan V, Rajsekar S, et al: Diabetic foot ulcers-comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018; 38: 179-184.
- 136) Wang Z, Hasan R, Firwana B, et al: A systematic review and metaanalysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg*, 2016; 63: 29S-U99.
- 137) Fagher K, Löndahl M: The combined impact of ankle-brachial index and transcutaneous oxygen pressure on mortality in patients with type 2 diabetes and foot ulcers. *Acta Diabetologica*, 2021; 58: 1359-1365.
- 138) Kondo Y, Muto A, Dardik A, Nishibe M, Nishibe T: Laser Doppler skin perfusion pressure in the diagnosis of limb ischemia in patients with diabetes mellitus and/or hemodialysis. *Int Angiol*, 2007; 26: 258-261.
- 139) Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*, 2006; 295: 536-546.
- 140) Collins R, Cranny G, Burch J, et al: A systematic review of duplex ultrasound magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*, 2007; 11: 1-184.
- 141) Menke J, Larsen J: Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*, 2010; 153: 325-334.
- 142) Met R, Bipat S, Legemate DA, et al: Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009; 301: 415-424.
- 143) Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, et al: Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *Am J Rontgenol*, 2005; 185: 1641-1650.
- 144) Röhl B, Kunz RP, Oberholzer K, et al: Gadofosveset enhanced MR angiography of the pedal arteries in patients with diabetes mellitus and comparison with selective intra arterial DSA. *Eur Radiol*, 2009; 19: 2993-3001.
- 145) Andreisek G, Pfammatter T, Goepfert K, et al: Peripheral arteries in diabetic patients: standard bolus-chase and time-resolved MR angiography. *Radiology*, 2007; 242: 610-620.
- 146) Healy DA, Boyle EM, Clarke Moloney M, et al: Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: systematic review. *Int J Surg*, 2013; 11: 228-232.
- 147) Hofmann WJ, Walter J, Ugurluoglu A, et al: Preoperative high-frequency duplex scanning of potential pedal target vessel. *J Vasc Surg*, 2004; 39: 169-175.
- 148) Ichihashi S, Hashimoto T, Iwakoshi S, et al: Validation study of automated oscillometric measurement of the ankle brachial index for lower arterial occlusive disease by comparison with computed tomography angiography. *Hypertens Res*, 2014; 37: 591-594.
- 149) Hodnett PA, Ward EV, Davarpanah AH, et al: Peripheral arterial disease in a symptomatic diabetic population: prospective comparison of rapid unenhanced MR angiography (MRA) with contrast-enhanced MRA. *AJR Am Roentgenol*, 2011; 197: 1466-1473.

解説 3 診断 2：神経障害

糖尿病による神経障害を診断する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シーが主体であり，対称性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy：DPN) と呼ばれ¹⁵⁰⁾，下肢の遠位より発症し，左右対称性に近位へと進行する特徴がある。糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽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。国際的コンセンサスの得られた診断基準は存在しないが、Toronto Diabetic Neuropathy Expert Groupの診断基準¹⁵¹⁾やわが国の糖尿病性神経障害を考える会による糖尿病性多発神経障害の診断基準¹⁵²⁾が提唱されている。糖尿病性神経障害を考える会の診断基準では自覚症状に加えて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。

・神経伝導検査で異常を認め、感覚運動性多発ニューロパチーの他の原因を除外できれば、糖尿病性末梢神経障害と診断できるが、モノフィラメント法や音叉法、アキレス腱反射に比べ、手技の習熟度によって検査結果にばらつきが生じる、検査に時間がかかり実施可能施設が限られているなどの問題があり、広くは実施されていない。

・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。モノフィラメント法に関してはメタアナリシス¹⁵³⁾、4編のコホート研究¹⁵⁴⁻¹⁵⁷⁾とそれぞれ1編ずつの症例対象研究¹⁵⁸⁾、横断研究¹⁵⁹⁾があり、そのいずれにおいても有用性が認められている。一方で感度が低いと推奨できないとのメタアナリシス¹⁶⁰⁾もある。

・音叉による振動覚検査に関しては症例研究が2編ある。モノフィラメント法と同等の結果が得られる¹⁶¹⁾という結果や、音叉法単独でも他の検査との併用と同等の診断精度が得られる¹⁶²⁾との報告がある。

・アキレス腱反射に関しては、コホート研究が1編¹⁵⁵⁾、症例対照研究が1編¹⁶³⁾ある。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。

・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¹⁶⁴⁾、臨床症状のみでは診断不可能な例も多い¹⁵⁷⁾。また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を行い、それらの所見から総合的に判断する必要がある。複数の検査を組み合わせることで、神経障害診断の感度が87%以上とされる¹⁶⁵⁾。

文 献

150) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*,

1997; 46: S54-S57.

- 151) Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2285-2293.
- 152) 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.
- 153) Feng Y, Schlösser FJ, Sumpo BE: The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg*, 2009; 50: 675-682.
- 154) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al: A prospective study of risk factor for diabetic foot ulcer. The Seattle diabetic foot study. *Diabetes Care*, 1999; 22: 1036-1042.
- 155) Litzelman DK, Marriot DJ, Vinicor F: Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1273-1278.
- 156) 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.
- 157) Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al: Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*, 2000; 23: 606-611.
- 158) 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.
- 159) Smieja M, Hunt DL, Edelman D, et al: 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.
- 160) Wang F, Zhang J, Yu J, et al: Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*, 2017; 878261.
- 161) 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.
- 162) Meijer JW, Smit AJ, Lefrandt JD, et al: Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care*, 2005; 28: 2201-2205.
- 163) 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.
- 164) 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態に関する報告. 日本糖尿病対策推進会議, 2008. <http://www.med.or.jp/tounyoubyou/>
- 165) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*, 2015; 38 (Suppl 1): S1-S63.

表5 糖尿病の足部感染症の重症度分類

IDSA	IWGDF	症状
感染なし	1	感染に伴う全身症状や局所所見なし。
軽症	2	潰瘍周囲 2cm 以内の紅斑、皮膚および浅い皮下組織のみの炎症、全身症状なし。
中等症	3	潰瘍周囲 2cm 以上の紅斑、深部皮下組織に及ぶ炎症、腱、筋肉、関節、骨への浸潤、全身症状なし。
重症	4	全身症状（全身性炎症反応症候群：SIRS）を伴う。以下の4項目のうち2項目を満たす。体温>38度 or <36度、心拍数>90回/分、呼吸回数>20回/分 or PaCO ₂ <4.3kPa (32mmHg)、WBC>12,000/mm ³ or <4,000/mm ³ or 未熟顆粒球>10%。

解説4 診断3：細菌感染

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。

・炎症のバイオマーカーとしてCRP、プロカルシトニン、そして創傷滲出液の乳酸濃度は糖尿病性皮膚潰瘍の感染とやや相関を示すとされる^{166~168)}。また、白血球数、CRP、赤沈は有用であるが、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¹⁶⁹⁾。

・IDSA (Infectious Disease Society of America) とIWGDFによる糖尿病の足部感染症の重症度分類は表5のように、局所の炎症の範囲、深さ、全身症状の有無により分類され、臨床的アウトカムと相関すると報告されており有用である^{65, 169)}。

・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^{170, 171)}。また、潰瘍表面の細菌培養においても、スワブよりキュレットやメスを用いて組織採取を行ったほうが、黄色ブドウ球菌や緑膿菌を含めて優位に病原菌が検出されたとの報告がある¹⁷²⁾。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^{173~175)}。細菌培養は壊死組織を除去した後に行うのが望ましく、可能な限り好気性と嫌気性の両方の培養を行う^{31, 176)}。

・深部の軟部組織感染症や骨髄炎の検索に単純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。

文 献

166) Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, et al: Diagnosis of

infection in the foot in diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev, 2020; 36 (Suppl1): e3281.

- 167) Ingram JR, Cawley S, Coulman E, et al: Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study). Diabet Med, 2018; 35: 255-261.
- 168) Löffler M, Zieker D, Weinreich J, et al: Wound fluid lactate concentration: a helpful marker for diagnosing soft-tissue infection in diabetic foot ulcers? Preliminary findings. Diabet Med, 2011; 28: 175-178.
- 169) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis, 2012; 54: e132-e173.
- 170) 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.
- 171) Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, et al: Treatment for diabetic foot ulcers. Lancet, 2005; 366: 1725-1735.
- 172) Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al: CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. BMJ Open, 2018; 8: e019437.
- 173) Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al: Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. Arch Intern Med, 1986; 246: 1935-1940.
- 174) 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.
- 175) 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-S176.
- 176) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al: Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med, 1999; 341: 1906-1912.

解説5 全身療法1：血糖コントロールと栄養指導

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。また専門家による栄養指導を行う。

・血糖コントロールが治癒率向上に有用とする症例報告が3編^{177~179)}、エキスパートオピニオンが2編^{180,181)}ある。糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の形成には様々な創傷治癒阻害因子が関与しており、適正な血糖コントロールを行えば四肢切断に至る確率が低いことが示唆されている^{182~184)}。これらの報告では下肢切断の予防における集中的な血糖制御は有用であると結論付けられているが、足の潰瘍治療との相互関係の研究はほとんどない。

・栄養状態の悪化と足潰瘍の存在、また治癒の遅れの間には相関関係があるとされる。しかし、関係が因果関係なのか、関連性だけなのか、についてははっきりしない。一般的な見地からは栄養サポートチーム (NST) の介入は、疾患管理上極めて有益と考えられる。特定のビタミンや、ミネラルが創傷治癒に重要な役割を果たすことは知られており¹⁸⁵⁾、過剰な栄養補給を行うのではなく、1日の血糖推移を確認しながら栄養相談を試みるべきである^{186~189)}。

文 献

- 177) Rai NK, Suryabhan, Ansari M, Kumar M, Shukla VK, Tripathi K: Effect of glycaemic control on apoptosis in diabetic wounds. *J Wound Care*, 2005; 14: 277-281.
- 178) Glasser J, Barth A: Diabetic wound healing and the case for supplemental treatment with topical insulin. *J Foot Surg*, 1982; 21: 117-121.
- 179) Duckworth WC, Fawcett J, Reddy S, Page JC: Insulin-degrading activity in wound fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 847-851.
- 180) Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M: Treatment of diabetic foot ulcers. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2009; 50: 275-291.
- 181) Edmonds M: Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations. *Drugs*, 2006; 66: 913-929.
- 182) Mattila TK, de Boer A: Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2010; 70: 2229-2245.
- 183) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383-393.
- 184) Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al: A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vas Surg*, 2016; 63 (2, Supplement): 22S-28S.
- 185) Collins N: Nutrition 411: Revisiting vitamin C and wound healing. *Ostomy Wound Manag*, 2013; 59: 12.
- 186) Lansdown AB: Nutrition 1: a vital consideration in the management of skin wounds. *Br J Nurs*, 2004; 13: S22-S28.
- 187) Lansdown AB: Nutrition 2: a vital consideration in the management of skin wounds. *Br J Nurs*, 2004; 13: 1199-1210.
- 188) 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.
- 189) Maier HM, Ilich JZ, Kim JS, Spicer MT: Nutrition supplementation for diabetic wound healing: a systematic review of current literature. *Skinmed*, 2013; 11: 217-224.

解説 6 全身療法 2：血流障害と神経障害

血流障害に対し、抗血栓薬のうち、抗凝固薬ではダルテパリン、抗血小板薬では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など、抗トロンビン製剤ではアルガトロバンを投与する。血管拡張薬では、プロスタグランジン E1 および I2 製剤を投与する。

神経障害に対し、血管拡張薬であるプロスタグランジン E1 の投与を行う。糖尿病性神経障害全般に対しては、エバルレスタットの投与を考慮する。

・血流障害の治療には抗血栓薬や血管拡張薬が用いられる。抗血栓薬のうち、糖尿病性皮膚潰瘍では抗凝固薬、抗血小板薬、抗トロンビン薬などが使用される。いずれの薬剤も糖尿病性皮膚潰瘍自体に保険適用はないが、慢性動脈閉塞症による四肢潰瘍に保険適用のある薬剤が複数あるため、それらにより治療することが多い。血管拡張薬ではアルプロスタジルが唯一、糖尿病性皮膚潰瘍に保険適用が可能である。

・抗凝固薬に分類されるダルテパリンは、低分子のヘパリン (Low-molecular weight heparin : LMWH) である。PAD を合併する糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽患者において、有意差をもって治癒率や切断回避率の上昇を認めた報告¹⁹⁰⁾や、皮膚の酸素化の亢進と血栓形成作用の低下を認めた報告¹⁹¹⁾がある。

・抗血小板薬である塩酸サルボグレラートは選択的 5-HT₂ 受容体薬で、血小板凝集抑制作用と血管収縮抑制作用を有する。本邦では、重症慢性動脈閉塞症における虚血性潰瘍皮膚の縮小、疼痛・冷感の改善が示されている¹⁹²⁾。

・抗血小板薬であるシロスタゾールは PDE3 阻害作用を有する。末梢性の血流障害を有する糖尿病患者における、足潰瘍の発生率の有意な抑制効果が示されている¹⁹³⁾。また、糖尿病性皮膚潰瘍治療において、シロスタゾールはアスピリンと比べ、完全回復率、完全回復までの期間の優越性が示されている¹⁹⁴⁾。

・ベラプロストナトリウムは本邦で開発されたプロスタグランジン I₂ 製剤であり、血管拡張作用もあわせ持つ抗血小板薬である。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 患者に対しても有効とする分析疫学的研究¹⁹⁵⁾と、潰瘍の縮小効果がみられた症例集積研究¹⁹⁶⁾がある。糖尿病性皮膚潰瘍に対し投与 6 週時点での創の縮小率、完全閉創率への有効性が示されている¹⁹⁷⁾。また、低用量ベラプロストナトリウム (60 µg/日) + アスピリン併用療法の、慢性動脈閉塞を有する 2 型糖尿病患者の動脈閉塞予防に対する効果が示されている¹⁹⁸⁾。

・抗血小板薬であるチクロピジン、クロピドグレルはいずれも血小板膜上のアデノシン二リン酸 (ADP) 受容体である P2Y₁₂ 受容体を阻害する。クロピドグレルとアスピリンの併用はアスピリン単剤に比べ、下肢血行再建後の大切断を減少したという報告¹⁹⁹⁾がある。

・抗血小板薬であるアスピリンは血小板凝集抑制作用を有する。糖尿病を有する無症候性の慢性動脈閉塞に対するアスピリンの効果については、アスピリン投与群と非投与群の間に膝上での切断率に有意差は認められなかったとする報告がある²⁰⁰⁾。

・アルガトロバンは小分子の直接トロンビン阻害薬である。糖尿病性皮膚潰瘍患者における潰瘍の縮小以上の効果が報告されている²⁰¹⁾。

・アルプロスタジル アルファデクスはプロスタグランジン (PG) E₁ 製剤である。本剤を脂肪乳剤化したアルプロスタジル (Lipo-PGE₁) は糖尿病性皮膚潰瘍に対して保険適用可能な唯一の薬剤である。糖尿病性皮膚潰瘍への治療効果は血流障害性、神経障害性、混合性のいずれの病型に対しても有効性が示されている²⁰²⁾。Fontain 分類 stage IV の末梢動脈閉塞性疾患に対する Lipo-PGE₁ の効果として、切断率の抑制が示されている²⁰³⁾。

・神経障害による糖尿病性皮膚潰瘍に対する薬物療法で、Lipo-PGE₁ を用いた検討は多くなされており、プラセボ、PGE₁ と比較した試験がある。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²⁰⁴⁾。また、糖尿病性神経障害を誘因とする皮膚潰瘍、壊疽を有する入院患者に対して、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みられ²⁰⁵⁾、最終改善度は Lipo-PGE₁ が PGE₁ より有意に優れ、潰瘍の縮小率も Lipo-PGE₁ で高い。プラセボを対照とした検討で

も皮膚潰瘍の改善率は Lipo-PGE₁ が有意に優れていた²⁰⁶⁾。また、成因別に Lipo-PGE₁ による皮膚潰瘍の改善率を検討した報告では、血流障害性の潰瘍より神経障害性の潰瘍において有意な効果が得られている²⁰²⁾。その他、神経障害を伴う糖尿病性皮膚潰瘍に投与し有効²⁰⁷⁾など多数の症例報告もある。PGE₁ に関しては 20 ~ 80 µg/日の点滴が糖尿病性神経障害に伴う皮膚潰瘍に対し、改善率 73% を示した症例集積研究がある²⁰⁸⁾。

・本邦で承認されているエパルレスタットは、糖尿病性皮膚潰瘍や壊疽に関する直接的な報告はないものの、糖尿病性神経障害に対する有効性には多くの報告がある。神経障害発症の早期に投与すれば、自律神経機能回復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や²⁰⁹⁾、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がみられる²¹⁰⁾。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^{211, 212)}。その他、海外も含め分析疫学的研究、記述研究も多くみられ、有効であると考えられる。

文 献

- 190) Kalani M, Apelqvist J, Blombäck M, et al: Effect of dalteparin on healing chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2575-2580.
- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L, et al: Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J*, 2015; 12: 250-253
- 194) Colak B, Orhan A, Ece I, et al. Comparison of the effects of cilostazol and aspirin on wound healing in patients with diabetic foot ulcer and peripheral artery disease. *Ann Ital Chir*. 2020; 91: 225-232.
- 195) 豊田隆謙, 及川真一, 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.
- 196) 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.

- 197) Awsakulstutthi S, Punpho K, Mamom M, et al: Beraprost sodium for chronic diabetic foot ulcer: A randomized controlled trial in Thammasat University Hospital. *Ann Vasc Dis*, 2014; 7: 40-45.
- 198) Lin X, Chen Y, Lu W, et al: Ultrasonography evaluation on the protective effect of combination therapy of beraprost sodium and aspirin on arteries occlusion and stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus-a prospective, randomized study. *BMC Endocr Disord*, 2022; 22: 87.
- 199) Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al: Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015; 10: e0135692.
- 200) Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al: The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008; 337: a1840.
- 201) 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.
- 202) Miyata T, Yamada N, Miyachi Y: Efficacy by ulcer type and safety of lipo-PGE1 for Japanese patients with diabetic foot ulcers. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 31: 805-816.
- 203) Lawall H, Pokrovsky A, Checinski P, et al: Efficacy and safety of alprostadil in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: Results of a placebo controlled randomised multicentre trial (ESPECIAL). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017; 53: 559-566.
- 204) 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.
- 205) 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 製剤との比較試験—, 臨床成人病, 1987; 17: 161-181.
- 206) 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.
- 207) 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.
- 208) 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ジン E1 (PGE1) の効果, 現代医療, 1985; 17: 1090-1095.
- 209) 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.
- 210) 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.
- 211) 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.
- 212) 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟: 糖尿病性末梢神経障害の自他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.

解説 7 全身療法 3: 細菌感染

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽における局所急性感染症では, 抗菌薬の全身投与が有効であり, 軽症感染症では 1~2 週間, 重症感染症では 2 週間以上の投与を行う。糖尿病性皮膚潰瘍に合併する骨髓炎においては, 感染骨を除去する前に, 抗菌薬の全身投与を検討する。

・糖尿病性足感染症の 454 例の細菌学的検討²¹³⁾によれば, 48.9% が好気性菌のみ, 1.3% が嫌気性菌のみ, 43.8% が好気性菌と嫌気性菌が混合培養された。ほとんどの研究では, *Staphylococcus aureus* が最も多く, 次いで *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* などが検出されている^{214~216)}。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。

・糖尿病性皮膚潰瘍と抗菌薬の全身投与に関するランダム化比較試験^{214, 217~230)}は多くあり, 効果に差はあるものの一定の有効性が示されていることから, 抗菌薬投与には必然性がある。有効性が示された抗菌薬はアンピシリン・スルバクタム, ピペラシリン・タゾバクタム, イミペネム, セファゾリン, セフトリアキソン + メトロニダゾール, レボフロキサシン + メトロニダゾール, ダブトマイシン, バンコマイシン + セフトジアム, リネゾリド, Piperacillin clindamycin, Ertapenem, チゲサイクリンがあり, 内服ではアモキシシリン・クラブラン酸, オフロキサシン, クリンダマイシン, セファレキシン, モキシフロキサシン, Ticarcillin/clavulanate である。Piperacillin clindamycin, Ertapenem, Ticarcillin/clavulanate は本邦では発売されていない。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⁶⁵⁾。

・糖尿病性足感染の骨髓炎に対する平均治療期間は

19～21 日であり^{217, 219, 231)}、また、感染骨の除去後にもこの程度の抗菌薬投与は必要と考えられ、一般臨床でも2～4 週間の抗菌薬投与が行われている^{232～234)}。しかし、2～4 週間で改善しない場合は菌培養用の骨標本の収集、外科的切除（デブリードマン）の再実施、または代替手段の選択を検討する必要がある⁶⁵⁾。なお、長らく感染骨の除去が骨髄炎の標準的治療とされてきたが、抗菌薬単独治療の有用性も最近報告されている^{235～238)}。また、感染骨が除去できない場合には抗菌薬をより長く投与するとの意見²³⁹⁾もあるので、除去前に2～3 週間感受性のある抗菌薬を投与し、効果がみられる場合はもうしばらく継続してもよい。しかし3～6 週間以上の抗菌薬投与が有用であるとするエビデンスはない^{216, 240)}。

文 献

- 213) Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 2819–2828.
- 214) Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F: Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2012; 102: 223–232.
- 215) Pham TT, Gariani K, Richard JC, et al: Moderate to severe soft tissue diabetic foot infections. *Ann Surg*, 2021; 15: doi:10.1097/SLA.0000000000005205.
- 216) Gariani K, Pham TT, Kressmann B, et al: Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: A prospective, randomized, noninferiority Pilot Trial. *Clin Infect Dis*, 2021; 73: e1539–e1545.
- 217) Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, et al: Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014; 78: 469–480.
- 218) 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; 47: 1537–1545.
- 219) Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, et al: Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2010; 16: 1252–1257.
- 220) Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, et al: Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*, 2009; 37: 407–417.
- 221) Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, et al: A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med*, 2018; 6: 2050312118773950.
- 222) Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, et al: A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis*, 2018; 18: 361.
- 223) Harkless L, Boghossian J, Pollak R, et al: An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect (Larchmt)*, 2005; 6: 27–40.
- 224) Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*, 2005; 366: 1695–1703.
- 225) Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J: Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60: 370–376.
- 226) Schaper NC, Dryden M, Kujath P, et al: Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection*, 2013; 41: 175–186.
- 227) Xu ZR, Ran XW, Xian Y, et al: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, doubleblind, active-controlled, non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*, 2016; 71: 1688–1696.
- 228) Patil SV, Mane RR: Comparison of efficacy of levofloxacin-metronidazole combination versus ceftriaxone in cases of moderate diabetic foot infection. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2016; 5: 1775–1779.
- 229) Lipsky BA, Stoutenburgh U: Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*, 2005; 55: 240–245.
- 230) Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Lamp KC, Freeman C, Glaros A: Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2004; 2: 181–189.
- 231) Lipsky BA, Itani K, Norden C: Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group: Treating foot infections in dia-

- betic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 17-24.
- 232) Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis*, 2001; 1: 175-188.
- 233) 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.
- 234) 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.
- 235) Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H: Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis a retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*, 2014; 30: 28-31.
- 236) Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM: Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013; 101: e18-e20.
- 237) Lesens O, Desbief F, Theis C, et al: Staphylococcus aureus-related diabetic osteomyelitis: medical or surgical management? A French and Spanish retrospective cohort. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015; 14: 284-290.
- 238) Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E: Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*, 2014; 37: 789-795.
- 239) Jeffcoate WJ, Lipsky BA: Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis*, 2004; 39: S115-S122.
- 240) Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al: Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*, 2015; 38: 302-307.

解説 8 局所治療 1: デブリードマン

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感染コントロール目的に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。ただし、PAD 合併例では、症状の改善が見込めない症例や潰瘍・壊疽が悪化する症例があるため、四肢特に骨髄炎を呈した場合の切断も含めた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。

・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3編^{241~243)}あり、有用性についてのエビデンスレベルは高い。外科的デブリードマンと非観血的デブリードマンを比較したメタアナリシスでは、感染性皮膚潰瘍、非感染性皮膚潰瘍のいずれにおいても外科的デブリード

マンの治癒率が高かった。また切断/再手術率は、どちらのタイプの潰瘍でも外科的デブリードマンのほうが有意に良好であった²⁴⁴⁾。この結果から、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と考えられる。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いる^{31, 245, 246)}。

・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²⁴⁷⁾と2編のコホート研究^{248, 249)}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^{250, 251)}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編あるものの、糖尿病性皮膚潰瘍に関しての評価は定まっていない²⁵²⁾。

・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²⁵³⁾。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、冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドラインでは、出血のコントロールが容易な低リスク手術では、周術期血栓リスクが低い手術の場合、アスピリンは継続、P2Y₁₂ 受容体拮抗薬については休薬 (手術延期が困難な例ではP2Y₁₂ 受容体拮抗薬も継続) することが推奨されている²⁵⁴⁾。

・糖尿病性足病変に伴った骨髄炎に対する保存的治療のみと、趾切断を行った場合の予後に関する検討では、1編の後向きコホート研究があり、保存的治療のみの群と趾切断を行った群では、入院期間、治療期間においては、有意差を認めなかったと報告している²³⁵⁾。感染コントロールがされている骨露出を伴う糖尿病性皮膚潰瘍においては、骨搔爬により骨髄を露出させ、閉塞性ドレッシングを行うことで創傷治癒が促進され

るという報告があり、骨髄中の幹細胞が重要な役割を果たしていると推測される²⁵⁵⁾。

文献

- 241) Edwards J, Stapley S: Debridement of diabetic foot ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD003556.
- 242) Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, 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-S144.
- 243) Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, et al: A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*, 2016; 63 (2 Suppl): 37S-45S. e1-2.
- 244) Yamine K, Assi C: Surgery versus nonsurgical methods in treating neuropathic plantar forefoot ulcers: A meta-analysis of comparative studies. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022; 21: 7-17.
- 245) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*, 2006; 14: 680-692.
- 246) 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.
- 247) 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-S4.
- 248) Cangialosi CP: Synthetic skin.: A new adjunct in the treatment of diabetic ulcers. *J Am Podiatry Assoc*, 1982; 72: 48-52.
- 249) Capasso VA, Munro BH: The cost and efficacy of two wound treatments. *AORN J*, 2003; 77: 984-992.
- 250) Sherman RA: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care*, 2003; 26: 446-451.
- 251) Shi E, Shofler D: Maggot debridement therapy: a systematic review. *Br J Community Nurs*, 2014; Suppl Wound Care: S6-S13.
- 252) 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.
- 253) 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.
- 254) Izumi C, Eishi K, Ashihara K, et al: Japanese circulation society joint working group. JCS/JSCS/JATS/JSVS 2020 Guidelines on the management of valvular heart disease. *Circ J*, 2020; 84: 2037-2119.
- 255) Yamaguchi Y, Yoshida S, Sumikawa Y, et al: Rapid healing of intractable diabetic foot ulcers with exposed

bones following a novel therapy of exposing bone marrow cells and then grafting epidermal sheets. *Br J Dermatol*, 2004; 151: 1019-1010.

解説 9 局所治療 2: 外用薬

局所の細菌感染に対して抗菌作用を示す外用薬を使用する。感染徴候のない糖尿病性皮膚潰瘍には、肉芽形成、上皮化効果を期待して、滲出液が適正～少ない創面にはトラフェルミン、プロスタグランジン E1, トレチノイントコフェリル, また滲出液が過剰, あるいは浮腫が強い創面には、ブクラデシナトリウムを使用する。なお糖尿病性皮膚潰瘍患者に対する保存的治療の有用性を判定するには、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。ただし、急性期の糖尿病性皮膚潰瘍においては、少なくとも週 1 回の診察を行うことが望ましい。

・糖尿病性皮膚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 3 編あり、サッカロース²⁵⁶⁾とカデキソマー・ヨウ素^{257, 258)}の有効性が示されている。

・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、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。

・糖尿病性皮膚潰瘍の外用療法は、糖尿病性皮膚潰瘍に特化したランダム化比較試験あるいは非ランダム化比較試験は少なく、慢性創傷の処置に準ずるのが妥当である²⁵⁹⁾。

・トラフェルミン (basic fibroblast growth factor: bFGF) に関しては、ランダム化比較試験が 2 編^{260, 261)}ある。しかし、プロスタグランジン E1, ブクラデシナトリウム, トレチノイントコフェリルに関しては症例報告^{262~264)}のみである。なお、ポピドンヨード・シュガーの報告は更に少ないが、それらの糖尿病性皮膚潰瘍に対する使用を否定するものではない。

・プロスタグランジン E1 は皮膚血流増加作用²⁶⁵⁾, 血管新生促進作用²⁶⁶⁾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、さらに線維芽細胞からの Interleukin (IL)-6 を増加させることで、角化細胞の増殖も促進する。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～少ない創に適しているが、反対に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の遊走能亢進作用、細胞遊走促進作用、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。基剤が水分を70%含む乳剤性基剤を用いるため、乾燥傾向の強い創面に適しているが、滲出液の多い創面や浮腫の強い創面には向かない。十分に創面性状を評価したうえで用いるべきである。

・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²⁶⁷⁾。基剤のマクロゴールは吸湿性のため、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、滲出液の少ない創面ではかえって乾燥す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や遺伝子治療の効果が注目されてきており、糖尿病性皮膚潰瘍治療において、platelet derived growth factor (PDGF) や epidermal growth factor (EGF) ではエビデンスレベルの高い報告が存在する^{268~270)}。PDGFは米国において、既に糖尿病性皮膚潰瘍に対し臨床応用されているが、両剤とも本邦では未承認である²⁷¹⁾。

・治療評価間隔を検討した報告としては2編の分析疫学研究がある^{272, 273)}。それらによると、少なくとも4週間で潰瘍面積が40%以下になっていなければ他の治療法を考慮すべきであるとしている。

・糖尿病性皮膚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^{274~277)}。

注：当ガイドライン出版準備中の2023年2月現在、トレチノイントコフェリルは出荷停止となっている。

文献

- 256) Rhaïem BB, Ftouhi B, Brahimi 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.
- 257) 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.
- 258) Malone M, Schwarzer S, Radzieta M, et al: Effect on total microbial load and community composition with two vs six-week topical Cadexomer Iodine for treating chronic biofilm infections in diabetic foot ulcers. *Int Wound J*, 2019; 16: 1477-1486.
- 259) Bergin SM: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 25: CD005082.
- 260) 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.
- 261) 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.
- 262) 川原 繁: 糖尿病性足潰瘍に対する局所処置の実践, *Angiology Frontier*, 2008; 7: 30-35.
- 263) 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ディン軟膏による閉鎖療法により治癒した糖尿病性足背潰瘍の1例, *新薬と臨床*, 2005; 42: 977-979.
- 264) 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, *皮膚科紀要*, 1989; 84: 127-139.
- 265) 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・ α -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.
- 266) Matsumoto R: Effect of PO-41483- α -CD, a prostacyclin analog, on a clamp-induced endothelial injury in rats. *Life Sci*, 1994; 53: 893-900.
- 267) Iwasaki T, Chen JD, Kim JP, Wynn KC, Woodley DT: Dibutyryl cyclic AMP modulates keratinocyte migration without alteration of integrin expression. *J Invest Dermatol*, 1994; 102: 891-897.
- 268) Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS: Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2012; 24: 37-44.
- 269) Park KH, Han SH, Hong JP, et al: Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pr*, 2018; 142: 335-344.
- 270) Singla S, Garg R, Kumar A, et al: Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. *J Nat Sci Biol Med*, 2014; 5: 273-277.
- 271) Jaiswal SS, Gambhir RP, Agrawal A, Harish S: Efficacy of topical recombinant human platelet derived growth factor on wound healing in patients with chronic diabetic lower limb ulcers. *Indian J Surg*, 2010; 72: 27-31.
- 272) 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-S244.
- 273) 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.
- 274) Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A: Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther*, 2006; 19: 383-390.

- 275) Saap LJ, Falanga V: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*, 2002; 10: 354-359.
- 276) Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA: A prospective study of the PUSH tool in diabetic foot ulcers. *J Wound Ostomy Cont*, 2011; 38: 385-393.
- 277) Thomas DR: Clinical management of diabetic ulcers. *Clin Geriatr Med*, 2013; 29: 433-441.

解説 10 局所治療 3：ドレッシング材

感染徴候のない糖尿病性皮膚潰瘍に対して、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を使用する。滲出液の過剰、または浮腫が強い創面にはアルギン酸塩を使用する。

・ハイドロコロイドを糖尿病性皮膚潰瘍の局所療法に使用し有用であったとするランダム化比較検討試験が1編²⁷⁸⁾あるが、症例数は多くなく、他のドレッシング材と比較してハイドロコロイドの有用性が特に高いわけではない。

・ハイドロジェルに関するランダム化比較試験が3編^{247, 279, 280)}、システマティックレビューが1編²⁸¹⁾ある。有効性に関する結論は一定せず、他のドレッシング材と比較してハイドロジェルの有用性は特に高くはないとの報告もあるが²⁸²⁾、システマティックレビューによると、創傷治癒期間を短縮している。

・ポリウレタンフォームに関しては2編のランダム化比較試験があるが^{283, 284)}、有効性に関する結論は一定せず、他のドレッシング材と比較してポリウレタンフォームの有用性は高くはないとの報告もある²⁸⁵⁾。

・アルギン酸ドレッシングではシステマティックレビューが1編あり²⁸⁶⁾、フォームドレッシングや銀含有ドレッシングと比べると有効性に差がないと報告されている。

・銀含有ドレッシング材などが局所感染を伴う糖尿病性皮膚潰瘍にも使用可能であるが、ハイドロコロイドやハイドロジェル、フォームドレッシング、アルギン酸塩と治療効果が相異なく、明らかに有効性が高いとする報告はない²⁸⁶⁾。

文 献

- 278) 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.
- 279) Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K: Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers.

Cochrane Db Syst Rev, 2013; 8: CD009099.

- 280) 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*, 1998; 10: 69-75.
- 281) Zhang L, Yin H, Lei X, et al: A systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness and safety of hydrogel dressings in the management of skin wounds. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019; 7: 1-16.
- 282) Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K: Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Db Syst Rev*, 2013; 7: CD009101.
- 283) Foster AV, Greenhill MT, Edmonds ME: Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*, 1994; 3: 244-248.
- 284) Blackman JD, Senseng D, Quinn L, Mazzone T: Clinical evaluation of a semipermeable polymeric membrane dressing for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 1994; 17: 322-325.
- 285) Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K: Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Db Syst Rev*, 2013; 8: CD009111.
- 286) Zhang X, Sun D, Jiang GC: Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis. *J Diabetes*, 2019; 11: 418-426.

解説 11 局所治療 4：その他

免荷装具の使用は、糖尿病性皮膚潰瘍の治療に有用である。

高圧酸素療法 (hyperbaric oxygenotherapy) や LDL アフェレーシスを行う。

・Total contact cast (以下、TCC と略、取り外しができないのでいわゆる non removable cast といわれるものの1種) 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。non removable な免荷装具は、removable なものよりも足底潰瘍の治癒に有効であり²⁸⁷⁻²⁹⁰⁾、removable な免荷装具は non removable なものが装着できない場合の第二次選択として使用される²⁹⁰⁾。TCC の使用は虚血患者では禁忌だが、ABI が 0.55 以上であれば適応になる²⁹¹⁾。cast 以外の免荷装具では、足底への圧を減少させる rocker sole (rocker bottom ともいわれる湾曲した厚い靴底) を装着させた履き物が潰瘍の発生を減少させる²⁹²⁾が、静止バランスコントロールを減少させるため転倒のリスクがあることに注意を要する²⁹³⁾。

・2014 年以降の高圧酸素療法の糖尿病性皮膚潰瘍に関するシステマティックレビューは 10 編²⁹⁴⁻³⁰³⁾あり、その内訳では、治療開始 6 週後での治癒率は改善するが長期効果はない²⁹⁴⁾、大切断を減少させるが小切断の

回避には無効^{295, 296)}、治癒に至る期間を短縮させる²⁹⁷⁾、治癒率を上昇させる^{298~300)}など有効性が示されるものがあるが、これに反して治癒促進や切断回避には無効³⁰¹⁾、治療を正当化するエビデンスはない^{302, 303)}とするものもある。末梢動脈疾患の重症度、観察期間、高圧酸素療法の回数、治療エンドポイントなどを含めた患者選択が研究毎に不均一であることが結果の違いを生じたと考えられる。

・LDL アフェレーシスの糖尿病性皮膚潰瘍に関するシステマティックレビュー、メタアナリシス、ランダム化比較試験、国内の症例報告はなく、実際の臨床で行うことを推奨する根拠に乏しい。しかし、血行再建術不適応な閉塞性動脈硬化症 (Fontain 分類 IV) における潰瘍の改善に、LDL およびフィブリノーゲンを吸着し選択的に除去した後に血液を体内に戻して末梢血液循環の改善を導く吸着型血液浄化器 (レオカーナ[®]) が国内で2020年8月に製造販売承認されている。ただし、ブラッドアクセスの問題から、実際には血液透析患者以外で適用することはなかなか難しい。

文 献

- 287) De Oliveira ALM, Moore Z: Treatment of the diabetic foot by offloading: a systemic review. *J Wound Care*, 2015; 24: 560-570
- 288) Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, et al: Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systemic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016; 32 Suppl: 99-118
- 289) Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, et al: A systemic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*, 2016; 63 2 Suppl: 59S-68S. e1-2.
- 290) Lazzarini PA, Jarl G, Gooday C, et al: Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; 36 Suppl: e3275.
- 291) Tickner A, Klinghard C, Arnold JF, Marmolejo V. Total contact cast use in patients with peripheral arterial disease: a case series and systematic review. *Wounds*, 2018; 30: 49-56.
- 292) Ahmed S, Barwick A, Butterworth P, Nancarrow S: Footwear and insole design features that reduce neuropathic plantar forefoot ulcer risk in people with diabetes: a systematic literature review. *J Foot Ankle Res*, 2020; 13: 30.
- 293) Horstink KA, van der Woude LHV, Hijmans JM: Effects of offloading devices on static and dynamic balance in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021; 22: 325-335.
- 294) Kranke P, Bennett MH, Martyn-ST James M, et al: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Db Syst Rev*, 2015; CD004123. doi:10.1002/14651858. CD004123. pub4.
- 295) Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, et al: Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep*, 2021; 11: 2189. doi:10.1038/s41598-021-81886-1.
- 296) Brouwer RJ, Laliu RC, Hoencamp R, et al: A systemic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg*, 2020; 71: 682-692.e1.
- 297) Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D: Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer: An updated systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*, 2021; S1015-9584 (21) 00464-4. Doi:10.1016/j. asjsur. 2021. 07. 047.
- 298) Stoeckenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, et al: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014; 47: 647-655.
- 299) Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, et al: A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*, 2016; 63: 46S-58S. e1-2.
- 300) Golledge J, Singh TP: Systematic review and meta-analysis of clinical trials examining the effect of hyperbaric oxygen therapy in people with diabetes-related lower limb ulcers. *Diabet Med*, 2019; 36: 813-826.
- 301) Laliu RC, Brouwer RJ, Ubbink DT, et al: Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers; A systematic review. *Wound Repair Regen*, 2020; 28: 266-275.
- 302) Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al: Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016; 31 Suppl 1: 154-168.
- 303) Vas P, Rayman G, Dhatariya K, et al: Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; 36 Suppl 1: e3284.

解説 12 予防, 患者教育

糖尿病性皮膚潰瘍の発症や悪化を予防するため、足白癬や足趾爪白癬の治療を行う。

糖尿病患者において、胼胝、鶏眼の発症予防につとめ、切削などの適切な処置を行う。

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る。

・糖尿病患者群と背景を一致させたコントロール群との足白癬、足趾爪白癬の罹患率を検討した報告では、糖尿病患者において罹患率が有意に高い³⁰⁴⁾。足白癬の治療が糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の発症を予防するかに

ついでランダム化比較試験では、治療の有無による潰瘍発生率に有意差はみられていないが³⁰⁵⁾、HbA1cが高値の糖尿病コントロール不良例では感染頻度が高く³⁰⁶⁾、足白癬患者では蜂窩織炎を生じやすい³⁰⁷⁾。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、足趾爪白癬の他に、視力障害の合併、足潰瘍の既往、足切断の既往などが挙げられている³⁰⁸⁾。糖尿病性皮膚潰瘍の悪化要因の一つとして、細菌感染が挙げられていることを考慮すると、白癬の治療を早期に行うことは、潰瘍形成の予防に不可欠と考えられる。爪甲白癬においては、爪甲の肥厚を伴うことが多く、周囲の皮膚への傷害、負荷を高める原因ともなる。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、定期的に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。

・糖尿病性皮膚潰瘍の形成には、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。糖尿病患者では、38%に胼胝もしくは鶏眼の形成がみられる³⁰⁹⁾。また、潰瘍の既往や胼胝の存在が潰瘍形成の増悪因子となっている³¹⁰⁾。糖尿病患者での胼胝部は、糖尿病非合併例に比べ炎症症状が強くみられ、足潰瘍の発症因子となっている³¹¹⁾。胼胝の治療に関しては、糖尿病患者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。胼胝罹患群では有意差をもって足底圧の増加がみられ、除去することにより圧が低下するため、治療が推奨されているが³¹²⁾、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ムティックレビューもみられる³¹³⁾。しかし、一般的に推奨されるフットケアを糖尿病性足病変の予防プログラムに基づき継続して行った場合、胼胝から生じる潰瘍を予防できたという報告はみられる³¹⁴⁾。糖尿病性皮膚潰瘍の既往歴のある患者に対して、インソール導入の効果について前向きに検討したランダム化比較試験では、インソール導入群では対照群と比較して潰瘍発生率が減少した³¹⁵⁾。また潰瘍を再発した患者のほうが、再発のない患者に比べて胼胝の重症度が高かった。糖尿病患者において、胼胝、鶏眼の発症予防につとめ、切削などの適切な処置を行うことが必要である。しかし、鶏眼の治療後に重篤な足潰瘍と敗血症を続発し、安易な処置は慎むべきとの報告があり³¹⁴⁾、胼胝や鶏眼に対する切削などの処置は、皮膚科医の指導のもとに注意深く行われるべきである。

・PADを合併している糖尿病患者において、跛行の有無に応じてシロスタゾールを投与し前向きに検討したランダム化比較試験では、糖尿病性皮膚潰瘍に対する一次予防効果が示唆されている³¹⁶⁾。

・糖尿病教室などの患者教育（自己学習）は糖尿病性皮膚潰瘍患者の潰瘍形成を抑制するとの報告は多く^{317～322)}、下肢切断に関しても、そのリスクを低下させるとの報告がある³²³⁾。一方で、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³²⁴⁾もあり、潰瘍発生や下肢切断頻度が有意に低下すると結論づけるにはエビデンスとして不十分であるとの見解もある^{325, 326)}。糖尿病患者自身へのフットケア教育介入が自己効力感や、セルフケアに関する影響、生活の質の改善や潰瘍発症率や下肢切断率の低下について、検討したシステムティックレビューでは、エビデンスが不十分であった³²⁷⁾。このように糖尿病性皮膚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いない。患者の家族教育について、糖尿病性皮膚潰瘍を有する患者を含めて、患者家族に実施する支援プログラムの効果をみたランダム化比較試験では、3カ月のプログラムの実施の後に、自己管理や家族の支援が改善し、臨床的にHbA1cおよび潰瘍の大きさが有意に改善したという報告がある³²⁸⁾。

・本邦においては、糖尿病患者の疾患理解の為に学習の場が多数確保されており、一定の成果を上げている。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。日常生活における食事内容の指導や適切な運動に関する、患者教育の重要性についての報告がある³²⁵⁾。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³²⁹⁾。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³³⁰⁾。

文 献

- 304) Papini M, Cicoletti M, Fabrizi V, et al: Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol*, 2013; 148: 603-608.
- 305) 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.
- 306) 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.
- 307) Bristow IR, Spruce MC: Fungal foot infection, cellulitis

- and diabetes: a review. *Diabet Med*, 2009; 25: 548–551.
- 308) Boyko 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.
- 309) Formosa C, Gatt A, Chockalingam N: The importance of clinical biochemical assessment of foot deformity and joint mobility in people living with type-2 diabetes within a primary care setting. *Prim Care Diabetes*, 2013; 7: 45–50.
- 310) 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.
- 311) 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.
- 312) 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.
- 313) Fujiwara Y, Kishida K, Terao M, et al: Beneficial effects of foot core nursing for people with diabetes mellitus: an uncontrolled before and after intervention study. *J Adv Nurs*, 2011; 67: 1952–1962.
- 314) 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.
- 315) Abbott CA, Chatwin KE, Foden P, et al: Innovative intelligent insole system reduces diabetic foot ulcer recurrence at plantar sites: a prospective, randomised, proof-of-concept study. *Lancet Digit Health*, 2019; 1: e308–e318.
- 316) de Francis S, Gallelli L, Battaglia L, et al: Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Int Wound J*, 2015; 12: 250–253.
- 317) Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ: Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2008; 51: 1954–1961.
- 318) 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.
- 319) 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.
- 320) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 2005; 293: 217–228.
- 321) 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.
- 322) 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.
- 323) 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: 272–280.
- 324) Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD: Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Db Syst Rev*, 2014; 12: CD001488.
- 325) Mash RJ, Rhode H, Zwarenstein M, et al: Effectiveness of a group diabetes education programme in underserved communities in South Africa: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Diabet Med*, 2014; 31: 987–993.
- 326) Alahakoon C, Fernando M, Galappaththy C, et al: Meta-analyses of randomized controlled trials reporting the effect of home foot temperature monitoring, patient education or offloading footwear on the incidence of diabetes-related foot ulcers. *Diabet Med*, 2020; 37: 1266–1279.
- 327) Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, et al: A systematic review of the impact of foot care education on self efficacy and self care in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020; 60: 282–292.
- 328) Subrata SA, Phuphaibul R, Grey M, et al: Improving clinical outcomes of diabetic foot ulcers by the 3-month self- and family management support programs in Indonesia: A randomized controlled trial study. *Diabetes Metab Syndr*, 2020; 14: 857–863.
- 329) 新城孝道: 糖尿病と足病変, 日本医会誌, 2003; 130: S278–S281.
- 330) 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, 西日皮膚, 2008; 70: 67–70.

解説 13 血液透析

糖尿病による慢性腎不全で血液透析を行うことは、糖尿病性皮膚潰瘍の発生および治癒遷延因子になり得る。

・糖尿病患者の最大 40% が慢性腎臓病を発症すると考えられ、糖尿病患者の多くが生命維持のために血液透析を行うことは必須である。そのうち 20% 前後が糖尿病性皮膚潰瘍を発生するとされている³³¹⁾。血液透析を行うことが血管の石灰化を進行させることはよく知られている。すなわち、透析という行為が間接的に動脈硬化を進展させることで糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に影響を及ぼすことが考えられる。また、透析を行っている糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した場合、糖尿病患者では透析前後で足の皮膚微小循環が減少しているとの報告もある³³²⁾。重症虚血肢において切断・死亡に至る危険因子は透析であるという報告³³³⁾、透析患者

のうち大切断に至った患者の危険因子は透析であるとした報告³³⁴⁾、糖尿病性皮膚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³³⁵⁾、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する報告³³⁶⁾、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という報告³³⁷⁾、各々の報告は解析を行っている角度は異なるが、糖尿病患者が透析を受けることで、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽の発症や悪化の可能性があることを示唆している。

文 献

- 331) Armstorong DG, Boulton AJM, Bus SA, et al: Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*, 2017; 376: 2367-2375.
- 332) Beckert S, Sundermann K, Wolf S, Konigsrainer A, Coerper S, et al: Haemodialysis is associated with changes in cutaneous microcirculation in diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2009; 26: 89-92.
- 333) Volaco A, Chantelau E, Richter B, Lurthier B: Outcome of critical foot ischaemia in longstanding diabetic patients: a retrospective cohort study in a specialised tertiary care centre. *Vasa*, 2004; 33: 36-41.
- 334) 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.
- 335) 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.
- 336) 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.
- 337) 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.

第6章 各CQ システマティックレビューの詳細

CQ1. 糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の画像検査にどのようなものが有用か？

	推奨度	推奨文
MRI	弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の診断において、以下の画像評価の施行を提案する。
骨シンチグラフィ	弱い推奨	
単純X線	弱い推奨	
PET	弱い推奨	
PET/CT	弱い推奨	
標識白血球シンチグラフィ	弱い推奨	

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した（検索式、検索結果は Supplement Materials 参照）。

使用したデータベース：PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

検索期間：1980年1月から2020年12月まで

結果：PubMed：798件、Cochrane Library：17件、医学中央雑誌：45件がヒットした。

英語以外の言語の論文がPubMedで65件、Cochrane Libraryでは0件、データベースに重複している論文が4件あり、それらを除外した791件に対して、一次スクリーニングを行った。

アウトカム システマティックレビューチームで検討の結果、各画像検査における骨髄炎の診断（アウトカムの重要性5）をアウトカムとして採用した。アウトカムの重要性はガイドライン作成委員全員の合議により決定した（いずれも一致率100%）。

文献スクリーニング 文献検索でヒットした791編の論文について一次スクリーニングを行い、case report または review, abstract が手に入らないもの、研究論文に該当しないもの、動物研究を除外し、220編を選出した。次にabstractからCQに適切な77編の論文に絞り込み、二次スクリーニングとして各画像検査において感度、特異度が算出できない論文を除外し、29編に絞られた。29編の論文を画像検査ごとに分類し、MRI 10編、骨シンチグラフィ 17編、単純X線 8編、PET 5編、PET/CT 2編、標識白血球シンチグラフィ 18編について定性的システマティックレビューを行った。文献検索フローチャートを示す（図3）。

個々の文献に対する評価

二次スクリーニングで選出された29編のコホート研究に対し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3に基づいて選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスの評価を行った。全例RCTではなかったため、選択バイアスありと判断した。骨髄炎の確定診断にゴールドスタンダードである骨培養や病理学的診断を行っていない研究については検出バイアスありと判断した（図4～図9、表6）。

アウトカムの評価 骨髄炎の診断について、各報告で画像検査ごとに報告された True positive (TP), False positive (FP), False negative (FN), True negative (TN) の結果から感度、特異度を算出した。

結果

MRI 感度 86.2%, 特異度 80.6%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

骨シンチグラフィ 感度 93.6%, 特異度 32.7%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

単純X線 感度 51.7%, 特異度 81.1%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

PET 感度 75.4%, 特異度 88.6%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

PET/CT 感度 88.9%, 特異度 91.2%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

標識白血球シンチグラフィ 感度 87.6%, 特異度 73.6%, エビデンス総体の強さ 非常に弱い (D)

これらの結果を基に、結果のまとめを作成し、パネル会議に提示した。

図 3 CQ1 文献検索フローチャート

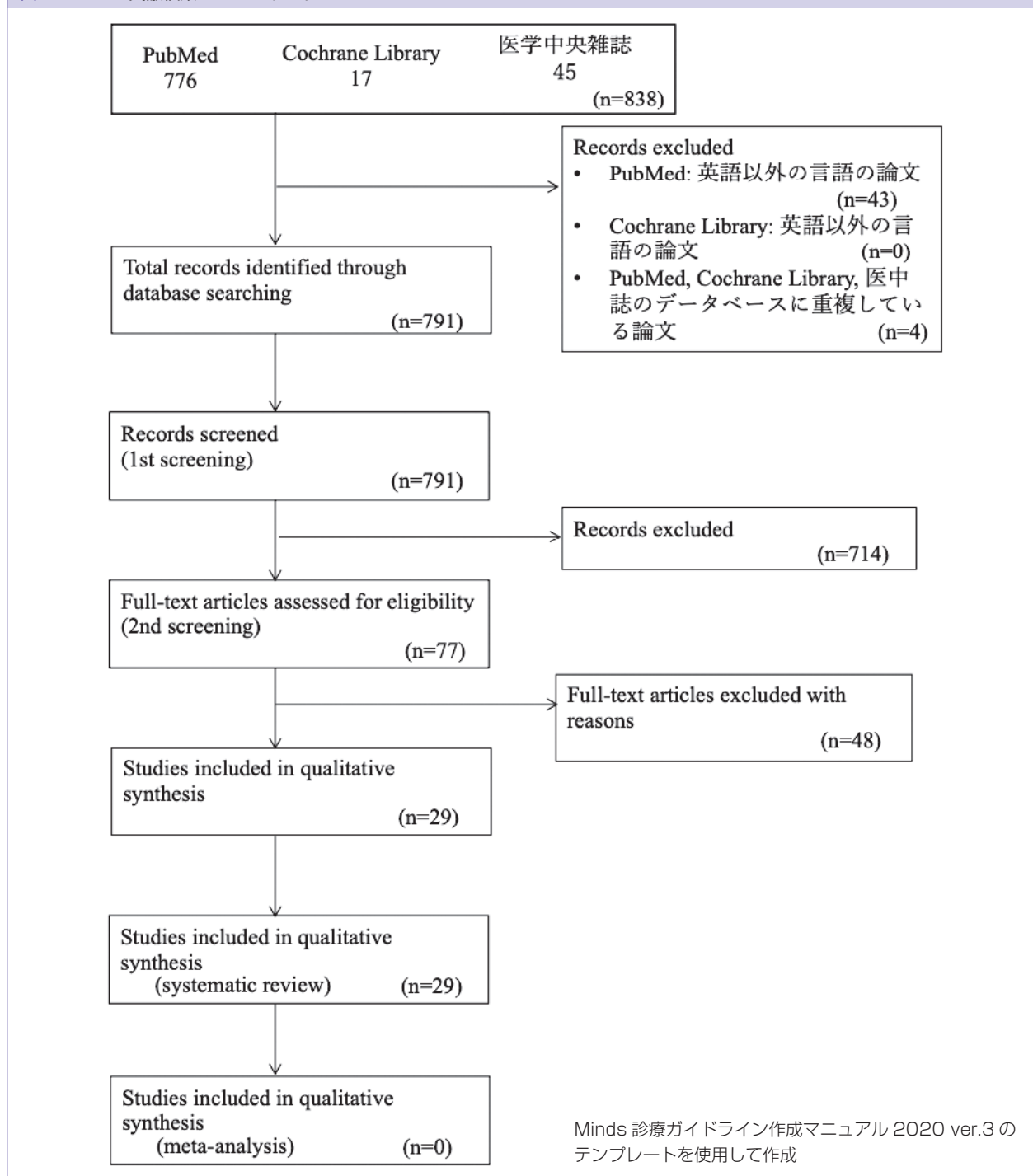


図 6 CQ1 骨シンチグラフィ エビデンス総体

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	創傷・熱傷・外傷ガイドライン（糖尿病性皮膚潰瘍）
対象	骨髄炎が疑われる糖尿病性皮膚潰瘍患者
介入	単純X線
対照	

エビデンスの強さはRCTは「強（A）」からスタート、観察研究は「弱（C）」からスタート
*各ドメインは「高（+2）」、「中/疑い（+1）」、「低（0）」の3段階
**上昇要因は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
***エビデンスの強さは「強（A）」、「中（B）」、「弱（C）」、「非常に弱（D）」の4段階
****重要性はアウトカムの重要性（1～9）

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）			
対照群	平均値	標準偏差	介入群
	平均値	標準偏差	

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン	バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他の（出版バイアスなど）	*（観察研究）（観察研究）	リスク人数				有病率	信頼区間	感度	信頼区間	特異度	信頼区間	正誤率	信頼区間	ROC AUC	信頼区間	P値	の強さ	***エビデンス	****重要性	コメント
								T	P	F	N	T														
骨髄炎の診断	コホート研究/8	-1	-1	0	0	0	0	91	35	85	150	-0.49		0.517		0.811		0.658					非常に弱(D)	5		

コメント（該当するセルに記入）

																					</					

図8 PET エビデンス総体

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	創傷・熱傷・外傷ガイドライン（糖尿病性皮膚潰瘍）
対象	骨髄炎が疑われる糖尿病性皮膚潰瘍患者
介入	PET/CT
対照	

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値標準偏差	標準偏差	介入群	平均値標準偏差	標準偏差		

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	アスなど（出版バイアスなど）	（観察研究）	（観察研究）	リスク人数				有病率	信頼区間	感度	信頼区間	特異度	信頼区間	正誤率	信頼区間	ROC AUC	信頼区間	P値	の強さ	***エビデンス	****重要性	コメント
									T	F	F	T															
									P	P	N	N															
骨髄炎の診断	非RCT/2	-1	-1	-2	0	0	0	0	24	3	3	31	0.443		0.889		0.912		0.902					非常に弱(D)	5		

コメント（該当するセルに記入）

				感度のばらつきが大きい。	サンプルサイズが小さい																			観察研究のため	日本では保険適用でない。
--	--	--	--	--------------	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------	--------------

図9 CQ1 PET/CT エビデンス総体

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン

対象

介入

対照

創傷・熱傷・外傷ガイドライン（糖尿病性皮膚潰瘍）

骨髄炎が疑われる糖尿病性皮膚潰瘍患者

標準白血球シンチグラフィ

エビデンスの強さはRCTは「強」(A)「からスタート」、観察研究は「弱」(C)「からスタート」
*各ドメインは「高」(+2)、「中/疑い」(+1)、「低」(0)「の3段階」
**上昇要因は「高」(+2)、「中」(+1)、「低」(0)「の3段階」
***エビデンスの強さは「強」(A)、「中」(B)、「弱」(C)、「非常に弱」(D)「の4段階」
****重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）

対照群

平均値

標準偏差

介入群

平均値

標準偏差

平均値

標準偏差

平均値

標準偏差

エビデンス総体

アウトカム

研究デザイン

バイアスリスク

非一貫性

不精確性

非直接性

アスなど（出版バイアスなど）

（観察研究）

（*）上昇要因

T P

F P

F N

T N

有病率

信頼区間

感度

信頼区間

特異度

信頼区間

正誤率

信頼区間

R O C A U C

信頼区間

P 値

の強さ

***エビデンス

****重要性

コメント

骨髄炎の診断

コホート研究/18

-1

0

0

0

0

0

0

382

82

54

220

0.584

0.875

0.736

0.818

非常に弱(D)

5

コメント（該当するセルに記入）

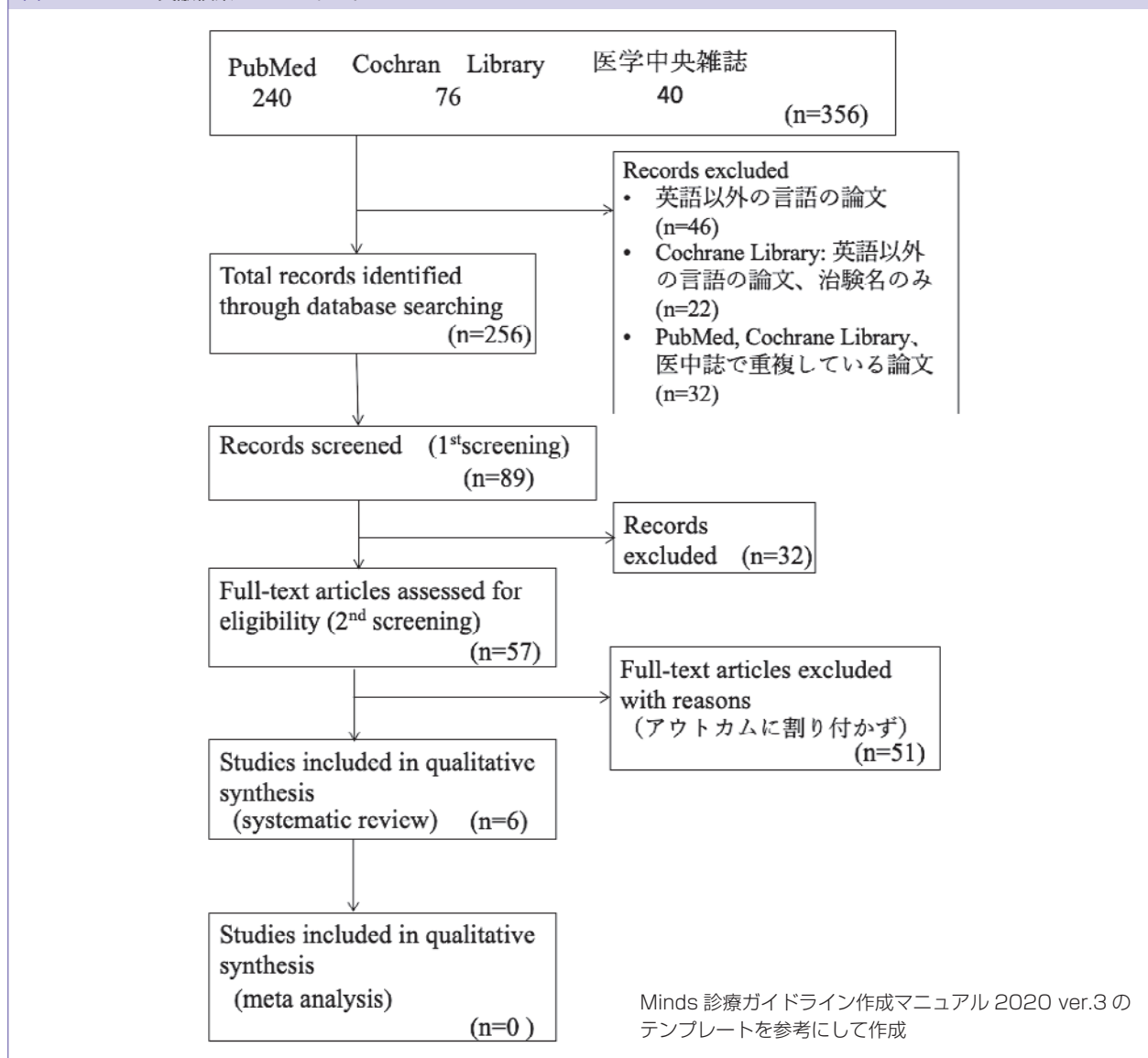
感度はばらつきが少ない。特異度は少しばらつく。

サンプルサイズは比較的大きい。

表 6 CQ1 標識白血球シンチグラフィ エビデンス総体

【定性的システマティックレビュー】	
CQ	1 糖尿病性皮膚潰瘍に伴う骨髄炎の画像検査にどのようなものを推奨するか？
P	骨髄炎が疑われる糖尿病性皮膚潰瘍患者
I	MRI, 骨シンチグラフィ, 標識白血球シンチグラフィ, 単純 X 線, PET, PET/CT
C	なし
臨床的文脈	診断
O1	MRI による骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 10 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	感度・特異度とも結果のばらつきは大きくない。
コメント	感度 86.2%, 特異度 80.6% であり骨髄炎の診断において有用な検査といえる。
O2	骨シンチグラフィによる骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 17 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	特異度のばらつきが大きい。
コメント	感度 93.6%, 特異度 32.7% であり骨髄炎の診断において有用な検査といえる（ただし特異度は高くない）。
O3	単純 X 線による骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 8 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	感度のばらつきが大きい。
コメント	感度 51.7%, 特異度 81.1% であり骨髄炎の診断において有用な検査といえる（ただし感度は高くない）。
O4	PET による骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 5 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	感度のばらつきが大きい。
コメント	感度 75.4%, 特異度 88.6% であり骨髄炎において有用な検査であるが、本邦では保険適用外の検査である。
O5	PET/CT による骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 2 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	感度のばらつきが大きい。
コメント	感度 88.9%, 特異度 91.2% と高いが、対象となった文献はコホート研究 2 編のみでサンプルサイズも小さい。加えて、本邦では保険適用外の検査である。
O6	標識白血球シンチグラフィによる骨髄炎の診断精度
非直接性のまとめ	コホート研究 17 編を採用したが、いずれも非日本人を対象とした研究。
バイアスリスクのまとめ	RCTはなく、骨髄炎の確定診断のゴールドスタンダードである骨培養や病理組織学的評価で不十分な研究が含まれる。
非一貫性その他のまとめ	特異度のばらつきが大きい。
コメント	感度 93.6%, 特異度 32.7% であり骨髄炎の診断において有用な検査といえる（ただし特異度は高くない）。

図 10 CQ2 文献検索フローチャート



CQ2. 糖尿病性皮膚潰瘍の治療に局所陰圧閉鎖療法は有用か？

推奨度	推奨文
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍の治療に局所陰圧閉鎖療法の施行を提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。（検索式、検索結果は Supplement Materials 参照）

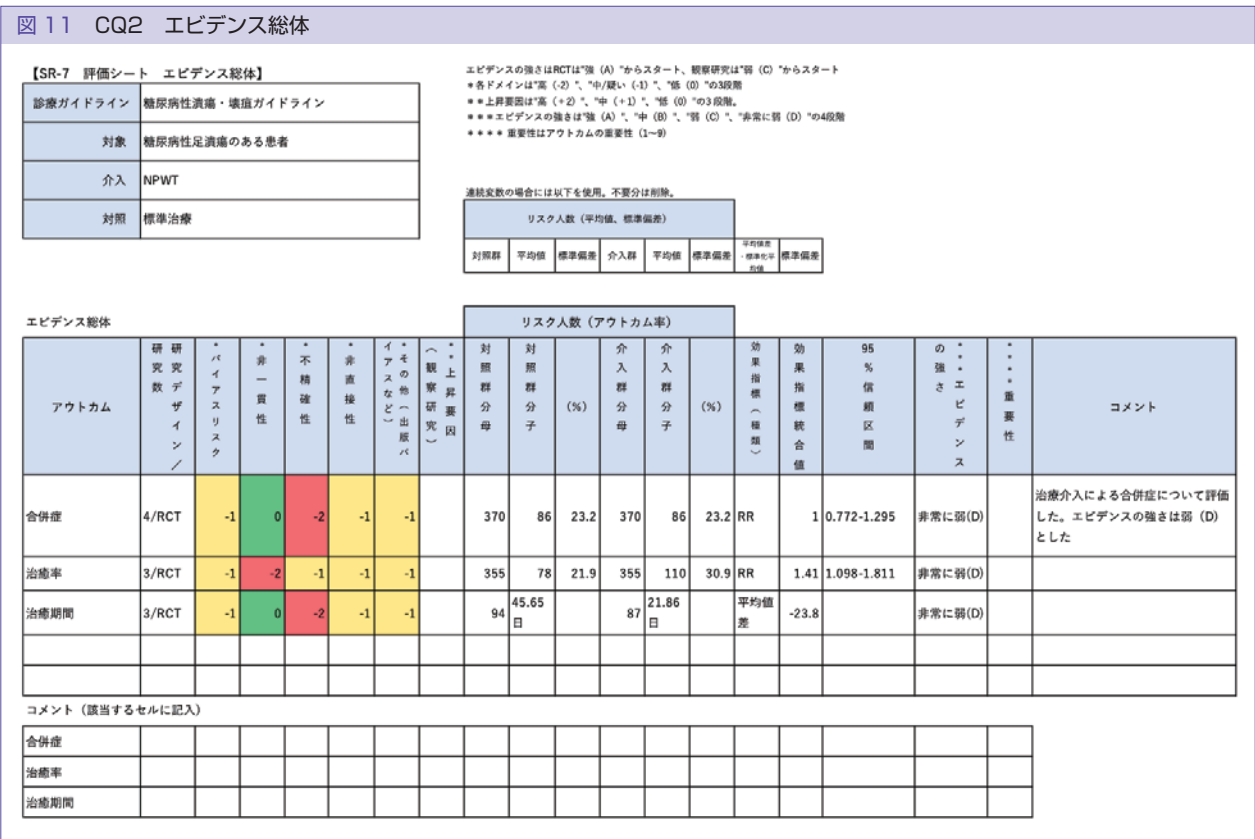
使用したデータベース：PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌

検索期間：1980 年 1 月から 2020 年 12 月まで

結果：PubMed：254 件，Cochrane Library：82 件，医学中央雑誌：0 件がヒットした。

アウトカム システマティックレビューチームで検討の結果，（1）一定期間内の治癒率（アウトカムの重要性 5）と（2）治癒までの期間（アウトカムの重要性 6），（3）有害事象（アウトカムの重要性 4）をアウトカムに採用した。アウトカムの重要性は，ガイドライン作成委員全員の合議により決定した（一致率は（1）92.3%，（2）100%，（3）100%）。

文献スクリーニング 一次スクリーニングでは，



abstract から、case report, review, 動物実験, 細胞実験, 糖尿病性皮膚潰瘍と関係がない論文をスクリーニングにより除外した結果, 89 件が抽出され, これらに対して二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングでは, 全ての論文を取り寄せて局所陰圧閉鎖療法の糖尿病性皮膚潰瘍に対する臨床研究 (システマティックレビュー論文を含む) を抽出した結果, 57 件の論文が抽出された。文献検索フローチャートを示す (図 10)。

個々の文献に対する評価 二次スクリーニングで選出された 6 件のランダム化比較試験に対し, Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3 に基づいて選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアスの評価を行った。陰圧閉鎖療法の手技上, 実行, 検出の盲検化は不可能なのでバイアスありと判断した。

アウトカムの評価 定性的なシステマティックレビューでメタアナリシスは行っていない。

結果

合併症, 治癒率, 治癒期間 エビデンス総体の強さすべて弱 (C)

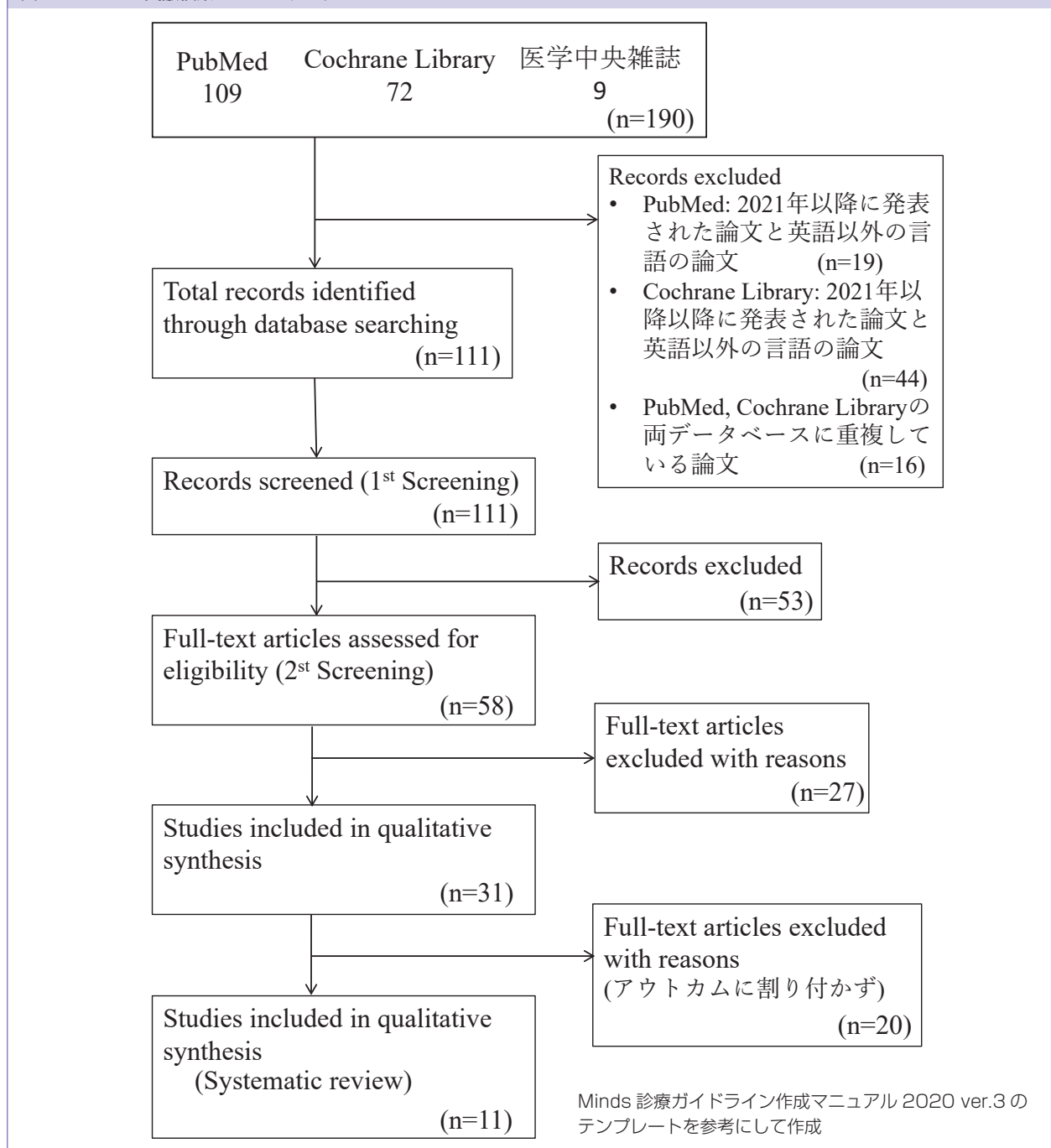
今回のスクリーニングにて抽出した文献では, メタアナリシスを行うことが困難であった。CQ2 の解説文の作成に当たって, 陰圧閉鎖療法の糖尿病性皮膚潰瘍に対する, 定性的な評価に加え, 陰圧閉鎖療法の一般的な原理と, 使用にあたる注意点について記載することになった。

これらの結果を基に, 結果のまとめを作成し, パネル会議に提示した (図 11, 表 7)。

表 7 定性的システマティックレビュー

CQ	2 糖尿病に伴う皮膚潰瘍に対して局所陰圧閉鎖療法は有効か？
P	糖尿病に伴う皮膚潰瘍
I	局所陰圧閉鎖療法
C	標準治療
臨床的文脈	糖尿病に伴う皮膚潰瘍の治療に位置づけられる。
O1	治癒率
非直接性のまとめ	陰圧閉鎖療法の使用方法が論文ごとに違いがある。また、それぞれの国で標準治療が本邦とは異なるため、介入方法が異なる可能性がある。
バイアスリスクのまとめ	盲検化が不可能な試験であるため、医療提供者からのケアに差が生じた可能性を否定できない。
非一貫性その他のまとめ	治癒率について 3 つの論文で有意差の有無が異なる結果となっており、非一貫性がみられた。
コメント	3 つの試験で異なる結果となっており、盲検化が難しいデザインであるが、1 つの試験で有意な治癒率の向上が報告されており、有効な可能性が考えられる。
CQ	2 糖尿病に伴う皮膚潰瘍に対して局所陰圧閉鎖療法は有効か？
P	糖尿病に伴う皮膚潰瘍
I	局所陰圧閉鎖療法
C	標準治療
臨床的文脈	糖尿病に伴う皮膚潰瘍の治療に位置づけられる。
O2	治癒までの期間
非直接性のまとめ	陰圧閉鎖療法の使用方法が論文ごとに違いがある。また、それぞれの国で標準治療が本邦とは異なるため、介入方法が異なる可能性がある。
バイアスリスクのまとめ	盲検化が不可能な試験であるため、医療提供者からのケアに差が生じた可能性を否定できない。
非一貫性その他のまとめ	治癒までの期間は 3 つの論文いずれも同様の結果であり、一貫していた。
コメント	3 つの論文があり、いずれの論文でも陰圧閉鎖療法群で期間の短縮がみられた。盲検化が難しく、非直接性はあるが、有効であると考えられた。
CQ	2 糖尿病に伴う皮膚潰瘍に対して局所陰圧閉鎖療法は有効か？
P	糖尿病に伴う皮膚潰瘍
I	局所陰圧閉鎖療法
C	標準治療
臨床的文脈	糖尿病に伴う皮膚潰瘍の治療に位置づけられる。
O3	有害事象
非直接性のまとめ	合併症の種類など報告されている文献ごとに記載がことなっており、非直接性がみられた。
バイアスリスクのまとめ	盲検化が不可能な試験であるため、医療提供者からのケアに差が生じた可能性を否定できない。
非一貫性その他のまとめ	いずれの文献においても介入群と対照群で有害事象に差は見られなかった。
コメント	標準治療と比較して有害事象に差は見られていない。しかし、それぞれの試験毎に有害事象として報告されている項目が異なることや内容について記載されていない論文もあるため、エビデンスレベルは非常に低い。

図 12 CQ3 文献検索フローチャート



CQ3. 糖尿病性皮膚潰瘍に対して多血小板血漿 (platelet rich plasma : PRP) 療法は有用か？

推奨度	推奨文
弱い推奨	糖尿病性皮膚潰瘍に対して、病変の縮小期間を短縮する効果が期待できるため、PRP 療法を行うことを提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。(検索式, 検索結果は

Supplement Materials 参照)

使用したデータベース: PubMed, Cochrane

表 8 定性的システマティックレビュー

CQ	1 糖尿病性皮膚潰瘍に対して多血小板血漿（PRP：Platelet-Rich Plasma）療法は有用か？
P	糖尿病性皮膚潰瘍の患者
I	PRP
C	その他の標準治療、生理食塩水
臨床的文脈	糖尿病性皮膚潰瘍は難治であり、PRP 療法を治療に用いることの有用性を定性的にシステマティックレビューする。
O1	研究期間内の創部の治癒率
非直接性のまとめ	RCT は 8 個採用したが、対照が標準治療の論文と、生理食塩水を用いている論文がある。また、PRP を行う過程においても、消毒処置や洗浄処置が加わっているため、これらの影響は排除できない。そのため非直接性は「中（－1）」とした。
バイアスリスクのまとめ	治療法によっては盲検化が不可能である。標準治療においては、創部の状態によって、処置内容の多様性がある。そのためバイアスリスクは「中（－1）」とした。
非一貫性その他のまとめ	いずれの論文でも PRP を行った群では一貫して対照よりも治癒率が高いが、エンドポイント、治療評価の期間に差がある。研究開始から対照と介入群で、どの時期に治療効果を判断したかばらつきがあるため、非一貫性は「中（－1）」とした。
コメント	皮膚潰瘍に対して標準治療を行うことがスタンダードであると、考えれば、PRP は標準治療よりも治療のスピードを高める可能性はあると評価できる印象であった。しかしながら、盲検化が困難、評価のエンドポイント時の治癒率だが、論文毎にエンドポイントに差がある。エンドポイントが短い論文では、創部は縮小しても残存している。また、論文毎に対照が異なっている（生理食塩水、標準治療（定義不明））。さらに使用デバイスも異なっている。治癒の定義が定まっていない。そのため、統合化しても定量化した解析は適さなかった。
O2	研究期間内の有害事象発生率
非直接性のまとめ	RCT は 5 個採用したが、患者背景は様々であった。また、副作用の分類が論文によって異なる。多くの RCT では、対照に標準治療を行っているため、PRP との非直接性は低く「高（－2）」とした。
バイアスリスクのまとめ	盲検化が不可能な試験デザインである。全ての症例で糖尿病治療を行っていると思われる。対照も標準治療を行っている。そのため、出現した有害事象が PRP の副作用か不明であった。そのためバイアスリスクは「高（－2）」とした。
非一貫性その他のまとめ	いずれの RCT においても、一貫して介入群が対照群よりも有害事象が多いことはなかった。全体的には、介入群では副作用が少ない印象であった。しかし、有害事象の記載方法、分類方法に論文によって異なるため、非一貫性は「中（－1）」とした。
コメント	盲検化が困難、評価のエンドポイント時の治癒率だが、エンドポイントに差がある。対照が異なっている（生理食塩水、標準治療（定義不明））。使用デバイスが異なっている。全ての有害事象を抽出はしていない。例えば感染症の有無のみなど。軽微な有害事象は抽出されていない。原疾患による合併症か判断できない。総合的に考えて、統合化しても定量化した解析は適さなかった。
O3	手術などの他の治療との併用による研究期間内の創部の治癒率
非直接性のまとめ	RCT は 2 論文、レトロスペクティブコホート論文 1 つを採用。手技、手術が全てとなるので比較は困難。対照に標準治療をしている研究が多く、そのため PRP との非直接性は低く、「高（－2）」とした。
バイアスリスクのまとめ	盲検化が不可能な試験デザインである。全ての症例で糖尿病治療を行っていると思われる。対照も標準治療をおよび追加手技を行っている。そのためバイアスリスクは「高（－2）」とした。
非一貫性その他のまとめ	いずれの論文でも PRP を行った群では一貫して対照よりも治癒率が高いが有意差はついていなかった。手技内容が異なるため、エンドポイントも手技によって異なり、比較が困難であった。非一貫性は「高（－2）」とした。
コメント	論文が少なく、研究規模も異なる。手術、手技の内容、術者の技能など比較が困難な研究デザイン。統合した評価が困難である。加えて、盲検化が困難、評価のエンドポイント時の治癒率だが、論文毎にエンドポイントに差がある。使用デバイスも異なっている。治癒の定義が定まっていない。そのため、統合化しても定量化した解析は適さなかった。

システマティックレビュー論文は採用としなかった。PRP 療法と他の治療と併用による治癒率についてのランダム化比較試験が 2 件、コホート研究が 1 件あり、それらの論文に対してシステマティックレビューを行った。

個々の文献に対する評価 二次スクリーニングで選出された 10 件のランダム化比較試験と、1 件のコホート研究に対し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3 に基づいて選択バイアス、実行バ

ياس, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアスの評価を行った。PRP 療法の手技上、実行、検出の盲検化は不可能なのでバイアスありと判断した。また、対照に標準治療が行われている場合は、直接性が低いと判断した。

アウトカムの評価 今回抽出したランダム化比較試験は、糖尿病性皮膚潰瘍に対する PRP 療法の効果について検討した計 10 編である。これらの研究は、対照が標準治療もしくは生理食塩水と一定しておらず、標準治

療の定義はされていない。エンドポイントも各研究で異なっており、評価の時期が統一されていない。使用されている PRP の手技（プロトコール）やデバイスも各研究で異なっている。治癒の定義も統一されていない。各研究を統合化しても、メタアナリシスなどの定量的解析に適さないと考えられ、定性的なシステマティックレビューを行った。

結果 治癒率 エビデンス総体 中 (B)
有害事象 エビデンス総体 弱 (C)
他の治療との併用による治癒率 非常に弱い(D)

今回のスクリーニングにて抽出した文献では、メタアナリシスを行うことが困難であった。CQ3 の解説文の作成に当たって、PRP 療法の糖尿病性皮膚潰瘍に対する、定性的な評価に加え、PRP 療法の一般的な原理と、使用にあたる注意点について記載することになった（図 13, 表 8）。

これらの結果を基に、結果のまとめ（SoF）を作成し、パネル会議に提示した。

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会名簿

統括委員会

委員長：立花隆夫（星ヶ丘医療センター）

副委員長：長谷川稔（福井大学）、藤本 学（大阪大学）

委員：浅野善英（東北大学）、中西健史（明治国際医療大学）、藤原 浩（新潟大学）、前川武雄（自治医科大学附属さいたま医療センター）、茂木精一郎（群馬大学）、吉野雄一郎（熊本赤十字病院）

策定委員会

創傷一般

茂木精一郎（群馬大学）、有馬 豪（藤田医科大学）、一木稔生（九州大学）、植田郁子（大阪大学）、岡田克之（桐生厚生総合病院）、金子 栄（益田赤十字病院）、加納宏行（岐阜市民病院）、倉繁祐太（倉繁皮膚科医院）、清水 晶（金沢医科大学）、澄川靖之（北燈会すみかわ皮膚科アレルギークリニック）、高橋秀典（JCHO 福井勝山総合病院）、玉城善史郎（埼玉県立小児医療センター）、徳山道生（東海大学）、波部幸司（三重大学）、藤田英樹（日本大学）

褥瘡

藤原 浩（新潟大学）、入澤亮吉（東京医科大学）、大塚正樹（中東遠総合医療センター）、加古智子（三重県立総合医療センター）、加持達弥（広島市立広島市民病院）、門野岳史（聖マリアンナ医科大学）、古賀文二（福岡大学）、廣崎邦紀（北海道医療センター）

糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽

中西健史（明治国際医療大学）、池上隆太（池上皮膚科）、大森 俊（小倉第一病院）、加藤裕史（名古屋市立大学）、小森敏史（京都府立医科大学）、清水知道（東海大学）、杉田和成（佐賀大学）、谷崎英昭（関西医科大学）、中島英貴（高知大学）、林周次郎（獨協医科大学）、松尾梨沙（旭川医科大学）、三井 広（山梨大学）、柳澤宏人（埼玉医科大学）、山口道也（山口大学）、山崎 修（島根大学）

膠原病・血管炎

浅野善英（東北大学）、浅井 純（京都府立医科大学）、石井貴之（富山県立中央病院）、岩田洋平（藤田医科大学）、内山明彦（群馬大学）、岡村 賢（山形大学）、小

川陽一（山梨大学）、岸部麻里（旭川医科大学）、小池雄太（長崎大学）、小寺雅也（中京病院）、壽 順久（ことぶき皮膚科クリニック）、藤本徳毅（滋賀医科大学）、宮城拓也（琉球大学）、宮部千恵（東京女子医科大学）、山口由衣（横浜市立大学）、吉崎 歩（東京大学）

下腿潰瘍・下肢静脈瘤

前川武雄（自治医科大学附属さいたま医療センター）、出月健夫（NTT 東日本関東病院）、伊藤孝明（兵庫医科大学）、太田真由美（慈恵会医科大学）、坂井浩志（大阪大学）、皿山泰子（神戸労災病院）、田中隆光（帝京大学）、新原寛之（島根大学）、伏間江貴之（東京医療センター）、牧野公治（熊本医療センター）、八代 浩（福井県済生会病院）

熱傷

吉野雄一郎（熊本赤十字病院）、天野正宏（宮崎大学）、飯野志郎（福井大学）、尾本陽一（おもと皮膚科）、欠田成人（済生会松阪総合病院）、鹿児島 浩（富山大学）、齋藤 亨（山形大学）、境 恵祐（国立療養所菊池恵楓園）、土井直孝（土井皮膚科）、橋本 彰（東北大学）、林 昌浩（新中道皮膚科クリニック）、牧野雄成（熊本大学）、間所直樹（東広島医療センター）、三木田直哉（みきた皮膚科）、安田正人（群馬大学）、山田勝裕（秋田大学）

ガイドライン統括委員会、ガイドライン策定委員会に参加する者の COI 申告基準、参加/不参加基準と開示された COI 一覧（診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（2017 年 3 月、日本医学会、<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>）を元に作成）

COI 申告基準

参加者本人

1、企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

2、株の保有と、その株式から得られる利益（最近 1 年間の本様式による利益）

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

3、企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤
② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

4, 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬

基準額 50 万円/企業/年 金額区分：① 50 万円 ≤ ② 100 万円 ≤ ③ 200 万円 ≤

5, 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料

基準額 50 万円/企業/年 金額区分：① 50 万円 ≤ ② 100 万円 ≤ ③ 200 万円 ≤

6, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究、受託研究、治験など）

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 1,000 万円 ≤ ③ 2,000 万円 ≤

7, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

8, 企業などが提供する寄付講座 企業などからの寄付講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた 100 万円以上のもの

9, その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行、贈答品など）

基準額 5 万円/企業/年 金額区分：① 5 万円 ≤ ② 20 万円 ≤ ③ 50 万円 ≤

参加者の配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者

1, 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

2, 株の保有と、その株式から得られる利益（最近 1 年間の本様式による利益）

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

3, 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

参加者が所属する組織・部門にかかる組織

1, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究

費（産学協同研究、受託研究、治験など）

基準額 1,000 万円/企業/年 金額区分：① 1,000 万円 ≤ ② 2,000 万円 ≤ ③ 4,000 万円 ≤

2, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金

基準額 200 万円/企業/年 金額区分：① 200 万円 ≤ ② 1,000 万円 ≤ ③ 2,000 万円 ≤

参加不可基準：ガイドライン策定委員あるいはその配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者が下記のいずれかに該当するとき。

1, 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職としての収入（100 万円以上/企業/年）

2, 株の保有と、その株式からの利益収入（全株式の 5% 以上/企業あるいは 100 万円以上/企業/年）

3, 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料受領（100 万円以上/企業/年）

4, 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附講座への所属

ガイドライン策定委員会委員長が満たす必要のある基準

個人および組織 COI のいずれも、金額区分①以下である。

ガイドライン統括委員、策定委員が満たす必要のある基準

個人および組織 COI のいずれも、金額区分②以下である。ただし金額区分②を有する者が、ガイドライン策定委員の半数を超えないようにする。

COI 一覧

山崎 修（ガイドライン策定委員）、経済的 COI マルホ株式会社（区分②以下）、小野薬品工業株式会社（区分②以下）

加藤裕史（ガイドライン策定委員）、経済的 COI マルホ株式会社（区分②以下）、田辺三菱製薬株式会社（区分②以下）、サンファーマ株式会社（区分②以下）

長谷川稔（ガイドライン統括委員）、経済的 COI マルホ株式会社（区分②以下）、小野薬品工業株式会社（区分②以下）

藤本 学（ガイドライン統括委員）、経済的 COI マルホ株式会社（区分②以下）

前川武雄（ガイドライン統括委員）、経済的 COI 小野薬品工業株式会社（区分②以下）、サンファーマ株式

会社（区分②以下），大鵬薬品工業株式会社（区分②以下），マルホ株式会社（区分②以下），田辺三菱製薬株

式会社（区分②以下），エーザイ株式会社（区分②以下）