

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

爲政大幾	安部正敏	池上隆太	加藤裕史	櫻井英一	谷崎英昭
中西健史	松尾光馬	山崎 修	浅井 純	浅野善英	天野正宏
石井貴之	磯貝善蔵	伊藤孝明	井上雄二	入澤亮吉	岩田洋平
大塚正樹	尾本陽一	門野岳史	金子 栄	加納宏行	川上民裕
川口雅一	久木野竜一	幸野 健	古賀文二	小寺雅也	境 恵祐
皿山泰子	新谷洋一	谷岡末樹	辻田 淳	土井直孝	橋本 彰
長谷川稔	林 昌浩	廣崎邦紀	藤田英樹	藤本 学	藤原 浩
前川武雄	間所直樹	茂木精一郎	八代 浩	吉野雄一郎	
レバヴー・アンドレ		立花隆夫	尹 浩信		

1) 糖尿病性潰瘍ガイドライン策定の背景

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

ない。また、外傷などの急性創傷とは異なり、常に創傷治癒を遅延させる因子が働き続けているわけであるから、糖尿病性潰瘍の治療に当たっては、こういった悪化因子に対して配慮する必要がある。このため、これらの観点も含めた臨床決断を支援する推奨をエビデンスに基づいて系統的に示すことにより、個々の患者に対する診療の質を向上させるツールとして機能させ、ひいては我が国における糖尿病性潰瘍診療がレベルアップすることを目標としている。

2) 糖尿病性潰瘍・壊疽診療ガイドラインの位置付け

本ガイドライン策定委員会(表1)は日本皮膚科学会理事会より委嘱された委員により構成され、2008年10月より数回におよぶ委員会および書面審議を行い、日本皮膚科学会の学術委員会、理事会の意見を加味して診療ガイドラインを策定、2013年6月より改訂作業を行った。本ガイドラインは現時点における本邦での糖尿病性潰瘍・壊疽に対する診療の標準を示すものである。しかし、個々の患者においては、基礎疾患の違い、症状の程度の違い、あるいは、合併症などの個々の背景の多様性が存在することから、診療に当たる医師が患者とともに治療方針を決定すべきものであり、その診療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるものではない。また、裁判等に引用される性質のものでもない。

所属は表1を参照

表 1 創傷・熱傷ガイドライン委員会（下線は各代表委員を示す）

委員長：尹 浩信（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授） 副委員長：立花隆夫（大阪赤十字病院皮膚科部長）	
創傷一般	井上雄二（水前寺皮フ科医院院長） 金子 栄（島根大学医学部皮膚科准教授） 加納宏行（岐阜大学大学院医学系研究科皮膚病態学准教授） 新谷洋一（シントニ皮フ科院長） 辻田 淳（福岡県社会保険医療協会社会保険稲築病院皮膚科部長） 長谷川稔（福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授） 藤田英樹（日本大学医学部皮膚科学分野准教授） 茂木精一郎（群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師） レバヴァー・アンドレ（いちげ皮フ科クリニック院長）
褥 瘡	磯貝善蔵（国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科医長） 入澤亮吉（東京医科大学皮膚科学分野助教） 大塚正樹（静岡がんセンター皮膚科副医長） 門野岳史（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授） 古賀文二（福岡大学医学部皮膚科学教室講師） 廣崎邦紀（北海道医療センター皮膚科医長） 藤原 浩（新潟大学医歯学総合病院地域医療教育センター特任教授、魚沼基幹病院皮膚科部長）
糖尿病性潰瘍	安部正敏（札幌皮膚科クリニック副院長） 池上隆太（JCHO 大阪病院皮膚科診療部長） 為政大幾（大阪医療センター皮膚科科長） 加藤裕史（名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科講師） 櫻井英一（皮ふ科桜井医院副院長） 谷崎英昭（大阪医科大学皮膚科学教室講師） 中西健史（滋賀医科大学皮膚科学講座特任准教授） 松尾光馬（中野皮膚科クリニック院長） 山崎 修（岡山大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科学分野講師）
膠原病・血管炎	浅井 純（京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学講師） 浅野善英（東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科准教授） 石井真之（富山県立中央病院皮膚科医長） 岩田洋平（藤田保健衛生大学医学部皮膚科学准教授） 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授） 小寺雅也（独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科診療部長） 藤本 学（筑波大学医学医療系皮膚科教授）
下腿潰瘍・下肢静脈瘤	伊藤孝明（兵庫医科大学医学部皮膚科学講師） 久木野竜一（くきの皮膚科院長） 皿山泰子（神戸労災病院皮膚科副部長） 谷岡未樹（谷岡皮フ科クリニック院長） 前川武雄（自治医科大学医学部皮膚科学准教授） 八代 浩（福井県済生会病院皮膚科医長）
熱 傷	天野正宏（宮崎大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野教授） 尾本陽一（市立四日市病院皮膚科医長） 川口雅一（山形大学医学部皮膚科准教授） 境 恵祐（水俣市立総合医療センター皮膚科部長） 土井直孝（和歌山県立医科大学皮膚科助教） 橋本 彰（東北大学医学部皮膚科助教） 林 昌浩（山形大学医学部皮膚科講師） 間所直樹（マツダ病院皮膚科部長） 吉野雄一郎（熊本赤十字病院皮膚科部長）
EBM 担当	幸野 健（日本医科大学千葉北総病院皮膚科教授）

3) 第 2 版での主な変更点

・全項目において文献の追加収集を行うことで内容の刷新を行った。

・潰瘍の細菌感染に対する抗菌薬治療において内服薬も検討した。

・四肢虚血の診断に関して画像検索に関する CQ を追加した。

一部のCQのタイトルを、より実臨床に即したものに変更した。

4) 資金提供者、利益相反

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

5) エビデンスの収集

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

検索期間：1980年1月から2016年3月までに検索可能であった文献を検索した。また、重要な最新の文献は適宜追加した。

採択基準：ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）のシステマティック・レビュー、個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採用した。さらに、症例集積研究の論文も一部参考としたが、基礎的実験の文献は除外した。

6) エビデンスレベルと推奨度決定基準

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

●エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験（統計処理のある前後比較試験を含む）
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究・横断研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

●推奨度、推奨文の分類

推奨度については、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014を参考にした。

推奨の強さは、

「1」推奨する

「2」選択肢の1つとして提案する

の2通りで提示する。

どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。

推奨文は、上記推奨の強さにエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記し、以下のように記載する。

例）

1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する（1A）
=（強い推奨，強い根拠に基づく）

2) 患者Pに対して治療Iを行うことを選択肢の1つとして提案する（2C）
=（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

3) 患者Pに対して治療Iを行わないことを提案する（2D）
=（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）

4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを推奨する（1B）
=（強い推奨，中程度の根拠に基づく）

7) 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち、2012年から2015年の日本皮膚科学会総会において、毎年成果を発表すると共に学会員からの意見を求め、必要に応じて修正を行った。

8) 更新計画

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

9) 用語の定義

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

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

【糖尿病性皮膚障害】糖尿病患者において、その病態により起因する皮膚障害。

【PAD（末梢動脈疾患）】Peripheral Arterial Disease：閉塞性動脈硬化症（ASO）などの末梢性動脈疾

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

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

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

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

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

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

【鶏眼】長期に渡る外的刺激により、内方性に起こる限局した角質増殖。

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

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

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

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

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

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

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

【ABI】ankle brachial pressure index : 足関節上腕血圧比。上腕と下肢 (主に後脛骨動脈や足背動脈) の血圧を測定し、その比 (下肢血圧/上腕血圧) により示される値。下肢動脈の狭窄や閉塞によって末梢の血圧が低下するとこの値が低下するため、PAD (末梢動脈疾患) の診断に有用とされている。しかし、透析患者などで末梢動脈壁の石灰化による硬化性変化が強い場合には、PADが存在してもABIが正常から高値を示す場合があり、注意を必要とする。PADに関する国際的ガイドラインである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 (ACC/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を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測定には短期間に測定できる専用の測定機器 (血圧脈波検査装置 : ABI/PWV) が普及してき

ており、四肢の動脈血圧と脈波伝搬速度：PWVを測定することによって偽正常値を鑑別可能とされている。また本検査は専用の測定機器が無くても、比較的簡便に外来で施行可能である。

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

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

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

【TBI】toe brachial pressure index：足趾上腕血圧比。上腕と足趾の血圧を測定し、その比（足趾血圧/上肢血圧）により示される値。足趾の動脈は下腿の血管よりも石灰化が生じにくく、ABIよりも石灰化の影響を受けにくいとされている。

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。

【TcPO₂】経皮酸素分圧（測定）：皮膚微小循環の皮膚微小血管から拡散する酸素を、皮膚表面においてプローブで直接測定する非侵襲的検査法。皮膚微小循環における血流と酸素化の状況を知ることにより、皮膚血流量を間接的に評価できる。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り、cut off値についてはまだ定まっていない。

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。

【SPP】skin perfusion pressure：皮膚（組織）灌流圧測定。レーザードプラ法によって皮膚組織灌流圧（skin perfusion pressure：SPP）を測定する方法で、比較的容易に皮膚微小循環を評価することが可能である。足趾動脈圧（toe pressure：TP）と強く相関し、TPを測定不可能な例（足趾切断後、足趾潰瘍例）でも測定可能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、創傷治癒の予後予測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。

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

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

【血管造影】造影剤を血管内に注入し、X線撮影画像を得る検査。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【胼胝】長期に渡る外的刺激により, 外方性に起こる限局した角質増殖。

【足浴】全身入浴ではなく, 下肢のみを温湯に浸し, 温めながら洗浄する処置法。

【物理療法】生体に物理的的刺激手段を用いる療法である。物理的手段には, 熱, 水, 光線, 極超短波, 電気, 超音波, 振動, 圧, 牽引などの物理的エネルギーがある。物理療法には温熱療法, 寒冷療法, 水治療法, 光線療法, 極超短波療法, 電気刺激療法, 超音波療法, 陰圧閉鎖療法, 高压酸素療法, 牽引療法などがある。疼痛の緩和, 創傷の治癒促進, 筋・靭帯などの組織の

弾性促進などを目的に物理療法が行われる。なお、physical therapy は理学療法一般を示す用語として使用され、混同を避けるため物理療法には治療手段を示す physical agents を慣用的に使用している。

【洗浄】液体の水圧や溶解作用を利用して、皮膚表面や創傷表面から化学的刺激性、感染源、異物などを取り除くことを言う。洗浄液の種類によって、生理食塩水による洗浄、水道水による洗浄、これらに石鹸や洗浄剤などの界面活性剤を組み合わせる石鹸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。

10) 疾患定義

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

11) 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極めてスムーズに進行することで、創傷は速やかに治癒に向かう（急性創傷）。しかし、糖尿病患者においては、神経障害、末梢血管障害や局所の高血糖状態、さらには患者の活動性低下などの様々な創傷治癒阻害因子により治癒機転が阻害され、創傷治癒が遷延する（慢性創傷）。糖尿病では皮膚真皮レベルでの低酸素状態に容易に陥る。低酸素下では、コラーゲン分解能を有する線維芽細胞由来の matrix metalloproteinases (MMP)-1 が増加し、創傷治癒を遷延させる可能性が考えられている¹⁾。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²⁾³⁾。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⁴⁾。この遷延状態を改善させるためには、増悪因子を除去するとともに、適切な修復因子を用いて治癒を促進する必要がある。

モデルマウスを用いた基礎的検討においても、創傷治癒機転の改善が糖尿病性潰瘍モデル治癒促進につながることが明らかとなっている^{5)~7)}。近年海外においては、培養皮膚や 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⁸⁾⁹⁾。さらに最近、自己多血小板血漿注入療法 (platelet rich plasma : PRP) の有用性が報告されており、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¹⁰⁾。

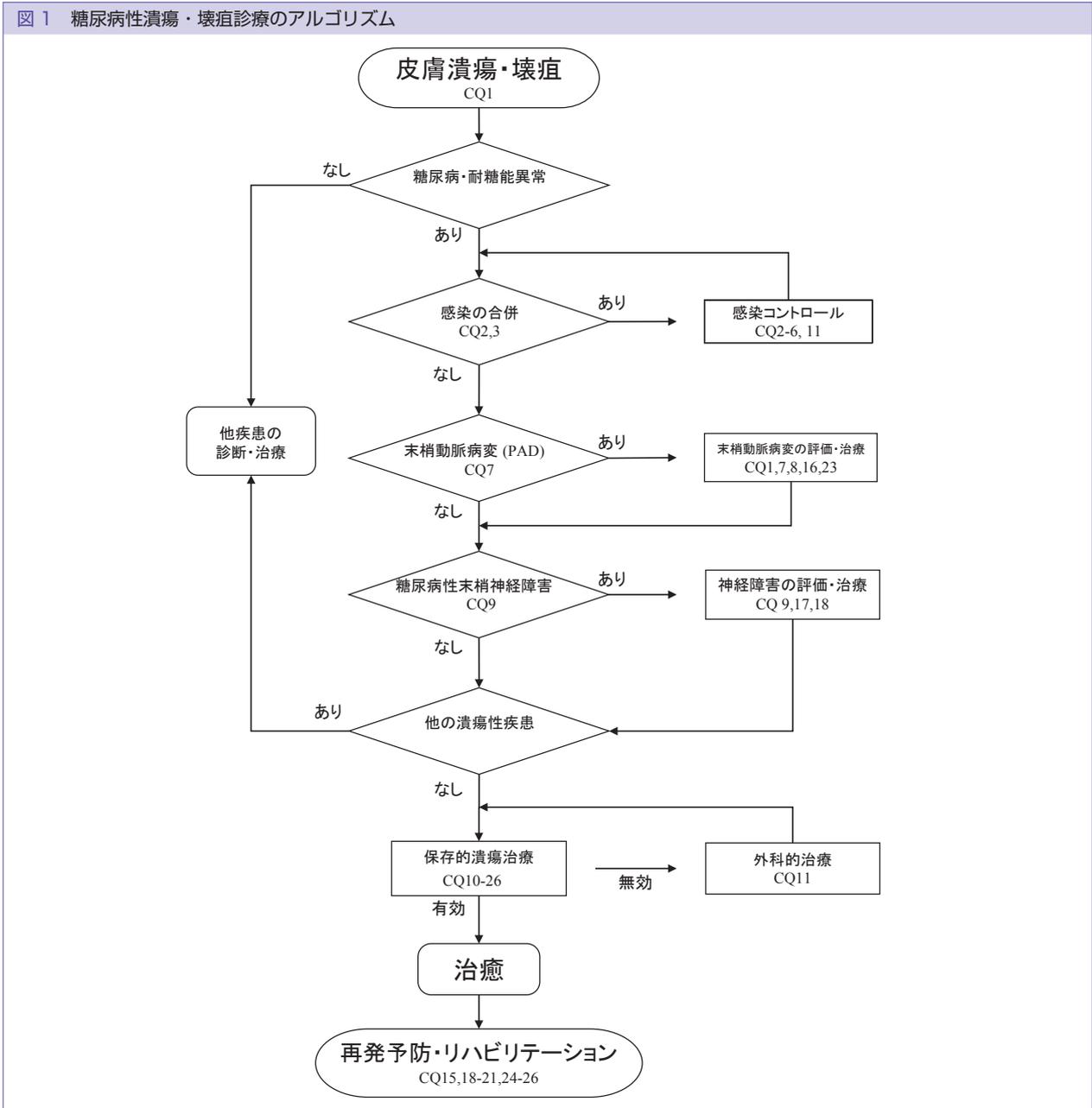
しかし、実際の糖尿病性潰瘍治療においては、単に血糖値のコントロールのみならず、多くの増悪因子と修復因子が関与することが治癒の困難さをもたらす一因となっている。このため、糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽を診療する医師は、創傷治癒に関する豊富な知識と皮膚症状に対する十分な観察力をもってこの疾患にあたることのできるよう心掛ける必要がある。

12) 診断・治療に関する考え方

糖尿病性潰瘍・壊疽の多くは糖尿病の合併症である末梢神経障害を基礎として生じる^{8)9)11)~13)}。糖尿病では高脂血症の合併が多くみられることもあって、動脈硬化から生じる末梢動脈の狭窄や閉塞による四肢の循環障害（末梢動脈疾患：peripheral arterial disease, PAD）の合併が多く、末梢動脈障害による血行不全を基礎とする場合も約25%存在し、両者が関与する例もある。さらに、これらを基礎として感染が加わることによって、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ウやクロウトウなどの足趾や足の変形が生じる。また自律神経障害による骨血流増加から骨量減少を来し、これに感覚神経障害によって疼痛を感じずに歩き続けることによる歩行刺激の反復が加わって、シャルコー足（関節）と呼ばれる足変形を生じる。これらの変形では足の特定部位にかかる圧が異常に高まり、そのために皮膚の破綻から潰瘍が生じやすくなる。また、感覚神経障害による防

図 1 糖尿病性潰瘍・壊疽診療のアルゴリズム



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¹⁴⁾。

糖尿病性潰瘍ではこれらの糖尿病合併症の存在ゆえに、通常の皮膚潰瘍に対する外用療法のみでは病態の改善を望めないことが多く、合併症に対する治療が必要とされる場合も多い。病態形成においていずれの合

併症がどの程度関与しているかによって治療方針も異なるため、糖尿病性神経障害と末梢動脈障害の存在とその程度を把握することが、診断のみならず治療方針決定のためにも重要であり、海外の多くのガイドラインにおいても診療の基本とされている⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

前項に述べたように、糖尿病性潰瘍においては様々な要因による創傷治癒機転の遅延が生じ、いわゆる慢性創傷の状態にある。創傷治癒の基本は慢性創傷における創傷治癒機転遅延因子を改善することで急性創傷に速やかに変化させることであり、本症においてもこ

の点が重要である。実際、糖尿病患者における潰瘍の有病率は、報告により異なるものの、15%程度にも及ぶとされている¹⁷⁾。皮膚潰瘍を有する患者では潰瘍があるがゆえに日常生活における活動性が低下し、それがさらに糖尿病を悪化させるという負のスパイラルに陥りがちである。

本ガイドラインでは、糖尿病性潰瘍・壊疽と診断するに当たって、まず最初にこれらの糖尿病合併症に対

する診断・アセスメントを行い、それに対する治療と潰瘍局所に対する診断・アセスメント及び治療を適宜組み合わせることを診療の基本コンセプトとする。これらのコンセプトを踏まえ、実際の診療に臨むにあたっての道標となるべく、アルゴリズム(図1)とCQ: Clinical Question(表2にそのまとめを示す)を設定した。

表2 CQのまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
1. 糖尿病性潰瘍・壊疽の診断		
CQ1 糖尿病性潰瘍・壊疽の日常診療で用いる臨床重症度分類としてWagner分類とテキサス分類は有用か?	1C: Wagner分類 1B: テキサス大学分類	糖尿病性潰瘍・壊疽の重症度を把握するためには、Wagner分類を主体として評価を行うことを推奨する(1C)。また、テキサス大学分類を用いて重症度評価を行うことを推奨する(1B)。
2. 感染症合併のコントロール		
CQ2 糖尿病性潰瘍の細菌診断はどのように行えばよいか?	1D	糖尿病性潰瘍の細菌感染の診断は臨床所見を主体に、血液検査、画像所見、細菌培養結果などを総合的に捉えて判断することを推奨する(1D)。
CQ3 骨髄炎の診断に画像所見は有用か?	1A: MRI, 単純X線, 骨シンチグラフィ, 標識白血球シンチグラフィ	骨の露出とProbe-to-bone testの陽性所見によって骨髄炎を予測することは可能であるが、より正確な診断を行うためにはMRIを主体とする画像診断を行うことを推奨する(1A)。その他の画像診断として単純X線(1A)、骨シンチグラフィ(1A)、標識白血球シンチグラフィ(1A)を行うことを推奨する。
CQ4 糖尿病性潰瘍の細菌感染にどのような外用薬が有用か?	1A: カデキソマー・ヨウ素, スルファジアジン銀, ポピドンヨードシュガー 1C: ポピドンヨードゲル 1D: ヨードホルム, ヨウ素軟膏 2A: 抗生物質(抗菌薬)含有軟膏(使用しないことを提案する)	軽症の糖尿病性潰瘍の細菌感染にカデキソマー・ヨウ素, スルファジアジン銀, ポピドンヨードシュガーの使用を推奨する(1A)。ポピドンヨードゲル(1C)、ヨードホルム(1D)、ヨウ素軟膏(1D)の使用を推奨する。抗生物質(抗菌薬)含有軟膏の使用は十分な根拠がないので使用しないことを提案する(2A)。
CQ5 糖尿病性潰瘍における局所急性感染症に対して抗菌薬の全身投与を行うことは有用か?	1A: アモキシリン・クラブラン酸, アンピシリン・スルバクタム, イミペネム, オフロキサシン, クリンダマイシン, セファゾリン, セファトレキサン, セファレキシン, ダプトマイシン, バンコマイシン+セフトリアム, ピペラシリン・タゾバクタム, モキシフロキサシン, リネゾリド	中等～重症の糖尿病性足潰瘍の感染では、アモキシリン・クラブラン酸(1A)、アンピシリン・スルバクタム(1A)、イミペネム(1A)、オフロキサシン(1A)、クリンダマイシン(1A)、セファゾリン(1A)、セファトレキサン(1A)、セファレキシン(1A)、ダプトマイシン(1A)、バンコマイシン+セフトリアム(1A)、ピペラシリン・タゾバクタム(1A)、モキシフロキサシン(1A)、リネゾリド(1A)などの抗菌薬の全身投与を推奨する。
CQ6 骨髄炎に対して抗菌薬の全身投与をどの程度の期間行うべきか?	1A: 感染骨除去後の最低限2～4週間の抗菌薬投与 1D: 感染骨除去が不十分な場合の少なくとも6週間以上の抗菌薬投与	糖尿病性足感染の骨髄炎に対して、感染骨の除去後に最低限2～4週間は抗菌薬を投与することを推奨する(1A)。感染骨を十分に除去できなければ、少なくとも6週間以上の抗菌薬投与を推奨する(1D)。

3. 重症虚血・PAD		
CQ7 外来初期診療において四肢虚血の診断はどのように行えばよいか？	1A：自他覚所見，喫煙歴の問診 1C：ABI, TBI, SPP, TcPO2測定	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）（1C），足趾上腕血圧比（toe brachial pressure index：TBI）（1C），皮膚灌流圧（skin perfusion pressure：SPP）（1C），経皮酸素分圧（transcutaneous oxygen tension：TcPO2）（1C）の測定を行うことを推奨する。また，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（1A），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こと（1A）を推奨する。
CQ8 外来初期診療において四肢虚血が疑われた場合の精査にはどのような画像検査が有用か？	1A：超音波検査，CT血管造影（CTA），MR血管造影（MRA）	外来初期診察における四肢虚血の画像検査では，超音波検査（1A），CT血管造影（CTA）（1A），MR血管造影（MRA）（1A）などの低侵襲の検査を行うことを推奨する。診断率の向上のためには，これらを適宜組み合わせを行ったほうがよいが，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。
4. 神経障害・足変形		
CQ9 糖尿病性末梢神経障害を診断するためにはどのような検査が有用か？	1A：モノフィラメント法 1C：音叉法，アキレス腱反射	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（1A），音叉法による振動覚検査（1C），アキレス腱反射（1C）が有用であり，行うことを推奨する。また診断率向上のためには，これらを適宜組み合わせを行った方がよい。
5. 潰瘍治療		
CQ10 糖尿病性潰瘍患者に対する保存的治療の有用性を判定するにはどの程度の期間が必要か？	1C	慢性期の糖尿病性潰瘍に対する保存的療法は，最長でも4週間を目途にその有用性を判定し，他の治療との比較検討を適宜行うことを推奨する。ただし，急性期の糖尿病性潰瘍においては，少なくとも週1回の診察を行うことが望ましい。
CQ11 糖尿病性潰瘍の壊死組織を除去するために外科的デブリードマンは有用か？	1A	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を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よう推奨する。ただし，末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）が基盤にある場合には，外科的デブリードマンを行っても症状の改善を目指せない場合や潰瘍・壊疽の悪化を見る場合があるため，四肢特に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。
CQ12 感染徴候のない糖尿病性潰瘍にはどのような外用薬を用いればよいか？	〈滲出液が適正～少ない創面〉1A：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 〈滲出液が過剰または浮腫が強い創面〉1A：ブクラデシンナトリウム	糖尿病性潰瘍の外用療法として，滲出液が適正～少ない創面にはトラフェルミン（1A），プロスタグランジンE1（1A），トレチノイントコフェリル（1A）の使用を推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはブクラデシンナトリウム（1A）の使用を推奨する。
CQ13 感染徴候のない糖尿病性潰瘍に対してどのようなドレッシング材を用いればよいのか？	〈滲出液が適正～少ない創面〉1A：ハイドロコロイド 1B：ハイドロジェル，ポリウレタンフォーム 〈滲出液の過剰または浮腫が強い創面〉1C：アルギン酸塩 2C：ハイドロファイバー®	滲出液が適正～少ない創面にはハイドロコロイド（1A），ハイドロジェル（1B），ポリウレタンフォーム（1B）の使用を推奨する。滲出液の過剰または浮腫が強い創面にはアルギン酸塩（1C）の使用を推奨する。また，滲出液の過剰または浮腫が強い創面にはハイドロファイバー®（2C）の使用を提案する。
CQ14 糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法は有用か？	1A	糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法を行うことを推奨する。なお，感染がある場合は注意深い観察を要する。

CQ15	免荷装具の装着は糖尿病性潰瘍の治療および予防に有用か？	1A：治療 1A：予防	免荷装具は圧力分散効果により、圧迫により生じた潰瘍を治癒させるため使用することを推奨する。圧迫予防に関しても有効と考えられるため、使用することを推奨する。
CQ16	血行障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？	1A：ダルテパリン 1C：アルガトロバン, Lipo-PGE1, PGE1 1D：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	抗血栓薬ではダルテパリン (1A), アルガトロバン (1C), 塩酸サルボグレラート (1D), シロスタゾール (1D) を投与するよう推奨する。血管拡張薬ではプロスタグランディン E1: Lipo-PGE1 (1C), PGE1 (1C), ベラプロストナトリウム (1D) を投与するよう推奨する。
CQ17	神経障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か？	1A：Lipo-PGE1 1C：PGE1, ベラプロストナトリウム 1D：ダルテパリン	血管拡張薬である Lipo-PGE1 (1A), PGE1 (1C), ベラプロストナトリウム (1C) の投与を行うよう推奨する。抗血栓薬であるダルテパリン (1D) の投与を行うよう推奨する。
CQ18	糖尿病性神経障害に対してはどのような薬剤が有用か？	〈有痛性糖尿病性神経障害〉 1A：アミトリプチリン塩酸塩, デュロキセチン, ガバペンチン, プレガバリン, メキシレチン 1B：ノルトリプチリン〈糖尿病性神経障害〉 2A：エバルレスタット	糖尿病性神経障害のなかで、有痛性糖尿病性神経障害に対しては、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン塩酸塩 (1A), ノルトリプチリン (1B), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI)) であるデュロキセチン (1A) や、Caチャネル α 2 δ リガンドであるガバペンチン (1A), プレガバリン (1A), 抗不整脈薬であるメキシレチン (1A) の投与を行うよう推奨する。糖尿病性神経障害全般に対しては、エバルレスタット (2A) の投与を選択肢の1つとして提案する。
CQ19	血糖コントロールは糖尿病性潰瘍の治癒率向上に有用か？	1C	局所の創傷治癒阻害因子が減少し創傷治癒機転改善につながることから、血糖コントロールを行うことを推奨する。
CQ20	糖尿病患者の栄養状態を改善することは糖尿病性潰瘍の治癒を促進するか？	1B	栄養に関する専門家による栄養指導を受けながら栄養状態を改善することを推奨する。
CQ21	血液透析を受けていることは糖尿病性潰瘍の発生および治癒遷延因子になりえるか？	1C	糖尿病患者では、潰瘍の発生および治癒遷延に血液透析は影響を及ぼしうるので、透析患者では注意して診療に当たることを推奨する。
CQ22	高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) は糖尿病性潰瘍に有用か？	1A	糖尿病性潰瘍に対し高圧酸素療法を行うことを推奨する。ただし、この設備を有する施設、機関はそれほど多くない。
CQ23	LDL アフェレーシスは糖尿病性潰瘍に有用か？	1C	大血管障害を合併した糖尿病性潰瘍において治療効果が期待できるため、LDL アフェレーシスを行うことを推奨する。
CQ24	糖尿病性潰瘍の発症や悪化の予防に足白癬, 足趾爪白癬の治療は有用か？	1A	糖尿病性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ことを推奨する。
CQ25	糖尿病性皮膚潰瘍の発症予防に胼胝, 鶏眼に対する処置は有用か？	1A	糖尿病患者において、胼胝, 鶏眼の発症予防に努め、削りなどの適切な処置を行うことを推奨する。
CQ26	糖尿病性潰瘍患者に対する患者教育 (入浴, 足浴を含む) は皮膚潰瘍の治療に有用か？	1A	糖尿病教室などの患者教育 (自己学習) は治療の一環として有用であり、行うよう推奨する。

【文献】

- 1) Kan C, Abe M, Yamanaka M, Ishikawa O: Hypoxia-induced increase of matrix metalloproteinase-1, *Dermatol Sci*, 2003; 32: 75-82.
- 2) Beer HD, Fässler R, Werner S: Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair, *Vitam Horm*, 2000; 59: 217-239.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Olerud JE: Models for diabetic wound healing and healing into percutaneous devices, *J Biomater Sci Polym Ed*, 2008; 19: 1007-1020.
- 6) Brem H, Tomoic-Canic M: Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes, *J Clin Invest*, 2007; 117: 1219-1222.
- 7) Liu ZJ, Velazquez OC: Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing, *Antioxid Redox Signal*, 2008; 10: 1869-1882.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Mayfield JA, Reiber GF, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes, *Diabetes Care*, 1998; 21: 2161-2177.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention, *Diabetes Care*, 1990; 13: 513-552.
- 15) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al: American College of Foot and Ankle Surgeons: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline 2006, *J Foot Ankle*

Surg, 2006; 45: S1-66.

- 16) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers, *Wound Repair Regen*, 2006; 14: 680-692.
- 17) Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers, *Lancet*, 2003; 361: 1545-1551.

【糖尿病潰瘍・壊疽の診断】

CQ1：糖尿病性潰瘍・壊疽の日常診療で用いる臨床重症度分類としてWagner分類とテキサス大学分類は有用か？

推奨文：糖尿病性潰瘍・壊疽の重症度を把握するためには、Wagner分類を主体として評価を行うことを推奨する [1C]。また、テキサス大学分類を用いて重症度評価を行うことを推奨する [1B]。

推奨度：[1C] Wagner分類

[1B] テキサス大学分類

解説：

・Wagner分類（表3）にはコホート研究が1編¹⁸⁾あり、エビデンスレベルIVaであるため推奨度1Cである。従来から広く用いられており世界的にもコンセンサスを得られていること、新たな重症度分類の開発に際しての評価基準ともなっていることなどからも重要な分類法の一つであると考えられる。テキサス大学による分類（表4）には非ランダム化比較試験とコホート研究¹⁹⁾²⁰⁾があり、エビデンスレベルIII～IVaであるため推奨度1Bである。またWagner分類よりも実際の重症度をより反映しやすいものの、判定項目が多くやや複雑であるという特徴を持っている。

・表3に示すWagner分類は糖尿病性潰瘍・壊疽を潰瘍の深さと骨髄炎および壊疽の有無で5つのグレードに分類するものであり、簡便で分かりやすいことから欧米を中心に汎用されているが、本邦の糖尿病患者における妥当性の検討は行われていない。また、Wagner分類では末梢動脈疾患（PAD）の合併やその程度に関しては評価基準に入っておらず、この分類を用いる場合には、潰瘍局所の状態、末梢血管障害や神経障害などの状態、合併症を含む全身状態などに対する評価を加味しながら重症度を評価する必要がある。

・表4に示すテキサス大学分類¹⁹⁾²⁰⁾は、糖尿病性下肢潰瘍を下床への深達度によって4つのグレードに分類し、それぞれのグレードを感染と虚血の有無によって4つのステージに細分したものである。このシステムでは感染や虚血の状態を評価基準に入れており、

Wagner 分類よりも実際の重症度をより反映しやすいと考えられる。しかし判定項目が多くやや複雑であり、外来診療においてはやや使い勝手が悪いと思われる。

・糖尿病の臨床重症度分類として他に S (AD) SAD²¹⁾, SINBAD²²⁾, PEDIS²³⁾, DUSS²⁴⁾ などいくつかの新しい分類基準が提唱されているが、いずれの分類も世界的なコンセンサスを得るには至っていない。また、これらの分類はいずれも全身状態を含めた重症度の評価基準であり、潰瘍創面そのものの状態の評価基準としては不十分である。このため外用薬の選択などの潰瘍局所治療の選択基準として用いるには難がある。

・潰瘍局所の評価に関して褥瘡の診療においては、深さ (Depth), 滲出液 (Exudates), 大きさ (Size), 炎症感染 (Inflammation/Infection), 肉芽組織 (Granulation tissue), 壊死組織 (Necrotic tissue), ポケット (Pocket) の 7 項目からなるアセスメントツールである DESIGN が日本褥瘡学会から提唱されている²⁵⁾。

DESIGN の経過評価用を糖尿病性潰瘍の局所状態に対する評価法として局所療法選択の基準に用いることは可能であり、適宜併用しても良い。

・糖尿病性足病変に対して神経学的所見を取り入れた IWGDF (International working group on diabetic foot) によるリスク分類²⁶⁾や、感染の有無などを取り入

れた Kobe 分類²⁷⁾なども報告されている。

【文献】

18) Wagner FW Jr: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment, *Foot Ankle*, 1981; 2: 64-122.(エビデンスレベル IVa)

19) Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB: Classification of diabetic foot wounds, *J Foot Ankle Surg*, 1996; 35: 528-531.(エビデンスレベル IVa)

20) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB: Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation, *Diabetes Care*, 1998; 21: 855-859.(エビデンスレベル III)

21) Macfarlane RM, Jeffcoate WJ: Classification of diabetic foot ulcers: the S (AD)SAD system, *Diabetic Foot*, 1999; 1962: 123-131.

22) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al: Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents, *Diabetes Care*, 2008; 31: 964-967.

23) Schaper NC: Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies, *Diabetes Metab Res Rev*, 2004; 20: S90-95.

24) Beckert S, Witte M, Wicke C, Königsrainer A, Coerper S: A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients, *Diabetes Care*, 2006; 29: 988-992.

25) 森口隆彦, 宮地良樹, 真田弘美ほか: DESIGN 褥瘡の新しい重症度分類と経過評価のツール (解説), *日本褥瘡学会誌*, 2002; 4: 1-7.

26) Shanbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM: Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of international working group on diabetic foot (IWGDF), *Pak J Med Sci*, 2013; 29: 730-734.

27) Terashi H, Kitano I, Tsuji Y: Total Management of Diabetic Foot Ulcerations—Kobe Classification as a New Classification of Diabetic Foot Wounds, *Keio J Med*, 2011; 60: 17-21.

表 3 Wagner 分類 18) より一部改変

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

表 4 テキサス大学分類 19), 20) より一部改変

ステージ \ 重症度	重症度			
	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

【感染症合併のコントロール】

CQ2：糖尿病性潰瘍の細菌感染の診断はどのように行えばよいか？

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

推奨度：1D

解説：

・糖尿病性潰瘍の感染の診断においては、臨床所見、血液検査、画像所見、細菌培養結果などを総合的に捉えて判断することが必須と考えられる。それに関する報告はエキスパートオピニオンしかなくエビデンスレベル VI であり推奨度 1D とした。

・糖尿病性潰瘍の感染診断と細菌培養に関しては2編の臨床比較試験³⁰⁾³¹⁾があるが、これらは感染の診断全般についての報告ではない。

・診断全般については体温、潰瘍周囲の発赤、腫脹、排膿、滲出液、臭気、局所熱感、圧痛などの炎症所見があるか否かがポイントである。神経障害が存在するために自覚症状を欠く場合もある。また、血液検査(白血球数、CRP、赤沈)での炎症所見は有用であるが、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²⁹⁾。

・IDSA (Infectious Disease Society of America) とIWGDF(International Working Group on the Diabetic Foot) 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³²⁾。

・潰瘍の深さが3mm以上で、炎症反応(CRP3.2 mg/dl または血沈 60 mm/h 以上)を伴う場合は初期の骨髓炎の診断としての感度が高い³³⁾。

・骨髓炎の初期には単純X線で骨変化がみられないことがあるが、深部の軟部組織感染症や骨髓炎の検索

に単純X線、CT、MRIは有用であり、ガス壊疽ではガス像が認められる。そのためにも、必要と判断すればCTやMRIが実施可能な医療機関に紹介する。

・適切な抗菌薬治療を行うには感染創部の細菌培養と感受性検査が必要である。検体採取にはスワブ、搔爬、吸引、生検の方法があるが、より深部の組織標本の方の信頼性が高い³¹⁾³⁴⁾。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^{35)~37)}。培養は壊死組織が除去された後が望ましく、可能な限り好気性と嫌気性の両方の培養を行う²⁸⁾³⁸⁾。この際、感染創部の細菌と宿主の状態を示す、colonization(定着)、contamination(汚染)、critical colonization(臨界的定着)といったbacterial balanceの概念の理解が重要である。また、バイオフィルム中に存在する細菌に対しては、一般に抗菌薬は無効である。

【文献】

28) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision), *J Foot Ankle Surg*, 2006; 45: S1-66.(エビデンスレベル VI)

29) 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: e132-173.(エビデンスレベル VI)

30) Lookingbill DP, Miller SH, Knowles RC: Bacteriology of chronic leg ulcers, *Arch Dermatol*, 1978; 114: 1765-1768.

31) 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.

32) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA: Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system, *Clin Infect Dis*, 2007; 44:562-565.

33) Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG: Combined clinical and laboratory

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	膿や炎症のない潰瘍
軽症	2	潰瘍周囲 2cm 以内の紅斑、蜂窩織炎で、皮膚、浅い皮下組織におよび全身症状なし
中等症	3	潰瘍周囲 2cm 以上の紅斑、蜂窩織炎で、炎症は深部皮下組織、壊疽、筋肉、骨、関節への浸潤
重症	4	全身症状(発熱、頻脈、低血圧、混乱、嘔気、白血球増多、アシドーシス、高血糖、高窒素血症)

- testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot, *J Foot Ankle Surg*, 2009; 48: 39-46.
- 34) Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, et al: Treatment for diabetic foot ulcers, *Lancet*, 2005; 366: 1725-1735.
- 35) Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al: Diabetic foot infections: bacteriologic analysis, *Arch Intern Med*, 1986; 246: 1935-1940.
- 36) 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.
- 37) Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN: The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features, *Rev Infect Dis*, 1984; 6: S171-176.
- 38) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al: Infections in patients with diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1999; 341: 1906-1912.

CQ3：骨髄炎の診断に画像所見は有用か？

推奨文：骨の露出と Probe-to-bone test の陽性所見によって骨髄炎を予測することは可能であるが、より正確な診断を行うためには MRI を主体とする画像診断を行うことを推奨する (1A)。その他の画像診断として単純 X 線 (1A)、骨シンチグラフィ (1A)、標識白血球シンチグラフィ (1A) を行うことを推奨する。

推奨度：[1A] MRI, 単純 X 線, 骨シンチグラフィ, 標識白血球シンチグラフィ

解説：

・骨髄炎の診断についてはメタアナリシスが 3 編ある^{39)~41)}。画像診断の中では MRI が最も信頼性の高い検査とされておりエビデンスレベル I であり推奨度 1A である。しかし、施行できる施設は限られ、全ての医療機関でルーチンに行えるわけではない。また、単純 X 線、骨シンチグラフィ、標識白血球シンチグラフィも比較的高い診断感度と特異度が示され、エビデンスレベル I であり推奨度 1A である。

・臨床所見によっても骨髄炎を診断可能である。たとえば骨の露出と probe-to-bone test の陽性所見 (ゾンデの先端が潰瘍底内の骨にあたる) によって骨髄炎を診断することが出来る^{42)~43)}。

・露出した骨を認める場合や probe-to-bone test による骨髄炎の診断感度は 60%、特異度は 91% である³⁹⁾⁴⁰⁾。また、画像診断では MRI, 単純 X 線, 骨シンチグラフィ, 標識白血球シンチグラフィが取り上げられており、その診断感度と特異度は、それぞれ 90% と 79%、54% と 68%、81% と 28%、74% と 68% であ

る³⁹⁾⁴⁰⁾。

・糖尿病性骨髄炎に対する FDG-PET のメタアナリシスは解析数がやや少ないが、診断感度 74%、特異度 91% であり、MRI などの他の画像検査と併用した場合は有用であるとしている⁴¹⁾。しかし本邦での保険適用はない。一般的に高血糖の場合では、非特異的な集積があり、注意を要する。

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

【文献】

- 39) Dinn MT, Abad CL, Sfdar N: Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis, *Clin Infect Dis*, 2008; 47: 519-527.(エビデンスレベル I)
- 40) Kapoor A, Page S, Lavallet M, Gale DR, Felson DT: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis, *Arch Intern med*, 2007; 167: 125-132.(エビデンスレベル I)
- 41) Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al: Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis, *Foot (Edinb)*, 2013; 23: 140-148.(エビデンスレベル I)
- 42) 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.
- 43) 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.

CQ4：糖尿病性潰瘍の細菌感染にどのような外用薬が有用か？

推奨文：軽症の糖尿病性潰瘍の細菌感染にカデキソマー・ヨウ素、スルファジアジン銀、ポピドンヨードシュガーの使用を推奨する (1A)。ポピドンヨードゲル (1C)、ヨードホルム (1D)、ヨウ素軟膏 (1D) 使用を推奨する。抗生物質 (抗菌薬) 含有軟膏の使用は十分な根拠がないので使用しないことを提案する (2A)。

推奨度：[1A] カデキソマー・ヨウ素, スルファジアジン銀, ポピドンヨードシュガー [1C] ポピドンヨードゲル

[1D] ヨードホルム, ヨウ素軟膏

[2A] 抗生物質 (抗菌薬) 含有軟膏 (使用しないことを提案する)

解説：

・糖尿病性潰瘍の細菌感染に関する外用抗菌薬のランダム化比較試験は2編ある⁴⁴⁾⁴⁵⁾。これらではサッカロース⁴⁴⁾とカデキソマー・ヨウ素⁴⁵⁾の有効性が示されており、カデキソマー・ヨウ素のエビデンスレベルはIIであり推奨度1Aである。

・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は、これらはカデキソマー・ヨウ素と同程度の推奨度を得ている。

・抗生物質(抗菌薬)含有軟膏の感染制御に関する論文はランダム化比較試験が2編⁴⁶⁾⁴⁷⁾ありエビデンスレベルIIであるが、いずれにおいても抗生物質軟膏の優位性を示すものではない。また、慢性期の深い褥瘡では長期間に渡って使用されることが多く、菌交代現象をおこす可能性が高いと考えられる。推奨度2Aとした。

・なお、ポピドンヨードゲル、ヨードホルム、ヨウ素軟膏などに関する報告は少ないため推奨していないが、褥瘡においては推奨度1Cまたは1Dとなっており、それらの糖尿病性潰瘍に対する使用を否定するものではない。

・カデキソマー・ヨウ素は徐放性にヨウ素を放出することにより殺菌作用を発揮する⁴⁸⁾。デキストリンポリマーは滲出液の吸収作用とともに細菌などを吸収する作用もある^{48)~50)}。したがって、滲出液や膿の多い創に有用であるが、交換時に古いポリマービーズを残さないようにしっかり洗浄する必要があり、洗浄の難しいポケットには用いない⁵¹⁾。滲出液が乏しい場合には、創面が乾燥してかえって創傷治癒を遅延させることがある。肉芽組織が盛り上がった段階では、ヨードによってかえって肉芽組織が障害されることもある。また、ヨードアレルギーに注意が必要である⁵¹⁾。

・スルファジアジン銀に含有される銀自体の細胞膜、細胞壁に対する抗菌作用により、創面の感染制御効果を発揮する⁵²⁾⁵³⁾。MRSAを含めた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を抑制する⁵⁴⁾。乳剤性基剤のため壊死組織の軟化・融解が生じることで創面の清浄化作用を発揮する。滲出液が多い時は創面の浮腫を来す恐れがあるので注意する⁵¹⁾。また、ポピドンヨードと併用すると効力が低下する。あるいは、他剤との併用、特に外用酵素製薬との併用は避ける⁵¹⁾。

・ポピドンヨード・シュガーに含有されるヨウ素の抗菌作用により感染抑制効果を発揮する⁵⁵⁾。白糖は細

菌の成長を阻害しMRSAを含めた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を抑制する⁵⁶⁾。白糖の吸水作用により創面の浮腫を軽減すると共に、線維芽細胞のコラーゲン合成を促進して良好な肉芽形成効果を発揮する⁵⁷⁾。しかし、カデキソマー・ヨウ素と同様の注意が必要である。

【文献】

- 44) Rhaïem BB, Ftouhi B, Brahim SB, et al: A comparative study of saccharose use in the treatment of cutaneous lesions in diabetic patients: about 80 cases (in French), *Tunisie Med*, 1998; 76: 19-23.(エビデンスレベルII)
- 45) Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G: Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment, *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 231-235.(エビデンスレベルII)
- 46) 久木田淳, 大浦武彦, 青木虎吉ほか: 各種皮膚潰瘍に対するNI-009の臨床評価, エレースC軟膏を対照薬とした群間比較試験, *臨医薬*, 1990; 6: 817-848.(エビデンスレベルII)
- 47) T-107 中国地区研究会: 褥瘡など慢性皮膚潰瘍に対するSilver Sulfazine Cream (T-107) とGentamicin Sulfate Creamの二重盲検試験, *西日皮*, 1984; 46: 582-591.(エビデンスレベルII)
- 48) 黒崎美保, 能登ゆかり, 竹森真美ほか: カデックス軟膏0.9%の殺菌作用およびヨウ素放出性について, *薬理と治療*, 2001; 29: 839-847.
- 49) Hellgen L, Vincent J: Absorption effect in vitro of iodophor gel on debris fractions in leg ulcers. (Perstort社社内資料)一鳥居薬品株式会社カデックス軟膏文献集に掲載。
- 50) Lawrence JC, et al: Studies on the distribution of bacteria within two modern synthetic dressings using an artificial wound. (Perstort社社内資料)一鳥居薬品株式会社カデックス軟膏文献集に掲載。
- 51) 日本褥瘡学会「褥瘡予防・管理ガイドライン」策定委員会: Iをiにする 感染・炎症の制御, 褥瘡予防・管理ガイドライン, 東京, 照林社: 2009; 134-137.(エビデンスレベルVI)
- 52) Rosenkranz HS, Carr HS: Silver sulfadiazine: Effect on the growth and metabolism of bacteria, *Antimicrob Ag Chemother*, 1972; 2: 362-372.
- 53) Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS: Silver sulfadiazine: Effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Ag Chemother*, 1973; 3: 621-624.
- 54) 秋山尚範, 多田譲治, 荒田次郎: バイオフィーム (biofilm), *臨皮*, 1999; 53: 59-63.
- 55) 朝田康夫, 白井 通, 福井 巖ほか: 臨床分離株に対するKT-136の殺菌作用, *薬理と治療*, 1991; 19: 3851-3854.
- 56) 中尾裕史, 坪井良治, 小川秀興: 白糖・ポピドンヨード混合性剤の創傷治癒促進メカニズム—培養細胞および動物モデルを用いた解析—, *Ther Res*, 2002; 23: 1625-1626.

- 57) 山崎 修, 秋山尚範, 大野貴司, 岩月啓氏: 黄色ぶどう球菌のバイオフィルムに対する白糖・ポピドンヨード配合軟膏 (ユーパスタ) の効果, *Ther Res*, 2002; 23: 1619-1622.

CQ5：糖尿病性潰瘍における局所急性感染症に対して抗菌薬の全身投与を行うことは有用か？

推奨文：中等～重症の糖尿病性足潰瘍の感染では、アモキシリン・クラブラン酸 (1A), アンピシリン・スルバクタム (1A), イミベネム (1A), オフロキサシン (1A), クリンダマイシン (1A), セファゾリン (1A), セファトレキサシ (1A), セファレキシシ (1A), ダプトマイシン (1A), バンコマイシン+セフトリアム (1A), ピペラシリン・タゾバクタム (1A), モキシフロキサシン (1A), リネゾリド (1A) などの抗菌薬の全身投与を推奨する。

推奨度：1A

解説：

・感染糖尿病性潰瘍と抗菌薬の全身投与に関するランダム化比較試験は19編^{58)~76)}あり、エビデンスレベルIIであり、推奨度はそれぞれ1Aである。なお、効果に差はあるものの一定の有効性が示されていることから、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, イミベネム, セファゾリン, セファトレキサシ, セフトリアキソン+メトロニダゾール (点滴), ダプトマイシン, バンコマイシン+セフトリアム, ピペラシリン・タゾバクタム (皮膚軟部組織感染症は保険適用外), リネゾリド, Piperacillin clindamycin, Entrapenem, Tigecyclin があり、内服ではアモキシリン・クラブラン酸, オフロキサシン, クリンダマイシン, セファレキシシ, モキシフロキサシン, Ticarcillin/clavulanate である。Piperacillin clindamycin, Entrapenem, Tigecyclin, 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⁷⁷⁾。

・糖尿病性足感染症の454例の細菌学的検討⁷⁸⁾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。菌種は1種単独が16.2%, 2種が20.4%, 3種が19.7%, 4種が13.3%, 5種以上が30.4%で多数検出される場合が多い。グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌の混合感染が多いため、広域スペクトラムの抗菌薬の投与が必要である。

【文献】

- 58) Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, et al: Entrapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomized, controlled, double-blinded, multicentre trial, *Lancet*, 2005; 366: 1695-1703.(エビデンスレベルII)
- 59) Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C: Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial, *Diabet Med*, 1996; 13: 156-159.(エビデンスレベルII)
- 60) Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients, *Arch Intern Med*, 1990; 150: 790-797.(エビデンスレベルII)
- 61) Lipsky BA, Itani K, Norden C: Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate, *Clin Infectious Dis*, 2004; 38: 17-24.(エビデンスレベルII)
- 62) Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW: Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: doubleblind, randomized, multicenter study of piperacillintazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin_Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group, *Antimicrobial Agents Chemother*, 1993; 37: 1580-1586.(エビデンスレベルII)
- 63) Bouter KP, Visseren FL, Van Loenhout RM, Bartelink AK, Willem Erkelens D, Diepersloot RJ: Treatment of diabetic foot infection: an open randomised comparison of imipenem/cilastatin and piperacillin/clindamycin combination therapy, *Int J Antimicrobial Agents*, 1996; 7: 143-147.(エビデンスレベルII)
- 64) Erstad BL Jr, McIntyre KE Jr, Mills JL: Prospective, randomized comparison of ampicillin/sulbactam and cefoxitin for diabetic foot infections, *Vascular Surg*, 1997; 31: 419-426.(エビデンスレベルII)
- 65) Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, et al: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients, *Clin Infectious Dis*, 1994; 18: 683-693.(エビデンスレベルII)
- 66) Bradsher RW Jr, Snow RM: Ceftriaxone treatment of skin and soft tissue infections in a once daily regimen, *Am J Med*, 1984; 77: 63-67.(エビデンスレベルII)
- 67) 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.(エビデンスレベルII)
- 68) 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.(エビデンスレベル II)
- 69) 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.(エビデンスレベル II)
- 70) Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, et al; STIC Study Group: 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.(エビデンスレベル II)
- 71) Lobmann R, Ambrosch A, Seewald M, et al: Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporines with chinolones, *Diabetes Nutr Metab*, 2004; 17: 156-162.(エビデンスレベル II)
- 72) 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.(エビデンスレベル II)
- 73) 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.(エビデンスレベル II)
- 74) 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.(エビデンスレベル II)
- 75) Deresinski SC: The efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of complicated skin and skin structure infections: evidence from 2 clinical trials, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008; 61: 103-109.(エビデンスレベル II)
- 76) 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.(エビデンスレベル II)
- 77) Lipsky BA: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections, *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1999; 26: 267-276.
- 78) 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.

CQ6：骨髄炎に対して抗菌薬の全身投与をどの程度の期間行うべきか？

推奨文：糖尿病性足感染の骨髄炎に対して，感染骨

の除去後に最低限 2～4 週間は抗菌薬を投与することを推奨する (1A)。感染骨を十分に除去できなければ，少なくとも 6 週間以上の抗菌薬を投与することを推奨する (1D)。

推奨度：[1A] 感染骨除去後の最低限 2～4 週間の抗菌薬投与

[1D] 感染骨除去が不十分な場合の少なくとも 6 週間以上の抗菌薬投与

解説：

・糖尿病性足感染（骨髄炎を含む）と抗菌薬の全身投与に関するランダム化比較試験は 3 編^{79)～81)}あり，エビデンスレベル II であり推奨度 1A である。アンピシリン・スルバクタム，イミペネム，ピペラシリン・タゾバクタム，リネゾリド，Tigecyclin, Ertapenem の有効性が示されており，骨髄炎に対する平均治療期間は 19～21 日であったとしている。また，一般的に骨髄炎に対しては感染骨の除去後 2～4 週間の抗菌薬投与が行われて^{82)～84)}おり，最低でもこの程度の期間は抗菌薬を投与する必要があると考えられる。

・感染骨を十分に除去できなければ，少なくとも 6 週間以上の抗菌薬投与が必要とされている⁸⁵⁾。エビデンスレベル VI であるが，通常行われている治療であり，敗血症への進行を防止するために必要と考えられることから推奨度 1D とした。

・免疫機能の低下や皮膚再生能の低下が存在する糖尿病性潰瘍においては，骨髄炎の悪化によってより重篤な結果に至る可能性がある。このため少なくとも一般の骨髄炎と同等の期間は抗菌薬を投与することが必要であると考えられる。

【文献】

- 79) Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate, *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 17-24.(エビデンスレベル II)
- 80) 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.(エビデンスレベル II)
- 81) 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.(エビデンスレベル II)
- 82) Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, et al: Systematic

- review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections, *Lancet Infect Dis*, 2001; 1: 175-188.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) Jeffcoate WJ, Lipsky BA: Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes, *Clin Infect Dis*, 2004; 39: S115-122.

【重症虚血・PAD】

CQ7：外来初期診療において四肢虚血の診断はどのように行えばよいか？

推奨文：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）（1C）、足趾上腕血圧比（toe brachial pressure index: TBI）（1C）、皮膚灌流圧（skin perfusion pressure: SPP）（1C）、経皮酸素分圧（transcutaneous oxygen tension: TcPO₂）（1C）の測定を行うことを推奨する。また、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（1A）、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すること（1A）を推奨する。

推奨度： [1A] 自他覚所見、喫煙歴の問診

[1C] ABI測定, TBI測定, SPP測定, TcPO₂測定
解説：

・末梢動脈疾患（preipheral arterial disease: PAD）の合併による虚血の診断には自他覚症状が有用であるというシステムティックレビューが1編あり⁸⁶⁾、エビデンスレベルIで、推奨度1Aである。ただし、これは対象を糖尿病患者に限定していない。しかしながら、PADの基礎疾患として糖尿病の占める割合が多く⁸⁷⁾⁸⁸⁾、臨床診断が虚血の診断に有用であるということは、世界的に広くコンセンサスを得られており、多くのガイドラインでも推奨されている⁸⁹⁾⁹⁰⁾。

・PADの危険因子を高所得国と中・低所得国とで比較し各国に共通した増悪因子として高血圧や高脂血症、糖尿病および喫煙があったとするシステムティックレビューが1編あり⁹¹⁾、エビデンスレベルはIであるため喫煙歴について聴取することも推奨度1Aである。糖尿病においてPADをきたすリスク要因として、性別や高血圧⁹²⁾、糖尿病の罹患期間⁹³⁾を挙げている分析的研究もある。

・PADに対してABI測定の有用性について検討した小規模なメタアナリシスが1編⁹⁴⁾あり、エビデンスレベルはIである。しかし、これは対象を糖尿病患者には限定していない。一方、糖尿病患者ないし糖尿病性皮膚潰瘍の初期診療におけるPADに対して、ABI測定の有用性を検討したものとして、症例集積研究が1編⁹⁵⁾、分析疫学的研究が3編^{96)~98)}ありエビデンスレベルIVaで推奨度1Cである。なお、この検査法は測定手技が比較的簡便で外来で試行しやすく、PADに対する非侵襲的な検査法として有用性が確立しており、また国内外のガイドラインやプロトコルでも推奨されている。

・糖尿病患者におけるTBI測定の有用性に関しては、PAD測定値との関係から調べた2編を含めて、分析学的研究が3編^{99)~101)}あり、エビデンスレベルはIVaで推奨度1Cである。また、糖尿病患者には限定していないが、PADに対するTBI測定の有用性について検討したシステムティックレビューが1編ある¹⁰²⁾。この論文では、TBI測定単独での診断感度：45~100%、特異度：16~100%であり、今後はTBI値の標準化や正確かつ大規模な研究が必要であると指摘している。

・糖尿病/透析患者に伴った重症のPADの検出にSPPが有用とする症例対照研究が1編あり¹⁰³⁾、エビデンスレベルはIVbで推奨度1Cである。

・TcPO₂は動脈硬化が高度な糖尿病や透析患者においてABIによる判定が困難な場合でも測定が可能であり、CLIの評価を行うことができるという分析疫学的研究があり¹⁰⁴⁾、エビデンスレベルはIVbで推奨度1Cである。

・糖尿病性潰瘍を有する患者ではPADなかでも末梢動脈閉塞症（peripheral arterial occlusive disease: PAOD）つまり従来の閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis bliterans: ASO）の合併が多い⁹⁰⁾。虚血が進行するにつれて、しびれ、痛み、冷感、間歇性跛行などの自覚症状と末梢動脈拍動の低下消失や皮膚温の低下、皮膚色調の変化などの他覚症状が出現し、ついには潰瘍の難治化や壊疽に至る。この場合の潰瘍は趾指先端や趾間に多発性に生じることが多い¹⁰⁵⁾。問診や視診・触診などでこれらの症状をとらえることによって下肢虚血と診断することは可能であり、逆に複数の臨床所見が正常である場合には、単一の臨床所見が正常である場合よりもPADである可能性が低いとされている⁸⁶⁾。PAD（PAOD）の機能的評価に用いられるFontaine分類では、糖尿病性潰瘍で慢性動脈閉塞症を伴う場合は

IV 度に相当し、必然的に重症下肢虚血 (critical limb ischemia : CLI) に相当することとなる。

・PAD の初期には虚血が代償されて無症状となることがあり、また、糖尿病患者では神経障害や心疾患などの合併による運動能力低下のため、顕著な症状が出現しない可能性がある¹⁰⁶⁾。さらに、神経障害による知覚鈍麻によって PAD による自覚症状の発現が遅れる可能性がある。このために、PAD の診断には自覚症状の観察に加えて、客観的な検査で血流の評価を行うことを提案する。

・四肢虚血の診断に関して客観的な末梢動脈血流評価法としては、足関節と上腕での収縮期血圧の比を測定する上腕・足関節血圧比 (ankle brachial pressure index : ABI)、足趾と上腕での収縮期血圧の比を測定する TBI (toe brachial pressure index : 足趾・上腕血圧比) がある。

・ABI は測定技法が比較的簡便で外来においても施行しやすい。PAD 診療における ABI 測定に関しては数多くの臨床研究が行われ、その有用性がほぼ確定している。糖尿病患者においても ABI を用いた臨床研究が試されてきたが、その多くは冠動脈疾患の重症度や生命予後との関連性を探る目的のものである。しかし、PAD 患者の多くは糖尿病を基礎としているため、糖尿病患者での PAD 診断における ABI の有用性も確立されたものとして、糖尿病性潰瘍に関する海外のガイドラインでも同様に標準的無侵襲検査として推奨されている⁸⁹⁾⁹⁰⁾¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾。わが国では外来通院中の糖尿病患者 3,906 例に ABI 測定を行った大規模な横断研究があり⁹⁶⁾、その結果では 7.6% の患者に ABI の低値をみとめたが、それ以前に PAD と診断されていたのはそのうちの 24.4% にすぎず、ABI によるスクリーニング検査の有用性が示唆されている (正常値等の詳細に関しては用語集を参照のこと)。しかし、ABI は血管壁の石灰化がある場合はそ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。中国において外来通院中の 2 型糖尿病患者 2,080 例を対象として、高 ABI 値 (>1.3) と正常値 (0.9<~ \leq 1.3) での PAD 有病率を検討したところ前者で高い odds 比 (6.97) であったという分析疫学研究がある¹⁰⁹⁾。

・TBI は石灰化の影響を受けにくい下肢血行評価方法であることが知られている¹¹⁰⁾。

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¹⁰⁷⁾。非侵襲的な手技ではあるが、すべての医療機関において施行しうるわけではない。

・皮膚の微小循環を評価する方法として皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure : SPP)、経皮酸素分圧 (transcutaneous oxygen tension : 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とする分析疫学的研究¹¹¹⁾がある。虚血肢における ABI および SPP 値の測定の有効性を検討し、ABI は Fontaine II~IV の患者間には有意差はなかったが、SPP は Fontaine IV の患者では 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いう報告がある¹⁰³⁾。また、96 例の無症候性 CLI 患者を対象とし、初診時の対側下肢の SPP が 40 mmHg 未満であった際には、その後に間欠性跛行や組織欠損が起こるリスクが高く、SPP の測定が予後予測に有用であるとする分析疫学的研究もある¹¹²⁾。非侵襲的検査で足底・足趾や潰瘍周囲の評価も可能であり、有用性についても広くコンセンサスを得られている。今後の検査機器の普及が望まれる。

・TcPO₂ は虚血肢の重症度評価に有用とされ、非侵襲的検査である。TASC II では TcPO₂ が 30 mmHg 未満を CLI としている。一方で足関節圧が 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 未満の場合には CLI とみなすのが適当とする意見もある¹¹³⁾。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は、3 カ月に 1 回は保険算定可能となった。

【文献】

- 86) Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Dose the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*, 2006; 295: 536-546. (エビデンスレベル I)
- 87) Melton LJ 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, et al: Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a populationbased cohort of diabetic patients, *Diabetes Care*, 1980; 3: 650-654.
- 88) Kannel WB, McGee DL: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study, *J Am Geriatr Soc*, 1985; 33: 13-18.
- 89) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers, *Wound Repair Regen*, 2006; 14: 680-692.
- 90) 糖尿病性足病変に関する国際ワーキンググループ編: インターナショナル・コンセンサス糖尿病性足病変 (内村

- 功ほか監訳), 東京, 医師薬出版: 2000; 1-98.
- 91) Fowkers 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.(エビデンスレベル I)
 - 92) 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.
 - 93) 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 Diabetes Complications*. 2014; 28: 627-631.
 - 94) Xu D, Zou L, Xing Y, et al: Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis, *Can J Cardiol*, 2013; 29: 492-498.(エビデンスレベル I)
 - 95) Rhee SY, Guan H, Liu ZM, et al: Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis, *Diabetes Res Clin Pract*, 2007; 76: 82-92.(エビデンスレベル V)
 - 96) Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al: High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis, *Diabetes Res Clin Pract*, 2008; 82: 378-382.(エビデンスレベル IVb)
 - 97) Formosa C, Gatt A, Chockalingam N: Screening for peripheral vascular disease in patients with type 2 diabetes in Malta in a primary care setting, *Qual Prim Care*, 2012; 20: 409-414.(エビデンスレベル IVa)
 - 98) Fan LC, Chen MY, Huang WC, et al: Pulse pressure and Michigan Neuropathy Screening Instrument are independently associated with asymptomatic peripheral arterial disease among type 2 diabetes community residents: a community-based screening program in Taiwan, *Biomed J*, 2013; 36: 282-288.(エビデンスレベル IVb)
 - 99) Sonter JA, Chuter V, Casey S: Intratester and Intertester Reliability of Toe Pressure Measurements in People with and Without Diabetes Performed by Podiatric Physicians, *J Am Podiatr Med Assoc*, 2015; 105: 201-208.(エビデンスレベル IVa)
 - 100) Spångéus A, Wijkman M, Lindström T, et al: Toe brachial index in middle aged patients with diabetes mellitus type 2: not just a peripheral issue, *Diabetes Res Clin Pract*, 2013; 100: 195-202.(エビデンスレベル IVb)
 - 101) Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llussà J, Forés R, Torán P: Correlation between toe-brachial index and ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus type 2, *Med Clin (Barc)*, 2013; 140: 390-394.(エビデンスレベル IVb)
 - 102) Tehan PE, Santos D, Chuter VH: A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease, *Vasc Med*, 2016; pii: 1358863X16645854. [E-pub]
 - 103) 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.(エビデンスレベル IVb)
 - 104) Pardo M, Alcaraz M, Bernal FL, et al: A solution to ankle-brachial index limitations in peripheral transluminal angioplasty, *Radiol Med*, 2013; 118: 1373-1378.(エビデンスレベル IVb)
 - 105) 末木博彦: 糖尿病, 代謝疾患と皮膚病編, 玉置邦彦ほか編: 最新皮膚科学大系 18 全身疾患と皮膚病編, 東京, 中山書店: 2003; 42-56.
 - 106) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 2001; 286: 1317-1324.
 - 107) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II), *J Vasc Surg*, 2007; 45: S5-67.(エビデンスレベル VI)
 - 108) American Diabetes Association: Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes, *Diabetes Care*, 2003; 26: 3333-3341.(エビデンスレベル VI)
 - 109) Li Q, Zeng H, Liu F et al: High Ankle-Brachial Index Indicates Cardiovascular and Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes, *Angiology*, 2015; 66: 918-924.
 - 110) 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.
 - 111) 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.(エビデンスレベル IVb)
 - 112) Yamamoto K, Taniguchi R, Hosaka A, et al: Fate of the asymptomatic contralateral limb after initial intervention for ipsilateral critical limb ischemia, *Int Angiol*, 2013; 32: 526-531.(エビデンスレベル IVa)
 - 113) 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.(エビデンスレベル IVb)

CQ8 外来初期診療において四肢虚血が疑われた場合の精査にはどのような画像検査が有用か?

推奨文: 外来初期診察における四肢虚血の画像検査では, 超音波検査 (1A), CT 血管造影 (CTA) (1A), MR 血管造影 (MRA) (1A) などの低侵襲の検査を行うことを推奨する。診断率の向上のためには, これらを適宜組み合わせを行ったほうがよいが, 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。

推奨度：

【1A】超音波検査，CT血管造影（CTA），MR血管造影（MRA）

解説：

・PADに対して画像検査の診断精度を検討したシステマティックレビューが3編^{114)~116)}ある。エビデンスレベルはIであり，推奨度は1Aである。画像検査のうちでは造影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。またDSAと造影MRA¹¹⁵⁾，DSAとCTA¹¹⁶⁾の精度についてもそれぞれ比較されており，造影MRA，CTAの正確性を挙げている。しかし，いずれも対象が糖尿病患者に生じたPADには限られていない。一方，糖尿病を基礎疾患とするPADでは，DSAよりも造影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^{117)~119)}。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¹²⁰⁾あるが，造影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。

・下肢の50%以上の狭窄・閉塞の検出率について，造影MRA，CTA，超音波検査が検討されており，その診断感度および特異度はそれぞれ95%と97%，91%と91%，88%と96%である。有害事象の割合については，MRAで頻度が最も多く見られたものの軽度なものが多かった。一方で重篤なものは，頻度は少ないものの血管造影での割合が高かったとしている¹¹⁴⁾。

・外来初期診断における検査で自他覚的所見やABI，TBI値などの異常所見が見られた場合には，血行再建術の適応の有無を含めた診療方針検決定のために，血流障害の部位と程度の把握を目的として画像診断が行われる¹²¹⁾。

・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ないこと，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や造影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も1編ある¹²²⁾。

・CT血管造影（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¹²³⁾。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¹²⁴⁾。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と比較し被曝や造影剤の量が多く，特にヨード過敏を有する患者では，ヨード性造影剤を用いたCTAは試行できない。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。

・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¹²⁵⁾。近年では撮影方法の進歩に伴い，非造影MRAのQISS法と造影MRAを比較し，ほぼ同様の結果を得たという報告もある¹²⁶⁾。

・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。近年ではより鮮明な映像が得られるdigital subtraction angiography（DSA）も普及してきている。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く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も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。

・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（造影）MRAが選択され，さらに血行再建術を検討する際にDSAが施行されるのが一般的である。ただし，上記の検査が行える施設は限られており，患者の状態によっては検査の実施を注意深く検討すべき場合がある。検査方法を画一的・一律的に選択するのは困難であり，複数の検査法を併用することにより診断の精度をあげることを提案する。

【文献】

- 114) 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. (エビデンスレベル I)
- 115) 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. (エビデンスレベル I)
- 116) 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.(エビデンスレベル I)
- 117) Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Bbcquemin JP, Luciani A: Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography, *AJR Am J Rontgenol*, 2005; 185: 1641-1650.(エビデンスレベル IVa)
- 118) Röhrli B, Kunz RP, Oberholzer K, et al: Gadofosveset-enhanced MR angiography of the pedal arteries in patients with diabetes mellitus and comparison with selective intraarterial DSA, *Eur Radiol*, 2009; 19: 2993-3001.(エビデンスレベル IVa)
- 119) 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.(エビデンスレベル IVa)
- 120) 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: 228-223.(エビデンスレベル I)
- 121) Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Dose the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*, 2006; 295: 536-546.
- 122) Hofmann WJ, Walter J, Ugurluoglu A, Czerny M, Forstner R, Magometschnigg H: Preoperative high-frequency duplex scanning of potential pedal target vessels, *J Vasc Surg*, 2004; 39: 169-175.(エビデンスレベル IVa)
- 123) Pomposelli F: Arterial imaging in patients with lower extremity ischemia and diabetes mellitus, *J Vasc Surg*, 2010; 52: 81S-91S.
- 124) Ichihashi S, Hashimoto T, Iwakoshi S, Kichikawa K: 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.(エビデンスレベル IVb)
- 125) 細谷龍男, 岡田浩一, 堀尾 勝ほか: 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン (NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会編), *日腎会誌*, 2009; 51: 839-842.
- 126) 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.(エビデンスレベル IVa)

【神経障害・足変形】

CQ9：糖尿病性末梢神経障害を診断するためにはどのような検査が有用か？

推奨文：糖尿病による末梢神経障害の臨床診断にはモノフィラメント法 (Semmes-Weinstein Monofila-

ment Test) による知覚検査 (1A), 音叉法による振動覚検査 (1C), アキレス腱反射 (1C) が有用であり, 行うことを推奨する. また診断率向上のためには, これらを適宜組み合わせで行った方がよい.

推奨度： [1A] モノフィラメント法

[1C] 音叉法, アキレス腱反射

解説：

・モノフィラメント法に関してはメタアナリシスが1編¹²⁷あり, エビデンスレベル Iである. その有用性が認められており推奨度 1A である. ただし, 検査器具が普及しておらず全ての施設で実施できるわけではない. 音叉による振動覚検査に関しては症例研究が2編ありエビデンスレベル IVb で推奨度 1C である. モノフィラメント法と同等の結果が得られる¹²⁸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¹²⁹との結果が得られている. アキレス腱反射に関しては, コホート研究が1編¹³⁰, 症例対照研究が1編¹³¹ありエビデンスレベル IVa で推奨度 1C である. 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¹³², 臨床症状のみでは診断不可能な例も多い¹³³. 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¹³⁴.

・モノフィラメント法は10gの圧負荷をかけることのできる5.07モノフィラメントを用いる触圧覚の簡便な検査法であり, 感知不能の場合には重篤な神経障害が存在する可能性が高いとされている. この検査法に関しては上記以外にも4編のコホート研究^{130)135)~137)}とそれぞれ1編ずつの症例対象研究¹³⁸⁾, 横断研究¹³³⁾, メタアナリシス¹²⁷⁾があり, そのいずれにおいても有用性が認められている.

・振動覚を検査する使い捨てでポケットサイズのデバイスに関する症例対照研究¹³⁹⁾があり, 糖尿病性末梢神経障害の検出が音叉法より有意に優れ, モノフィラメント法と同等であったと報告される. しかしながら本邦では発売されていない.

・角膜共焦点顕微鏡が糖尿病性末梢神経障害の早期診断に有用な非侵襲的診断法であるとのシステマ

ティックレビュー¹⁴⁰⁾があるが、現在本邦ではごく限られた施設でしか実施されていない。

・足底に貼り、発汗により色が変わるシールが糖尿病性末梢神経障害のスクリーニングに有用であるとするメタアナリシス¹⁴¹⁾があり、感度は86%、特異度は65%と報告されている。しかしながら本邦では発売されていない。

・電気生理学的検査は、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に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。糖尿病性末梢神経障害として非定型的な臨床症状を呈する場合や診断不能例では、電気生理学的検査や神経内科医へのコンサルテーションが考慮される¹³⁴⁾。本邦では糖尿病性末梢神経障害の早期発見と経過観察目的で、比較的簡便に腓腹神経伝導速度と活動電位振幅を測定する医療機器が発売されている¹⁴²⁾。

・糖尿病において多く見られる神経障害は、高血糖によって慢性的に進行する対称性ポリニューロパチーが主体であり、対称性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy : DPN) と呼ばれている¹⁴³⁾。糖尿病性潰瘍患者の診療にあたっては、神経障害の有無とその程度や重症度を診断する必要がある。しかし、特有の症状や検査はなく、いくつかの診断基準が提唱されているが、国際的コンセンサスの得られたものは存在しない。わが国においても糖尿病性神経障害を考える会による DPN の診断基準¹⁴⁴⁾が提唱されており、自覚症状に加えて C128 音叉による振動覚検査と両側アキレス腱反射とで診断するとされている。また、この診断基準に表在感覚の低下、起立性低血圧・発汗異常・頑固な便秘・下痢のいずれかの症状と下肢の筋力低下・萎縮を加えた臨床病期分類¹⁴⁵⁾が提唱されている。

【文献】

- 127) 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.(エビデンスレベル I)
- 128) Oyer DS, Saxon D, Shah A: Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test, *Endocr Pract*, 2007; 13: 5-10.(エビデンスレベル IVa)
- 129) 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.(エビデンスレベル IVb)
- 130) 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. (エビデンスレベル IVa)
- 131) McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks?, *Diabetes Care*, 1995; 18: 216-219.(エビデンスレベル IVb)
- 132) 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/tounyoubuyou/>
- 133) 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.
- 134) American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2015, *Diabetes Care*, 2015; 38 (Suppl 1): S1-63.(エビデンスレベル VI)
- 135) Litzelman DK, Marriot DJ, Vinicor F: Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM, *Diabetes Care*, 1997; 20: 1273-1278.(エビデンスレベル IVa)
- 136) 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. (エビデンスレベル IVa)
- 137) 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.(エビデンスレベル IVa)
- 138) 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.(エビデンスレベル IVb)
- 139) Bracewell N, Game F, Jeffcoate W, Scammel BE: Clinical evaluation of a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes, *Diabet Med*, 2012; 29: 1553-1555.
- 140) Papanas N, Zieqler D: Corneal confocal microscopy: a technique for early detection of diabetic neuropathy, *Curr Diab Rep*, 2013; 13: 488-499.
- 141) Tsapas A, Liakos A, Paschos P, et al: A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis, *Metabolism*, 2014; 63: 584-592.
- 142) Lee JA, Halpern EM, Lovblom LE, et al: Reliability and Validity of a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device for Identification of Diabetic Neuropathy, *PLoS ONE*, 2014; 9: e86515.
- 143) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy, *Diabetes*, 1997; 46: S54-57.

- 144) 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.
- 145) 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金糖尿病戦略等研究事業「糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病気に基づいた治療ガイドラインの作成」(主任研究者：八木橋操六) 総括研究報告書, 2010; 1-29

【潰瘍治療】

CQ10：糖尿病性潰瘍患者に対する保存的治療の有用性を判定するにはどの程度の期間が必要か？

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

推奨度：1C

解説：

・急性期から慢性期に移行した糖尿病性潰瘍治療において保存的療法を施行しながら経過を観察する場合でも、適時その治療の効果を判定して他の治療法との優劣を比較検討する必要がある。但し、短期間で次々に治療法を変更した場合には、誤った判断を下すことにもなり、一定期間は治療法に対する有用性の観察が必要である。この時期の治療評価間隔を検討した報告としては 2 編¹⁴⁶⁾¹⁴⁷⁾の分析疫学的研究があり、エビデンスレベル IVa, IVb であり推奨度 1C である。

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を考慮すべきであるとしている。実際の臨床現場においては、慢性期患者に対する治療計画や通院頻度の実際を考慮すると、この期間は適当であると考えられ、実際の臨床現場においても、経過観察期間をこれ以上延ばすことは特別なケースを除いて少ないと考えられる。無論、糖尿病性潰瘍の増悪が進行する急性期や局所感染を伴っている場合においては、刻々とその症状は変化する可能性があることから、頻回の通院もしくは入院による加療が必要である¹⁴⁸⁾。その時々で治療の有用性を評価することが必要となることから、この様な場合少なくとも週 1 回の診察を行うことが望ましい。

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

要である。

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

・糖尿病性潰瘍治療においては、創面の状態に関し、スコア化して経時的に観察することにより良好な制御が可能となる可能性がある^{149)~152)}。

【文献】

- 146) Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial, *Plast Reconstr Surg*, 2006; 117: S239-244. (エビデンスレベル IVa)
- 147) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A: Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial, *Diabetes Care*, 2003; 26: 1879-1882. (エビデンスレベル IVb)
- 148) Bader MS, Alavi A: Management of hospitalized patients with diabetic foot infections, *Hosp Pract*, 2014; 42: 111-125.
- 149) Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A: Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds, *Dermatol Ther*, 2006; 19: 383-390.
- 150) Saap LJ, Falanga V: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers, *Wound Repair Regen*, 2002; 10: 354-359.
- 151) Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA: A prospective study of the PUSH tool in diabetic foot ulcers, *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2011; 38: 385-393.
- 152) Thomas DR: Clinical management of diabetic ulcers, *Clin Geriatr Med*, 2013; 29: 433-441.

CQ11：糖尿病性潰瘍の壊死組織を除去するために外科的デブリードマンは有用か？

推奨文：潰瘍に固着した壊死組織や痂皮、潰瘍とその周囲の角化物などを感染コントロールを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よう推奨する。ただし、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease : PAD) が基盤にある場合には、外科的デブリードマンを行っても症状の改善を目指せない場合や潰瘍・壊疽の悪化を見る場合があるため、四肢特に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。

推奨度：1A

解説：

・壊死組織除去における外科的デブリードマンに関する検討としては、システマティックレビューが2編¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾あり、それぞれエビデンスレベルIであり推奨度1Aである。ただし、他のデブリードマンの方法と比較して統計学的な有意差は認めなかったものの、壊死組織が固着している初期に行うデブリードマン (initial debridement) としては、外科的デブリードマンが迅速かつ簡便であり最も望ましい。また、wound-bed preparation のために日常診療において行う場合 (maintenance debridement) においても、他のデブリードマン法と適宜組み合わせるというコンセンサスが世界的に得られている^{155)~157)}。

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

・デブリードマンの目的は、細菌感染の培地となり肉芽組織の増生や表皮の再生を阻害する壊死組織、すでに細菌感染を起こした組織、表皮再生を阻害する過角化組織などを、創の回復を阻害しないように除去することであり、創の深達度を正しく判定するためにも必要である^{159)~161)}。デブリードマンは目的別には、固着した壊死組織を除去するために初期に行う initial debridement と、創床の状態を良好に保って回復へ向かわせる wound bed preparation のために日常診療において行う maintenance debridement とがある¹⁵⁹⁾。方法別には、メスや外科用剪刀による観血的手技を用いる外科的 (surgical or sharp) デブリードマン¹⁶²⁾と、観血的手技を用いない機械的 (mechanical)、自己融解的 (autolytic)、酵素的 (enzymatic)、生物学的 (biological) [chemical (antiseptic)] デブリードマンなどがある¹⁵⁶⁾。

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

・非観血的デブリードマンのうち、自己融解的デブリードマンとしてのハイドロジェルに関しては1編のランダム化比較試験¹⁶³⁾と2編のコホート研究¹⁶⁴⁾¹⁶⁵⁾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 therapy¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾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¹⁶⁸⁾あるものの、糖尿病性潰瘍に関しての評価は定まっていない。

・PAD等の末梢動脈血流不全による虚血状態が存在する場合には、観血的操作によって壊死や壊瘍が拡大する可能性があるため、従来は虚血例における四肢末梢の外科的デブリードマンは禁忌とする考えもあった。このため、PAD合併例での外科的デブリードマンは慎重に行うべきであり、施行前に末梢皮膚の血流状態を評価しておく必要がある(評価に関してはCQ7を参照のこと)。

・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¹⁶⁸⁾、術前に貧血や低蛋白血症、出血傾向の有無を含めた全身状態の把握と凝固能に影響を及ぼす可能性のある抗血小板薬、抗凝固薬などの服薬状況のチェックが必要である。なお、循環器疾患のガイドラインでは、出血のコントロールが容易な小手術ではこれらの薬剤を中止せず実施するよう勧めている¹⁶⁹⁾。脳梗塞のガイドラインでも、ワルファリンは「内服継続が望ましい」、抗血小板療法は「続行してよい」としている¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾。しかしながら、これらの薬剤を中止可能な患者も存在するので、まず担当医に相談の上、個々の症例ごとに対応するのが望ましい。また、中止できない場合には、外科的デブリードマンとしては不十分ではあるが、壊死組織内で出血しない範囲に収める方法もある(壊死組織内であれば処置時の痛みも含め、体に対するストレスはほとんど無いと考えられる)。

・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¹⁷²⁾。

・骨露出を伴う糖尿病性皮膚潰瘍に対して、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報告されている¹⁷³⁾。

【文献】

- 153) Edwards J, Stapley S: Debridement of diabetic foot ulcers (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD003556.(エビデンスレベル I)
- 154) 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: S119-144.(エビデンスレベル I)
- 155) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al: Guidelines for the treatment of diabetic ulcers, *Wound Repair Regen*, 2006; 14: 680-692.(エビデンスレベル VI)
- 156) Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al: American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision), *J Foot Ankle Surg*, 2006; 45: S1-66.(エビデンスレベル VI)
- 157) Wraight PR, Lawrence SM, Campbell DA, et al: Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications, *Diabet Med*, 2005; 22: 127-136.(エビデンスレベル VI)
- 158) Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, et al: Evidencebased protocol for diabetic foot ulcers, *Plast Reconstr Surg*, 2006; 117: S193-209.
- 159) Saap LJ, Falanga V: Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers, *Wound Repair Regen*, 2002; 10: 354-359.
- 160) Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L; Diabetic Ulcer Study Group: Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers, *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 61-64.
- 161) Hess CT, Kirsner RS: Orchestrating wound healing: assessing and preparing the wound bed, *Adv Skin Wound Care*, 2003; 16: 246-257.
- 162) Sieggreen MY, Maklebust J: Debridement choices and challenges, *Adv Wound Care*, 1997; 10: 32-37.
- 163) Jensen JL, Seeley J, Gillin B: Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: carrasyn Hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze, *Adv Wound Care*, 1998; 11: S1-4.
- 164) Cangialosi CP: Synthetic skin.: A new adjunct in the treatment of diabetic ulcers, *J Am Podiatry Assoc*, 1982; 72: 48-52.
- 165) Capasso VA, Munro BH: The cost and efficacy of two wound treatments, *AORN J*, 2003; 77: 984-992.
- 166) Sherman RA: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy, *Diabetes Care*, 2003; 26: 446-451.
- 167) Armstrong DG, Salas P, Short B, et al: Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days, *J Am Podiatr Med Assoc*, 2005; 95: 254-257.
- 168) 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.
- 169) 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.
- 170) 2008 年度合同研究班報告, 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (JCS2009).
- 171) 篠原幸人: 脳卒中治療ガイドライン2009, *Ther Res*, 2010; 18: 205-206.
- 172) 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.
- 173) 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: 1019-1028.

CQ12：感染徴候のない糖尿病性潰瘍にはどのような外用薬を用いればよいか？

推奨文：糖尿病性潰瘍の外用療法として、滲出液が適正～少ない創面にはトラフェルミン（1A）、プロスタグランジン E1（1A）、トレチノイントコフェリル（1A）の使用を推奨する。滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはブクラデシンナトリウム（1A）の使用を推奨する。

推奨度：

滲出液が適正～少ない創面 [1A] 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
 滲出液が過剰または浮腫が強い創面 [1A] ブクラデシンナトリウム

解説：

・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¹⁷⁴⁾¹⁷⁵⁾あり、エビデンスレベル II であった。しかし、プロスタグランジン E1，ブクラデシンナトリウム，トレチノイントコフェリルに関しては症例報告^{176)~179)}しかなくエビデンスレベル V に留まる。しかしながら、糖尿病性潰瘍と同様の慢性皮膚創傷である褥瘡のガイドラインにおいては、これら3製剤はトラフェルミンと同等の推奨度を得ていることから、トラフェルミンと同様に推奨度 1A とした。なお、塩化リズチーム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート（アルクロキサ）、ポビドンヨード・シュガーなどの報告は更に少ないので推奨していないが、それらの糖尿病性潰瘍に対する使用を否定するものではない。

・トラフェルミンは血管新生作用、肉芽形成促進作用等によって創傷治癒を促進する¹⁸⁰⁾。創傷治癒効果は

強いが、スプレータイプのため単剤では創部の湿潤環境を維持しにくいので、他の外用薬やドレッシング材などを併用するとよい¹⁸¹⁾。また、トラフェルミンはスプレータイプとして発売されており、局所濃度が有効性に大きく作用する薬剤であることから、外来通院による糖尿病性潰瘍患者に投与する場合、使用法を十分理解させる必要がある。更に、湿潤環境を維持するために、白色ワセリンなどの油性基材軟膏などと併用することが必要である。近年ではトラフェルミンは肥厚性癬痕を来たしにくいとする報告もなされていることから、糖尿病性潰瘍患者においてQOL向上も期待できる薬剤である¹⁸²⁾。

・プロスタグランジン E1 は皮膚血流増加作用¹⁸³⁾、血管新生促進作用¹⁸⁴⁾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¹⁸⁵⁾。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、滲出液の少ない創ではかえって乾燥するので注意が必要である。

・糖尿病性潰瘍の外用療法は、糖尿病性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¹⁸⁶⁾。

・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¹⁸⁷⁾。PDGF は米国においては既に糖尿病性潰瘍に対し臨床応用されているが、両剤は本邦では未承認である¹⁸⁸⁾。

【文献】

- 174) Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al: Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer, *Eur J Dermatol*, 2009; 19: 461-468.(エビデンスレベル II)
- 175) Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, et al: Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Diabetes Care*, 1995; 18: 64-69.(エビデンスレベル II)
- 176) 川原 繁: 糖尿病性足潰瘍に対する局所処置の実際, *Angiology Frontier*, 2008; 7: 30-35.(エビデンスレベル VI)
- 177) 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ンディン軟膏による閉鎖療法により治癒しえた糖尿病性足背潰瘍の1例, *新薬と臨床*, 2005; 42: 977-979.(エビデンスレベル V)
- 178) 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.(エビデンスレベル V)
- 179) 秋山正基: 糖尿病性神経障害と足の症状病変, *MB Derma*, 2004; 85: 25-29.(エビデンスレベル V)
- 180) Okumura M, Okuda T, Nakamura T, Yajima M: Acceleration of wound healing in diabetic mice by basic fibroblast growth factor, *Biol Pharm Bull*, 1996; 19: 530-535.
- 181) 日本褥瘡学会「褥瘡予防・管理ガイドライン」策定委員会: G を g にする 肉芽形成の促進, S を s にする 創の縮小, 褥瘡予防・管理ガイドライン, 東京, 照林社: 2009; 114-125.
- 182) Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A: A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients, *Burns*, 2005; 31: 855-858.(エビデンスレベル V)
- 183) 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ジン・ 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.
- 184) Matsumoto R: Effect of PO-41483- α -CD, a prostacyclin analog, on a clamp-induced endothelial injury in rats, *Life Science*, 1994; 53: 893-900.
- 185) 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.
- 186) Bergin SM: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers, *Cochrane Database syst Rev*, 2006; 25: CD005082.
- 187) 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.
- 188) 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.

CQ13：感染徴候のない糖尿病性潰瘍に対してどのようなドレッシング材を用いればよいのか？

推奨文： 滲出液が適正～少ない創面にはハイドロコロイド (1A)、ハイドロジェル (1B)、ポリウレタンフォーム (1B) の使用を推奨する。滲出液の過剰または浮腫が強い創面にはアルギン酸塩 (1C) の使用を推奨する。また、滲出液の過剰または浮腫が強い創面にはハイドロファイバー® (2C) の使用を提案する。

推奨度： 滲出液が適正～少ない創面 [1A] ハイドロコロイド

[1B] ハイドロジェル, ポリウレタンフォーム

滲出液の過剰または浮腫が強い創面 [1C] アルギン酸塩

[2C] ハイドロファイバー®

解説：

・ハイドロコロイドを糖尿病性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試験が1編¹⁸⁹⁾あり、エビデンスレベルIIであるが、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は特に高くはないとする報告¹⁹⁰⁾もある。

ハイドロジェルに関するランダム化比較試験が3編^{191)~193)}あり、エビデンスレベルIIであるが、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¹⁹⁴⁾もある。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¹⁹⁵⁾¹⁹⁶⁾があり、エビデンスレベルIIであるが、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¹⁹⁷⁾もある。アルギン酸ドレッシングでは銀含有ハイドロファイバー®に比較し深さの改善では劣るとするランダム化比較試験1編¹⁹⁸⁾と、従来のガーゼドレッシングに比較し治癒期間に差はないとする分析疫学的研究1編¹⁹⁹⁾があり、エビデンスレベルIIである。しかしながら、これらのドレッシング材を糖尿病性潰瘍の局所療法に使用した報告はいずれも少ないことから、同様の慢性皮膚創傷である褥瘡のガイドラインの推奨度に準じ、ハイドロコロイドは推奨度1A、ハイドロジェルとポリウレタンフォームは推奨度1B、また、アルギン酸塩を推奨度1Cとした。また、ハイドロファイバー®を糖尿病性潰瘍の局所療法に使用したランダム化比較試験が1編あり、エビデンスレベルII、推奨度を2Cであるが、症例数は少ない。なお、キチン、ハイドロポリマーなどの報告は少ないの

で推奨していないが、それらの糖尿病性潰瘍に対する使用を否定するものではない。

・糖尿病性潰瘍においては、局所の感染に十分注意することを前提として、創面および創周囲皮膚の状態や患者の全身状態やドレッシング材自体の特性を考慮しながら、使用するドレッシング材の種類と使用時期を選択する必要がある²⁰⁰⁾²⁰¹⁾。また、ドレッシング材が湿潤環境の保持とともに、免荷、局所保護の作用が期待できる。さらに、医療現場の負担も減ずることができると有用性も大きい。

・慢性創傷では密封した創面から得られた滲出液が細胞増殖を阻害するという報告がある²⁰²⁾。Wound bed preparation とはあくまで適切な滲出液の制御による治療法であり、その理論と実際を熟知した上で、糖尿病性潰瘍治療に用いるべきである。

・ハイドロコロイドは創部に固着することなく湿潤環境を維持する。創部の乾燥によって生じる痂皮の形成を防ぐ。創部の湿潤環境によって表皮細胞の遊走を促進し、治癒を促す²⁰³⁾。また、ハイドロコロイドは、露出した神経末端が空気に曝されることを防ぐ。これによって、浅い創傷に特有なヒリヒリする疼痛を軽減する²⁰⁴⁾。

・ハイドロジェルは湿潤環境を維持して肉芽や上皮の形成を促進すると共に、速やかな冷却効果により炎症を抑制することで疼痛を軽減する²⁰⁵⁾。また、透明なので創面の観察が可能である²⁰⁶⁾。

・ポリウレタンフォームは自重の約10倍の滲出液を吸収し、適切な湿潤環境を維持して肉芽や上皮の形成を促進する。ドレッシング材の溶解や剝落による創部での残渣がなく、創面からずれても形成された上皮の剝離を起こしにくい²⁰⁵⁾。

・アルギン酸塩は自重の10~20倍の吸収力がある²⁰⁵⁾。多量の滲出液を吸収しゲル化し、創面に湿潤環境を維持することにより治癒を促進する²⁰⁶⁾。また、創部との接触面でアルギン酸塩中のカルシウムイオンと血液・体液中のナトリウムイオンの交換が起こり、カルシウムイオンは濃度勾配により毛細血管内に拡散する。これにより止血作用が得られる²⁰⁷⁾。ただし、他のドレッシング材と比較して明らかに有効性が高いとする報告はない²⁰⁸⁾。

・ハイドロファイバー®は、自重の約30倍の吸収力がある²⁰⁵⁾。アルギン酸塩の約2倍の水分保持力を持ち、治癒に最適な湿潤環境を長期間維持し、肉芽形成を促進する²⁰⁵⁾。吸収した滲出液の横方向への広がりを抑え、

創周囲の健全皮膚の浸軟を防止する²⁰⁵⁾。

・銀含有ドレッシング材などが新たに本邦で発売され、局所感染を伴う糖尿病性潰瘍にも使用可能であるが、その評価は未だ確立していない²⁰⁹⁾²¹⁰⁾。

【文献】

- 189) Apelqvist J, Larsson J, Stenström A: Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: a comparative trial of DuoDerm and MeZinc, *Br J Dermatol*, 1990; 123: 787-792.(エビデンスレベル II)
- 190) Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K: Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 8: CD009099.
- 191) 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.(エビデンスレベル II)
- 192) Jensen JL, Seeley J, Gillin B: Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze, *Adv Wound Care*, 1998; 11: 1-4.(エビデンスレベル II)
- 193) Vandeputte J, Gryson L: Clinical trial on the control of diabetic foot infection by an immunomodulating hydrogel containing 65% glycerine, *6th European Conference on Advances in Wound Management*, 1997; 50-53.(エビデンスレベル II)
- 194) Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K: Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 7: CD009101.
- 195) Foster AV, Greenhill MT, Edmonds ME: Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers, *Journal of Wound Care*, 1994; 3: 244-248.(エビデンスレベル II)
- 196) 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.(エビデンスレベル III)
- 197) Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K: Foam dressings for healing diabetic foot ulcers, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 8: CD009111.
- 198) Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J: Silver Dressing Study Group: Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischæmic diabetic foot ulcers, *Diabetes Med*, 2007; 24: 280-288.(エビデンスレベル II)
- 199) Piaggese A, Baccetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L: Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot, *Diabetes Me*, 2001; 18: 320-324.(エビデンスレベル III)
- 200) Jeffcoate W, Price P, Phillips C, et al: Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes, *Health Technol Assess*, 2009; 13: 1-110.
- 201) Sasseville D, Tennstedt D, Lachapelle JM: Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings, *Am J Contact Dermatol*, 1997; 8: 236-238.
- 202) Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid, *Wound Repair Regen*, 1993; 1: 181-186.
- 203) Hinman CD, Maibach H: Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wound, *Nature*, 1963; 200: 377-378.
- 204) Friedman SJ, Su WP: Management of leg ulcer with hydrocolloid occlusive dressing, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1329-1336.
- 205) 美濃良夫: ドレッシング材の使い方, *Visual Dermatology*, 2003; 2: 546-554.
- 206) 鈴木茂彦: ドレッシング材による保存的治療, *形成外科*, 2003; 46: 471-475.
- 207) 小山久夫, 赤松 順, 河合勝也ほか: KST-1 (アルギン酸塩繊維) の創傷被覆材としての使用経験, 基礎と臨床, 1992; 26: 667-673.
- 208) Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K: Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 8: CD009110.
- 209) Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H: Topical silver for preventing wound infection, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 8: CD00647.
- 210) Lo SF, Hayter M, Chang CJ, Hu WY, Lee LL: A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds, *J Clin Nurs*, 2008; 17: 1973-1985.

CQ14: 糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法は有用か?

推奨文: 糖尿病性潰瘍に対して陰圧閉鎖療法を行うことを推奨する。なお、感染がある場合は注意深い観察を要する。

推奨度: 1A

解説:

・陰圧閉鎖療法は褥瘡治療を中心として高い有効性をもたらす治療法として認識されている²¹¹⁾。陰圧閉鎖療法を糖尿病性潰瘍の局所療法に使用を有用とするランダム化比較試験は3編^{212)~214)}あり、エビデンスレベルIIで推奨度1Aである。

・陰圧閉鎖療法は滲出液を排除し、細菌を減少させ、さらに潰瘍部の空間を陰圧で引き寄せることから効果を呈する^{215)~221)}。

・陰圧の強さに関して、糖尿病性潰瘍に関し特に有用性の高い圧の報告はなく、低圧でも高圧でも効果が期待できる²¹⁴⁾。また、製品による差異はない²²²⁾。

・陰圧閉鎖療法については、本邦においても数種の機器が使用可能であるが、現在でも専用機器により治療される症例が存在することが予想される。両者とも

創面を陰圧にして加療する基本原則は同じであり、専用機器による陰圧閉鎖療法も医療機器に準じた治療効果が期待できるが、感染の問題もあることから経験を有する医師が適切に使用すべきである。

・陰圧閉鎖療法を行った創面から得られた滲出液が細胞増殖を阻害するという報告があり、慢性創傷を長期に渡って密封する治療に関しては十分な注意が必要である²¹⁵⁾。

・本邦においても外来通院による陰圧閉鎖療法が可能となった。外来診療で使用できる機器は小型であり、外来患者のQOL向上が期待される。

【文献】

- 211) Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al: Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 10: CD010318.
- 212) Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA: A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds, *Ann Vasc Surg*, 2003; 17: 645-649.(エビデンスレベル II)
- 213) Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial, *Lancet*, 2005; 366: 1704-1710.(エビデンスレベル II)
- 214) Lavery LA, La Fontaine J, Thakral G, Kim PJ, Bhavan K, Davis KE: Randomized clinical trial to compare negative-pressure wound therapy approaches with low and high pressure, silicone-coated dressing, and polyurethane foam dressing, *Plast Reconstr Surg*, 2014; 133: 722-726.(エビデンスレベル II)
- 215) Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, et al: Tucson Expert Consensus. Conference Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds, *Ostomy Wound Manage*, 2006; S: 1-32.
- 216) Eneroth M, van Houtum WH: The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy in diabetic foot ulcers, *Diabetes Metab Res Rev*, 2008; 24: S76-80.
- 217) Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L: Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds, *Foot Ankle Int*, 2002; 23: 896-901.
- 218) Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid, *Wound Repair Regen*, 1993; 1: 181-186.
- 219) Schintler MV: Negative pressure therapy: theory and practice, *Diabetes Metab Res Rev*, 2012; 28: S72-77.
- 220) Laney J, Roake J, Lewis DR: Topical negative pressure wound therapy (TNPWT): current practice in New Zealand, *N Z Med J*, 2009; 122: 19-27.
- 221) Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A: Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study, *Diabet Foot Ankle*, 2014; 8: 5.
- 222) 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.

CQ15：免荷装具の装着は糖尿病性潰瘍の治療および予防に有用か？

推奨文：免荷装具は圧力分散効果により、圧迫により生じた潰瘍を治癒させるため使用することを提案する。圧迫予防に関しても有効と考えられるため、使用することを選択肢の一つとして推奨する。

推奨度：[1A] 治療

[1A] 予防

解説：

・免荷装具を用いた治療に関しては、有効とするシステマティックレビューが1編²²³⁾あり、エビデンスレベルIで推奨度1Aである。ただし、専門的な装具士が作成するオーダーメイドの装具を用いての治療であり、いずれの医療機関でも対応可能というわけではない。また、予防に関しても、有効とするシステマティックレビューが1編²²⁴⁾ありエビデンスレベルIで推奨度1Aである。また、その他にもランダム化試験が2編あり、そのうちひとつは、足潰瘍の既往がある患者の足底に生じる胼胝についてカスタムメイドの靴とレディメイドの靴とを比較し再発率を追跡調査した結果、カスタムメイド群に有意に再発率が低いという結果であった²³⁴⁾。もう1編のランダム化比較試験では、足の変形が軽症な患者に治療用靴と通常の靴を履かせたところ、2年後の潰瘍の発生率に有意差を認めなかったとする内容であった²³⁵⁾。

・糖尿病神経障害により足変形や知覚障害をきたした患者では、皮膚にかかる圧力の異常によってしばしば足底や足趾に潰瘍が生じる。このため潰瘍に圧を加えないこと、すなわち免荷は神経障害性潰瘍治療の基本である。足趾の変形による圧集中にはシリコン製の除圧装具が市販されており、患者が簡単に入手できるようになっている。簡単な免荷装具としてはインソールを用いるが、下肢をしっかりと固定し、できる限り大腿や下腿で体重を支えるようにした装具はさらに大き

な効果を有するとされている。

・ Total contact cast (以下, TCC と略, 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。実際, 従来のドレッシング材を用いた治療と TCC を装着した群では, 後者の方が有意に創治癒率が高かった²²⁵⁾とする報告や, fiber glass 製の cast とキャンバスシューズとを比較したところ, cast の方が有意に早く糖尿病性神経障害による潰瘍が治癒したという報告²²⁶⁾がみられた。ただ TCC は取り外しが不可能で巻きなおしが必要であり, 技術的にも作成が難しいことなどから, より簡便に使用できる方法が望ましいとされている。そこで, 取り外し式の既製の下肢装具である removable cast walker とその上から速乾性のプラスチックギブスを巻いて固定して TCC により近い状態とした non removable cast を比較したところ, 12 週後において後者の方が, 有意に治癒率が高かった²²⁷⁾とする報告や, removable cast を non removable cast に改造しても TCC と比較して治癒率に差がなかったことから, 装着が簡単な前者を推奨する²²⁸⁾とされる報告がみられる²²⁸⁾。あるいは removable cast walker は non-removable cast である TCC と治療に関して同等の効果を示した²³⁰⁾, removable cast walker は TCC よりも前足部の免荷に優れているとする報告²³¹⁾などもみられる。その一方で, TCC と custom-made temporary footwear では潰瘍治癒率に差がなかったとする報告²³²⁾や TCC と removable cast walker および half shoe タイプの装具を比較したところ, TCC の方が早く治癒したとする報告²³³⁾も見受けられる。

【文献】

223) Mason J, O'keeffe C, Hutchinson A, et al: A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. II Treatment, *Diabet Med*, 1999; 16: 889-909.(エビデンスレベル I)

224) Mason J, O'keeffe C, Hutchinson A, et al: A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. I: Prevention, *Diabet Med*, 1999; 16: 801-812.(エビデンスレベル I)

225) Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, et al: Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial, *Diabetes Care*, 1989; 12: 384-388.(エビデンスレベル II)

226) Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al: Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic ulcers: a randomized study, *Diabetes Care*, 2000;

23: 1746-1751.(エビデンスレベル II)

227) Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, et al: Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial, *Diabetes Care*, 2005; 28: 551-554.(エビデンスレベル II)

228) Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, et al: A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers, *Diabetes Care*, 2005; 28: 555-559.(エビデンスレベル II)

229) Piaggese A, Macchiarini R, Rizzo L, et al: An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic ulcers: a randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast, *Diabetes Care*, 2007; 30: 586-590.(エビデンスレベル II)

230) Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, et al: Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial, *Diabetes Care*, 2010; 33: 1419-1423.(エビデンスレベル II)

231) Gutekunst DJ, Hastings MK, Bohnert KL, et al: Removable cast walker boots yield greater forefoot off-loading than total contact casts, *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2011; 26: 649-654.(エビデンスレベル II)

232) van De Weg FB, van der Windt DA, Vahl AC: Wound healing: Total contact cast vs. custom-made temporary footwear for patients with diabetic foot ulceration, *Prosthet Orthot Int*, 2008; 32: 3-11.(エビデンスレベル II)

233) Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al: Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial, *Diabetes Care*, 2001; 24: 1019-1022.(エビデンスレベル II)

234) Colagiuri S, Marsden LL, Naidu V, et al: The use of orthotic devices to correct plantar callus in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Prac*, 1995; 28: 29-34.(エビデンスレベル II)

235) Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al: Effect of therapeutic footwear on foot ulceration in patients with diabetes, *JAMA*, 2002; 287: 2552-2558.(エビデンスレベル II)

CQ16 : 血行障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か?

推奨文: 抗血栓薬ではダルテパリン (1A), アルガトロバン (1C), 塩酸サルボグレラート (1D), シロスタゾール (1D) を投与するよう推奨する。血管拡張薬ではプロスタグランディン E1 : Lipo-PGE1 (1C), PGE1 (1C), ベラプロストナトリウム (1D) を投与するよう推奨する。

推奨度: [1A] ダルテパリン

[1C] アルガトロバン, Lipo-PGE1, PGE1

[1D] 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

解説：

・血行障害性潰瘍に対する治療において、抗血栓薬のダルテパリンはランダム化比較試験²³⁶⁾で有効性が示されている。エビデンスレベル II であり推奨度は 1A である。アルガトロバンでは有効とする症例集積研究²³⁷⁾があり、エビデンスレベル V であり、推奨度は 1C である。塩酸サルボグレラートにおいては、PAD 全般で有効とする報告²³⁸⁾とエキスパートオピニオンのみであり、エビデンスレベル VI となり、推奨度 1D とした。シロスタゾールは糖尿病性潰瘍に対する検討は無いが、PAD に対する治療効果は高く²³⁹⁾、予防投与により糖尿病性潰瘍の形成を抑制するという報告もあるため²⁴⁰⁾、同等に評価し、推奨度 1D とした。

血管拡張薬では、Lipo-PGE1 が有効とする症例集積研究²⁴¹⁾、PGE1 においては症例報告があり²⁴²⁾、エビデンスレベル V で推奨度 1C である。ベラプロストナトリウムは糖尿病性潰瘍に関してはエキスパートオピニオンのみであり、エビデンスレベル VI で、推奨度 1D である。

・糖尿病性潰瘍では、神経障害に伴う潰瘍と、PAD などの血行障害による潰瘍に大きく分けることができるが、明確な鑑別が困難な症例や、双方が原因となって生じることもある。本項目では薬物療法について抗血栓薬、血管拡張薬の順に記載した。

・抗血栓薬である低分子ヘパリン (Low-molecular weight heparin : LMWH) のダルテパリンは、足潰瘍があり PAD を合併する糖尿病患者でのランダム化比較試験がある²³⁶⁾。プラセボと比較し有意差をもって治療率や切断回避率の上昇を認めているが、治療までの期間は短縮されていない。また、潰瘍に対する効果には触れられていないが、同じ施設で同様なランダム化比較試験がなされ²⁴³⁾、ダルテパリン投与群で皮膚の酸素化の亢進と血栓形成作用の低下がみられている。ただし、本邦での適応症は血液透析における凝固防止、DIC 時の使用のみである。

・アルガトロバンは、43 名の膠原病や褥瘡、糖尿病などの皮膚潰瘍患者に対して検討されている²³⁷⁾。血行障害性か神経障害性かの区別はされていないが、糖尿病性潰瘍患者 14 名に投与され、69% の症例で縮小以上の効果を認めており、実際の臨床でも頻用される。本剤も糖尿病性潰瘍に対して保険適用はない。

・塩酸サルボグレラートも同様に糖尿病性潰瘍の症例を抽出できないが、有効とするエキスパートオピニオンは多く、頻用される。本邦においては虚血性潰瘍

を認める重症慢性動脈閉塞症に対する検討で皮膚潰瘍の縮小、疼痛・冷感の改善がみられており²³⁸⁾、PAD による皮膚潰瘍には保険適用がある。

・シロスタゾールにおいては、末梢性の血行障害を有する糖尿病患者に対して平均 16 カ月、100 mg×2/日を投与する群 47 名と、非投与群 31 名に分け、足潰瘍の発生率を検討した報告がある²⁴⁰⁾。4.25%、35.48% と有意差をもって発生率の低下が示されている。また、糖尿病性潰瘍に限らない PAD 患者、177 名を対象とした本邦での多施設二重盲検試験において、下腿潰瘍の縮小効果を認めたという報告もみられる²³⁹⁾。PAD に基づく潰瘍に対してのみ保険適用があり、糖尿病性潰瘍に対する検討は少ないが、有効とするエキスパートオピニオンは多い。

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

・クロピドグレルは 2012 年 9 月に末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制に対して効能追加されたが、糖尿病性潰瘍に対するエビデンスはみられない。

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

・PG 誘導体であるイロプロストではランダム化比較試験がある。投与群では 62% で改善し、プラセボでは 23.5% と有意差をもって投与群で効果がみられている²⁴⁴⁾。しかし、本薬剤は欧米での承認は得られているものの、本邦での薬価収載はない。

・Lipo-PGE1 においては、本邦で血行障害性 71 名、神経障害性 70 名、混合性 125 名の糖尿病性潰瘍を有する患者に対し 5~10 μg/日の点滴を 4 週間行い、それぞれ 68.8%、83.6%、65.3% で改善がみられている²⁴¹⁾。神経障害性の潰瘍は主に微小循環障害により生じるため、より太い血管の障害がみられる血行障害性の潰瘍よりも高い効果がみられると考えられる。また、PGE1 においても有効とする症例報告がある²⁴²⁾。保険適用は Lipo-PGE1 では糖尿病性潰瘍に対してみられるが、PGE1 では PAD に基づく潰瘍に限られる。

・PGI2 誘導体であるベラプロストナトリウムでは、PAD での間歇性跛行距離と ABI の改善、糖尿病に合併した PAD 患者における末梢循環動態改善効果などが報告されている。糖尿病合併 PAD 患者に対しても有効とする分析疫学的研究²⁴⁵⁾と、潰瘍の縮小効果がみ

られた症例集積研究²⁴⁶⁾がある。内服薬であるため頻用されており、有効とするエキスパートオピニオンも多く、PADに伴う潰瘍に保険適用がある。

【文献】

- 236) 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.(エビデンスレベル II)
- 237) 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ビン剤 (Argatroban) の臨床的検討, 皮紀要, 1995; 90: 415-423.(エビデンスレベル V)
- 238) 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.
- 239) 三島好夫, 田辺達三, 坂口周吉ほか: 慢性動脈閉塞症に対する OPC-13013 の薬効評価, 医学のあゆみ, 1986; 139: 133-158.
- 240) 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.(エビデンスレベル III)
- 241) 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.(エビデンスレベル V)
- 242) 織田一昭, 工藤 守, 中山秀隆ほか: 糖尿病神経障害に基づく知覚障害および糖尿病に合併した下肢潰瘍・壊疽に対するプロスタグランディン E1 (PGE1) の効果, 現代医療, 1985; 17: 1090-1095.(エビデンスレベル V)
- 243) 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.
- 244) Müller B, Kraus T, Stürzebecher S, Witt W, Schillinger E, Baldus B: Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI₂)-mimetics in severe peripheral vascular disease, *Biomed Biochim Acta*, 1988; 47: S40-44.(エビデンスレベル II)
- 245) 豊田隆謙, 及川眞一, 佐藤徳太郎ほか: 糖尿病合併慢性動脈閉塞性患者に対するベラプロストナトリウム (ドルナー[®]) の臨床効果, 内分泌・糖尿病科, 1999; 8: 104-114.(エビデンスレベ IVb)
- 246) 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.(エビデンスレベル V)

CQ17: 神経障害による糖尿病性潰瘍にはどのような薬物が有用か?

推奨文: 血管拡張薬である Lipo-PGE1 (1A), PGE1 (1C), ベラプロストナトリウム (1C) の投与を行うよ

う推奨する。抗血栓薬であるダルテパリン (1D) の投与を行うよう推奨する。

推奨度: [1A] Lipo-PGE1

[1C] PGE1, ベラプロストナトリウム

[1D] ダルテパリン

解説:

・神経障害性の潰瘍に対して、血管拡張薬の Lipo-PGE1 ではランダム化比較試験が2編ある²⁴⁷⁾²⁴⁸⁾。エビデンスレベル II であり推奨度 1A である。PGE1 には症例集積研究がある²⁴⁹⁾。エビデンスレベル V であり、推奨度 1C である。ベラプロストナトリウムにはランダム化比較試験が1つある²⁵⁰⁾。エビデンスレベルは II であるが、対象が神経障害による潰瘍に限られておらず、保険適用も無いため推奨度 1C とした。抗血栓薬では低分子ヘパリン (low-molecular weight heparin: LMWH) であるダルテパリンでは症例報告があり²⁵¹⁾、エビデンスレベルは V であるが、あまり用いられておらず、保険適用も無いため推奨度 1D とした。

・血管拡張薬においては、Lipo-PGE1 を用いた検討は多くなされており、プラセボ、PGE1 と比較した試験がある。糖尿病性神経障害もしくは糖尿病性潰瘍のみられる患者のみを選択し、二重盲検ランダム化比較試験を① Lipo-PGE1 10 μg/日②プラセボ③ PGE1 40 μg/日投与の3グループに分けて4週間行い、Lipo-PGE1 群ではプラセボとは1週目で、PGE1 とは2, 3週目で有意差をもって潰瘍の縮小がみられている²⁴⁷⁾。

また、糖尿病性神経障害による自発痛、知覚異常、もしくは糖尿病性神経障害を誘因とする皮膚潰瘍、壊疽のうち少なくとも一方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る²⁴⁸⁾。潰瘍、壊疽を有する症例はそれぞれ27名、24名で、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投与群69%、プラセボ群32%と有意差がみられる²⁵²⁾。また、神経障害性、血行障害性の成因別に Lipo-PGE1 による改善率を検討した報告では、神経障害性の潰瘍において83.6%と有意差をもって、血行障害性の潰瘍より効果を認める²⁵³⁾。その他、神経障害を伴う糖尿病性潰瘍4例に投与し有効²⁵⁴⁾など多数の症例報告もある。本剤の保険適用は慢性動脈閉塞症などの PAD や、SSc, SLE に伴う潰瘍、糖尿病性潰瘍である。

・PGE1 においては、糖尿病性神経障害に伴う潰瘍11例に対し、20~80 μg/日を点滴し、有効以上の改善

率は73%という症例集積研究がある²⁴⁹⁾。本剤の適応症はPADに伴う潰瘍のみである。

・ベラプラストナトリウムにおいてはPADを伴わない糖尿病性潰瘍患者50名に対するランダム化比較試験がある。60~120 µg/日、6週間の投与により、治癒率は投与群48%と比べコントロール群8%と有意差をもって高い²⁵⁰⁾。ただし、PGE1と同様、糖尿病性潰瘍に対する保険適用はない。

・抗血栓薬では、ダルテパリン(2,500単位)を末梢神経障害や末梢動脈閉塞性疾患を合併する糖尿病性潰瘍患者10名に8週間投与し、8名で潰瘍の範囲の減少を認め、うち4名で治癒している。しかし、成因として末梢神経障害性と末梢動脈閉塞性の明確な区別はされておらず、症例数も少ない²⁵¹⁾。本邦での保険適用は血液透析における凝固防止、DIC時の使用のみである。

【文献】

- 247) Toyama T, Hirata Y, Ikeda Y, Matsuoka K, Sakuma A, Mizushima Y: Lipo-PGE1, a new lipid-encapsulated preparation of prostaglandin E1: placebo- and prostaglandin E1-controlled multicenter trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers, *Prostaglandins*, 1993; 46: 453-468.(エビデンスレベルII)
- 248) 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.(エビデンスレベルII)
- 249) 織田一昭, 工藤 守, 中山秀隆, 中川昌一: 糖尿病神経障害に基づく知覚障害および糖尿病に合併した下肢潰瘍・壊疽に対するプロスタグランディンE1 (PGE1) の効果, *現代医療*, 1985; 17: 1090-1095.(エビデンスレベルV)
- 250) Awsakulsuthi S, Punpho K, Mamon J, Baikrut P, Yingchoorod P: Beraprost sodium for chronic diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial in thammasat university hospital, *Ann Vasc Dis*, 2014; 7: 40-45.(エビデンスレベルII)
- 251) Jörneskog G, Brismar K, Fagrell B: Low molecular weight heparin seems to improve local capillary circulation and healing of chronic foot ulcers in diabetic patients, *Vasa*, 1993; 22: 137-142.(エビデンスレベルV)
- 252) 豊田隆謙, 池田義雄, 松岡健平, 佐久間昭: Lipo PGE1の糖尿病性神経障害および皮膚潰瘍に対する臨床評価—多施設共同による placebo との二重盲検群間比較試験—, *医学のあゆみ*, 1990; 155: 749-769.(エビデンスレベルIII)
- 253) 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.(エビデンスレベルV)
- 254) 西村葉一郎, 井上 康, 佐々木輝昌ほか: 糖尿病性壊疽・

潰瘍における Lipo PGE1 の使用経験, *新薬と臨床*, 1997; 46: 357-363.(エビデンスレベルV)

CQ18：糖尿病性神経障害に対してはどのような薬剤が有用か？

推奨文：糖尿病性神経障害のなかで、有痛性糖尿病性神経障害に対しては、三環系抗うつ薬である Amitriptyline 塩酸塩 (1A)、Nortriptyline (1B)、Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) である Desipramine (1A) や、Caチャンネルα2δリガンドである Gabapentin (1A)、Pregabalin (1A)、抗不整脈薬である Mexiletine (1A) の投与を行うよう推奨する。糖尿病性神経障害全般に対しては、Epalrestat (2A) の投与を選択肢の1つとして提案する。

推奨度：有痛性糖尿病性神経障害

[1A] Amitriptyline 塩酸塩, Desipramine, Gabapentin, Pregabalin, Mexiletine

[1B] Nortriptyline

糖尿病性神経障害 [2A] Epalrestat

解説：

・有痛性糖尿病性神経障害に対して、Amitriptyline 塩酸塩が有効であるとするシステマティックレビュー²⁵⁵⁾、ランダム化比較試験²⁵⁶⁾がある。エビデンスレベルはそれぞれI、IIであり推奨度1Aである。Nortriptylineには効果がAmitriptylineと同等とする非ランダム化比較試験があり²⁵⁷⁾、エビデンスレベルIIIで推奨度1Bである。Desipramineではランダム化比較試験²⁵⁸⁾があり、エビデンスレベルIIで推奨度1Aである。Gabapentinではランダム化比較試験が1編²⁵⁹⁾、Pregabalinはランダム化比較試験が2編^{260/261)}あり、いずれもエビデンスレベルIで推奨度1Aである。Mexiletine 塩酸塩ではランダム化比較試験²⁶²⁾とメタアナリシス²⁶³⁾があり、エビデンスレベルIで推奨度1Aである。

・糖尿病性神経障害に対して、Epalrestatにおいてはシステマティックレビューが2編^{264/265)}あり、エビデンスレベルIであるが、プラセボと比較して治療効果に有意差はみられない。また、エビデンスレベルIのメタアナリシスもあるが²⁶⁶⁾、評価するパラメータにより効果判定が異なるとされており、推奨度2Aとした。

・糖尿病性神経障害は合併症のなかで最も高頻度に

みられる。主要な病型は糖尿病多発神経障害であり、感覚・自律神経性多発神経障害、有痛性糖尿病性神経障害が含まれる。有痛性糖尿病性神経障害は、神経障害性疼痛がその主要な要因となる。疼痛は神経の変性により生じ、帯状疱疹後神経痛など他の様々な疾患においてもみられる。また、有痛性糖尿病性神経障害に対しては、本邦で神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインが作成されている。

・アミトリプチリン塩酸塩は抗うつ薬で、下降性疼痛抑制系を賦活化して効果を発揮する。神経障害性疼痛全体に対するシステムティックレビューにおいてもその有用性は示されており²⁵⁵、糖尿病での神経障害性疼痛に対して、プラセボと比較した二重盲検ランダム化比較試験でも有意差をもって疼痛の軽減がみられている²⁵⁶。また、同じ三環系抗うつ薬であるノリトルプチリンは、同等の鎮痛効果がみられ、かつ抗コリン作用などの副作用も少ないため、高齢者においてはより推奨されている²⁵⁷。ただし、アミトリプチリン塩酸塩、ノリトルプチリンとも神経障害性疼痛に対する保険適用はない。

・SNRIであるデュロキセチンの作用機序は三環系抗うつ薬と同様に下降性疼痛抑制系の賦活作用による。60 mg/日、120 mg/日の投与にて、プラセボと比較し有意に疼痛スコアは減少し、60 mg/日では、1回投与と同様に2回分割投与でも効果がみられ、かつ副作用も減少するとの報告がある²⁵⁸。本剤は2012年2月に糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して効能追加がなされている。

・ガバペンチン、プレガバリンは電位依存性Caチャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットと結合することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。両剤は類縁化合物であり、同様の作用機序を有するが、プレガバリンの方が $\alpha 2\delta$ サブユニットとの親和性が強く、投与回数も少なくて済む。ガバペンチンにおいては、165名の患者に二重盲検ランダム化比較試験が行われ、プラセボと比べて有意差をもって疼痛、QOLも改善するという報告がある²⁵⁹。プレガバリンも同様にランダム化比較試験にて有効性が確認されており²⁶⁰²⁶¹、過去に他剤で効果がみられなかった難治例においても疼痛の軽減を認めている²⁶⁷。プレガバリンは2013年2月から本邦で中枢性を含めた神経障害性疼痛への保険適用が得られている。しかし、ガバペンチンの適応症は抗てんかん薬で十分な効果がみられないてんかん患者の部分発作に対しての併用療法のみとなっている。

・メキシレチン塩酸塩は抗不整脈薬であり、作用機序はナトリウムチャネルの遮断による。本邦で行われた二重盲検ランダム化比較試験では、300 mg/日の投与により、自発痛、しびれ感などの自覚症状がプラセボと比べて有意に軽減している²⁶²。また、メタアナリシスにおいてもその有用性が示されている²⁶³。本剤は糖尿病性神経障害に伴う自覚症状の改善に対して保険適用がある。

・オキシコドン、トラマドールなどのオピオイドは鎮痛効果が高いものの、忍容性の面で問題があり、難治例での投与を考慮する。

・多発性神経障害のなかで、感覚障害の成因には代謝異常、血流の低下、神経再生障害など多因子の関与が示唆されている。中でもポリオール代謝異常は最も重要な成因となり、高血糖状態ではアルドース還元酵素が活性化し、ポリオール代謝経路の亢進が起こる。

・アルドース還元酵素阻害剤（ARI）における全般的な評価では、多発性神経障害に対して投与した場合、プラセボと比較し治療効果に有意差がないというシステムティックレビューが2編ある²⁶⁴²⁶⁵。また、メタアナリシスでは、正中運動神経伝達速度（NCV）に関してはコントロール群と比べて改善が得られているものの、他のパラメーターでは有意差がなく、短期間の検討では評価は難しいとしている²⁶⁶。

・本邦で承認されているエパルレスタットは、最も多くの報告がある。神経障害発症の早期に投与すれば自律神経機能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²⁶⁸、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²⁶⁹。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²⁷⁰²⁷¹。その他、海外も含め分子疫学的研究、記述研究も多くみられ、有効であると考えられる。

・他にも糖尿病性神経障害に対して試みられている薬剤は多岐にわたり、抗酸化剤である α リポ酸やL-カルニチンが有効とする報告は多い。また、C-ペプチド、脂溶性ビタミンB1誘導体であるベンフォチアミン、ACE阻害薬であるトランドラプリル、Lipo-PGE1などの有用性も報告されている。

【文 献】

255) Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic

- pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 17: CD005454. (エビデンスレベル I)
- 256) Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al: A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics, *Clin J Pain*, 1997; 13: 313-323. (エビデンスレベル II)
- 257) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al: Neuropathic pain: A practical guide for the clinician, *CMAJ*, 2006; 175: 265-275. (エビデンスレベル III)
- 258) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy, *Pain*, 2005; 116: 109-118. (エビデンスレベル II)
- 259) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al: Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial, *JAMA*, 1998; 280: 1831-1836. (エビデンスレベル II)
- 260) Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B: Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized controlled trials across a range of doses, *Diabetes Care*, 2008; 31: 1448-1454. (エビデンスレベル II)
- 261) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Diabet Med*, 2011; 28: 109-116. (エビデンスレベル II)
- 262) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳ほか: 塩酸メキシレチン (MX-PDN) の糖尿病神経障害に対する二重盲検比較試験, *医薬と薬学*, 1997; 38: 729-757. (エビデンスレベル II)
- 263) Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, et al: Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis, *Anesth Analg*, 2005; 101: 1738-1749 (エビデンスレベル I)
- 264) Chalk C, Benstead TJ, Moore F: Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD004572. (エビデンスレベル I)
- 265) Airey M, Bennett C, Nicolucci A, et al: Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy, *Cochrane Database Syst Rev*, 1996; CD002182. (エビデンスレベル I)
- 266) Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, et al: A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. The Italian Study Group. The St. Vincent Declaration, *Diabet Med*, 1996; 13: 1007-1008. (エビデンスレベル I)
- 267) Raskin P, Huffman C, Toth C, et al: Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial, *Clin J Pain*, 2013. [Epub ahead of print] (エビデンスレベル II)
- 268) Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y, et al: Aldose reductase inhibition ameliorates papillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 2001; 24: 1093-1098. (エビデンスレベル II)
- 269) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al: Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial, *Diabetes Care*, 2006; 29: 1538-1544. (エビデンスレベル II)
- 270) 中島寿樹, 福井道明, 出口雅子ほか: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤 (エパルレスタット) の効果. 2群間クロスオーバー比較試験による検討, *糖尿病*, 2005; 48: 601-606 (エビデンスレベル III)
- 271) 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟: 糖尿病性末梢神経障害の自覚所見に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果, *糖尿病合併症*, 2000; 15: 48-54. (エビデンスレベル III)

CQ19：血糖コントロールは糖尿病性潰瘍の治癒率向上に有用か？

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

推奨度：1C

解説：

・糖尿病性潰瘍の治癒率向上に対する血糖コントロールの効果に関しては、治癒率向上に有用とする症例報告が3編^{272)~274)} エキスパートオピニオンが2編²⁷⁵⁾²⁷⁶⁾ ある。エビデンスレベル V および VI であり推奨度 1C である。したがって、原疾患の症状をコントロールすることは局所の創傷治癒阻害因子の減少に繋がると考えられる。

・糖尿病性潰瘍患者における血糖コントロールの潰瘍治癒に関する検討は症例報告やエキスパートオピニオンが多数を占めており、エビデンスレベルは高くないが、諸外国のガイドラインでも推奨されている。糖尿病性潰瘍の形成には様々な創傷治癒阻害因子が関与し、血糖コントロールを行うことで、これらの創傷治癒阻害因子の減少による創傷治癒機転の改善が図られると考えられる^{277)~281)}。

【文献】

- 272) 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. (エビデンスレベル V)
- 273) Glasser J, Barth A: Diabetic wound healing and the case for supplemental treatment with topical insulin, *J Foot Surg*, 1982; 21: 117-121. (エビデンスレベル V)
- 274) Duckworth WC, Fawcett J, Reddy S, Page JC: Insulin-degrading activity in wound fluid, *J Clin Endocrinol*

- Metab, 2004; 89: 847-851.(エビデンスレベル V)
- 275) Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M: Treatment of diabetic foot ulcers, *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2009; 50: 275-291.(エビデンスレベル VI)
- 276) Edmonds M: Diabetic foot ulcers: practical treatment recommendations, *Drugs*, 2006; 66: 913-929.(エビデンスレベル VI)
- 277) Brem H, Sheehan P, Boulton AJ: Protocol for treatment of diabetic foot ulcers, *Am J Sug*, 2004; 187: S1-10.
- 278) Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJ: Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers, *Plast Reconstr Surg*, 2006; 117: S193-209.
- 279) Steed DL, Attinger C, Brem H, et al: Guidelines for the prevention of diabetic ulcers, *Wound Repair Regen*, 2008; 16: 169-174.
- 280) Beam HA, Parsons JR, Lin SS: The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus, *J Orthop Res*, 2002; 20: 1210-1216.
- 281) Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS: The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing, *Bone*, 2005; 37: 482-490.

CQ20：糖尿病患者の栄養状態を改善することは糖尿病性潰瘍の治癒を促進するか？

推奨文：栄養に関する専門家による栄養指導を受けながら栄養状態を改善することを推奨する。

推奨度：1B

解説：

・栄養状態と糖尿病性潰瘍の関係に関しては、栄養状態の改善が潰瘍治を促進するとする非ランダム化比較試験が1編あり²⁸²⁾、エビデンスレベル III で推奨度 1B である。

・一般に潰瘍治療における栄養サポートチーム (NST) の介入は重要とされ、特に糖尿病患者においては専門家による栄養指導が疾患管理上も極めて有益と考えられる。しかしながら、糖尿病性潰瘍患者に特化した栄養と創傷治癒に関する報告はそれほど多くない。

・糖尿病性潰瘍患者では、潰瘍治療のみの目的で過剰な栄養補給をするべきではない。原疾患治療の為にカロリー制限を行っている患者や、逆に栄養状態が不良で栄養状態改善が必要な患者も存在するため、一様に対処するのではなく、患者の一日血糖の推移をみながら、栄養士を中心とした栄養サポートチーム (NST) による栄養相談を試みるべきである^{283)~286)}。

【文献】

- 282) Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V, Dequae-Merchadou L, et al: A multi-center trial of the effects of

oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation, *Nutrition*, 2000; 16: 1-5.(エビデンスレベル III)

- 283) Lansdown AB: Nutrition 1: a vital consideration in the management of skin wounds, *Br J Nurs*, 2004; 13: S22-28.(エビデンスレベル V)

- 284) Lansdown AB: Nutrition 2: a vital consideration in the management of skin wounds, *Br J Nurs*, 2004; 13: 1199-1210.(エビデンスレベル V)

- 285) 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.

- 286) 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.

CQ21：血液透析を受けていることは糖尿病性潰瘍の発生および治癒遷延因子になりえるか？

推奨文：糖尿病患者では、潰瘍の発生および治癒遷延に血液透析は影響を及ぼしうるので、透析患者では注意して診療に当たることを推奨する。

推奨度：1C

解説：

・透析が糖尿病性潰瘍の発生および治癒遷延因子に関与しているかを分析した報告は、コホート研究5編^{287)~291)}、症例対照研究3編^{292)~294)}あり、エビデンスレベル IVa で推奨度 1C である。

・高度の糖尿病性腎障害を伴う患者では透析は生命維持に不可欠のものであり、こういった腎不全患者に対して透析を導入しないわけにはいかない。このため透析の有無に関するランダム化比較試験を行うことは不可能であり、必然的に高いエビデンスレベルの臨床研究結果は得られない。しかし、透析が血管石灰化を進行させることは、よく知られている事実であることから、増悪因子であることに違いはない。また、平成28年度診療報酬改定にあたり、慢性維持透析患者の下肢末梢動脈疾患指導管理加算100点(1月につき)が新設されたという背景からも、透析患者において糖尿病性潰瘍の発生および増悪に関してハイリスクであることを意識することは非常に重要である。

・我が国における透析患者数は右肩上がりに増加し続けており、新規に透析導入になる患者の半数以上が糖尿病腎症によるものである。本邦における透析の95%は血液透析であり、腹膜透析はわずか5%程度であるのに対し、海外では2/3が血液透析で1/3が腹膜透析であるとされている。このため本CQに関する文

献では、血液透析のみを対象としたもの、腹膜透析を対象としたもの、両方を合わせたものなど3種類が存在していることに注意が必要である。血液透析は、2～3日の間に蓄積した全身の老廃物をわずか4時間で除去して入れ替えてしまうのに対し、腹膜透析は、1回30分を1日4回に分けて徐々におこなっていくといった違いがある。透析患者における血管の石灰化は、しばしばみられるものである。すなわち透析という医療行為が糖尿病足病変に及ぼす影響は、「間接的な作用として動脈硬化を進展させることが最も大きいと考えられる。

・重症虚血肢において切断や死亡にいたる危険因子は透析であるという報告（オッズ比8.93）²⁸⁷⁾、透析患者のうち大切断にいたった患者に於ける危険因子は糖尿病であるとした報告（ハザード比7.4）²⁸⁸⁾、糖尿病性潰瘍患者における大切断の危険因子は透析であるとした報告（ハザード比2.14）²⁸⁹⁾あるいはそれを10年後まで追跡調査した結果、腎不全は予後悪化因子であった報告²⁹⁰⁾、末期腎不全のDM患者群のほうがそれぞれ単独群よりも潰瘍や下肢切断のリスクが高かった報告²⁹¹⁾、糖尿病性腎症が重症化するほど潰瘍発生率や切断率が高くなるという報告²⁹²⁾、虚血性潰瘍の危険因子として糖尿病患者で透析を受けている場合を挙げている報告（オッズ比21.58）²⁹³⁾、糖尿病患者では透析中の皮膚血流量が低下しているという報告²⁹⁴⁾などがみられる。それぞれ解析の角度が異なるが、糖尿病患者において透析を受けていることが、虚血性潰瘍の発症やその悪化につながる可能性があることを示唆している。

・我が国における新規透析導入患者は、糖尿病性腎症の悪化によるものが最多である。透析患者に多くみられる calciphylaxis は、皮膚潰瘍を生じ予後不良であることから、最も気をつけておきたい疾患である。しかし、症例数が少ないため、本疾患を合併した糖尿病性潰瘍の疫学的な資料はまだ見当たらない。

【文献】

- 287) Volaco A, Chantelau E, Richter B, et al: Outcome of critical foot ischaemia in longstanding diabetic patients: a retrospective cohort study in a specialized tertiary care centre, *Vasa*, 2004; 33: 36-41.(エビデンスレベル IVa)
- 288) Speckman RA, Bedinger MR, Frankenfield DL, et al: Diabetes is the strongest risk factor for lower-extremity amputation in new hemodialysis patients, *Diabetes Care*, 2004; 27: 2198-2203.(エビデンスレベル IVa)
- 289) Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, et al: Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients, *Diabet Res Clin Pract*, 2006; 71: 272-279.(エビデンスレベル IVa)
- 290) Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, et al: Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade, *Diabetes care*, 2012; 35: 2021-2027.(エビデンスレベル IVa)
- 291) Orimoto Y, Ohta T, Ishibashi H, et al: The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions, *J Vasc Surg*, 2013; 58: 1291-1299.(エビデンスレベル IVa)
- 292) Schleiffer T, Holken H, Brass H: Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy, *J Diabetes Complications*, 1998; 12: 103-109.(エビデンスレベル IVb)
- 293) Yasuhara H, Naka S, Yanagie H, et al: Influence of diabetes on persistent non healing ischemic foot ulcer in end-stage renal disease, *World J Surg*, 2002; 26: 1360-1364.(エビデンスレベル IVb)
- 294) Beckert S, Sundermann K, Wolf S, et al: Haemodialysis is associated with changes in cutaneous microcirculation, *Diabet Med*, 2009; 26: 89-92.(エビデンスレベル IVb)

【他の治療法の選択、再発予防】

CQ22：高圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy) は糖尿病性潰瘍に有用か？

推奨文：糖尿病性潰瘍に対し高圧酸素療法を行うことを推奨する。ただし、この設備を有する施設、機関はそれほど多くない。

推奨度：1A

解説：

・高圧酸素療法の糖尿病性潰瘍に関するシステマティックレビューは7編^{295)~301)}あり、エビデンスレベルIで推奨度1Aである。システマティックレビューの内訳では、大切断を回避するのに有用²⁹⁵⁾²⁹⁸⁾、創治療に有用²⁹⁵⁾、短期的な効果は期待できるが長期的には効果がない²⁹⁶⁾、感染創に対する有用性はなかった²⁹⁹⁾、虚血肢においても効果がある³⁰¹⁾など、各システマティックレビューの評価項目に違いがみられた。また、切断率の減少³⁰²⁾³⁰⁴⁾³⁰⁵⁾や経皮酸素分圧の上昇³⁰⁴⁾³⁰⁵⁾³⁰⁶⁾、潰瘍面積の有意な縮小³⁰³⁾³⁰⁴⁾などの有効性、のみならず、創そのものに対する評価ではないが、患者のQOLが改善させたとする報告もあった³⁰⁸⁾。あるいは、最初の2週間は改善をみたが、酸化ストレスがかかっている創では、長期間の効果はみられなかった³⁰⁷⁾とするものもあった。

・高圧酸素療法の作用機序は、血液中および組織酸素分圧を高めることにより低酸素状態を改善するだけでなく、圧力による浮腫の軽減、また酸素の毒性効果により細菌の増殖が抑制されるなど多岐にわたる。し

かし、高圧酸素療法の装置をもつ医療機関は少なく、すべての施設で行える治療ではないこと、また、1回の治療に1時間以上かかること、診療報酬が低いことなどから、わが国での普及率は低い。しかし、海外では局所的に高圧酸素治療が可能な装置が開発されており、有用な治療のひとつと考えられている。

・この治療で禁忌となる対象疾患は未治療の気胸、眼科治療および術後（眼内ガス C3F8, SF6 を使用した場合）である。

【文献】

- 295) Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P: Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds, *Br J Surg*, 2005; 92: 24-32.(エビデンスレベル I)
- 296) Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, et al: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds, *Cochrane Library*, 2014.(エビデンスレベル I)
- 297) Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al: A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes, *Diabetes Metab Res Rev*, 2012; 1: S119-141.(エビデンスレベル I)
- 298) Liu R, Li L, Yang M, Boden G, et al: Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers, *Mayo Clin Proc*, 2013; 88: 166-175.(エビデンスレベル I)
- 299) Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, et al: A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot, *Diabetes Metab Res Rev*, 2012; 1: S142-162.(エビデンスレベル I)
- 300) Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, et al: Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 3: 267-281.(エビデンスレベル I)
- 301) Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, et al: Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014; 47: 647-655.(エビデンスレベル I)
- 302) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer, *Diabetes Care*, 1996; 19: 1338-1343.
- 303) Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al: Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers, *Diabetes Care*, 2000; 26: 2378-2382.
- 304) Abidia A, Laden G, Huhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003; 25: 513-518.
- 305) Doctor N, Pandya S, Supe A: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot, *J Postgrad Med*, 1992; 38: 112-114.
- 306) Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, et al: Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in

patients with diabetes, *Diabet Care*, 2010; 33: 998-1003.

- 307) Ma L, Li P, Shi Z, et al: A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer, *Ostomy Wound Manage*, 2013; 59: 18-24.
- 308) Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P: Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer, *Diabet Med*, 2011; 28: 186-190.

CQ23 : LDL アフェレーシスは糖尿病性潰瘍に有用か？

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

推奨度：1C

解説：

・LDL アフェレーシスの糖尿病性潰瘍に対する効果に関しては、症例集積研究が2編³⁰⁹⁾³¹⁰⁾、症例報告が5編^{311)~315)}あり、エビデンスレベル V で推奨度 1C である。

・LDL アフェレーシスは、我が国において下肢閉塞性動脈硬化症に対して保険適用されており、その有効性が報告されている。しかしながら国際的な下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針である TASC (Trans-Atlantic Inter-society Consensus) II には、糖尿病も含めた PAD (peripheral arterial disease) の治療法の一つとして記載がされていない。実際の臨床における有効性の報告としては、症例集積研究³⁰⁹⁾³¹⁰⁾や症例報告^{311)~315)}が散見される程度である。

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

(tissue inhibitor of metalloproteinase)-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ET (endothelin)-1 低下の報告も相次ぎ、メカニズムの解明がすすんできている。

【文献】

- 309) Rietzsch H, Panzner I, Selisko T, et al: Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P) in diabetic foot syndrome-preventive and regenerative potential?, *Horm Metab Res*, 2008; 40: 487-490.(エビデンスレベル V)
- 310) Richter WO, Jahn P, Jung N, et al: Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience, *Ther Apher Dial*, 2001; 5: 335-339.(エビデンスレベル V)
- 311) Iizuka T, Takeda H, Inoue H, et al: Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene, *Intern Med*, 1997; 36: 898-902.(エビデンスレベル V)
- 312) Kamimura M, Matsuo M, Miyahara T, et al: Improvement in artery occlusion by low-density lipoprotein apheresis in a patient with peripheral arterial disease, *Ther Apher Dial*, 2002; 6: 467-470.(エビデンスレベル V)
- 313) 中村晃己, 川越佳明, 久我由紀子: 閉塞性動脈硬化症による難治性皮膚潰瘍に対し, LDL アフェレーシスが著効を示した糖尿病性腎症の1例, *済生会吹田病医誌*, 2003; 9: 75-79.(エビデンスレベル V)
- 314) 井上ひろみ, 竹田治代, 宮本輝和ほか: 糖尿病性足壊疽に対する LDL アフェレーシス治療効果, *Ther Res*, 1997; 18: 205-206.(エビデンスレベル V)
- 315) 成山真一, 武川 力, 西堀祥晴ほか: 重症下肢虚血に対し陰圧閉鎖療法を含む集学的治療を行い大切断を回避した維持血液透析患者の1例, *日透析医学会誌*, 2013; 46: 661-666.(エビデンスレベル V)

CQ24：糖尿病性潰瘍の発症や悪化の予防に足白癬, 足趾爪白癬の治療は有用か?

推奨文：糖尿病性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ことを推奨する。

推奨度：1A

解説：

・足白癬の治療が糖尿病性潰瘍の発症を予防するかについては, ランダム化比較試験が1編あり³¹⁶⁾, エビデンスレベル II で推奨度 1A である。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, HbA1c が高値のコントロール不良例では感染頻度が高く³¹⁷⁾, 足白癬患者では蜂窩織炎を生じやすい³¹⁸⁾との報告がある。

・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, 足趾爪白癬の保有率を検討した報告では, 糖尿病患者においてはそれぞれ 46.7%, 53.3%とコン

トロール群に比べ保有率が有意に高い³¹⁹⁾。また, 足病医を受診した糖尿病患者 230 名を検討した報告では, 58.3%に足趾爪白癬がみられ, その 38.1%ではすべての足趾の爪に認めている³²⁰⁾。

・足白癬が糖尿病性潰瘍を助長するというエビデンスの高い報告はないが, 1,285 名の糖尿病患者で潰瘍病変出現のリスクファクターを検討した報告では, 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³²¹⁾。

・しかし, 足趾爪甲白癬の治療が糖尿病性潰瘍の発症予防となり得るかということに関しては, 白癬を伴う糖尿病患者において, 抗真菌剤含有ネイルラッカー外用 (ciclopirox8%) を行っても潰瘍の発生頻度に有意な低下はみられないというランダム化比較試験がある³¹⁶⁾。

・ただし, 足白癬患者では蜂窩織炎を生じやすいこと³¹⁷⁾, 糖尿病性潰瘍の悪化原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。

・また, 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。

【文献】

- 316) Armstrong DG, Holtz K, Wu S: Can the use of a topical antifungal nail lacquer reduce risk for diabetic foot ulceration? Results from a randomized controlled pilot study, *Int Wound J*, 2005; 2: 166-170.(エビデンスレベル II)
- 317) 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.
- 318) Bristow IR, Spruce MC: Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review, *Diabet Med*, 2009; 25: 548-551.
- 319) 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.
- 320) Lauterbach S, Kostev K, Becker R: Characteristics of diabetic patients visiting a podiatry practice in Germany, *J Wound Care*, 2010; 19: 140-144.
- 321) Bokyo EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ: Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using available clinical information; Seattle Diabetic Study, *Diabetes Care*, 2006; 29: 1202-1207.(エビデンスレベル IVa)

CQ25：糖尿病性皮膚潰瘍の発症予防に胼胝、鶏眼に対する処置は有用か？

推奨文：糖尿病患者において、胼胝、鶏眼の発症予防に努め、削りなどの適切な処置を行うことを推奨する。

推奨度：1A

解説：

・足底の胼胝、鶏眼と足潰瘍形成に関してはシステマティックレビューが1編ある³²²⁾。エビデンスレベルIであり推奨度1Aである。なお、不適切な処置によって潰瘍の増悪を生じることもあり、この文献では鶏眼の治療を行っても潰瘍を生じるリスクは減少しないとされている。

・糖尿病性潰瘍の形成には足底の局所への集中した荷重が大きな要因であることが知られており、胼胝、鶏眼はその一因となる。糖尿病患者243名を後向きに検討した報告では、38%に胼胝もしくは鶏眼の形成がみられている³²³⁾。また、63名の糖尿病患者を前向きに検討した報告では、潰瘍の既往や胼胝の存在が潰瘍形成の増悪因子となっている³²⁴⁾。

・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ることが示唆されている³²⁵⁾。

・治療に関しては、糖尿病患者33名を胼胝のあるグループ、無いグループ、胼胝を除去したグループの3群に分け、足底への荷重、治療の是非を検討した報告がある。胼胝保有群では有意差をもって足底圧の増加がみられ、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³²⁶⁾、胼胝の治療を行っても潰瘍を生じるリスクは減少しないというシステマティックレビューもみられる³²²⁾。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³²⁷⁾。

・また、鶏眼の治療をした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ることから³²⁸⁾、医療行為である胼胝や鶏眼に対する削りなどの処置は医師の指導のもとに注意深く行われるべきである。

【文献】

- 322) Spencer S: Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers, *Cochrane Database*

of Systematic Reviews, 2009; CD002302.(エビデンスレベルI)

- 323) 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.
- 324) Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ: The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration, *Diabet Med*, 1996; 13: 979-982.(エビデンスレベルIVa)
- 325) 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.
- 326) Pataky Z, Golay A, Faravel L, et al: The impact of callosities on the magnitude and duration of planter pressure in patients with diabetes mellitus. A callus may cause 18,600 kilograms of excess planter pressure per day, *Diabetes Metab*, 2002; 28: 356-361.(エビデンスレベルIVb)
- 327) 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.(エビデンスレベルV)
- 328) 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.

CQ26：糖尿病性潰瘍患者に対する患者教育（入浴、足浴を含む）は皮膚潰瘍の治療に有用か？

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

推奨度：1A

解説：

・物理療法などを含めた患者教育の有用性については、システマティックレビューが1編あり³²⁹⁾、エビデンスレベルIで推奨度1Aである。患者教育は糖尿病性潰瘍患者の潰瘍形成を抑制するとの報告は多く^{330)~335)}、患者教育は糖尿病性潰瘍患者の下肢切断に関しては、そのリスクを低下させるとの報告がある³³⁶⁾が、一方で、糖尿病性潰瘍患者に対する患者教育は潰瘍治療に影響しないとするランダム化比較試験³³⁷⁾もあり、患者教育によ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³³⁸⁾など、糖尿病性潰瘍を有する患者教育に関しての一定の見解は得られていない。

・本邦においては糖尿病患者の疾患理解の為に草の根的な学習の場が多数確保されており、一定の成果を挙げている。糖尿病の管理において、それぞれの医療

機関では糖尿病教室などの名称で患者教育が盛んに行われている。糖尿病は日常生活における食事内容のコントロールや適切な運動が疾患コントロールに重要であり、患者教育によって免荷や洗浄方法工夫などによる保清など潰瘍形成抑制や治癒促進のために重要な因子に関して学習する機会が増えると考えられる。また、潰瘍以外の糖尿病の諸症状のコントロールに対する、患者教育の重要性についての報告がある³³⁸⁾。

・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³³⁹⁾。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³⁴⁰⁾。

・糖尿病患者の間でも、温泉などの気候療法は広く行われている。褥瘡患者においては、入浴によって局所の血流量の増加とともに細菌量が減少することが明らかとなっており、教科書的にもスキンケアと位置づけられ、治療の一環として推奨されている。一方で糖尿病性皮膚潰瘍においては、不適切な足浴は感染を誘発する場合もあり禁忌であるとする考え方もあるが、その根拠は明確ではない。糖尿病において、民間療法としての入浴は温泉浴など広く行われている。但し糖尿病患者は褥瘡患者に比較し活動性が高く、医療従事者によって管理されない入浴の機会も多いと思われる。このような場合には感染の問題のみならず、糖尿病性末梢神経障害による知覚鈍麻に起因した熱傷受傷の可能性が存在する³⁴¹⁾³⁴²⁾。このため適切な入浴とスキンケアに対する指導が行われていることが入浴を推奨する前提条件となる。

・入浴に関して、足の炭酸浴は血行再建手術を受けた重症虚血肢を伴う糖尿病患者における虚血性潰瘍の形成及び拡大を防止するとの報告³⁴³⁾がある一方、糖尿病患者に対する温熱刺激は正常人に比較し有意に血流量を増加させる現象はみられなかったとする報告もある³⁴⁴⁾。

【文献】

- 329) Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ: Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002; 31: 633-658.(エビデンスレベル I)
- 330) 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.(エビデンスレベル II)
- 331) Jbour AS, Jarrah NS, Radaideh AM, et al: Prevalence and predictors of diabetic foot syndrome in type 2 diabetes mellitus in Jordan, *Saudi Med J*, 2003; 24: 761-764.(エビデンスレベル V)
- 332) 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.
- 333) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA: Preventing foot ulcers in patients with diabetes, *JAMA*, 2005; 293: 217-228.(エビデンスレベル V)
- 334) Del Aguila MA, Reiber GE, Koepsell TD: How does provider and patient awareness of high-risk status for lower-extremity amputation influence foot-care practice?, *Diabetes Care*, 1994; 17: 1050-1054.(エビデンスレベル V)
- 335) 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.
- 336) 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.
- 337) Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD: Patient education for preventing diabetic foot ulceration, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 12: CD001488.
- 338) Mash RJ, Rhode H, Zwarenstein M, et al: Effectiveness of a group diabetes education programme in under-served communities in South Africa: a pragmatic cluster randomized controlled trial, *Diabet Med*, 2014; 31: 987-993.
- 339) 新城孝道：糖尿病と足病変，日本医師会雑誌，2003；130：S278-S281.
- 340) 上野 孝，竹崎伸一郎，三浦祐里子，川名誠司：糖尿病性壊疽 38 例の臨床的検討，西日本皮膚科，2008；70：67-70.(エビデンスレベル VI)
- 341) Putz Z, Nadas J, Jermendy G: Severe but preventable foot burn injury in diabetic patients with peripheral neuropathy, *Med Sci Monit*, 2008; 14: S89-91.
- 342) Balakrishnan C, Pak TP, Meiniger MS: Burns of the neuropathic foot following use of therapeutic footbaths, *Burns*, 1995; 21: 622-623.
- 343) Petrofsky J, Lohman E 3rd, Lee S, et al: Effects of contrast baths on skin blood flow on the dorsal and plantar foot in people with type 2 diabetes and age-matched controls, *Physiother Theory Pract*, 2007; 23: 189-297.
- 344) Armstrong DG, Sangalang MB, Jolley D, et al: Cooling the foot to prevent diabetic foot wounds: a proof-of-concept trial, *J Am Podiatr Med Assoc*, 2005; 95: 103-107.