特集 バイパス術に関連する問題

原 著

浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術後頭皮創トラブルに対する高気圧酸素療法の効果

和田孝次郎¹, 大谷 直樹¹, 豊岡 輝繁¹, 山本 征夫², 富山 新太¹
戸村 哲¹, 上野 英明¹, 藤井 和也¹, 熊谷 光祐¹, 森 健太郎¹

Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy for Treatment of Delayed Wound Healing after Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass

Kojiro WADA, M.D.¹, Naoki OTANI, M.D.¹, Terushige TOYOOKA, M.D.¹, Masao YAMAMOTO, M.D.², Arata TOMIYAMA, M.D.¹, Satoshi TOMURA, M.D.¹, Hideaki UENO, M.D.¹, Kazuya FUJII, M.D.¹, Kousuke KUMAGAI, M.D.¹, and Kentaro MORI, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, National Defense Medical College, Tokorozawa, and ²Department of Neurosurgery, Harada Hospital, Iruma, Saitama, Japan

Summary: Hyperbaric oxygen therapy (HBO) was used to treat 9 patients who had delayed wound healing, among 30 patients who underwent a superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass from 2014 to 2015. Of these 9 patients, 1 patient was treated after irradiation for intracranial tumor, 1 patient underwent surgical removal of basal cell carcinoma from the contralateral head skin, and 4 patients were undergoing treatment for diabetes mellitus. HBO was performed at an absolute pressure of 2 atmospheres for 75 minutes, with 100% oxygen inhalation. The wounds of all patients successfully healed after 5 to 20 sessions of HBO. Therefore, HBO might be useful for treatment of wounds that fail to heal.

Key words:

- ・ delayed wound healing
- ・ extracranial-intracranial bypass
- ・ stroke

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 44: 425-430, 2016

はじめに

浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass: STA-MCA bypass)に代表される extracranial-intracranial bypass 術は、虚血症状を呈するもやもや病や症候性脳主幹動脈閉塞あるいは狭窄症を対象に、脳卒中治療ガイドライン 2015 においてすすめられている(グレード B)手術方法である⁸⁾。その条件として、周術期合併症を起こさないことが求められてい

る。しかしながら、頭皮を栄養する血管である STA をドナーとして使用するため創傷治癒が遅延し、創部皮膚トラブルに発展する危険性が報告されている¹⁴⁾。創部皮膚トラブルに感染を合併すると、骨感染に波及したり、時に髄膜炎や脳膿瘍にまで移行するリスクが増し、さらにはバイパス血管にまで影響を及ぼし閉塞してしまう危険性も危惧される。これらの合併症を防ぐため、早期に適切な処置が必要とされる。一方、高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy: HBO)は、脳塞栓急性期の治療として保険収載

¹防衛医科大学校 脳神経外科, ²医療法人東明会 原田病院 脳神経外科(受稿日 2015. 10. 1)(脱稿日 2016. 6. 20)[連絡先: 〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2 防衛医科大学校脳神経外科 和田孝次郎] [Address correspondence: Kojiro WADA, M.D., Department of Neurosurgery, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan]

された治療であり、多くの脳神経外科施設で治療装置が使用されている。また、HBOの急性末梢血管障害や難治性潰瘍を伴う末梢血管障害に対する抗浮腫あるいは血流改善作用はよく知られており、実際、凍傷、熱傷、あるいは糖尿病性壊疽などの皮膚の創傷治癒促進を目的として実施されている。今回われわれは、STA-MCA bypass術後に創傷治癒の遅延を認めた9例に対してHBOを行い、創部皮膚トラブルにいたることなく創傷治癒が得られた経験を得たので報告する。

対象と症例

STA-MCA bypass術は、基本的に脳卒中ガイドラインに従い⁸⁾JET study³⁾に準じて手術適応を判断した。Japanese Extracranial-Intracranial Bypass Trial(JET)studyでは適応外となる73歳を超えた症例についても、内科的治療に抵抗性でtransient ischemic attack(TIA)や小梗塞を繰り返す場合は手術適応とした。

対象は、2014年1月から2015年9月の間にSTA-MCA bypass術を行った連続30症例のうち、10日目の抜糸後に創の発赤、腫脹、潰瘍などの合併により創傷治癒の遅延が認められた9症例に対してHBOを施行した。男性7例、女性2例で、年齢は39-82歳(平均58歳)であった。HBO治療群と非治療群で糖尿病、高血圧、脂質異常症などの合併症や喫煙の既往については χ^2 検定を用いた検討を、手術時間についてはMann-WhitneyのU検定を用いた比較検討を行った。また、HBO治療群において皮膚の発赤の範囲を計測し、HBO治療回数と単回帰分析を用いて相関性を検討した。

さらに、HBO治療を選択するようになった2013年12月以前の連続30バイパス症例における創傷治癒遅延症例と皮膚トラブルの発生について検索し、HBO治療症例と総入院日数についてMann-WhitneyのU検定を用いて比較検討した。

手術方法

STA頭頂枝および前頭枝の両枝を用いたダブルバイパスを基本手技とし、実施した。STAの露出剝離方法は、過去にわれわれが報告した方法にて、超音波凝固切開装置(ハーモニックスカルペル®、ジョンソン・エンド・ジョンソン)を用いて行った¹²⁾。簡単に記載すると、ドナー血管となるSTA本幹および頭頂枝直上の皮膚切開によりSTAを露出する。その後、STAに1号絹糸を通し吊り上げながら、ハーモニックスカルペル®を用いて剝離露出を行った。このときSTAを傷つけないために血管に直接触れないよう注意を払いながら全周性に剝離し、できるだけ帽状腱膜およびその周囲の結合組織を温存するように心がけ

た。前頭枝は翻転した皮弁の裏側よりハーモニックスカルペル®を用いて露出剝離した。続いて開頭を行い、recipient血管を確保した。recipient血管は脳表の中大脳動脈M4を選択した。浅側頭動脈と中大脳動脈M4は端側吻合で、10-0モノフィラメント縫合糸(エチロン®、ジョンソン・エンド・ジョンソン)を用いて結節縫合した。

縫合終了後、頭蓋骨はチタンメッシュおよびプレートを用いて形成的に固定した。皮下ドレーン(J-VAC®、ジョンソン・エンド・ジョンソン)を留置した後、側頭筋、側頭筋膜および帽状腱膜は合成吸収性ブレイド抗菌縫合糸(バイクリルプラス®、ジョンソン・エンド・ジョンソン)を用いて縫合し、皮膚はスキンステイプラー(ホギススキステイプラーSSH-35W®、コヴィディエンジャパン)を用いて縫合した。

術後管理

術翌日から、抗血小板薬の内服を再開した。術直後は、ハイドロゲル創傷被覆・保護材(カラヤヘッシブ®、アルケア)にて被覆し、術後4日目からは、市販のシャンプーを用いた洗髪を毎日許可し、洗髪後にアルプロスタジールアルファデクス軟膏(プロスタンディン軟膏0.003%®、小野薬品工業)およびゲンタマイシン硫酸塩軟膏(ゲンタシン軟膏0.1%®、MSD)混合による創処置を行った。術後10日目に通常、抜釘を施行している。抜釘時、創部の発赤・腫脹、離開あるいは潰瘍を認めた場合、創傷治癒が遅れていると判断し、この時点から非救急的なHBO保険治療適応疾患である「難治性潰瘍を伴う末梢循環障害」と判断し、HBO治療を行った。症例のデータ収集に関しては、防衛医科大学校倫理委員会での承認を得たのち(承認番号2055)に行った。

なお、皮膚壊死のためデブリードマンが必要となった。創部から排膿を伴った症例はなかった。抜釘後、HBO治療前に施行した創部のスワブ培養検査では、すべての症例で常在菌以外は同定されなかった。

HBOの治療表をFig. 1に示す。川崎エンジニアリング社製8人用第2種治療装置を用いた2絶対気圧-75分のHBOを行った。加圧は空気を用いて酸素マスクを装着せずに行い、2気圧に到達後、リザーバーバッグ付酸素マスクを装着し、25分間の100%酸素吸入を3回行った。25分の酸素吸入ごとに5分間酸素マスクを外すエアブレイクを行い、中枢神経系酸素中毒の予防を図った。酸素吸入終了後、酸素を吸入した状態のまま大気圧まで減圧した。HBO治療期間もアルプロスタジールアルファデクス軟膏およびゲンタマイシン硫酸塩軟膏による創処置を継続し、HBO治療前に市販のシャンプーを用いた洗髪を許可した。1日に1回、1週間に5回HBOを行い、1クールとし

た。1クールごとに創部の評価を行い、必要に応じて追加のHBO治療を行った。

結 果

患者背景をTable 1に示す。合併症として糖尿病が4例、既往歴に33年前の頭蓋咽頭腫に対する放射線治療後(詳細不明)の症例が1例、反対側頭皮の基底細胞がん術後1年経過した症例が1例あった。合併症についての比較をTable 2に示す。糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙歴についてHBO治療群、非治療群で有意差を認めなかった。手術時間についてもHBO治療群、非治療群で有意差を認めなかった。

2013年12月以前の30バイパス症例のうち、術後に縫合部の発赤を伴った症例は9例(30%)認められ、そのうち、皮膚トラブルを合併し外科的処置が必要となった症例は2例(7%)あった。1例は縫合不全による皮膚潰瘍を合併したため、デブリードメント+再縫合を必要とした。もう1例は、縫合部の感染を合併したため、デブリードメントと軟膏処置を必要とした症例である。両患者とも処置により創部は改善したが、入院期間がそれぞれ約4週間、約2週間延長した。HBO治療の導入を行った2014年1月以降に外科的処置が必要となった症例はなかった。2013年12月以前の創傷治癒遅延9例の入院期間は 25.9 ± 8.7 (平均

$\pm$ 標準偏差)日であり、2014年1月以降の創傷治癒遅延9例の入院期間は 18.2 ± 3.3 であった。2014年1月以降で有意に($p=0.03$)入院期間の短縮を認めた。

HBO治療により全症例で創傷治癒が得られた。耳管通

Fig. 1 Hyperbaric oxygen therapy (HBO) treatment table. Inside the treatment chamber with compressed air, patients are to an absolute pressure of 2 atmospheres for 15 minutes. Then, the chamber delivers 75 minutes of oxygen at an absolute pressure of 2 atmospheres. Pure oxygen is generated 3 times, at intervals of 25 minutes, through the face mask with a reservoir bag, with 5-minute air breaks in between. After HBO, the patients are decompressed to atmospheric pressure for 15 minutes.

Table 1 Patient characteristics and treatments performed

Case No.	Age (yrs)	Sex	Disease	Complications	Operation	Time to treatment from operation (days)	No. of HBO sessions required
1	79	Male	Rt. ICA stenosis	DM	Rt. STA-MCA bypass	14	10
2	64	Male	Lt. ICA occlusion	DM	Lt. STA-MCA bypass	14	5
3	55	Male	Rt. ICA occlusion	DM	Rt. STA-MCA bypass	10	10
4	40	Female	Lt. MCA stenosis	Irradiation	Lt. STA-MCA bypass	12	20
5	70	Male	Lt. ICA occlusion	—	Lt. STA-MCA bypass	12	20
6	39	Male	Lt. MCA occlusion	—	Lt. STA-MCA bypass	12	10
7	64	Male	Rt. ICA occlusion	Lt. basal cell Carcinoma	Rt. STA-MCA bypass	10	10
8	67	Female	Rt. ICA occlusion	—	Rt. STA-MCA bypass	14	20
9	82	Male	Bil. ICA occlusion	DM	Rt. STA-MCA bypass	14	10

Bil.: bilateral, DM: diabetes mellitus, HBO: hyperbaric oxygen therapy, ICA: internal carotid artery, Lt.: left, MCA: middle cerebral artery, Rt.: right, STA: superficial temporal artery

Table 2 Patient characteristics and operation time

	Age (yrs)	Sex Male: Female	DM	HT	HL	Smoking	Operation time
HBO	62	7:2	4	3	3	6	5.5
non HBO	56	16:5	5	12	11	12	5.6
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, HBO: hyperbaric oxygen therapy, NS: not significant

Fig. 2 Case 6:

A|B|C

The wound is partially red and swollen, with ulcer formation (A). The red part almost vanished and the ulcer shrunk after 5 sessions of hyperbaric oxygen therapy (B). The wound healed after 20 sessions of hyperbaric oxygen therapy (C).

気(いわゆる耳抜き)ができないために治療が遂行できなかったり、中耳圧外傷などのHBOに伴う合併症例はなかった。1クール5回の治療で創状態はすべての症例で改善傾向となり、1例では完治したためHBOを終了とした。2クール10回のHBO、4クール20回のHBOを施行した症例はそれぞれ5症例、3症例であった。発赤や潰瘍を伴った創傷治癒の遅れた範囲とHBO治療回数に相関は認められなかった($p=0.32$)。

次に代表的な症例を示す。

症 例

〈Case 4〉40歳、女性。

呂律障害にて発症の一過性脳虚血発作。既往として、7歳のときに頭蓋咽頭腫に対して放射線治療を行っている(詳細は不明)。脳血管撮影にて左中大脳動脈の高度狭窄を認め、ダイアモックス負荷を含めた ^{123}I -IMPSPECTにて左中大脳動脈領域の血流低下と脳血管予備能の低下を認めた。左STA-MCA bypass術を施行、抜鉤後約5cmの範囲で皮膚の発赤と一部創の潰瘍形成を認めた(Fig. 2A)。このため、術後12日目からHBOを行った。1クール後に発赤が消失(Fig. 2B)。4クール後に創状態が改善したため(Fig. 2C)、HBOを終了とした。

考 察

通常の創傷治癒には3-14日を要し、①炎症期、②増殖期、③修復期を経て治癒にいたると考えられている。炎症

期には好中球、マクロファージが創に出現しバクテリアや壊死組織を貪食する。この時期には、正常な免疫システムと成長因子が必要である¹⁰⁾。しかしながら、何らかの原因でこれらが障害されると、炎症期がいつまでも持続してしまい治癒過程の遅延が起こってしまう。炎症期を持続させる因子として、感染・異物・血行不全・持続する物理的刺激・乾燥・消毒などが挙げられる。また、増殖期の障害も創傷治癒を遅延させる。増殖期は新たな肉芽組織が形成される時期であり、線維芽細胞によりコラーゲンマトリックスが産生され、新生血管により酸素と栄養が補給されることにより新たな肉芽組織が形成される。低栄養、ビタミンや亜鉛の欠乏、低酸素血症、貧血、白血球減少症、ステロイド投与、加齢、糖尿病、尿毒症、放射線治療後などが増殖期に影響を与える⁹⁾。

われわれが経験した症例についてこれらの原因に当てはめ考えてみると、明らかな細菌は同定されないものの、局所の発赤を認めたことより異物反応による炎症期の持続の可能性が考えられる。この原因として、頭皮縫合はバイクリルプラス^{TM}を用いた中縫いとスキンスタイプラーにより2層縫合にて行っており、これらによる異物反応が原因の可能性もある。また、糖尿病を4例に合併し、1例では放射線治療後であり、これらによる創傷治癒遅延が考えられる。さらに、われわれはバイパス閉塞の危険性とバイパス血流量確保の観点からダブルバイパスを基本としており、頭皮の血行不全も創傷治癒を遅らせる原因となったと考えられる。全例栄養状態に問題なく、術翌日より食事を

再開できており、原因としての栄養障害は考えにくい。仰臥位時に頭部の自重が創を圧迫する場所に皮膚切開は加えておらず、物理的刺激も考えにくい。創部はできるだけ乾燥させないように術後はハイドロゲル創傷被覆・保護材にて被履し、術後4日目に剥がした後は洗髪を許可し洗髪後の軟膏処置を加えて創の乾燥防止を行っており、乾燥や消毒による刺激は原因として考えにくい。以上より、われわれの症例に関して、創傷治癒遅延の原因としては異物反応・合併症・血行不全の可能性が高いと考えられた。

われわれの症例では、創傷治癒の遅延を30例中9例(30%)に認めた。STA-MCA bypass術後の創傷治癒遅延がどの程度の頻度で起こるかの報告は見当たらない。米川ら¹⁴⁾は83例中4例(5%)に皮弁の壊死を認めたと報告しており、詳細は不明であるが、保存的治療にて治癒したとしている。彼らは、皮膚壊死合併の危険因子として長時間の手術と糖尿病の合併を挙げている。われわれの症例では9例中4例に糖尿病の合併を認めており、創傷治癒遅延に糖尿病がかかわった可能性が考えられるものの、創傷治癒遅延を起こさなかった例と比較し有意な差を認めなかった。今後症例数を増やし、検討していきたいと考える。手術時間の影響についても検討したが、両群間に有意差を認めず、手術の影響は考えにくい。その他、高血圧、脂質異常症、喫煙歴についても比較検討したが、有意差は得られなかった。創部の発赤を認めた症例の入院期間の比較検討において、HBO使用群で有意な短縮が得られたことより、HBOの創傷治癒改善効果を示したのではないかと考えた。しかしながら、創傷治癒遅延を認めた範囲とHBO治療回数に有意な相関性は認められなかった。症例数が限られているため、今後さらに経験を重ね検討していきたいと考える。

HBOによる創傷治癒改善効果の機序として、いくつか考えられる。まず、HBOによる抗菌作用が挙げられる。今回、創部のスワブ培養では病原菌は検出されなかったが、血液検査上数例で炎症反応の軽度上昇が認められており、局所の感染の可能性は否定できない。術後の創感染の主体は、好気性菌である。嫌気性菌に対するHBOの効果はよく知られているが、嫌気性菌のみならず好気性菌に対してもHBOの効果が報告されており⁶⁾、特にMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染においてもHBOの効果が期待できることが報告されている⁴⁾。これはHBOにより局所酸素分圧が上昇することで、白血球の貪食能を高めたり、さらには血管新生が促進されることにより白血球および抗生物質の供給が促進されるためではないかと考えられている⁷⁾。このことから、HBOによる効果の機序として感染制御の可能性も考えられる。

次にHBOの抗炎症作用が挙げられる。Wilsonら¹³⁾は

HBOに炎症を抑制する作用もあることを報告しており、HBOによる組織の異物反応の抑制効果の機序も考えられる。創傷部の治癒過程で最も重要となる細胞は線維芽細胞であり、創傷部で最も重要となる物質はコラーゲンである。血行不全のある肉芽の盛り上がり不良な部位ほど局所の酸素分圧は低下しており、HBOはヘモグロビンを介しての酸素供給のみならず、血中の溶存酸素を増やすことで低酸素状態にある局所の酸素分圧を上昇させる。このことが線維芽細胞の活性化につながり、治癒を促進することが報告されている²⁾。実際Uhlら¹¹⁾は、マウスの血行不全を伴った耳の外傷モデルで治癒がHBOにより促進されたことを報告している。

しかしながら、コクランデータベース¹⁾による評価では、手術創あるいは外傷による創に対するHBOの効果についてはいくつかの有効性を認めた報告が過去になされているとするものの、対象となった症例数が少ないため、その効果は不明とされている。一方で、HBOによる糖尿病性壊疽に対する治癒促進作用あるいは肢切断の合併軽減効果はよく知られており²⁾⁵⁾多くの症例で治療に使用されており、今回のわれわれの経験を合わせ考えると、創傷治癒の遅れた症例に対して創トラブルを引き起こす前に使用することは有用である可能性が高いと考える。ただし、創トラブルにまで及んだ場合は、HBO単独では限界があることも事実であり、感染が明らかな症例ではデブリードメントや排膿などの外科的な処置や陰圧閉鎖療法などを加えたりする必要があるものと思われる。

結 語

高気圧酸素療法はSTA-MCA bypass術後創傷治癒が遅延した症例に対する治療として、創トラブルを予防するために有用である可能性が示唆された。

著者全員は、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文の発表に関して、開示すべきCOIはありません。

謝 辞

最後に、高気圧酸素療法にご尽力いただきました市川直紀氏および原田病院臨床検査課高気圧治療室の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) Eskes A, Vermeulen H, Lucas C, *et al*: Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008059, 2013
- 2) Hunt TK, Pai MP: The effect of varying ambient oxygen tension on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gy-*

- necol Obstet* 135: 561-567, 1972
- 3) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial(JET Study) —中間解析結果(第二報). 脳卒中の外科 30: 434-437, 2002
  - 4) 川島眞人, 田村裕昭, 佐々木誠人, ほか: MRSA 骨髓炎に対する高気圧酸素治療. 整外と災外 44: 66-71, 1995
  - 5) Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, *et al*: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004123, 2012
  - 6) 西 英明, 朱 尚孝, 錦織哲也, ほか: 挫滅・感染創に対する高気圧酸素療法. 中四整外会誌 4: 379-383, 1992
  - 7) Natiella JR, Gage AA, Armitage J, *et al*: The Effect of Hyperbaric Oxygenation on Bone Healing after Cryogenic Injury. In: Banister WG, Davison AJ, Trapp PA (eds): Fifth International Hyperbaric Congress Proceedings Vol 1. Simon Fraser University, 1974 pp 270-279.
  - 8) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画, 東京, 2015, pp135-136
  - 9) Roy S, Sen CK: miRNA in wound inflammation and angiogenesis. *Microcirculation* 19: 224-232, 2012
  - 10) 佐藤伸一: 細胞接着分子と創傷治癒. 日臨免疫会誌 24: 98-111, 2001
  - 11) Uhl E, Sirsjö A, Haapaniemi T, *et al*: Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconstr Surg* 93: 835-841, 1994
  - 12) Wada K, Nawashiro H, Arimoto H, *et al*: Usefulness of an ultrasonic scalpel to harvest and skeletonize the superficial temporal artery for extracranial-intracranial bypass surgery. *Neurosurgery* 65: 141-147, 2009
  - 13) Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN: Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain Res* 1098: 126-128, 2006
  - 14) 米川泰弘, 半田 肇: STA-MCA bypass においておこりうる合併症とその対策. 脳卒中の外科研会講集 8: 287-294, 1980