

糖尿病性足病変 (Diabetic Foot) 診療 Up-to-date

高木 元

日本医科大学総合診療科

Up-to-date of Diagnosis and Management for Diabetic Foot

Gen Takagi

Department of ER and General Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Diabetic foot is one of the hallmarks of diabetes-related complications. In the last decade, numerous new treatment methods for diabetic foot have emerged, and current research studies are focusing on effective management of diabetic foot. This scientific review describes the impact of infection on the wound healing process, the crucial role of debridement in ensuring favorable outcomes with different treatment strategies, and practical guidelines for the diagnosis and clinical management of diabetic foot. Because wound infection and peripheral artery disease are key contributors to the risk of amputation, this review also discusses the diagnosis and management of these conditions. In addition, current controversies in the treatment of diabetic osteomyelitis are addressed. These essential discussions bring together relevant information on recent major strides made in the management of diabetic foot that caregivers need to know. A combination of the evidence-based therapies described here and emerging novel technologies may help keep diabetic patients infection free and ulcer free for a longer time than current treatment modalities.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 186-192)

Key words: arteriosclerosis obliterans, osteomyelitis, critical limb threatening ischemia, regenerative medicine, hyperbaric oxygen therapy

はじめに

糖尿病性足病変 (Diabetic Foot) とは、「神経障害や末梢動脈疾患と関連し糖尿病患者の下肢に生じる感染、潰瘍、足組織の破壊性病変」と定義されている¹。多くは血行障害、神経障害、感染症のいずれかを起因として発症するが、これらの病態は複合的に発症することが多いため、包括的な名称となっている。疫学的

には、糖尿病患者は生涯で足潰瘍になる危険性は25%とされている。平成19年国民栄養調査結果では、国内で糖尿病を指摘された患者の0.7%が足壊疽を有することが報告されており、年間発症率は0.3%程度である²。頻度は欧米の約10分の1ではあるが、糖尿病予備群と境界型を含めると日本の中高年の間で増加傾向である。世界的には先進国のみならず発展途上国でも増加する傾向が問題視されており注意を喚起したい。好発部位は閉塞性動脈硬化症が腸骨動脈領域に多



図1 足趾壊疽。2～5趾の乾酪壊死を認める。

いのに対し、糖尿病性足病変はより末梢の下腿部の動脈に発症するため、潰瘍の再発率も20%以上と高く²、ひとたび切断された後も術後死亡率が3年間で50%という報告もあり（日本の5年生存率は87.7%）²、生活の手段である下肢の重要性が示唆される³。

糖尿病性足病変の病因と病態

糖尿病性足病変発症原因として神経障害、虚血、感染が特に重要であり、本稿では焦点を当て解説する。糖尿病性神経障害は感覚、運動障害に加え、筋委縮による hammertoe, claw foot や自律神経障害による Charcot 関節による変形を生じ、靴擦れや胼胝等の原因となる。さらに激しい血糖変動や終末糖化産物 (AGE) の蓄積をもとに発症する動脈硬化の進行による末梢動脈疾患は血行障害を来し、突然の潰瘍や壊疽 (図1) の原因となる。糖尿病患者の感染症は遷延しやすいが、理由として高血糖による白血球の殺菌能力の低下に加え、ブドウ球菌によるゲノム変化が直接的に創傷治癒を遅らせる事が最近の研究より報告されている⁴⁵。物理的障害 (加重, 外傷, 熱傷など) などを契機として容易に感染を来し、足病変のリスクとなる。

糖尿病性足病変の診断

1. 血行障害の評価

フットケアとして大切な足背動脈触知の有無、触診による体温低下の確認や毛細血管再充満時間 (capillary refilling time) は診察室での診断が可能であるが、予後評価や臨床決断には定量的評価が重要である。血流検査の一つである ABI (ankle brachial pressure index : 下肢血圧・上腕血圧比) が 0.9 未満



図2 閉塞性動脈硬化症のMRI angio 所見。左浅大腿動脈の閉塞所見。

の場合、下肢動脈の狭窄を意味し、一般に値が低くなるにつれ血行障害が重篤である。0.9 以上 1.4 未満が正常値であるが、完全閉塞や高度石灰化の際には 1.4 以上の異常高値を示す。異常値を認める際は血行再建術の適応判断 (MRI アンギオ, 血管造影, 造影 CT など) を次に行う (図2)。ABI の難点は高度の浮腫では計測誤差を生じる。また高度石灰化を伴う動脈の場合は異常高値 (1.4 以上) を示すことがあり限界を理解した評価が重要である。脈拍の伝播速度を腕と足で比較することで分かる baPWV (brachial ankle pulse wave velocity) もしくは CAVI (cardio ankle vascular index) で動脈硬化の程度を定量的に判断可能である。足趾レベルの血流評価には TBI (toe brachial pressure index) 等を用いる。切断レベルを診断する際は、より詳細かつ微細な動脈血流を把握するため、皮膚還流圧 (SPP) か経皮酸素分圧 (TcPO₂) で創傷治癒可能な局所血流の有無を判断し、治癒困難とされる異常低値 (SPP, 30 mmHg 以下, TcPO₂, 30 mmHg 以下) を切断の目安とする⁶⁻⁸。

2. 神経障害の評価

足底、足背の感覚障害の診断にはモノフィラメントや刷毛が有用である。深部腱反射はアキレス腱反射で、音叉による振動覚検査等も同時に評価する。感覚



図3 骨髓炎のX線所見。右第1趾末節骨が骨髓炎により溶骨性変化を示す。

低下のみならず、痺れなどの感覚過敏も診断の助けとなる。無症状の場合でも神経伝達速度の計測で定量的評価が可能である。一般的に下肢末梢遠位端から両側性に徐々に中枢へ進行する特徴をもつ。

3. 感染の評価

急速な進行を認めることが多く最も重要な病態である。急性期の臨床所見としては圧痛や安静時疼痛の自覚に加え、局所熱感、発赤、膿瘍蓄積（緊満による皮膚緊張）、皮下組織の握雪感などは見逃してはならない兆候である。足病変を起因とする急性期の菌血症を疑う場合は、局所に加え全身性の細菌感染検査（血液培養と抗生物質感受性検査を含む）を行う。特に嫌気性菌と毒素産生菌（ガス壊疽、フルニエ壊疽、壊死性筋膜炎）の鑑別診断が重要である。また骨髓炎は腐骨除去が標準治療であるため、外科治療の適応となる。骨融解、骨折、脱臼などを確認するためのX線、MRI、RI、PET検査が有用である^{9,10}。骨髓炎診断の要点として、X線で溶骨変化があればほぼ確実であるが（図3）、急性期（早期）には変化が乏しく判断が難しい。MRIは骨内部の情報が見られるため診断によく用いられるが、骨髓内の炎症と浮腫の鑑別が難しく、更に血流低下時には診断能力が劣る¹¹。RIは解像度が低く単独では感度、特異度共に高くないためSPECTとCT画像の融合評価が有用である。PETによる骨髓炎評価は保険適応外であり、コストと設備の有無に左右される点を考慮した診断が必要である。われわれはSPECT/CT融合画像検査を更にスコア化し感度・特

異度共に80%を上回る診断方法を確立しつつある¹²。早期診断が重要な理由は、骨髓炎を非手術的に管理すると3年で6割が再燃を認めるためである¹³。

糖尿病性足病変治療の基本

足病変に対する治療は全身治療と局所治療がある。それぞれ同時に行うことにより治療が奏功するが糖尿病と足病変双方を専門に治療できる専門家は少ないため、内科医、外科医と看護師等によるチーム医療（フットケア外来）が各医療機関で立ち上げられている。全身管理の手順として、血行障害、神経障害、感染症それぞれの問題点に対応策を立て治療介入を行う。局所の治療は、膿瘍のドレナージ、壊死組織の除去、肉芽形成、上皮化を目標とし適宜デブリードマン、外用剤や創傷被覆材を使用するが、滲出液、浮腫、感染など創傷治癒の増悪因子を十分理解して管理し創部環境を整えることがポイントである。患者自身による足病変の早期発見はとても重要であるが、視野の届きにくい部位（踵部など）を見逃さないよう足部チェックは医療者自身でも確認することが基本である。

1. 血行障害の治療

下肢虚血と血栓症の一時予防に関するエビデンスは無いものの、糖尿病患者は冠動脈疾患や脳血管障害の既往者が多く、血管拡張薬や抗血小板薬を既に服用していることも多い。アスピリンは小児用量で有効であり、クロピドグレルは末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制に再発予防投与を含め適応がある。ベラプロストはプロスタグランジン₂ (PGE₂)製剤であり、血管拡張作用と抗血小板作用を併せもつが低血圧患者には使用しにくい。またワーファリンと併用時PT-INRの著しい延長の相互作用がある。注射薬としては、アルプロスタジルなどのPGE₁製剤が用いられる。下肢虚血に対してはシロスタゾールのエビデンスが報告されている。薬剤以外の治療としてはカテーテル治療、バイパスグラフト手術が適応されるが、末梢病変が多いこと、動脈硬化が高度に石灰化を伴う場合に治療に難渋することなどから血行再建術の適応外となることもある。こういった病態の補足的治療として高気圧酸素治療、LDLアフェレーシスなど施設が整っている場合には他の治療と併用することが望ましい。潰瘍が完治せず難治性に至った場合、血管再生治療が注目されている。血管再生治療とは、血流の乏しい臓器へ血流を届けるために行う治療の一種。他の血行再建術が不可能、もしくは無効で治療適応外とされた患

者に対して細胞、遺伝子、成長因子に加え細胞足場 (scaffold) などを使用する治療法である。人体のほとんどの臓器は血管を介して酸素や栄養物質の供給を受けており、この動脈を介した血行 (血液供給) が血栓閉塞や動脈硬化などにより急激に途絶すると、通常は受け手側の臓器が壊疽に至る。しかし慢性的に少しずつ進行した場合、徐々に虚血にさらされることに生体が反応し、低酸素誘導因子 (HIF) の活性化から血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) や内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) などの標的血管新生因子産生を介して血流を維持する目的で側副血行路や毛細血管が発達し、その結果急激な壊疽を免れることがある¹⁴。これが慢性虚血による生体反応である。しかしこの虚血が心臓より最も遠い臓器である下肢に、かつ長い動脈閉塞で生じた場合、側副血行の発達は十分行われず、更に血行再建術の適応外となる症例がある。このような虚血環境下においても安静にしていれば無症状の事もあるが、乾燥による皮膚のひび割れ等から難治性の潰瘍が容易に生じ、適切な管理が行われないと高率に壊疽、もしくは耐えがたい疼痛に悩まされる。そしてひとたび難治性虚血性潰瘍に至ると、創部の完治までに長期間を要するためその間の社会復帰は難しくなり、創部ばかりでなく全身状態へ悪影響を及ぼし包括的全身加療の対象となり得る。この病態は包括的慢性下肢虚血 (CLTI, critical limb threatening ischemia) と呼ばれ高い死亡率など予後が悪い病態と認識されている¹⁵。このように主要な動脈の治療が困難な場合に側副血行を発達させる目的で開発されたのが血管再生治療である。ここでは国内で臨床応用されたものを紹介する。血管の発生は幹細胞より血管が分化することから始まるが、この血管に分化する造血幹細胞を自己の骨髄から採取、濃縮分離 (アフエレーシス) し虚血部位に投与する治療法が第一世代型の骨髄単核球移植血管再生治療として世界に先駆け日本で開発された¹⁶。現在は先進医療 B として全国 5 施設で行われている¹⁷。治療効果をわれわれも検証しているが¹⁸⁻²²、患者腸骨からの骨髄細胞採取が必要なこと、骨髄細胞濃縮作業工程は造血幹細胞移植で使用する装置の知識が必要なことから、限定された施設で行われている。一方骨髄細胞ではなく脂肪組織から採取される脂肪幹細胞を投与する治療法も行われているがこれも脂肪採取の侵襲を伴う。幹細胞採取を骨髄ではなく末梢血液のアフエレーシスから行うことにより侵襲性を少なくした治療法も試みられており、第二世代型として現在先進医療 B と臨床治験が行われ、われわれも協力している¹⁷。一方最近の研究では、幹細胞が分泌する成長因

子が組織修復に有用であるとの考え方が一般的となり、幹細胞を投与しなくとも成長因子の供給で血管新生を促す治療も行われている^{23,24}。第三世代型であるこの血管再生治療の一つに末梢血液の血小板から採取可能な自己成長因子を投与する方法として難治性潰瘍症例で研究されており、われわれも基礎研究においてその有用性を検証している^{25,26}。これは先進医療研究が終了し保険診療として 2020 年 4 月より保険認可された。第四世代型である最も新しい治療法として血管再生に関与する肝細胞増殖因子 (HGF) の遺伝子プラスミド製剤が日本初の遺伝子治療として 2019 年に保険認可された²⁷。これは 2 回の局所筋肉内注射を行うことにより虚血状態からの離脱を得られる治療として注目されている。CLTI 患者はその特徴として、合併症や重篤な全身状態のある場合も多く臨床普及に向けた血管再生治療は侵襲性を少なくし、効果が高い治療法を目指して開発されている現状がある。

2. 神経障害の治療

糖尿病神経障害の初期には細胞障害を来すソルビトールの細胞内蓄積に関与するアルドース還元酵素を特異的に阻害するエパルレストアットや、障害された神経のナトリウムチャンネル遮断や中枢でのサブスタンス P 抑制を介し効果を発揮するメキシレチンを用いる。ただし進行した症例では有効性のエビデンスはない。糖尿病の血糖強化管理は神経障害の発症を抑制するというエビデンスが示されており適正に管理を行う利点があるが、一方で血糖強化管理は重症低血糖の危険性もあり損益の見極めが大切である²⁸。持続血糖測定器を用いるなど血糖値の日内変動を理解した管理が望ましい²⁹。

3. 細菌感染の治療

初期に創部培養検査を確実にを行い、感受性にあった抗生剤の選択を心掛け、血中濃度測定が可能な薬剤は至適血中濃度を得られる調整下で加療を行うことにより、抗生物質耐性菌の発生率を最小とし最大限の治療効果が期待できる。重度血行障害を伴う場合は点滴投与した薬剤が患部まで十分に行きわたらないことも考慮する。万が一ガス壊疽、フルニエ壊疽、壊死性筋膜炎などの場合は致命的になる可能性があるため、炎症が広範かつ深部に及んでいる印象がある場合には CT で評価し、緊急でのデブリードマンを考慮する³⁰。創部洗浄、好気的環境維持と同時に高気圧酸素治療を併用することにより大切断の回避を目指す^{31,32}。

4. 創部局所治療

創部局所の問題点は、組織表面や内部に繁殖する細菌だけではなく、創表面に形成されるバイオフィーム(細胞外高分子マトリックスに包埋した微生物集合体)への対応である。これは慢性感染の原因として重要であるが、顕微鏡下でない可視化出来ず、完全除去が困難であることを想定した管理が必要である。創部局所の治療方針は壊死組織の除去と肉芽形成促進や上皮化のステップに沿って外用剤や創傷被覆材を選択し、感染した滲出液等の治癒遷延因子を極力排除するよう管理する。虚血症例では潰瘍の拡大に注意しながら慎重にデブリードマンを行うことが重要である。

壊死組織除去には物理的デブリードマン(手術や水流ジェットなど)、化学的デブリードマン(酵素軟膏等)、生物学的デブリードマン(マゴットセラピー等)³³などの方法から選択する。感染性潰瘍のデブリードマンは前述の病態生理を考え創部閉鎖(primary closure)せず創開放(open drainage)を基本とする。バイオフィーム治療は、ポリヘキサニド(抗菌成分)とベタイン(界面活性剤)の配合製剤が国内でも承認され、より効率的な創傷治療に向けた新しい展開を迎えている³⁴。感染消退確認後に肉芽形成促進を目的として創傷被覆材による創環境調整、成長因子外用剤(プロスタグランジン、トラフェルミン等)の使用を検討する。陰圧閉鎖療法は肉芽増生には有用だが浮遊もしくはバイオフィーム化した菌は減少せず³⁵、閉鎖を行うとかえって悪化する可能性があり慎重に行う。創部治療薬のエビデンスはヨード含有製剤が高いが感染創管理の基本は十分な洗浄であり抗菌軟膏は感染時の必要最低限にとどめる。難治性創傷への高気圧酸素治療併用も有効である³⁶。

5. 疼痛治療

疼痛は処置時の不快感ばかりでなく不眠から食欲不振に至るなど全身状態に影響するため、緩和目的での鎮痛薬使用を検討する。疼痛の原因は感染、虚血、術後など多彩であり、鎮痛剤は局所で作用を発揮するもの(NSAIDs)と中枢性に作用するもの(アセトアミノフェン、オピオイド、プレガバリン、デュロキセチン、ガバペンチン等)の分類から原因と薬理作用を考慮し、特に腎機能障害患者で薬剤の減量を検討しながら投与する。

6. ガイドライン

糖尿病性足病変に関する学会によるガイドラインは、日本皮膚科学会「糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライ

ン」³⁷、日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」³⁸、日本循環器学会「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン」³⁹など複数のガイドラインに記載されている。特に末梢動脈疾患に関してはTASC分類(Trans Atlantic Inter-Society Consensus)⁴⁰よりも新しいESC(European Society of Cardiology)ガイドラインが出版され、重症下肢虚血患者の50から70%に神経障害と虚血合併の糖尿病性潰瘍が見られていることより、新しいCLTIという概念を用い原因の主体である糖尿病性潰瘍を重要な位置づけと改変した¹⁵。共通の見解として血行障害、神経障害、感染症の十分な評価をした上で治療を行わないと足病変加療は成功せず、部分的介入のみでは改善が難しいため、総合的評価と対策を講じることが重要である。評価基準はかつてのFontaine分類、Rutherford分類やWagner分類を基本として、包括的管理を目指したTEXAS大学分類⁴¹やSVS-WIFI分類⁴²などによる総合評価(血行障害、神経障害、感染症のスコア化)が試みられており、われわれの日常臨床においても積極的に活用しやすくなっている。一方国内研究による予後予測を含めた検討が望まれる。

おわりに

糖尿病性足病変は連鎖的に多くのリスクが進行していくため、治療介入の初期より状況を把握し、評価と介入をすることが望まれる。心疾患や血液透析など背景疾患を考慮しつつも、最大のリスクである生命予後に関与する各個人のポイントを早期発見し十分な対応ができるようチームと協調して足だけの治療に固執しないことが糖尿病性足病変加療の重要点と考える。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ: Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21: 1071-1075.
2. Iwase M, Fujii H, Nakamura U, et al: Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 137: 183-189.
3. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006; 45 (5 Suppl): S1-66.
4. Chanchamroen S, Kewcharoenwong C, Susaengrat

- W, Ato M, Lertmemongkolchai G: Human polymorphonuclear neutrophil responses to *Burkholderia pseudomallei* in healthy and diabetic subjects. *Infect Immun* 2009; 77: 456-463.
5. Kalan LR, Meisel JS, Loesche MA, et al.: Strain- and Species-Level Variation in the Microbiome of Diabetic Wounds Is Associated with Clinical Outcomes and Therapeutic Efficacy. *Cell Host Microbe* 2019; 25: 641-655 e645.
 6. Bacharach JM, Rooke TW, Osmundson PJ, Gloviczki P: Predictive value of transcutaneous oxygen pressure and amputation success by use of supine and elevation measurements. *J Vasc Surg* 1992; 15: 558-563.
 7. Castronuovo JJ Jr, Adera HM, Smiell JM, Price RM: Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 1997; 26: 629-637.
 8. Tara S, Miyamoto M, Takagi G, et al.: Prediction of limb salvage after therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis* 2011; 4: 24-31.
 9. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A: Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 335-342.
 10. Termaat MF, Rajmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ: The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2464-2471.
 11. Fujii M, Armstrong DG, Terashi H: Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52: 717-723.
 12. Kirinoki-Ichikawa S, Takagi G, Miyamoto M, et al.: Feasibility of Hybrid 67Gallium-Citrate SPECT/CT Fusion Imaging for Identifying Early Phase Ischemic Osteomyelitis in Chronic Limb-Threatening Ischemia. under submission 2020.
 13. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA: Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376: 2367-2375.
 14. Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, et al.: Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res* 2003; 93: 1074-1081.
 15. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.: Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 305-368.
 16. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
 17. 厚生労働省：先進医療を実施している医療機関の一覧。2020。 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html> Accessed October 1, 2020.
 18. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al.: Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008; 156: 1010-1018.
 19. Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, et al.: Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by 99mTc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy. *Cell Transplant* 2004; 13: 429-437.
 20. Takagi G, Miyamoto M, Fukushima Y, et al.: Imaging Angiogenesis Using 99 mTc-Macroaggregated Albumin Scintigraphy in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Nucl Med* 2016; 57: 192-197.
 21. Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al.: Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 854-859.
 22. Hashimoto H, Fukushima Y, Kumita SI, et al.: Prognostic value of lower limb perfusion single-photon emission computed tomography-computed tomography in patients with lower limb atherosclerotic peripheral artery disease. *Jpn J Radiol* 2017; 35: 68-77.
 23. Kawanaka H, Takagi G, Miyamoto M, et al.: Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer. *Am J Med Sci* 2009; 338: 341-342.
 24. Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al.: Controlled-release basic fibroblast growth factor for peripheral artery disease: comparison with autologous bone marrow-derived stem cell transfer. *Tissue Eng Part A* 2011; 17: 2787-2794.
 25. Kurita J, Miyamoto M, Ishii Y, et al.: Enhanced vascularization by controlled release of platelet-rich plasma impregnated in biodegradable gelatin hydrogel. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 837-844; discussion 844.
 26. Shibata M, Takagi G, Kudo M, et al.: Enhanced Sternal Healing Through Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel. *Tissue Eng Part A* 2018; 24: 1406-1412.
 27. Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al.: Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2012; 32: 2503-2509.
 28. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA: Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007543.
 29. 高木 元, 久保田芳明, 桐木園子, 宮本正章：心血管病急性期におけるCGM管理の有用性。 *Calm* 2016; 3: 80-81.
 30. Stevens DL, Bryant AE: Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med* 2017; 377: 2253-2265.
 31. Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, Shah SA, Santry HP: Not just full of hot air: hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing

- soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 328-335.
32. Wang C, Schwaizberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J: Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003; 138: 272-279; discussion 280.
 33. 高木 元, 古山景子, 大貫朋子, 桐木園子, 高瀬仁志, 宮本正章: マゴットセラピーの周術期副作用対策と予後改善を目指した適応判断. *創傷* 2013; 4: 156-162.
 34. Bellingeri A, Falciani F, Traspardini P, et al: Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT. *J Wound Care* 2016; 25: 160, 162-166, 168.
 35. Weed T, Ratliff C, Drake DB: Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg* 2004; 52: 276-279; discussion 279-280.
 36. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004123.
 37. 尹 浩信, 立花隆夫, 井上雄二ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 3: 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 2017; 127: 1989-2031.
 38. 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. pp 1-372, 南江堂出版 東京.
 39. 宮田哲郎, 赤澤宏平, 秋下雅弘ほか: 2014 年度合同研究班報告 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版). *日本心臓血管外科学会雑誌* 2016; 45: 1-52.
 40. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 (1 Pt 2): S1-S296.
 41. 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.
 42. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al: The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; 59: 220-234; e221-222.

(受付: 2020 年 4 月 20 日)

(受理: 2020 年 5 月 28 日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学雑誌が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。