

当科における末梢動脈疾患に対するマゴット療法の検討

猪狩 公宏 豊福 崇浩 内山 英俊 小泉 伸也 米倉 孝治
工藤 敏文 地引 政利 菅野 範英 井上 芳徳

要 旨：当科で過去5年間にマゴットセラピー(Maggot debridement therapy; MDT)により治療した下肢の潰瘍、壊疽症例16例について検討した。有効群は10例(63%)、無効群は6例(37%)で、下腿での大切断を要した症例は3例(19%)。有効群では足関節上腕血圧比 ≥ 0.6 の症例が無効群と比較して有意に多く、MDTの効果を得るためには、一定の下肢血流の確保は必須である。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 209-213)

Key words: peripheral arterial disease, Maggot debridement therapy, foot ulcer, necrotic foot

序 言

末梢動脈疾患(peripheral arterial disease; PAD)に伴って生じる潰瘍、壊疽には難治性の場合があり、下肢大切断に至る症例も少なくない。その原因として、①重症虚血肢の増加、②多剤耐性菌感染などが挙げられる。一方、近年になり医療用無菌ウジを使用したマゴット療法(Maggot debridement therapy; MDT)が注目されており、難治性潰瘍に効果があるとされている。マゴットが潰瘍治療において有効であることは古くから知られていたが¹⁾、Baerは小児の慢性骨髓炎に対して使用し、その効果を初めて報告している²⁾。本邦では三井³⁾によって下肢重症虚血潰瘍に対するMDTの有効例の最初の報告がなされている。これらをふまえ、当科でも2005年より足部の潰瘍、壊疽症例に対しMDTを導入し、現在まで16例16肢に対して施行した。

今回、われわれは当科で施行したMDT症例の治療効果について検討したので報告する。

対象と方法

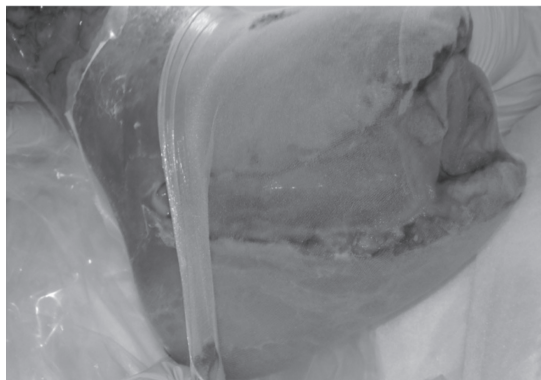
対象は、2005年6月から2010年5月の5年間にMDTを施行した16例16肢である。MDTの適応症例としてはPADに伴う足趾、足病変(潰瘍、壊疽)とした。原因疾患は閉塞性動脈硬化症15例、バージャー病1例

であった。病変部位は、足趾部：8肢、足部：7肢、踵部：1肢であった。病変部からの培養検査では16例中15例から菌が検出され、そのほとんどがmethicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA)(14例)であった。病変の深さは、骨または腱が露出している症例を深在性とし、それより浅い症例を表在性と定義し、深在性：11例、表在性：5例であった。併存疾患としては、糖尿病：13例(81%)、血液透析：7例(43%)、虚血性心疾患：4例(25%)、脳梗塞：2例(12%)を認めた(Table 1)。MDTはジャパンマゴットカンパニーより購入した*Lucilla sericata*の2齢幼虫を創部に5~10匹/cm²置き、創部を含めて市販されているストッキングにて創全体を覆うストッキング法にて行った(Fig. 1)。1回あたりを3~4日で終了し、これを週2回、debridement効果を認めるまで施行することを基本方針とした。

①患者背景：年齢、性別、body mass index(BMI)、虚血性心疾患、糖尿病、喫煙歴(治療開始6カ月前までの間に喫煙歴を有していた場合に喫煙歴ありとした)、病変の深さ(深部性、表在性)、治療開始前の血液検査所見(ヘモグロビン、白血球数、C反応性蛋白、アルブミン値)、②治療因子：足関節血圧(ankle pressure; AP)、足関節上腕血圧比(ankle brachial pressure index; ABPI)、経皮的酸素分圧(transcutaneous oxygen tension; tcPO₂)、血行

Table 1 The cases of maggot debridement therapy

Characteristics	Case
Cause	
Arteriosclerosis obliterans	15
Buerger's disease	1
Site of wound	
Toe	8
Foot	7
Heel	1
Comorbidity	
Diabetes mellitus	13
Hemodialysis	7
Ischemic heart disease	4
Cerebral infarction	2
Outcome	
Effect	10
No effect	6
Major amputation	3

**Figure 1** The procedure of maggot debridement therapy. Maggots were left on the wound and covered with net mesh.**Table 2** The characteristics of patients who underwent maggot debridement therapy

Factor	Effect	No effect	p value
Age (y.o.)	67.8 ± 10.8	66.3 ± 12.5	0.74
Gender (Male : Female)	7 : 3 (70%)	6 : 0 (100%)	0.14
BMI (kg/m ²)	20.1 ± 2.51	19.3 ± 1.70	0.66
Diabetes mellitus (+ : -)	9 : 1 (90%)	4 : 2 (67%)	0.25
Smoking (+ : -)	1 : 9 (10%)	2 : 4 (34%)	0.25
Ischemic heart disease (+ : -)	2 : 8 (20%)	2 : 4 (33%)	0.55
Hemodialysis (+ : -)	4 : 6 (40%)	3 : 3 (50%)	0.69
Depth of wound (Deep : Superficial)	7 : 3 (70%)	4 : 2 (67%)	0.89
Hb (g/dl)	9.17 ± 0.91	9.70 ± 0.76	0.28
WBC (/μl)	8,160 ± 1,960	8,270 ± 2,570	0.79
CRP (mg/dl)	4.76 ± 3.61	6.15 ± 5.96	0.66
Alb (g/dl)	3.01 ± 0.39	3.15 ± 0.52	0.45

BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; Alb, albumin

再建術，抗菌薬併用の有無，MDT 施行回数，総マゴット使用量，平均マゴット使用量について治療効果別に比較検討した。効果判定は潰瘍の縮小を認めたか，植皮術や皮弁術により二期的に創閉鎖術を施行できた症例を有効とし，潰瘍に変化を認めないか増悪した場合や，大切断術を施行した症例を無効と判定した。有効群は10例(63%)，無効群は6例(37%)であり，うち大切断を要した症例が3例(18%)であった。

統計学的解析は，各群の平均値の差は Mann-Whitney の U 検定を，各群の独立性の検定についてはカイ 2 乗

検定を用いて，p 値：0.05 未満を有意差ありとした。

結 果

①患者因子(Table 2)

性別は男性：13 例，女性：3 例であり，平均年齢は 67.2 歳(47～85 歳)であった。BMI は有効群で 20.1±2.51 kg/m²，無効群で 19.3±1.70 kg/m²であった。以上の性別，年齢，BMI とともに併存疾患として虚血性心疾患，血液透析，糖尿病の有無について比較したが，いずれの指標も両群間に明らかな差を認めなかった。喫煙歴の有

Table 3 The treatment characteristics of patients treated with maggot debridement therapy

Factor	Effect	No effect	p value
Revascularization (Yes : No)	10 : 0 (100%)	3 : 3 (50%)	0.01*
AP (≥ 70 : < 70) (except unmeasured)	4 : 0 (100%)	1 : 3 (25%)	0.03*
ABPI (≥ 0.6 : < 0.6) (except unmeasured)	4 : 0 (100%)	1 : 3 (25%)	0.03*
tcPO ₂ (≥ 30 : < 30) (except unmeasured)	5 : 2 (71%)	2 : 3 (40%)	0.56
ABPI ≥ 0.6 or tcPO ₂ ≥ 30 (except unmeasured)	7 : 1 (88%)	3 : 3 (50%)	0.12
Antibiotics (Yes : No)	7 : 3 (70%)	4 : 2 (67%)	0.89
Number of treatments with MDT	3.8 $\pm$ 3.1	2.3 $\pm$ 1.5	0.39
Total maggots	277 $\pm$ 227	208 $\pm$ 149	0.55
Maggots per treatment	79.4 $\pm$ 24.2	91.6 $\pm$ 20.4	0.33

*: Statistically significant ($p < 0.05$)AP, ankle pressure; ABPI, ankle brachial pressure index; tcPO₂, transcutaneous oxygen tension; MDT, maggot debridement therapy

無は有効群で 1 例(10%)に、無効群で 2 例(34%)に認めた。病変の深さに関しては、有効群で深在性を 7 例(70%)に、無効群で深在性を 4 例(67%)に認めたが、両群間に明らかな差を認めなかった。MDT 施行前の血液検査所見においては、両群間で明らかな差を認めなかった。

②治療因子(Table 3)

MDT 施行前に血行再建術を施行した症例は有効群で 10 例(100%)、無効群で 3 例(50%)であった。MDT 施行前に AP が 70 mmHg 以上であった症例は、測定不能の症例を除いて有効群で 4 例中 4 例(100%)、無効群で 4 例中 1 例(25%)であり有意差を認めた($p=0.03$)。同様に MDT 施行前に ABPI ≥ 0.6 であった症例は、測定不能の症例を除いて有効群で 4 例中 4 例(100%)、無効群で 4 例中 1 例(25%)であり、同様に有意差を認めた($p=0.03$)。なお有効群 10 例中 6 例および無効群 6 例中 2 例は潰瘍や疼痛のための ABPI を測定できないか、動脈石灰化が高度のため著しく高値となったため除外した。また tcPO₂ ≥ 30 mmHg であった症例は有効群で 7 例中 5 例(71%)、無効群で 5 例中 2 例(40%)であり有意差を認めなかったが有効群で 20~72 mmHg(中央値 37 mmHg)と高い傾向にあった。MDT 施行時に抗菌薬を併用した症例は有効群で 7 例(70%)、無効群で 4 例(67%)と明らかな差を認めなかった。平均 MDT 施行回数は有効群で 3.8 $\pm$ 3.1 回、無効群で 2.3 $\pm$ 1.5 回と有意差は認めなかったものの、有効群で多い傾向を認めた。1 回あたりのマゴット使用量は有効群で 79.4 $\pm$ 24.2 匹、無効群で 91.6 $\pm$ 20.4 匹、総マゴット使用量は有効群で 277 $\pm$ 227 匹、無効群で 208 $\pm$ 149 匹であり、ともに有意差を認めなかった。

考 察

1990 年代になり、抗菌薬の多用により抗菌薬に抵抗性を示す感染性潰瘍が出現し、また糖尿病、動脈硬化症など潰瘍の原因となる疾患が増加し、重症化に至る難治性潰瘍が増加してきた。そのため治療法のひとつとして MDT が注目されてきている。その特徴として、①壊死組織の除去、②肉芽増生、③感染制御、④殺菌などの効果が挙げられている⁴⁾。治療効果は諸家の報告によりさまざまであるが、概ね 80~90%に治療効果があるとされている⁵⁻⁷⁾。

また MDT は褥創⁸⁾、熱傷⁹⁾や骨髄炎¹⁰⁾、糖尿病性潰瘍¹¹⁾や静脈うっ滞に伴う潰瘍¹²⁾、MRSA 感染¹³⁾や慢性の難治性潰瘍¹⁴⁾に対する有効性も報告されている。治療効果に影響を及ぼす因子として年齢¹⁵⁾が挙げられてはいるが、これらの因子について詳細に検討した報告は少なく、今回、患者因子および治療因子に分けて検討した。有意差を認めた因子として AP ≥ 70 mmHg および ABPI ≥ 0.6 が、MDT の治療効果に影響を及ぼすことが示された。一般的に糖尿病や血液透析などの動脈に石灰化を認める症例では ABPI が実際より高値となることが多く、糖尿病や血液透析の有病率に治療効果別で明らかな差は認められなかったことから、ABPI は MDT の治療効果に影響を及ぼす因子といえる。組織血流を評価する指標である tcPO₂についても検討した。tcPO₂ ≥ 30 mmHg の症例では高い創傷治癒率が望めるとされており¹⁶⁾、今回、30 mmHg を基準値とし検討したが、明らかな有意差は得られなかった。また無効群のなかには ABPI ≥ 0.6 もしくは

tcPO₂≥30 mmHg と組織血流が得られたにもかかわらず、治療効果が得られなかった症例が3例あった。これらを検討すると、病変の深さは深在性が2例、表在性が1例であり、有効群と比較し明らかな差を認めず、その他の患者背景にも明らかな差は認めなかった。一方で、これら3例のMDT施行回数は平均1.6回、平均マゴット使用量は120匹であり、いずれも全症例の平均値の半分以下であった。このことは、MDTを繰り返し施行しなかったことが、治療効果が得られなかった原因として考えられる。さらにこれら3例は無効群ではあったもののいずれも下腿での大切断を免れており、MDTにより大切断に至らずに経過できた可能性はある。また性別は治療効果に影響を及ぼさないとする報告があり¹⁷⁾、本研究でも同様の結果だった。これらのことより現在までの当科におけるMDTの反省点としては、MDT導入初期は潰瘍症例には組織血流が十分ではない症例にもMDTを施行していた点が挙げられる。MDTの成否と組織血流の関連を考慮して血行再建術による組織血流が得られた後にMDTを施行した後期群では有効例が多かった。MDTはあくまで感染に対する治療であり、局所血流改善のための治療ではなく、組織血流が保たれている症例に施行すべきである。

またMDTの問題点として、治療効果判定が一定していない点が挙げられる。スコア化やカテゴリ化して評価する方法^{18, 19)}などさまざまであり、評価方法が一定していないため報告間での比較が困難である。またWolffら⁵⁾はMDTの効果を79%に認めたとしているが、対象疾患はPAD:51%、糖尿病性潰瘍:39%、静脈うっ滞性潰瘍:14%と病態が混在しており、この点も対象報告間での比較を困難にさせる要因のひとつである。したがってMDTの治療効果の客観的指標を確立することや、病態別の治療成績が示されることが望まれる。

結 論

今回、われわれはPADを基礎疾患とした下肢の潰瘍、壊疽症例に対するMDTの治療成績について検討した。MDTの効果を得るためには、局所における血流確保が重要である。またMDTは、複数回にわたって施行することにより治療効果を高める可能性が示唆された。一方でMDTの治療効果を評価する統一された基準がなく、判定が困難であるので、判定基準の確立が望まれる。

文 献

- 1) Church JC: The traditional use of maggots in wound healing, and the development of larva therapy (biosurgery) in modern medicine. *J Altern Complement Med*, 1996, **2**: 525–527.
- 2) Baer WS: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg*, 1931, **13**: 438–475.
- 3) 三井秀也: 無菌マゴット(無菌ウジムシ)による下肢重症虚血潰瘍の治療の1例—リポPGE₁製剤との併用—. *Angiology Frontier*, 2005, **4**: 243–247.
- 4) Sherman RA, Hall MJ, Thomas S: Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. *Ann Rev Entomol*, 2000, **45**: 55–81.
- 5) Wolff H, Hansson C: Larval therapy—an effective method for ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol*, 2003, **28**: 134–137.
- 6) Courtenay M, Church JC, Ryan TJ: Larva therapy in wound management. *J R Soc Med*, 2000, **93**: 72–74.
- 7) Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L et al: Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *Int J Dermatol*, 1999, **38**: 623–627.
- 8) Sherman RA: Maggot vs conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*, 2002, **10**: 208–214.
- 9) Namias N, Varela E, Varas RP et al: Biodebridement: a case report of maggot therapy for limb salvage after fourth-degree burns. *J Burn Care Rehabil*, 2000, **21**: 254–257.
- 10) Sherman RA, Pechter EA: Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Med Vet Entomol*, 1988, **2**: 225–230.
- 11) Yates I, Fox M, Crewdson M et al: Larvae – a key member of the multidisciplinary foot team? *The Diabetic Foot*, 2003, **6**: 166–171.
- 12) Sherman RA, Tran J, Sullivan R: Maggot therapy for treating venous stasis ulcers. *Arch Dermatol*, 1996, **132**: 254–256.
- 13) Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L et al: Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 1998, **21**: 2030–2031.
- 14) Mumcuoglu KY: Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol*, 2001, **2**: 219–227.
- 15) van Rijswijk L: Full-thickness leg ulcers: patient demographics and predictors of healing. Multi-center leg ulcer study group. *J Fam Pract*, 1993, **36**: 625–632.

- 16) Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ et al: A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg*, 1995, **22**: 485–492.
- 17) Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I et al: The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetic Med*, 2001, **18**: 133–138.
- 18) Wollina U, Karte K, Herold C et al: Biosurgery in wound healing – the resistance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, **14**: 285–289.
- 19) Church JCT, Courtenay M: Maggot debridement therapy for chronic wounds. *Lower Extremity Wounds*, 2002, **1**: 129–134.

Maggot Debridement Therapy for Peripheral Arterial Disease

Kimihiro Igari, Takahiro Toyofuku, Hidetoshi Uchiyama, Shinya Koizumi, Koji Yonekura,
Toshifumi Kudo, Masatoshi Jibiki, Norihide Sugano, and Yoshinori Inoue

Department of Vascular Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Key words: peripheral arterial disease, Maggot debridement therapy, foot ulcer, necrotic foot

Introduction: Maggots are potent debriding agents capable of removing necrotic tissue and slough; however, it is still unclear which wounds are most likely to benefit from maggot debridement therapy (MDT). Thus, we performed this retrospective review to gain insight into the patient and therapy characteristics influencing outcome.

Patients and Method: We reviewed patients with foot ulcers caused by critical limb ischemia, encountered during the period between May 2005 and April 2010. The treatment outcomes were defined as effective or ineffective.

Results: There were 16 patients with 16 leg ulcers. The patients were 13 men and 3 women, with an average age of 67.2 years (range, 47–85 years). Ten (63%) of the 16 ulcers were treated effectively. According to univariate analyses, an ankle brachial pressure index (ABPI) lower than 0.6 ($p=0.03$) had a negative impact on the outcome of MDT; however, outcome was not influenced by gender, obesity, ischemic heart disease, diabetes mellitus, hemodialysis, smoking, or laboratory findings.

Conclusions: Some patient characteristics, such as gender, obesity, ischemic heart disease, diabetes mellitus, hemodialysis, and smoking, do not seem to contraindicate eligibility for MDT. However, a limb with an ABPI lower than 0.6 is less likely to benefit.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 209–213)