特集

熱傷と化学療法**

Chemotherapy of Burns

八 木 義 弘*

YOSHIHIRO YAGI, M.D.

重症熱傷におけるショック対策は、近年長足の進歩をとげ死亡率の減少という形であらわれてきているが、その反面、感染とくに敗血症による死亡は減少をみていないのが現況である。これは、熱傷に特有な壊死組織の存在下におこる感染の治療のむずかしさにあるといっても過言ではない。とくに、弱毒菌として知られている緑膿菌を始めとする、近年その発生が注目され始めたカンジダ感染症の治療が困難であることに起因するといえよう。

熱傷における化学療法を論じるにあたり、まず熱傷という疾病における感染の特殊性を現解していただき、他の疾病で考えられている systemic な抗生物質の使用のみでは十分な化学療法とはいえない、という消極的な意味でなく、むしろ強力な局所の化学療法と、それに附随した全身的な化学療法が大切である、ことを認識してほしいと考え筆を進めることにする。

熱傷における感染形式

熱傷における感染形式は他の疾病とは異なった形態をとり、創感染から敗血症へと移行してゆく。これらの感染形式について、Crews¹⁾ らは、次のような分類を報告している。

- 1) superficial infection
- 2) burn wound cellulitis
- 3) burn wound sepsis
- 4) bacteremia

5) septicemia

superficial infection とは、superficial burn に伴っておこる表層の感染であり、ほとんど問題とはならない。

burn wound cellulitis は炎症々状を伴い、病原菌が熱傷創の表層下に侵入し、創周囲の発赤をみるものであるが、Ⅲ度・深Ⅱ度におこる burn wound sepsis より軽度のものである。

burn wound sepsis は、熱傷創の表層、及び創下の組織に病原菌が広範に浸潤しておこす病態である。この場合には、血行性に菌が播種されていなくてもよい。主として、緑膿菌により発生することが多い。

bacteremia は、一過性の血液内への熱傷創の病原菌の侵入により発生するもので、しばしば一時的な悪感と発熱を伴う。

septicemia は、病原菌の持続的な血液内への侵入である。この場合は熱傷創およびその下の組織内での細菌の増殖が著明で、周囲の健常組織への浸潤を伴う。

以上のうち、主として治療上問題となるものは burn wound sepsis 以上の重篤な感染である。このような感染形式をとる疾病は他にはみらず、このような点からも熱傷の化学療法が局所を中心と考えられていることが、おわかりいただけるものと思う。従って、このような局所感染を、出来るかぎり早く診断することが治療上大切なことになる。

熱傷における感染の診断

感染の診断は通常創面の培養、および動脈血の培養であるが、これのみでは、表層の感染や敗血

* 順天堂大学医学部講師（一般外科）
Department of Surgery, Juntendo University,
School of Medicine

** 第 205 回順天堂医学会学術集会（May, 18, 1978）
（July 2, 1978 受付）

症を診断出来るにすぎず、熱傷特有な創感染、すなわち、burn wound sepsis の診断は不可能である。しかし、熱傷の感染の診断としては、この状態をより早く知り、敗血症の予防をはかることが最も大切である。この状態の診断法としてはいくつかの報告がみられる。

1) Baxter method³⁾: 3ml の生食水を痂皮下に注入し、その液を吸引、培養菌数の測定を行なう。著明な菌数の増加、とくに *Pseudomonas aeruginosa* がみとめられた場合は、Wound sepsis と診断する。

2) Brentano method³⁾: 硝酸銀療法を行なっている創面から毎日菌数を測定する。もし菌数の増加があれば、wound sepsis を考え抗生物質の全身投与と、強力な局所療法を菌数の減少するまでつづける。

3) Brooke Army Hospital method⁴⁾: wound biopsy を行なって菌数を測定する方法であるが、Boxter らも巾 0.5cm、長さ 1～2 cm の組織を皮下組織を含めて切除し、組織学的・細菌学的に検索することにより、wound sepsis の早期発見が出来るとしている。

近年、強力な局所療法剤すなわちサルファマイロン・シルバーサルファダイアジンが登場したことにより、緑膿菌に代わり、真菌の感染がみられるようになってきている。わが国でも八木⁵⁾、島崎⁶⁾、藤井⁷⁾ らによりカンジダ敗血症が報告されている。このカンジダの感染の早期診断は、前述した wound biopsy が最も効果的であることはすでに Foley⁸⁾ らにより報告されているが、カンジダ感染のみならず、熱傷特有な感染にこの wound biopsy は確かに有力な手段であろう。

4) Stone method⁹⁾: 多少前述の診断とは異なるが、緑膿菌敗血症で尿中の Verdoglobulin を証明する方法である。

以上、熱傷における感染の診断についてのべて来たが、勿論、創面の菌を証明する最も一般的な方法と、動脈血中の菌を証明する方法ともに大切であり、これらを適時組合せ、より早期に、創感染を知ることが最も大切なことである。

熱傷における起炎菌と感染経路

さて、ここで前述した熱傷における特有な感染を惹起する起炎菌と、感染経路を次に考えてみたい。

熱傷創の細菌は、一般にはブドウ球菌・レンサ球菌が初期にみられ、重症でしかも長期の治療を要する患者からは、これらの菌が減少し、グラム陰性桿菌、主として緑膿菌が検出されるようになる。

Rudowski¹⁰⁾ らによれば、熱傷創面より検出された菌種はグラム陽性菌 7 種、グラム陰性菌 13 種、真菌、ウイルスとその種類は 38 種類の多くを報告している (表 1)。

このような種々の細菌は、受傷から経過を追って変化し、また年代による治療法の差によってま

グラム陽性菌

Staphylococcus: aureus C+ and C-, *epidermidis*
Streptococcus: α-hemolyticus, β-hemolyticus, non-hemolyticus, viridans, faecalis enterococcus group
Clostridium: perfringens, histolyticum, tetani
Corynebacterium species
Sarcina
Micrococcus
Bacillus species

グラム陰性菌

Pseudomonas: aeruginosa, maltophilia, fluorescens
Proteus: vulgaris, mirabilis, morganii, rettgeri
E. coli
Paracolon bacilli
Klebsiella species
Citrobacter freundii
Acromonas
Enterobacter (Aerobacter): aerogenes, cloacae
Alcaligenes faecalis
Providencia group
Mima polymorpha
Herellea
Hafnia
Fungi: Candida albicans, Aspergillus, yeast, Zygomycetes
Viruses: Herpesvirus hominis, Cytomegalovirus

(Rudowski¹⁰⁾ より引用)

表 1 熱傷創の細菌の種類

年 度	1942~44	1951~53	1958~64
例 数	132	80	428
菌 種	percentage distribution		
<i>β-hemolytic streptococcus</i>	14	0	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	4	24
<i>Staphylococcus</i> (C+)	20	37	45
<i>Staphylococcus</i> (C-)	56	15	25
<i>Proteus</i>	3	4	5
<i>E. coli</i>	11	11	15

(MacMillan¹¹⁾ より引用)

表 2 新鮮熱傷創面の細菌と変遷

た変わってきている。例えば、MacMillan¹¹⁾によれば、新鮮な熱傷創面にみられる細菌は表2の如く、1942~1944年までは*Staphylococcus*(C-)が最も多く、*Pseudomonas aeruginosa*が最も少なかったが、1958~1964年には*Staphylococcus*(C+)と*Pseudomonas aeruginosa*が増加しているのは、恐らく熱傷の局所療法の違いであろうと述べている。

また、Monafa¹²⁾らによれば表3に示すごとく、創面の細菌は経過によって変化していることが分かる。すなわち、グラム陰性菌が経過と共に増え、グラム陽性菌は逆に減少していることがよく分かる。

更に大切なことは、熱傷創における細菌の定量であり、これが敗血症や burn wound sepsis の大切な指標ともなるのである。Rudowski¹⁰⁾によれば熱傷創の細菌数は、局所療法を行なっているにもかかわらず、正常皮膚に比してはるかに多いことが報告されており、その点で、これから述べる化学療法が、いかに他の疾病に比して困難なことか理解していただけたと思う。

熱傷において、systemic chemotherapy の対象となる敗血症の起炎菌に関しても、過去のブドウ球菌・レンサ球菌から、近年では*Ps. aeruginosa*、*Candida albicans*、*Phycomycetes*、*Proteus*などの弱毒菌が主役が占めるようになり、その治療に難渋しているのが現況である。

以上述べてきたごとく、熱傷においては、さまざまな細菌が特有な感染形式をとり、発症してることが理解していただけたと思う。次に、これらの感染がどのような経路により惹起されるか、考えてみたい。熱傷における感染経路は実に広範囲であるが、大別すると

1) 創面、2) 気道、3) 尿路系、4) 種々の医療器具、5) 続発疾病などが考えられる。

1) 創面よりの感染：正常な皮膚には、細菌に対して抗細菌活性を有する分泌物を一つのバリア

菌 名	受傷後の経過(週)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		2	7	6	2	1	1	1
<i>Pseudomonas species</i>	2	1		2	1	2	1		
<i>Proteus group</i>	8	13	9	2					
<i>E. coli</i>	3	5	2	1		1			
<i>Klebsiella-Aerobacter</i>				4	7	8	2	2	1
<i>Hafnia species</i>				1					
<i>Serratia species</i>	1								
<i>Providencia group</i>	1					1			
<i>Herellea species</i>	19	10	1						
<i>Bacillus species</i>	1	1							
<i>Corynebacterium species</i>		1							
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	1	2	2					
<i>Non-hemolytic streptococcus</i>	9	2	2	2					
培養数	19	14	10	8	7	8	2	2	1

表 3 熱傷創の細菌の経日的変化

(Monafa¹²⁾ より引用)

ーとして、細菌の侵入を防ぐ作用を有しているが、熱作用により、皮膚が破壊されるとこの作用が失われ細菌の侵入を容易にする。しかも、血管の透過性亢進による滲出液および壊死組織の存在は細菌増殖の条件としては最適となり、創感染が惹起される。すなわち、熱傷創が感染経過の最も大きな門戸となる。この創面よりの感染は落下細菌・接触感染・真皮の毛のう、汗腺内よりの細菌により引き起こされるものであり、ほとんどの熱傷においてみられる。しかし、epidermal burn, superficial dermal burnにおいては、皮膚のバリアーが温存されており、よほどのことがない限り感染はないか、あっても非常に軽度である。しかし、deep dermal burn, deep burnにおいてはバリアーの崩壊と滲出液、壊死組織が細菌感染を容易にし、しかも deep burn では、痂皮下にその感染が進展し、熱傷特有な wound sepsis を起こし、更に全身的な敗血症へと進展する。

2) 気道よりの感染：熱傷ショックに伴う肺水腫に続発する感染、気道熱傷による二次的な感染、重篤な呼吸不全に際して施行する気管切開に附随する感染などによる経気道的な感染もまた重要な感染経路の一つとなる。肺感染で忘れてならないものは、敗血症の状態から血行性にくる場合であり、経気道的な感染に比して重篤な状態を呈することはいうまでもない。

3) 尿路系よりの感染：重症熱傷では大量の輸液を行なうために、必ず、尿道に留置カテーラルを挿入する。このような状態では、十分に感染に留意しても、それをさけることはむずかしい。毎日の膀胱洗滌、カテーラルの交換を行なっても、重症熱傷で全身の抵抗力が低下していたり、感染創の処置などにより感染をおこし、膀胱炎、さらには腎盂炎と重篤な合併症をおこすことがあるので、十分に注意しておきたいことである。

4) 種々の医療器具よりの感染：長期間大量の輸液を行なうための静脈の確保、またはショック期の血行動態のチェックのために、動・静脈内に挿入された種々のカテーラルなどからも感染は起こりうる。従って、これらカテーラルチップを培

養に出し、感染の有無、菌種の確認を実施すべきであろう。

5) 続発疾病からの感染：とくに長期間の臥床を要する熱傷では、褥創は必発であり、場合によってはこれら褥創からの感染より敗血症へと移行する場合があるので、注意を要する。

以上、述べてきた種々の起炎菌と、その感染経路、およびそれにより惹起される熱傷特有な感染形式を、十分に理解し、正しい化学療法を行なうことが、熱傷の治療上大切なことである。

熱傷における化学療法

以上、述べてきたごとく、熱傷の感染は、他の疾病にはみられない幅広い菌種と特異な感染形式がある。従って、その化学療法に関しても、単に全身的な抗生物質の投与のみでは、その効果が期待出来ず、局所に対する化学療法を主体とし、それに全身療法を効果的に組合せることにより、始めて、治療効果が期待出来るのが特徴的である。そこでまず、局所の化学療法と、それを補助する局所管理、主として、debridement について述べ、ついで全身的な化学療法について考えてみたい。

1. debridement と局所の化学療法

局所の化学療法を考える際に、まず第1に必要なことは、局所に存在する壊死組織である。

一般に熱傷創の壊死組織は、受傷直後には熱により無菌的であるが、4～5日経過すると、深部の毛のう、汗腺などに存在する細菌、外部より創に附着する細菌が増殖してくる。この際、壊死組織は、細菌の培地としては最適となり、細菌は急速に増殖して熱傷特有の wound sepsis に進展する。従って、これらの壊死組織を除去する (debridement) か、後述する。局所の化学療法を施行して、感染をおさえるかの選択になる。しかし、debridement には、かなりの侵襲を伴うため、これに代わる、強力な局所療法剤の発見が待たれていたのである。しかも、このような壊死組織の存在する創面の感染はほとんどが緑膿菌であり。従来の抗生物質では、効果が期待出来ないことが大

きな問題であった。しかし、近年これらの目的に合致した、強力な局所療法剤が開発されるようになり、熱傷創の感染、とくに緑膿菌感染に効果を上げるようになった。これら一連の局所療法剤による化学療法を、topical chemotherapy と呼称している。

2. 局所療法剤

局所療法剤としては、0.5% AgNO_3 , 10% sulfamylon, 1% silver-sulfadiazine, 0.1% gentamycin ointment がある。

1) AgNO_3 : これはAgイオンの殺菌作用を利用したもので、ガーゼに浸み込ませた wet dressing が一般的である。この薬剤の利点は、細菌耐性が出来ないことと、ほとんどの菌に感受性があることであるが、欠点としては、壊死組織を通して痂皮下の細菌に作用しないことで、そのため、Ⅲ度創面ではあまりその効果は期待出来ないことである。また、 AgNO_3 は衣類、その他を汚染する欠点を有する他、*Aerobacter cloacae* の感染があると、methemoglobinemia をおこすことがある、という報告もあり、現在ではあまり多用されなくなっている。

2) sulfamylon: この薬剤は、mafenide hydrochloride の酢酸塩を白色のクリーム基剤の特殊性により、痂皮下の細菌、とくに緑膿菌に対して強力な抑制作用を有することである。しかし、吸収も排泄も早く、全身的な効果は期待出来ない。従

って熱傷特有な burn wound sepsis に対して有効であり、Moncriefら¹³⁾によれば、感染による死亡率を、59%から13%に減少せしめ得たと報告されているほどである。

しかし、欠点として代謝性アシドーシスの発生・脱水・肝機能障害・肺の硝子様変性などが報告されているが、臨床上最も問題となる欠点は、疼痛である。村松¹⁴⁾らによれば、使用例の80%に、疼痛をみたと報告しているごとく、この問題が次の silver-sulfadiazine の開発を促進したといっても過言ではないだろう。

3) silver-sulfadiazine: この薬剤はサルファマイロンの欠点を取り除いたもので、現在アメリカなどで最も広く利用されているものである。本剤は容易に水にとけるが、Ag+イオンは遊離せず、緑膿菌に対してすぐれた抗菌力を有するといわれているが、やや、サルファマイロンに比較すると弱いようである。

本剤の特長としては疼痛がなく、菌の核酸、とくに DNA と結合して bacteriocidal に作用することである。この薬剤の臨床成績は、Baxter¹⁵⁾らによれば345例の熱傷患者に使用した結果、敗血症による死亡率が、6%の低値を示したと報告している如くすぐれたものである。

4) gentamycin 軟膏: ゲンタマイシンは、従来より緑膿菌に対して強い感受性をもっていることは知られていた。しかし大量の全身投与で腎障害

薬 剤	sulfamylon	AgNO_3	silver sulfadiazine	gentamicin
作 用				
疼 痛	卍	+	-	-
抗 菌 作 用	グラム (-)	グラム (-)	グラム (-)	グラム (-) (+)
深 達 性	卍	±	+	+
局 所 反 応	卍	-	-	-
安 定 性	安 定	やや不安定	安 定	安 定
体 液 喪 失	+	+	-	-
電解質のアンバランス	-	+	-	-
アシドーシス	+	-	-	-
毒 性	-	-	-	-
methemoglobinemia	-	±	-	-

表 4 局所療法剤の比較

(MacMillan¹³⁾ より引用)

が問題とされており、重症熱傷の緑膿菌感染に、大量使用することは困難であった。Stone¹⁶⁾ は、この点を考慮して0.1%の軟膏を作成し、熱傷局所に直接に塗布することにより、緑膿菌感染を抑制し、敗血症による死亡率を16%から2.3%に低下せたと報告している。しかし、この薬剤の欠点は高価であり、容易に耐性ができることであり、大量の使用には、わが国ではまだむずかしい面もあると思われる。

以上の4つの局所療法剤の比較を、表4にまとめてみた。

3. 全身的化学療法

全身的な抗生物質の投与は、細菌をおさえるには最も簡単な方法であり、多種大量の抗生物質を組合せ投与すれば、理論的には感染は抑えられるはずである。しかし、実際にはわれわれの期待通りの効果が得られないのが通常である。とくに熱傷の場合には敗血症を併発している場合はともかくとして、局所の感染をこれのみで抑えることは、前述したごとくほとんど不可能に近い。この点に関しては、Fox¹⁷⁾は全身的に抗生物質を投与しても、熱傷局所の血管が熱作用により破壊、閉塞されており、局所の感染は防止出来ないと指摘している。また、いたずらに抗生物質を大量、長期間投与することにより、網内系を障害し感染に対する生体の免疫能の低下をおこしうると、Lemperle¹⁸⁾は指摘している。

toxemia の場合の抗生物質の投与に関しても、必ずしも良い報告ばかりではない。即ち toxemia の症例にはポリミキシンB・コリスチンを投与した場合、血中の菌は消失するが大量の endotoxin が放出されることがあると、Tumbush¹⁹⁾は報告している。また、Stone²⁰⁾の、緑膿菌敗血症におけるゲンタマイシン療法においても、全身的な投与のみでは著明な改善がみとめられておらず(表5)、熱傷に関するかぎりでは、いたずらに全身的な投与を行なうことは、以上のべた以外でも弱毒菌の増加、真菌の発生など種々の併発症を惹起することが考えられ、注意を要する問題である。

療 法	例 数	死亡例数	死亡率 (%)
Toxemia			
without gentamicin	7	7	100
gentamicin, i.m.	3	2	66
gentamicin, topical	13	0	0
gentamicin, i.m. and topical	61	1	1.6
Septicemia			
without gentamicin	8	8	100
gentamicin, i.m.	6	5	83
gentamicin, topical	1	0	0
gentamicin, i.m. and topical	30	6	20

(Stone²⁰⁾ より引用)

表 5 緑膿菌敗血症における gentamicin 療法 (verdogloburin 尿症の129例)

- 1) Hemolytic streptococcal septicemia
aminobenzylpenicillin (ABPC), penicillin G (PCG), cephaloridine (CER)
- 2) Streptococcal and viridans streptococcal septicemia PCG+septomycin (SM), ABPC+SM, ampicillin
- 3) Staphylococcal septicemia
PCG, ABPC, methicillin, oxacillin
- 4) *Clostridium welchi* septicemia
PCG, ABPC
- 5) Gram-negative bacillary septicemia cephalosporin (CP), CP+tetracycline (TC), ampicillin
- 6) *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* septicemia
TC or CP+SM or KM, ampicillin, GM
- 7) *Pseudomonas* septicemia CL, PLB, GM

表 6 敗血症に対する化学療法剤の選択

全身的な抗生物質の投与に関しては、われわれは受傷直後より直ちに投与は行なわないことを原則としている。広範な熱傷例でも、受傷直後には、創面より細菌が検出されることが少ないためである。創面の培養を経日的に行ない、菌が出た場合で、創面の汚染がひどく wound sepsis が考えられるとき、始めて局所療法と合わせて全身的な抗生物質の投与を開始するよう心掛けている。

一般的には、受傷直後から3～4日間P.Cを投与し、その後は経過を追って培養、感受性テストを行ない、臨床症状と合わせて抗生物質を選択し投与するようである。

表6に、敗血症を併発した場合に投与する抗生物質を、菌種ごとにまとめてみた。

お わ り に

以上、熱傷における化学療法について、熱傷特有な感染形式から、その起炎菌・感染経路を述べ、更にその対策を簡単に解説して来たが、熱傷においては、あくまでも局所の感染対策が主体であり、全身的な感染対策は、局所療法とうまく組合わせて、始めて効果が出来ることを強調して本稿を終わりたいと思う。

参 考 文 献

- 1) Crews, ER: A practical manual for the treatment of burns, Charles C Thomas Publ., 1967.
- 2) Baxter, CR, et al: The control of burn wound sepsis by the use of quantitative bacteriologic studies and subeschar clysis with antibiotics, Surg, Clin North Amer, **53**: 1509, 1973.
- 3) Brentano, L, & Moyer, CA, et al: Bacteriology of large burns treated with silver-nitrate, Arch. Surg. **93**: 456, 1966.
- 4) Order, S.E. & Honcrief, J.A. The burn wound, Springfield, Thomas, Co. 1965.
- 5) 八木義弘, 他: 熱傷における重症感染症, 日炎害医誌, **22**: 908, 1974.
- 6) 島崎修次, 他: 熱傷患者に対する Sulfomylon 療法の問題点, 外科治療, **26**: 589, 1972.
- 7) 藤井千穂他: 熱傷の感染と抗生物質療法の問題点, 日炎害医誌, **22**: 919, 1974.
- 8) Foly, FD et al: Burn wound infection with phycomycetes J.A.M.A. **203**: 596, 1968.
- 9) Stone, H.H.: Wound care with topical gentamycin, Comtemporary Burn Management Little Brown and Comp. Boston, 1971.
- 10) Rudowski, W. et al.: Burn Therapy and Research, Johns Hopkins University Press, 1976.
- 11) Mac Millan, B.G.: Local care and infection in burns, J. Trauma. **5**: 292, 1965.
- 12) Monafo, W.W.: Bactenological studies of burn wounds treated with silver-nitrate solution, J. Trauma, **7**: 99, 1967.
- 13) Moncrief, JA et al: Use of topical antibacterial therapy in the treatment of burn wound, Arch, Surg, **92**: 558, 1966.
- 14) 村松政久, 他: サルファマイロン療法, 外科治療, **29**: 546, 1973.
- 15) Baxter, C.R., et al.: Topical use of 1.0% silver-sulfadiazine, Comtemporary Burn Management, Little Brown and Comp. Boston, 1971.
- 16) Stone, H.H.: Wound care with topical gentamycin, Comtemporary Burn Managent, Little Brown and Comp, Boston 1971.
- 17) Fox, C.L., et, al: Antibacterial action of silver-sulfadiazine and DNA binding Research in Burns, Hans Huber Putbl, Bern Stuttgart, 1971.
- 18) Lemperle, G.: Depression of the reticulo-endothelial system in severely burned patients, Research in Burns, Hans Huber Publ, Bern Stuttgart, 1971.
- 19) Tumbush, W.T, et al: The raising incidence of Pseudomonas septicemia following burn injury, Research in Burns, E & S, Livingstone LTD, Edinburgh and London 1966.
- 20) Stone, H.H., : Use of gentamycin sulfate in burn therapy, J. Trauma **7**: 109, 1967.