

熱傷に対する Piperacillin の有用性の検討

大塚敏文・辺見 弘・山本保博

日本医科大学救命救急センター*

相川直樹・石引久弥

慶応義塾大学外科

鈴木芳郎・許田和義・谷平 茂・菅又 章・牧野惟男

東京医科大学形成外科

小林国男・鈴木宏昌

帝京大学救命救急センター

中江純夫・田中秀治

杏林大学救命救急センター

山本修三・茂木正寿

済生会神奈川県病院外科

塚田貞夫・川上重彦

金沢医科大学形成外科

太田宗夫・高橋教雄

大阪府立千里救命救急センター

小濱啓次・藤井千穂・鈴木幸一郎

川崎医科大学救急医学科

加来信雄・篠崎正博・河野一造

久留米大学救命救急センター

難波雄哉

長崎大学形成外科

熱傷に合併する感染症の治療および予防を目的として 54 例に Piperacillin (PIPC) 単独あるいは他抗菌剤を併用した化学療法を行い、新たに設定した効果判定基準によるその有効性と同時に安全性についても検討した。また、熱傷患者における PIPC の血中濃度の推移および水泡液中移行を検討した。

1. 熱傷患者において PIPC の血中濃度は健康成人と異なる推移を示し、静脈内点滴投与終了後、急激に低下した。水泡液中濃度はピーク値は点滴終了時の $33.0 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減したが、この濃度は PIPC の抗菌効果が充分期待できるものであった。

2. 合併感染症の内訳は敗血症、創感染が共に 25 例と多くを占め、熱傷面積が増えるに従い感染症も重篤となり、有効率も低下した。

3. 熱傷に合併した感染症 43 例、感染予防 11 例に対する有効率は、主治医判定ではそれぞれ 35.0%、44.4% であり、判定基準に基づいた小委員会判定ではそれぞれ 38.5%、88.9% であった。また、感染症 43 例のうち PIPC 単独投与例 16 例では有効率 53.3% であり、他抗菌性薬剤併用例は 27 例 29.2% の有効率を示した。

4. 臨床分離菌 79 株中 *Staphylococcus aureus* (19 株, 24.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (13 株, 16.5%) が代表的菌種であった。

* 〒113 文京区千駄木 1-1-5

Ked words: 熱傷, Piperacillin, 効果判定基準, 水疱液中濃度

熱傷患者はショック離脱後, 受傷面積に関連をもつ免疫不全を背景として感染症を併発しやすく, しばしば重篤な全身感染症に進展する。しかし, 種々の化学療法剤の開発, 局所療法への応用にもかかわらず熱傷患者の感染症対策は十分な成果をあげているとは言えない。さらに特異的な医療処置が加えられるため, 他の感染症と異なる化学療法の臨床効果判定指標も必要な領域である。

今回, 1985年6月ピペラシリン研究会(代表世話人上田泰 東京慈恵会医科大学)が全国規模で発足し, 細菌感染症の主要領域におけるPiperacillin(PIPC)の単独および他剤併用時の有用性を中心に臨床検討が企画された。我々は熱傷患者におけるPIPCの体内動態の検討を試み, また, 熱傷に合併した感染症に対するPIPCの臨床効果および安全性について全国11施設の共同研究として検討した。

I. 試験方法

本臨床検討は全国11施設の共同研究として1985年7月より1986年12月まで実施された。

1. 基礎的検討

PIPCの熱傷患者における体内動態の検討

1) 対象とPIPC投与方法

抗菌剤前投与のない症例を対象としPIPC 2gを1時間点滴静注した。

2) PIPC濃度測定検体

血中濃度測定にはPIPC投与前, 点滴開始30分後, 1時間後(点滴終了時), 2時間後, 3時間後, 6時間後に静脈血を採血し, 分離血清は濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。

水疱液ではPIPC投与前, 点滴開始30分後, 1時間後(点滴終了時), 3時間後, 6時間後に水疱中より水疱液を穿刺採取し, 濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。

3) 濃度測定

Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay 法を用い, 標準液調製には, 1/15 M Phosphate Buffer Solution (PBS, pH 7.0) を使用した。なお, 検体は富山化学工業(株)総合研究所において濃度を測定した。

2. 臨床的検討

1) 対象疾患ならびに対象患者

入院を必要とする熱傷患者に併発した感染症例および感染予防を目的として抗菌性薬剤の投与が必要な症例で, PIPCの投与が適応と考えられるものを対象とした。年齢, 性別は不問とした。PIPCの皮内反応試験陽

性の患者およびペニシリン系, セフェム系薬剤にアレルギーの既往のある患者等, 主治医が不適当と判断した患者は除外することとした。

2) 投与方法および投与期間

PIPCを成人には $4\sim 8\text{g/日}$ を $2\sim 4$ 回に分けて, 小児には $125\sim 250\text{mg/kg/日}$ を $2\sim 4$ 回に分けて静脈内投与することとした。投与期間は特に定めず主治医の判断によるものとした。

3) 併用薬剤および併用療法

(1) 原則としてPIPCの単独投与としたが, 止むを得ず他の抗菌性薬剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤等を併用した場合は薬剤名, 用法・用量, 投与期間を調査表に記載することとした。

(2) 熱傷治療のために使用した薬剤(抗菌外用剤, 輸液等)は, 薬剤名, 用法・用量, 投与期間を調査表に記載し, 使用理由を明記することとした。

(3) 植皮術, 静脈内及び膀胱内カテーテル留置等の処置を行った場合は調査表に術式(処置方法), 処置日, 処置理由等を詳細に記載し, 本検討前に施行した処置についても可能な限り記載することとした。

4) 症状, 所見の観察および臨床検査の実施

(1) 自・他覚症状

熱傷の程度については熱傷面積(Lund-Browderのチャートによる), 深さ, 熱傷指数等について記載することとし, 体温, 血圧(mmHg), 脈拍(回/分), 呼吸数(回/分), 意識障害の程度(Japan coma scale¹⁾, JCS)は原則として毎日観察記録することとした。

(2) 臨床検査

血液検査(動脈血ガス, 血清電解質, 赤血球数, 白血球数, 白血球分画, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値), 血小板数, 赤沈値, CRP, 血清蛋白, 血糖値, A/G値, 肝機能検査(GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP), 腎機能検査(BUN, S-Cr, 尿量)等を実施することとした。

5) 細菌学的検討

起炎菌を判定するため各施設の方法によりPIPC投与前, 投与中, 投与後に菌検索を実施するとともに, 小委員会においても起炎菌を判断するため膿, 血液, 尿および喀痰等検査材料を明記し, 検出した分離菌または検査材料を東京総合臨床検査センター研究部へ送付し, 菌検索およびPIPCに対する感受性の測定を日本化学療法学会標準法に従って測定することとした。

6) 効果判定

(1) 主治医による判定

各主治医の判断により、熱傷に伴う主要感染症および感染予防に対する PIPC の効果を著効、有効、やや有効、無効、の4段階で判定し、又、PIPC 投与3日以内で投与期間が短くその効果が判定できない例や感染症以外の重篤疾患を併発し PIPC の効果が判定できない例を判定不能とすることとした。

(2) 小委員会判定

主治医の判定とは別に小委員会（構成委員：大塚敏文、山本保博、太田宗夫、塚田貞夫、小濱啓次、出口浩一）において、感染症診断名、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常の判定を行った。

治療効果判定項目として PIPC 投与前および投与中の体温、白血球数、血小板数をとりあげた。細菌学的検討としては分離菌中起炎菌と判断された菌種の消長を評価項目の一つとした。各感染症状については熱傷に合併した感染症の種類に応じその感染症の主要な自覚症状の改善度を評価項目とした。感染予防例についても同様とした。上記5項目をとりあげ、各項目の改善、悪化、

不変別規定を Table 1 に示したように定めた。

各評価項目の判定基準により感染症治療および感染予防の効果判定基準を次のとおり設定した。

・感染症の場合

著効：改善項目が3項目以上あり、悪化した項目がないもの。

有効：改善項目が2項目あり、悪化した項目がないもの。

やや有効：改善項目が1項目以上あり、改善項目数が悪化項目数をうまわるか同数のもの。ただし、熱傷面積が60% body surface area (BSA) 以上の重症例の場合には各項目が不変の場合にもやや有効とする。

無効：悪化項目数が改善項目数をうまわるもの。

・感染予防の場合

有効：悪化した項目がなく、改善あるいは不変のもの。

無効：悪化した項目が1項目以上あるもの (Table

Table 1. Definition of 5 items for evaluation of clinical efficacy

| Judgement of each items / Item | Improved | Aggravated | Unchanged |
|--------------------------------|--|---|------------------------------------|
| body temperature | dropped under 37.5°C or more than 1°C. | elevated more than 1°C. | other than improved or aggravated. |
| WBC | decreased to less than 10,000/mm ³ or returned to normal in case of under 10,000/mm ³ at pretreatment. | increased more than 10,000/mm ³ . | |
| platelets | increased beyond 100,000/mm ³ or more than 50,000/mm ³ . | decreased below 100,000/mm ³ . | |
| bacteriological effect | eradicated or partially eradicated. | increased No. of the bacteria or bacterial species. | |
| clinical sign and finding | improved or disappeared. | aggravated. | |

Table 2. Criteria of clinical efficacy

| | | |
|--------------------------|-----------|--|
| Treatment of infection | excellent | 3 or more improved items without aggravated items. |
| | good | 2 improved items without aggravated items. |
| | fair | 1 or more improved items and improved items are more than aggravated or as many aggravated items. (including cases of above 60% BSA, all items were unchanged.) |
| | poor | aggravated items more than improved items or nothing of improved items. |
| Prophylaxis of infection | good | nothing of aggravated items. |
| | poor | 1 or more aggravated items. |

Table 3. Background of patients-(1) all cases

| Factors | | No. of patients | | | |
|---|-----------------|-----------------|------------------------|--------------------------|---|
| | | Total | Treatment of infection | Prophylaxis of infection | |
| Total | | 54 | 43 | 11 | |
| Sex | male | 26 | 20 | 6 | |
| | female | 28 | 23 | 5 | |
| Age (years) | 3~9 | 6 | 5 | 1 | |
| | 10~19 | 5 | 4 | 1 | |
| | 20~29 | 9 | 8 | 1 | |
| | 30~39 | 7 | 7 | | |
| | 40~49 | 9 | 6 | 3 | |
| | 50~59 | 8 | 6 | 2 | |
| | 60~69 | 1 | | 1 | |
| | 70~90 | 9 | 7 | 2 | |
| Type of burn | flame | 28 | 24 | 4 | |
| | flash | 8 | 6 | 2 | |
| | scald | 17 | 12 | 5 | |
| | contact | 1 | 1 | | |
| % BSA | 4~9 | 4 | 3 | 1 | |
| | 10~19 | 8 | 5 | 3 | |
| | 20~29 | 7 | 5 | 2 | |
| | 30~39 | 6 | 5 | 1 | |
| | 40~49 | 9 | 7 | 2 | |
| | 50~59 | 5 | 3 | 2 | |
| | 60~69 | 2 | 2 | | |
| | 70~79 | 6 | 6 | | |
| | 80~91 | 7 | 7 | | |
| Infection (No. of episodes in 43 cases) | sepsis | 25 | 25 | | |
| | wound infection | 25 | 25 | | |
| | pneumonia | 15 | 15 | | |
| | UTI | 3 | 3 | | |
| Prophylaxis (No. of cases) | | 11 | | 11 | |
| Duration of PIPC administration (days) | ~6 | 18 | 13 | 5 | |
| | 7~13 | 28 | 23 | 5 | |
| | 14~ | 8 | 7 | 1 | |
| Daily dose of PIPC | adult | 2g | 5 | 3 | 2 |
| | | 4g | 27 | 21 | 6 |
| | | 6g | 12 | 11 | 1 |
| | | 8g | 1 | 1 | |
| | child | <100mg/kg | 5 | 4 | 1 |
| 100~150mg/kg | | 3 | 2 | 1 | |
| >150mg/kg | | 1 | 1 | | |
| Local and/or systemic combination chemotherapy with other agents (No. of cases) | No (PIPC alone) | 22 | 16 | 6 | |
| | Yes | 32 | 27 | 5 | |

2)。

臨床効果の判定に際しては、主治医判定の場合と同様に、PIPC の投与が3日以内の例および感染症以外の重篤疾患を併発し PIPC の効果が判定できないと判断された例を判定不能とすることとした。

II. 成 績

1. 基礎的検討

血中濃度および水泡液中濃度を経時的に検討し得た1例の推移を Fig. 1 に示した。

症例は 42 歳男性で熱傷面積は 25.5% BSA (superficial dermal burn, SDB 12.5%, deep dermal burn, DDB 13%) で受傷当日に検討した。

血中濃度は点滴終了時が 96.7 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く、報告されている健康成人における値^{2,3)}と同様であるが、以後は急激に濃度が低下し、健康成人と異なった推移を示した。

水泡液中濃度はピーク値 33.0 $\mu\text{g/ml}$ を点滴終了時に示し、以後漸減した。

2. 臨床的検討

1) 患者背景

Table 3 に示すように 54 例のうち男性 26 例 (48.1%), 女性 28 例 (51.9%) であり、年齢は3歳から 90 歳にわたっていた。熱傷原因は flame (火焰によるもの) 28 例 (51.9%), flash (爆発・電撃によるもの) 8 例 (14.8%), scald (熱湯・熱汁によるもの) 17 例 (31.5%), contact (熱固体によるもの) 1 例 (1.9%) であり、熱傷面積は 4% BSA より 91% BSA におよび平均熱傷面積は 42.9 \pm 26.1 (M \pm S. D.) % BSA で

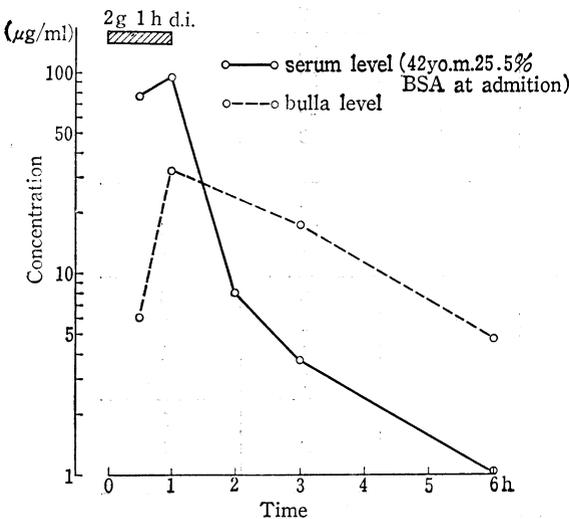


Fig. 1. Serum and bulla concentrations of Piperacillin.

あった。治療対象とした感染症は敗血症および創感染が最も多く、次いで肺炎、尿路感染症の順であった。感染症を合併した症例は 43 例でそのうち 21 例に複数の感染症が併発していた。感染予防を目的として PIPC が投与されたものは 11 例であった。

PIPC の投与期間は 7~13 日間が 28 例と最も多く、6 日以内は 18 例、14 日以上が 8 例であった。1 日投与量は 2~8 g であり、4 g 例が最も多く、次いで 6 g であった。小児例では 43 mg/kg~167 mg/kg であった。PIPC 単独投与例は 22 例 (40.7%) であり、他の抗菌剤併用例は 32 例 (59.3%) であった。その内訳は各種抗生物質軟膏等の局所療法のみが 3 例、PIPC 以外の抗生物質の全身投与例が 22 例、局所療法+全身投与例が 7 例であった。なお、Povidoneiodine または silver sulfadiazine cream の局所使用例がそれぞれ 6 例、22 例あったが、単独あるいは併用を層別する際には、両剤を使用しても他抗菌剤を併用していなければ、PIPC 単独投与群とした。また、感染症治療群 (以下治療群) と感染予防群 (以下予防群) とにわけると、平均熱傷面積は治療群 46.0 \pm 27.2 (M \pm S. D. 以下同様) % BSA、予防群では 30.5 \pm 16.7 % BSA であり、治療群の熱傷面積が広い傾向がみられた ($P < 0.10$, t-test)。また、投与日数においても、治療群の平均日数は 9.2 \pm 5.6 日であり、予防群では 8.2 \pm 4.9 日であった。

次に治療群を PIPC 単独投与群 (以下単独投与群) と他抗菌剤併用群 (以下併用群) とに層別して、その患者背景を Table 4 に示した。単独投与群の平均熱傷面積は 34.1 \pm 25.4 % BSA、併用群のそれは 53.1 \pm 26.2 % BSA であり、併用群の熱傷面積が広がった ($P < 0.05$, t-test)。また、治療対象となった感染症は単独投与群で熱傷創感染、併用群では敗血症が多かった。なお、敗血症は血液中より菌が証明された症例の他に臨床症状より敗血症と診断されたものを加えた。

2) 項目別改善度

各項目の改善度は治療群と予防群に大別し、前者は熱傷面積を 29% BSA 以下群 (軽度)、30~59% BSA 群 (中等度)、60% BSA 以上群 (重度) に層別して Table 5 に示した。敗血症以外の併発感染症がない例および併発感染症があっても、症状の観察が不十分な例は症状の改善度を不明として示した。なお、感染予防例の細菌学的効果の 1 例の悪化例は感染症発症例である。

3) 臨床成績

(1) 治療群および予防群における総括臨床成績
主治医判定及び小委員会判定による臨床成績評価を Table 6 に示した。

感染症 43 例では、主治医判定によると著効 1 例、有

Table 4. Background of patients-(2) treatment group

| Factors | | No. of patients | | | |
|--|-----------------|-----------------|------------|-------------|----|
| | | Total | PIPC alone | Combination | |
| Total | | 43 | 16 | 27 | |
| Sex | male | 20 | 5 | 15 | |
| | female | 23 | 11 | 12 | |
| Age (years) | 3~ 9 | 5 | 3 | 2 | |
| | 10~19 | 4 | | 4 | |
| | 20~29 | 8 | 3 | 5 | |
| | 30~39 | 7 | 1 | 6 | |
| | 40~49 | 6 | 3 | 3 | |
| | 50~59 | 6 | 3 | 3 | |
| | 70~90 | 7 | 3 | 4 | |
| Type of burn | flame | 24 | 7 | 17 | |
| | flash | 6 | 2 | 4 | |
| | scald | 12 | 7 | 5 | |
| | contact | 1 | | 1 | |
| % BSA | 4~ 9 | 3 | 2 | 1 | |
| | 10~19 | 5 | 4 | 1 | |
| | 20~29 | 5 | 1 | 4 | |
| | 30~39 | 5 | 3 | 2 | |
| | 40~49 | 7 | 2 | 5 | |
| | 50~59 | 3 | | 3 | |
| | 60~69 | 2 | 1 | 1 | |
| | 70~79 | 6 | 2 | 4 | |
| Infection (No. of episodes in 43 cases) | sepsis | 25 | 7 | 18 | |
| | wound infection | 25 | 12 | 13 | |
| | pneumonia | 15 | 4 | 11 | |
| | UTI | 3 | 2 | 1 | |
| Duration of PIPC administration (days) | ~ 6 | 13 | 7 | 6 | |
| | 7~13 | 23 | 8 | 15 | |
| | 14~ | 7 | 1 | 6 | |
| Daily dose of PIPC | adult | 2g | 3 | 3 | |
| | | 4g | 21 | 7 | 14 |
| | | 6g | 11 | 2 | 9 |
| | | 8g | 1 | 1 | |
| | child | <100mg/kg | 4 | 2 | 2 |
| | | 100~150mg/kg | 2 | 1 | 1 |
| >150mg/kg | | 1 | | 1 | |

効 13 例, やや有効 14 例, 無効 12 例, 判定不能 3 例であり, 判定不能を除いた有効以上は 35.0%, やや有効以上は 70.0% であった。判定基準による小委員会判定によると著効 5 例, 有効 10 例, やや有効 16 例, 無効 8 例, 判定不能 4 例となり, 同様に有効以上は 38.5%, やや有効以上は 79.5% となり, 主治医判定とはほぼ一致した成績であった。なお, 熱傷面積別に 3 群に層別して臨床成績を比較しても, 主治医判定と判定基準による小

委員会判定はほぼ一致した成績を示した。また, 主治医判定, 小委員会判定ともに熱傷面積が広がるに従い有効率が低下した。

感染予防 11 例については, 主治医判定では有効 4 例, やや有効 4 例, 無効 1 例, 判定不能 2 例で判定不能を除いた有効率は 44.4% であり, 判定基準による有効 8 例, 無効 1 例, 判定不能 2 例となり有効率は 38.9% であった。なお感染症 4 例, 感染予防 2 例の判定

Table 5. Distribution of evaluated 5 items in the treatment and prophylaxis group

| Purpose of PIPC administration | | Items | | | | | |
|--|--------------------------|------------------|-----|-----------|------------------------|---------------------------|---|
| | | body temperature | WBC | platelets | bacteriological effect | clinical sign and finding | |
| Treatment of infection | ≤29% BSA (13 cases) | improved | 4 | 5 | 1 | 3 | 5 |
| | | unchanged | 7 | 7 | 11 | 4 | 5 |
| | | aggravated | 2 | 1 | | 1 | |
| | | unknown | | | 1 | 5 | 3 |
| | 30~59% BSA (15 cases) | improved | 9 | 7 | 3 | 5 | |
| | | unchanged | 1 | 6 | 12 | 4 | 5 |
| | | aggravated | 5 | 2 | | | 2 |
| | ≥60% BSA (15 cases) | improved | 3 | 6 | 2 | 4 | 2 |
| | | unchanged | 5 | 7 | 12 | 3 | 6 |
| | | aggravated | 7 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| | | unknown | | | | 5 | 6 |
| | Sub total (43 cases) | improved | 16 | 18 | 6 | 12 | 7 |
| unchanged | | 13 | 20 | 35 | 11 | 16 | |
| aggravated | | 14 | 5 | 1 | 4 | 3 | |
| unknown | | | | 1 | 16 | 17 | |
| Prophylaxis of infection (11 cases) | improved | 1 | 1 | | | | |
| | unchanged | 8 | 8 | 8 | | 3 | |
| | aggravated | | | | 1 | 1 | |
| | unknown | 2 | 2 | 3 | 10 | 7 | |

Table 6. Clinical efficacy evaluated by doctors in charge and committee

| Purpose of PIPC administration | | No. of patients | Evaluated by. | Clinical efficacy | | | | | Efficacy* rate (%) |
|--------------------------------|------------|-----------------|---------------|-------------------|------|------|------|--------------|--------------------|
| | | | | excellent | good | fair | poor | unassessable | |
| Treatment of infection | ≤29% BSA | 13 | Doctors | | 5 | 4 | 2 | 2 | 5/11 (45.5) |
| | | | Committee | 1 | 5 | 3 | 2 | 2 | 6/11 (54.5) |
| | 30~59% BSA | 15 | Doctors | | 5 | 6 | 4 | | 5/15 (33.3) |
| | | | Committee | 2 | 5 | 6 | 2 | | 7/15 (46.7) |
| | ≥60% BSA | 15 | Doctors | 1 | 3 | 4 | 6 | 1 | 4/14 (28.6) |
| | | | Committee | 2 | | 7 | 4 | 2 | 2/13 (15.4) |
| | Total | 43 | Doctors | 1 | 13 | 14 | 12 | 3 | 14/40 (35.0) |
| | | | Committee | 5 | 10 | 16 | 8 | 4 | 15/39 (38.5) |
| Prophylaxis of infection | 11 | Doctors | | 4 | 4 | 1 | 2 | 4/9 (44.4) | |
| | | Committee | | 8 | | 1 | 2 | 8/9 (88.9) | |

Doctors : doctors in charge

* : Efficacy rate(%)=(excellent+good)/(No. of patients-unassessable)×100

Committee : committee members

Table 7. Clinical efficacy evaluated by committee

| Purpose of PIPC administration | % BSA | Drug | No. of patients | Efficacy | | | | | Efficacy rate (%) | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-----------|------|------|------|--------------|-------------------|--------------|
| | | | | excellent | good | fair | poor | unassessable | (E+G)* | (E+G+F)** |
| Treatment of infection | ≤29 | PIPC alone | 6 | 1 | 2 | 2 | 1 | | 3/6 (50.0) | 5/6 (83.3) |
| | | combination | 7 | | 3 | 1 | 1 | 2 | 3/5 (60.0) | 4/5 (80.0) |
| | | Sub-total | 13 | 1 | 5 | 3 | 2 | 2 | 6/11(54.5) | 9/11(81.8) |
| | 30~59 | PIPC alone | 5 | | 3 | 2 | | | 3/5 (60.0) | 5/5 (100) |
| | | combination | 10 | 2 | 2 | 4 | 2 | | 4/10(40.0) | 8/10(80.0) |
| | | Sub-total | 15 | 2 | 5 | 6 | 2 | | 7/15(46.7) | 13/15(86.7) |
| | ≥60 | PIPC alone | 5 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 2/4 (50.0) | 3/4 (75.0) |
| | | combination | 10 | | | 6 | 3 | 1 | 0/9 | 6/9 (66.7) |
| | | Sub-total | 15 | 2 | | 7 | 4 | 2 | 2/13(15.4) | 9/13(69.2) |
| | Total | PIPC alone | 16 | 3 | 5 | 5 | 2 | 1 | 8/15(53.3) | 13/15(86.7) |
| | | combination | 27 | 2 | 5 | 11 | 6 | 3 | 7/24(29.2) | 18/24(75.0) |
| | | Sub-total | 43 | 5 | 10 | 16 | 8 | 4 | 15/39(38.5) | 31/39(79.5) |
| Prophylaxis of infection | PIPC alone | 6 | | 4 | | 1 | 1 | 4/5 (80.0) | | |
| | combination | 5 | | 4 | | | 1 | 4/4 (100) | | |
| | Sub-total | 11 | | 8 | | 1 | 2 | 8/9 (88.9) | | |

* : Efficacy rate(%)=(excellent+good)/(Total No. of patients-unassessable)×100

** : Efficacy rate(%)=(excellent+good+fair)/(Total No. of patients-unassessable)×100

Table 8. Clinical efficacy in treatment group evaluated by committee

| % BSA (No. of cases) | Infection | No. of episodes | Clinical efficacy | | | | | Efficacy rate* (%) | |
|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|----------|-----------|-----------|--------------|--------------------|-----------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | unassessable | | |
| ≤29 (13) | sepsis | 3(1, 2)** | | | | 2(1, 1) | 1(0, 1) | 0/2 | (0/1, 0/1) |
| | wound infection | 9(5, 4) | 1(1, 0) | 4(2, 2) | 2(1, 1) | 1(1, 0) | 1(0, 1) | 5/8 (62.5) | (3/5, 2/3) |
| | pneumonia | 8(4, 4) | | 3(2, 1) | 2(1, 1) | 2(1, 1) | 1(0, 1) | 3/7 (42.9) | (2/4, 1/3) |
| | UTI | 1(1, 0) | | | | 1(1, 0) | | 0/1 | (0/1,) |
| 30~59 (15) | sepsis | 10(3, 7) | 2(0, 2) | 2(1, 1) | 4(2, 2) | 2(0, 2) | | 4/10 (40.0) | (1/3, 3/7) |
| | wound infection | 10(4, 6) | 2(0, 2) | 4(3, 1) | 2(1, 1) | 2(0, 2) | | 6/10 (60.0) | (3/4, 3/6) |
| | pneumonia | 3(0, 3) | | 1(0, 1) | 1(0, 1) | 1(0, 1) | | 1/3 (33.3) | (, 1/3) |
| | UTI | 1(0, 1) | | | | 1(0, 1) | | 0/1 | (, 0/1) |
| ≥60 (15) | sepsis | 12(3, 9) | 1(1, 0) | | 5(0, 5) | 4(1, 3) | 2(1, 1) | 1/10 (10.0) | (1/2, 0/8) |
| | wound infection | 6(3, 3) | 2(2, 0) | | 3(0, 3) | 1(1, 0) | | 2/6 (33.3) | (2/3, 0/3) |
| | pneumonia | 4(0, 4) | | | 2(0, 2) | 1(0, 1) | 1(0, 1) | 0/3 | (, 0/3) |
| | UTI | 1(1, 0) | 1(1, 0) | | | | | 1/1 (100) | (1/1,) |
| Total (43) | sepsis | 25(7, 18) | 3(1, 2) | 2(1, 1) | 9(2, 7) | 8(2, 6) | 3(1, 2) | 5/22 (22.7) | (2/6, 3/16) |
| | wound infection | 25(12, 13) | 5(3, 2) | 8(5, 3) | 7(2, 5) | 4(2, 2) | 1(0, 1) | 13/24 (54.2) | (8/12, 5/12) |
| | pneumonia | 15(4, 11) | | 4(2, 2) | 5(1, 4) | 4(1, 3) | 2(0, 2) | 4/13 (30.8) | (2/4, 2/9) |
| | UTI | 3(2, 1) | 1(1, 0) | | | 2(1, 1) | | 1/3 (33.3) | (1/2, 0/1) |
| Total | | 68(25, 43) | 9(5, 4) | 14(8, 6) | 21(5, 16) | 18(6, 12) | 6(1, 5) | 23/62 (37.1) | (13/24, 10/28) |

* : Efficacy rate(%)=(excellent+good)/(Total No. of episodes-unassessable)×100

** : (PIPC alone, combination)

Table 9. Clinical isolates

| Isolates | Sample (Clinical material) | | | | |
|--|----------------------------|-------|--------|---------------------|-------|
| | Total | blood | sputum | pus from burn wound | urine |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 19 | 2 | 6 | 10 | 1 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 7 | 3 | 2 | 2 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 4 | | 2 | 2 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 5 | | | 5 | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 2 | 1 | | 1 | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 6 | | 2 | 3 | 1 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 5 | 1 | 1 | 3 | |
| <i>Serratia</i> spp. | 3 | | 3 | | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 3 | | | 1 | 2 |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 | | | 1 | |
| <i>Morganella morganii</i> | 1 | 1 | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 13 | | 4 | 7 | 2 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 6 | | 3 | 3 | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | | 1 | | |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> | 1 | | | 1 | |
| <i>Propionibacterium</i> sp. | 1 | | | 1 | |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 1 | | | 1 | |
| Total | 79 | 8 | 24 | 41 | 6 |

Table 10. Bacteriological effect

| Causative pathogen | No. of strains | Bacteriological effect | | | | Eradication rate* (%) |
|--|----------------|------------------------|----------|-----------|-----------|---------------------------------|
| | | eradicated | replaced | unchanged | unknown | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 19(6, 13)** | 2(1, 1) | 2(1, 1) | 10(3, 7) | 5(1, 4) | 4/14 (28.6) (2/5 , 2/9) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 7(2, 5) | 1(0, 1) | 2(2, 0) | 1(0, 1) | 3(0, 3) | 3/4 (75.0) (2/2 , 1/2) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 4(1, 3) | 2(1, 1) | | 1(0, 1) | 1(0, 1) | 2/3 (66.7) (1/1 , 1/2) |
| <i>Escherichia coli</i> | 5(2, 3) | 3(1, 2) | 2(1, 1) | | | 5/5 (100) (2/2 , 3/3) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 2(2, 0) | 1(1, 0) | 1(1, 0) | | | 2/2 (100) (2/2 ,) |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 6(4, 2) | 2(0, 2) | 1(1, 0) | 3(3, 0) | | 3/6 (50.0) (1/4 , 2/2) |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 5(4, 1) | 5(4, 1) | | | | 5/5 (100) (4/4 , 1/1) |
| <i>Serratia</i> spp. | 3(0, 3) | | | 1(0, 1) | 2(0, 2) | 0/1 (, 0/1) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 3(1, 2) | 1(0, 1) | 1(1, 0) | | 1(0, 1) | 2/2 (100) (1/1 , 1/1) |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1(1, 0) | 1(1, 0) | | | | 1/1 (100) (1/1 ,) |
| <i>Morganella morganii</i> | 1(0, 1) | | | | 1(0, 1) | — |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 13(4, 9) | 3(2, 1) | 2(0, 2) | 6(1, 5) | 2(1, 1) | 5/11 (45.5) (2/3 , 3/8) |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 6(1, 5) | 2(0, 2) | 2(0, 2) | 2(1, 1) | | 4/6 (66.7) (0/1 , 4/5) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1(1, 0) | | 1(1, 0) | | | 1/1 (100) (1/1 ,) |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> | 1(0, 1) | 1(0, 1) | | | | 1/1 (100) (, 1/1) |
| <i>Propionibacterium</i> sp. | 1(1, 0) | | 1(1, 0) | | | 1/1 (100) (1/1 ,) |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 1(0, 1) | | 1(0, 1) | | | 1/1 (100) (, 1/1) |
| Total | 79(30, 49) | 24(11, 13) | 16(9, 7) | 24(8, 16) | 15(2, 13) | 40/64 (62.5) (20/28, 20/36) |

* : Eradication rate(%)=(eradicated+replaced)/(Total No. of strains-unknown)×100

** : (PIPC alone, combination)

不能例は4例が PIPC 投与3日以内の死亡例、1例は投与3日目に手術のため投与を中止した例であり、他の1例は経過不明例である。

死亡例は10例あり、治療群では8例が死亡しているが、その中で7例は60% BSA以上(平均79.7% BSA)他の1例は43% BSAの重度熱傷例であり、全例顔面熱傷を受け、敗血症を引き起こし、3例が肺炎、2例が創感染を合併していた。予防群の2例が死亡しているが、39% BSAの1例は受傷2日目(PIPC投与2日目)、54% BSAの1例は受傷10日目(PIPC投与2日目)に死亡した。判定基準による臨床効果の判定は、治療群では1例が有効、2例がやや有効、3例が無効、2例が判定不能、予防群2例はともに判定不能であった。

(2) 単独投与群と併用群の比較(小委員会判定)

Povidoneiodine と silver sulfadiazine cream 局所使用を除き、他抗菌剤の併用の有無による臨床効果を Table 7 に示した。熱傷面積で層別した有効率は、29% BSA 以下群では単独投与群6例で50.0%、併用投与群7例で60.0%の有効率を示した。30~59% BSA 群では単独投与群5例で60.0%、併用投与群10例で40.0%の有効率を示した。60% BSA 以上群では単独投与群5例で50.0%の有効率を示し、併用投与群10例では有効以上が1例もなかった。

(3) 治療群における感染症別臨床効果(小委員会判定)

感染症別の臨床成績を Table 8 に示した。複数の感染症を合併した症例は熱傷面積29% BSA 以下群では13例中6例であり、30~59% BSA 群では15例中7例、60% BSA 以上では15例中8例であった。

各感染症のべ症例に対する有効率は敗血症では単独投与群7例では33.3%、併用群18例では18.8%であり、両群を合わせた25例では22.7%であった。創感染は単独投与群12例で66.7%、併用群13例では41.7%の有効率を示し、肺炎では単独投与群4例で50.0%、併用群11例では22.2%を示した。また、尿路感染症は単独投与群の2例中1例が著効、1例が無効であり、併用群の1例は無効であった。敗血症の合併率は熱傷が重度になるに伴い増加しその有効率も低下した。

4) 細菌学的効果

治療群43例において小委員会にて起炎菌と判定し得た分離菌は31例79株であった。*Staphylococcus aureus* が19株と最も多く10株が創感染部位より検出された。次に *Pseudomonas aeruginosa* が13株検出され7株が創部より検出された(Table 9)。細菌学的効果を Table 10 に示した。*S. aureus* 19株では消長の不明

Table 11. Abnormal laboratory findings

| No. of patients evaluated | 49 |
|--|----------|
| No. of patients with abnormal findings | 5(10.2%) |
| GOT | 3 |
| GPT | 3 |
| Al-P | 1 |
| LDH | 1 |
| Eosinophils | 1 |
| Prothrombin time | 1 |

な5株を除き、消失と菌交代をあわせた消失率は、単独投与群5株で40.0%、併用群9株では22.2%であった。*P. aeruginosa* 13株では同様に、単独投与群3株で66.7%、併用群8株で37.5%の消失率を示し、両群あわせた消失率は45.5%であった。消長を把握し得た単独投与群全28株では71.4%、併用群全36株で55.6%の消失率を示し、両群をあわせた全64株では62.5%であった。

PIPC 投与後の出現菌は *S. aureus* 6株、*P. aeruginosa* 3株、*Klebsiella pneumoniae* 3株、*Proteus vulgaris* 1株、*Acinetobacter* sp. 1株であった。*S. aureus* 6株中3株はMethicillinのMIC値が12.5 µg/ml以上であり、Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であると考えられた。

なお、予防群では投与前に分離菌を検出し得ず、また、1例からは創感染部位より *P. aeruginosa* が、尿中より *C. freundii* と *E. aerogenes* が検出された。

5) 副作用・臨床検査値異常

自覚的な副作用は発現せず、臨床検査値異常は PIPC 投与3日以内の死亡例4例および投与3日目に手術のため投与を中止した1例の5例を除いた49例中5例(10.2%)に認められた。また、単独投与群20例では2例(10.0%)、併用群29例では3例(10.3%)の発現率であり、両群間に差はなかった。投与薬剤との関連は主治医により全例「関係あるかもしれない」と判定された。臨床検査値異常の内訳は GOT の上昇3件、GPT の上昇3件、Al-P の上昇、LDH の上昇、好酸球の増多、プロトロンビン時間の延長(投与前10.5分、投与後13.0分)各1件であった(Table 11)。

III. 考 按

熱傷患者特に広範囲熱傷患者の受傷直後の熱傷ショックや急性腎不全による死亡は輸液療法の普及や全身管理の進歩に伴い著しく減少してきている⁴⁾。しかしショック離脱後の感染症による死亡についての改善は明らかではない。受傷後は細菌の侵入に対して物理的防御機構が障害され、ストレス、手術侵襲、低栄養状態をはじめ各種液性・細胞性感染防御能の低下が認められる⁵⁻⁷⁾。そ

のうえ熱傷焼痂そのものも細菌の絶好な培地となり、感染症対策は極めて困難な状況であり、しばしば敗血症等の重篤な全身感染症を引き起こす。

熱傷に併発した感染症に対しては局所療法と抗菌剤の全身投与が実施されるが、全身投与された抗菌剤の体内動態の検討報告は極めて少ない⁸⁾。今回我々が検討し得た症例は1例のみではあるが血中濃度のピーク値は健康成人のそれと劣らないもの^{8,9)}、血中濃度の低下は著しく投与2時間後(点滴終了1時間後)には8.1 µg/mlとなり、健康成人の34.9 (±1.8, n=19) µg/mlと比較すると約1/4となっている。また、AUC_{0-∞} (area under concentration-time curve) で比較しても、健康成人の183.7 (µg/ml)·hr に比し、熱傷患者では122.8 (µg/ml)·hr と大きく減少していた。これは熱傷により、局所のみならず全身的な血管透過性が亢進し、みかけ上の分布容積 (apparent volume of distribution, Vd) が増加する可能性と、腎排泄型の抗生剤ではストレスによる腎排泄亢進が考えられる。一方、水溶液中濃度は投与1時間後(点滴終了時)の33.0 µg/ml をピークとし3時間後17.6 µg/ml、6時間後4.8 µg/ml と漸減した。この濃度は熱傷に併発した感染症の主要起炎菌⁹⁾ に対し報告されている PIPC の抗菌力⁹⁾ を勘案すると PIPC の効果が十分期待できる濃度であると考えられる。

臨床効果は PIPC 単独投与および他抗菌剤併用投与を合わせた有効率は主治医判定、小委員会判定ともに熱傷面積が増えるに従い低下し、60% BSA 以上群では小委員会判定での有効率が15.4%と低率であったが、患者の特異性を考慮すると感染症例43例では小委員会判定で有効以上38.5%、やや有効以上79.5%、また感染予防例11例での88.9%の有効率は高い評価が得られ PIPC の有用性を示すものと言えよう。また、感染症において PIPC の単独投与群の53.3%の有効率に対し、併用投与群の有効率は29.2%と単独投与群を下回っていたが、これは併用例は熱傷面積が広く敗血症が多く併発したためと考えられた。

感染症別にみると敗血症では burn wound sepsis からの菌の血中侵入頻度が多くなるため、熱傷面積の増大に伴って発症率が増加し、化学療法の有効率も低下したものと判断された。肺炎15例では、9例が気道熱傷を伴い、8例に気道確保のため気管内挿管を行っており、さらにその5例は顔面熱傷をうけているなど、一般の呼吸器感染症とは異なる気道損傷を背景にもつため有効率は30.0%と低い成績になったと解釈している。

起炎菌の分離状況は *S. aureus* (19株, 24.1%), *P. aeruginosa* (13株, 16.5%) が主体で、他の報告とほぼ同様の成績であった^{5,10)}。注目されるのは前述したとお

り投与後出現した *S. aureus* 6株のうち3株が MRSA と確認されたことである。これらの菌に対する PIPC の抗菌力は出口が本検討における分離菌株も含めて報告しているが¹¹⁾、熱傷患者より分離された *S. aureus* 32株中12株(37.5%)が MRSA と確認された。無計画な抗菌剤の使用や院内感染の防止には細心の注意を払う必要があることを改めて指摘せざるを得ない。

副作用、臨床検査値異常については、自他覚的な副作用は1例も発現せず、5例(10.2%)に発現した臨床検査値異常についても、主治医の判定による PIPC との関係は全例「関係あるかもしれない」とどまり、PIPC との明らかな関係は認められず安全性についても今回の検討では問題がないものと考えられた。

今回、多施設における共同研究のため小委員会において効果判定基準を設定したが、白羽らの外科領域における感染症¹²⁾、高久らの顆粒球減少に伴う感染症¹³⁾、大越らの尿路感染症に対する効果判定基準¹⁴⁾等の報告はあるが、熱傷に併発した感染症に対するものは未だない。今回設定した判定基準もまだ不十分なものであり、残された課題の中で大きなものは、投与中に死亡した場合(判定基準では有効1例、やや有効2例、無効3例、判定不能4例)の取扱い、複数の感染症を併発した場合の個々の感染症に対する効果が異なる場合の判定、等である。また、感染症においては主治医判定と小委員会判定はほぼ一致したが、感染予防においては大きく異なった。主治医判定は判定不能を含めて5段階、一方、小委員会判定は3段階とした点も問題はあると考えるが評価項目の選定および改善度の設定を含めて今後更に検討を重ねる必要がある。

以上、熱傷に合併する感染症の治療および予防を目的とした PIPC の単独投与あるいは他抗菌剤との併用投与は有用性が高いと考えられた。

文 献

- 1) 亀山正邦：意識障害。今日の診断指針第2版：107, 1988
- 2) 副島林造, 直江弘昭, 松島敏春, 田町吉彦, 小林武彦, 溝口大輔：T-1220 に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 25 (5) : 1087~1093, 1977
- 3) 長谷川真常, 神田静人：T-1220 の泌尿器科領域における臨床的研究。Chemotherapy 25 (5) : 1351~1362, 1977
- 4) 辺見 弘：熱傷—広範囲熱傷の初療を中心に。Medicina 15 : 1750~1753, 1978
- 5) 山本保博, 二宮宣文, 矢埜正美, 辺見 弘：熱傷と感染。外科 Mook 34 : 175~184, 1983
- 6) 石引久弥, 川原英之, 村山信篤, 八木田旭邦, 高見 博, 池山駿之, 牛島康栄, 相川直樹, 阿部令彦, 角本陽一郎：熱傷患者の免疫不全。熱傷 2 :

- 244~251, 1977
- 7) 相川直樹, 石引久弥, 阿部令彦: 感染と免疫。外科治療 51: 858~866, 1984
 - 8) 吉田哲憲, 小椋哲実, 井川浩晴, 山本満久, 沖本雄一郎, 大浦武彦: 第2度表在性熱傷皮膚への抗生物質 Ceftrizoxime の移行についての研究。日形会誌 1: 295~304, 1981
 - 9) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I: T-1220 (Piperacillin), 東京, 1976
 - 10) 吉井 宏, 山本修三, 茂木正寿, 広谷 隆, 西山博明, 平出 敦, 須藤政彦, 相川直樹, 奥沢星二郎, 石引久弥, 阿部令彦: 熱傷入院症例由来分離菌の検討。熱傷 9: 152~159, 1984
 - 11) 出口浩一: 臨床分離株に対する Piperacillin (PIPC) の感受性, 経年的変動に関する検討。Chemotherapy 36 (5): 475, 1988
 - 12) 白羽弥右衛門, 酒井克治, 藤本幹夫, 川畑徳幸: 外科領域における fosfomycin Na と sulbenicillin Na の薬効比較試験。薬物療法 10: 787~806, 1977
 - 13) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 正岡 徹: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準。臨床血液 25: 588~594, 1984
 - 14) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 (5): 408~441, 1986

PIPERACILLIN THERAPY IN THE TREATMENT OF BURNS

TOSHIFUMI OTUKA, HIROSHI HENMI, YASUHIRO YAMAMOTO

Department of Emergency and Critical Care Medical Center, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

NAOKI AIKAWA, KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

YOSHIRO SUZUKI, KAZUYOSHI KYODA, SHIGERU TANIHIRA

AKIRA SUGAMATA, KOREO MAKINO

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo Medical College

KUNIO KOBAYASHI, HIROMASA SUZUKI

Trauma and Critical Care Center, Teikyo University School of Medicine

SUMIO NAKAE, HIDEHARU TANAKA

Critical Care Center, Kyorin University

SHUZO YAMAMOTO, MASAHIKO MOTEGI

Department of Surgery, Saiseikai Kanagawaken Hospital

SADAO TSUKADA, SHIGEHICO KAWAKAMI

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kanazawa Medical University

MUNEO OHTA, NORIO TAKAHASHI

Osaka Prefectural Senri Critical Care Medical Center

AKITSUGU KOHAMA, CHIIHO FUJII, KOUICHIRO SUZUKI

Department of Emergency Medicine, Kawasaki Medical School

NOBUO KAKU, MASAHIRO SHINOZAKI, ICHIZO KONO

Critical Care Medicine of Kurume University Hospital

YUYA NANBA

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki
University, School of Medicine

Chemotherapy with mainly Piperacillin(PIPC) was performed in total of 54 cases of patients with infections associated with burns or for prevention of infections, and its efficacy as well as safety were investigated in 11 medical institutions throughout Japan. At the same time, criteria for evaluating clinical efficacy were drawn up. Changes in blood PIPC concentrations and transfer into vesicles in burn patients were also investigated.

1. Changes in blood PIPC concentrations in burn patients, unlike those in healthy adults, decreased sharply after termination of administration. PIPC concentrations in vesicular fluid revealed possible effect of the drug in infections associated with burns.

2. The secondary infections included mainly sepsis and wound infections. The wider the burn areas, the severer were the infections, and consequently the efficacy ratio was found to be low in these patients.

3. There were 43 cases of infections associated with burn and 11 cases where PIPC was used to prevent infection. The efficacy ratio evaluated by the attending physicians was 35.0% and 44.4%, respectively, whereas evaluated by the proposed evaluation criteria it was 38.5% and 88.9%, respectively. The efficacy ratio evaluated by proposed evaluation criteria was 53.3% in PIPC alone, 29.2%

in combined with another antibiotics in 43 cases of infections, respectively.

4. In the 79 strains of causal bacteria, *S. aureus* (19 strains, 24.1%) and *P. aeruginosa* (13 strains, 16.5%) were most frequently isolated.