

发 票 声 明 书
INVOICE STATEMENT

1)收件人: 诸熊一則 2)运单号: 2665107351; 2665107362

Consignee: 諸熊一則 Airbill No: 2665107351; 2665107362

公司名称: (财)化学及血清疗法研究所第一制造部开发课

Company Name: THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH
INSTITUTE(KAKETSUKEN)

地址: 日本国、熊本市大窪一丁目 6 番 1 号

Address: 1-6-1 Okubo, Kumamoto 860-8568, Japan

毛重: 24 Kg

Gross Weight: 24 Kg

净重: 21.4 Kg

Net Weight: 21.4 Kg

体积: 41×34×25cm²×2

Dimensions: 41×34×25cm²×2

州名/国家: 日本

电话/传真: 81-96-345-1345

State/Country: Japan

Phone/Fax No. 81-96-345-1345

3) 详细的商品名称 Full Description of Goods	4) 生产厂家 Manufacturer	5) 数量 No. of Items	6) 单价 Item Value	7) 报关总价 Total Value for Customs
IMMUNE HORSE PLASMA	LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICCA L PRODUCTS	2 PIECES		USD 50.00 No Commercial Value

8) 本人认为以上提供的资料属实, 货物原产地是 中国

I declare that the above information is true and correct to the best of my knowledge and that the goods are of China origin.

9) 出口理由 样品

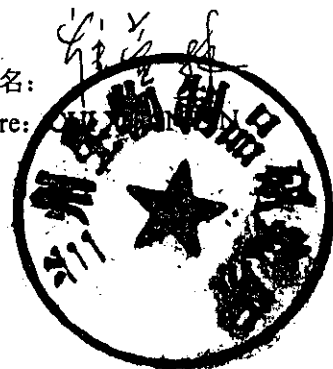
Reason for Export For Sample

签 名:

Signature:

公 章:

Stamp:





WORLDWIDE EXPRESS

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

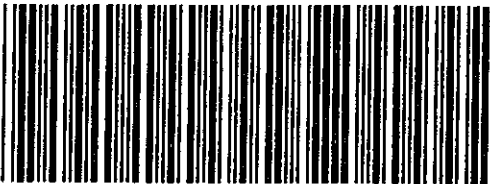
Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Shipper's account number

266 5107 351 L BJS



F

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

Service Options

4 Shipment details

Total number of packages	Total Weight	Pieces	Dimensions in cm Length Width Height
1	13.0		41 x 34 x 25

5 Full description of contents

Give content and quantity
Suple of Thime Here
JUMBO JUNIOR Plasma

6 Dutiable shipments only (WPX) (Customs Requirement)

Attach the original and two copies of a Proforma or Commercial invoice
Shipper's VAT/GST number Receiver's VAT/GST or Shipper's EIN/SSN

Declared Value for Customs (as on commercial/proforma invoice) Harmonised Commodity Code if applicable

TYPE OF EXPORT Permanent Repair / Return Temporary
Destination duties taxes if not being levied must be indicated

Receiver Shipper Other

7 Shipper's agreement (Signature required)

Unless otherwise agreed in writing, I/we agree that DHL's Terms and Conditions of Carriage and all the terms of the contract between DHL and DHL and (if such Terms and Conditions and, where applicable, the Warsaw Convention limits and/or exclude DHL's liability for loss, damage or delay and (2) the shipment does not contain cash or dangerous goods (see reverse).

Signature: SINOTRANS GANSU AIR on JAN 06, 2003

CHARGES

Other

Insurance

VAT

CURRENCY TOTAL

TOTAL SPOT

PICKED UP BY

Route No

Date

Time

Place

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Signature

Postcode/Zip Code (required)

Country: JAPAN

Contact person

TEL: 0931-8344041

Company name

LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS, CHINA

Postcode/Zip Code (required)

Country: JAPAN

Contact person

TEL: 0931-8344041

Company name

LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS, CHINA

飛脚クール便元払

飛脚主
飛脚先
TEL: 196-7584371

TEL: 196-7584371

個数
重量・容積
冷蔵 冷蔵

196-7584371



Shipment Air Waybill

266 5107 362

Payer account number

Charge to Shipper Consignee Third party

Shipper Account No.

Shipment Insurance Insured Uninsured

Yes No

From (Shipper)

Shipper's account number

Contact name

500211613-17BLHW1 MR. LI JUAN

Shipper's reference (up to 32 characters but only first 12 will be shown on invoice)

Company name

LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS, CHINA

Address

Postcode/Zip Code (required)

Phone, Fax or E-mail (required)

TEL:0931-8344041

To (Receiver)

DE. CHEMICO-TERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE
1-6-1 OKUBO, KOFU-CITY
350-5508, JAPAN
(NAKATSURU)

Postcode/Zip Code (required)

Country

JAPAN

Contact person

LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS

TEL: 81-931-8344-1058

FAX: 81-931-8344-1058

TEL: 81-931-8344-1058

4 Shipment details

Total number of packages	Total Weight	Pieces	Dimensions in cm		
			Length	Width	Height
1	11.0	1	41	34	25

5 Full description of contents

Give content and quantity

Box of Immune Home
JUMBU JUNIOR Plasma

6 Dutiable shipments only (WPX) (Customs Requirement)

Attach the original and two copies of a Proforma or Commercial invoice

Shipper's VAT/GST number

Receiver's VAT/GST or Shipper's EIN/SIN

Declared Value for Customs (as on commercial proforma invoice)

Harmonised Commodity Code (complete)

TYPE OF EXPORT Permanent Repair / Return Temporary

Declaration indicates that the goods are not dutiable

Indicate Import Export Other

7 Shipper's agreement (Signature required)

Unless otherwise agreed in writing, I/we agree that DHL's Terms and Conditions of Carriage apply to the shipment. I/we agree that DHL's Terms and Conditions of Carriage apply to the shipment. I/we agree that DHL's Terms and Conditions of Carriage apply to the shipment.

Signature SINOFRANS CANAL AIR JAPAN 06, 2003

PT05/02 CN

⑥送 り 状

電話番号 0478-55-2221
顧客番号 0478-55-1421

佐川急便

年 月 日

ご依頼主 〒196-7584 東京都小平市 西台三丁目1番1号 株式会社 佐川急便	お届け先 〒196-7584 東京都小平市 西台三丁目1番1号 株式会社 佐川急便	個数	
		重量・容積	
TEL () () () () () ()		冷蔵	冷凍

飛脚クール便元払

196-7584382

品名	数量



ORIGINAL

兽医(卫生)证书
 VETERINARY (HEALTH) CERTIFICATE

编号 No. 620600203000016

发货人名称及地址
 Name and Address of Consignor LANZHOU INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS, CHINA
 收货人名称及地址
 Name and Address of Consignee THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE (KAKETSUKEN)
 1-6-1 Okubo, Kumamoto 860-8568, JAPAN
 品名
 Description of Goods IMMUNE HORSE PLASMA
 重量
 Weight 21.4 KG
 产地
 Place of Origin GANSU CHINA
 标志及号码
 Mark & No.
 包装种类
 Number and Type of Packages 2 CARTONS
 合同号
 Contract No.
 封号
 Seal No.
 加工、包装、地址及编号(如果适用)
 Item, address and approval No. of the approved establishment (if applicable)
 目的地
 Place of Despatch LANZHOU
 到达国家及地点
 Country and Place of Destination JAPAN
 运输工具
 Means of Conveyance BY DHL
 发货日期
 Date of Despatch JAN 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT:
 THE IMMUNE PLASMA DESCRIBED ABOVE ARE COMING FROM HEALTH HORSES (EARTAG NO.24,26)
 WHICH ARE FREE OF THE FOLLOWING DISEASES:
 1. EQUINE INFECTIONOUS ANAEMIA
 2. GLANDERS
 3. SALMONELLA ABORTUS
 4. BRUCELLOSIS
 THEY MEET THE VETERINARY REQUIREMENTS OF CHINA



Place of Issue LANZHOU
 签证日期 Date of Issue 3 JAN. 2003
 官方兽医 Official Veterinarian MAO HAIYAN 签名 Signature

中华人民共和国出入境检验检疫局及其官员或代表不承担签发证书的任何法律责任。No financial liability with respect to this certificate shall attach to the entry-exit inspection and quarantine authorities of the P. R. of China or to any of its officers or representatives.

0155305

厚生労働科学研究費補助金（医薬品総合研究事業）

安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の品質管理に関する研究 分担研究報告

「わが国におけるガス壊疽抗毒素の使用状況に関するアンケート調査」

主任研究者 高橋元秀 国立感染症研究所 細菌第二部
分担研究者 杉本 央 大阪大学大学院 医学系研究科

要旨：クロストリディウム属細菌の創傷感染によって生じるガス壊疽治療の補助療法の一つとして多価抗毒素血清療法が第一次世界大戦の終戦直前に開発された。わが国ではこのガス壊疽抗毒素を現在もなお国家事業として生産・備蓄しており、毎年ほぼ一定量のガス壊疽抗毒素が臨床現場からの要請に従って供給されている。このガス壊疽抗毒素がわが国で現在どのように利用されているかについて明らかにするために、ガス壊疽抗毒素を実際に使用した医療機関を対象にアンケート調査を行った。その結果、非クロストリディウム性ガス壊疽患者の治療に利用されている例が約半数に上ることが明らかになった。この調査結果をふまえて、本研究分担者は以下の提言を行なう。糖尿病や慢性肝臓疾患等の基礎疾患を持つ患者数の増加にともなって非クロストリディウム性ガス壊疽が増加しているわが国においては、現行のガス壊疽抗毒素がクロストリディウム属細菌の感染によるガス壊疽にのみ効果が期待できる製剤であることを利用者が容易に判明することができるための方策を早急にとる必要がある。

はじめに

ガス壊疽の治療方法には、壊死組織の外科的切除が第一義的に選択されるべきであり、保存的治療法はこれまでの臨床データから予後を悪化させるだけであることに異論は無い。特にクロストリディウム属細菌の創傷感染によって惹き起されたガス壊疽においては、病巣の拡大速度が非常に速いので、四肢を切断する高さを早急に

かつ正確に判断することが患者の予後を決定すると言っても過言ではない。外科的切除後の補助療法として、ガス壊疽に対しては1) 抗菌剤の経静脈的投与、2) 高圧酸素療法、および3) ガス壊疽抗毒素が選択肢として挙げられている。抗菌剤としてはペニシリン G とクリンダマイシンが推奨されている。高圧酸素療法は当初期待されていた高酸素分圧による嫌気性菌

の増殖阻害については疑問視する意見が多いが、好中球の活性化などを通じて病勢拡大に対する阻止効果があるとされている。ただ、高圧酸素療法を利用することが可能な医療機関に限られており、ガス壊疽患者の全てに適用することは困難である。

ガス壊疽抗毒素は、第一次世界大戦が終結しつつあった1918年に、Weinberg と Séguin によって *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, and *Cl. septicum* の菌体ならびに毒素に対する抗血清として開発された。大規模な臨床試験を行うことはできなかったが、重度の外傷を負った兵士に対するガス壊疽予防およびガス壊疽患者の治療にこの抗血清を用いたところ、予防的にも治療的にも良好な結果を得た。1930年代に行なわれた実験的ガス壊疽にたいする抗血清の効果に関する研究で、抗血清の作製に用いた血清型クロストリディアの感染に対してはこの抗血清は防御効果があることが明らかにされた。しかし、ガス壊疽の原因クロストリディウム属細菌は多彩な血清型を有することから、抗菌抗血清は実用的でないと考えられた。そこで菌種に特異的で株間に著しい差異が無い培養上清中の毒素抗原に対する抗毒素血清がされた。その結果、抗毒素血清は毒素血症を軽減することができることが明らかになり、抗毒素血清は毒素の組織に対する作用を軽減することによって宿主患者のガス壊疽菌に対する免疫機能をより有効にすることができると考えら

れた。そこで、*Cl. perfringens* type A, type B, type D および *Cl. septicum*, *Cl. novyi*, *Cl. histolyticum*, *Cl. sordelli* の各菌種が産生する毒素に対する抗毒素の国際単位が制定された。第2次世界大戦中の1939年から1945年において英国陸軍は、ガス壊疽予防のために抗 *Cl. perfringens* の 9,000 単位、抗 *Cl. septicum* の 4,500 単位、抗 *Cl. novyi* の 3,000 単位を静注、またガス壊疽の治療にはこれらの混合抗血清を4-6時間間隔で3回静脈内に投与するとしていた。

わが国のガス壊疽抗毒素は、A型ウエルシュ菌 (*Cl. perfringens*) とセプチカム菌 (*Cl. septicum*) およびノビイ菌 (*Cl. novyi*) が産生する毒素に対してそれぞれ500単位/ml以上の中和抗体力価をもつ多価抗毒素として調整されている。使用方法としては、予防的には10~20 mlを静脈内あるいは筋肉内に注射し、治療的には20~40 mlを筋注あるいは静注または生理食塩水で希釈したものを点滴静注する、と指示されている。

ガス壊疽抗毒素の治療効果についての決定的評価はまだ得られていない。1940年代なかばのアフリカ戦線とイタリア戦線から英国が得たデータは、ガス壊疽抗毒素を投与されなかった25症例での致死率は84%であったのに対して、抗毒素投与群の114症例の死亡率は51.5%であった。また、別のガス壊疽75症例についての検討から、抗毒素の予防的投与を受けなかったグループのガス壊

疽発症までの平均潜伏時間が受傷後33時間であったのに対して、抗毒素投与群の平均潜伏時間は68時間であった。これらの結果から、適切な外科的処置を受けた場合には、ガス壊疽抗毒素を大量に投与することによって致命率を下げるができること、報告された。しかし、大戦中に得られた症例はその外傷の部位や重症度がさまざまであり、また抗毒素血清療法とともにさまざまな外科的処置や薬物療法が併用されていたために、得られた結果からガス壊疽抗毒素の予防的および治療的効果について判定することは困難であった。1972年にRodingらはガス壊疽抗毒素の予防的投与を受けた130症例の31例にガス壊疽が発症したことからガス壊疽抗毒素は不必要な治療方法であるとの報告をしている。一方WeinsteinとBarza(1973)は、高圧酸素療法が使えない場合には抗毒素療法を試みる価値があるとの報告をしており、ガス壊疽抗毒素の有効性に対する評価は分かれたまま放置されて現在に至っている。

本アンケート調査の目的

1928年のAlexander Flemingによるペニシリンの発見および1940年のChainらによるペニシリンの精製と実用化に始まった抗菌物質の開発競争は20世紀後半に多種多様な抗菌物質を生み出してきた。その結果、ガス壊疽抗毒素はガス壊疽治療の補助療法としての立場をしいに

種々の抗菌剤に譲り、1980年代以降米国や西欧諸国ではほとんど顧みられなくなっている。しかるに、わが国では現在でもなお年間約2000ドーズのガス壊疽抗毒素の分与申請がなされている。そこで、わが国におけるガス壊疽抗毒素の使用実体について以下の事柄を明かにすることを目的に医療機関に対してアンケート調査を行なった。

1. ガス壊疽抗毒素の使用目的
2. ガス壊疽抗毒素の使用対象
3. ガス壊疽抗毒素への評価

アンケート調査対象

調査対象は、平成12年4月から平成13年9月までにガス壊疽抗毒素の分与申請を行ない、実際に抗毒素を患者に投与した医療機関とした。ガス壊疽抗毒素の分与申請を行なった医療機関は合計25機関で、その内訳を表1に示す。アンケート用紙の送付に先だって、電話でガス壊疽抗毒素使用の有無を確認するとともにアンケート調査への協力を依頼した。その結果、抗毒素使用に至らなかったとの回答があった医療機関が4機関、担当医師の転勤等のため協力できないと回答した医療機関が3機関あった。そこで、18医療機関にアンケート用紙を送付し、13機関から23症例についての有効回答を得た。有効回答率は72%であった(表2)。

アンケート調査の結果

アンケート調査に対する回答者の職

種を表3に示す。一人の薬剤師をのぞいて、回答者は全て医師であり、中でも整形外科所属の医師が5名と最も多かった。この結果は、大部分の医療施設においてガス壊疽の治療を担当する診療科は整形外科であることを示している。この背景として以下の2つの可能性が考えられる。1) わが国の多くの地域で整形外科が救急外傷外科疾患の担当診療科として位置付けられている、2) わが国におけるガス壊疽のかなりの症例では救急搬送を必要としない。第1の可能性については、全国に日本救急医学会の指導医指定施設が55、認定医指定施設が271、救命救急センターが165設置されている現状から主たる背景とは考えにくい。従って第2の可能性が考えられるが、事実図1で示したように、本アンケートの対象となったガス壊疽症例では、糖尿病5例を始めとして易感染性を招来する基礎疾患を有する例が43%を占めていた。この結果は、慢性の基礎疾患に併発した比較的緩徐に進行するガス壊疽が相当数に上ることを推測させる。推定されたガス壊疽の原因として挙げられたものでは外傷が最も多く10症例と約半数を占めていた(図2)。ガス壊疽患者の外科手術中に生じた事故が2例含まれていたが、いずれも発症には至っていない。

図3に当該医療施設においてガス壊疽の治療にあたったチームの構成員の中にいたガス壊疽治療経験者数を示した。ガス壊疽治療経験が全く無

いメンバーだけで治療チームを構成していたのはわずかに3施設のみであり、大部分の施設では一人以上のガス壊疽経験者をチームに加えていた。このことは、ガス壊疽の診断が信頼できるものであることを示している。事実、図4に見られるように抗毒素の使用目的に保存的療法を挙げたものは無かった。また図5に示したようにほとんど全ての症例において何らかの外科的処置が施されており、ガス壊疽抗毒素が補助療法として利用されていることが明らかになった。消毒・ドレナージの3症例は、前記のガス壊疽患者手術中の事故例と直腸癌の手術後の予防的抗毒素投与例であった。従って、ガス壊疽発症例では全例壊死組織の外科的切除が施行されていた。

ガス壊疽抗毒素の使用目的としては、進行阻止が13例と過半数を占めており、他に手段が無かったからという理由を挙げたもの2例を含めると、消極的な目的でガス壊疽抗毒素を投与した症例が約3分の2であった。進行阻止を目的としてガス壊疽抗毒素を投与した群では4名が死亡しており、他に手段が無かったを目的とした2例では全例が死亡の経過をとっていた。予防という積極的な目的で投与した症例が5例あった。ガス壊疽手術治療中の事故2例を除いた3例についての細菌学的検査結果では、いずれの症例においても病巣からクロストリディウム属細菌は分離されていなかった。図5に見られるように、施行した外科的処置としてはデブリード

マンが11例と最も多く、患肢の切断を要した症例は6例であった。この結果は、本アンケート調査の対象となったガス壊疽では病巣の拡大範囲が比較的小さくかつ進行速度が比較的緩徐なものが多かったことを示している。

本アンケート調査の対象となった全23症例においてクロストリディウム属菌が分離されたとの回答があったものは、グラム陽性桿菌と回答した1例を含めても、6例にすぎなかった(図6)。アンケートの質問項目に、分離された菌がクロストリディウム属菌であったか、またクロストリディウム属のいかなる菌種であったかを推定することを目的に、かなり詳細な細菌学的検査項目に対する回答を求めるものを入れていた。しかし、これらの細菌学的検査項目に対して一部分でも回答しているものはなかった。これは本アンケートに対する回答者の大部分が直接の治療者である医師であり、検査部からの細菌検査報告をそのまま受け入れていたためと考えられる。従って、本アンケートによるレトロスペクティブな調査で、クロストリディウム性ガス壊疽と確信できるものは無かった。それに対して、約半数の11症例において、クロストリディウム属細菌以外の菌が分離同定されたとの回答があった。ガス壊疽病巣から分離された非クロストリディウム細菌を表4に列挙する。症例3の*Pseudomonas aeruginosa*を除いて、これら全ての細菌は通性あるいは偏

性嫌気性菌であり、醗酵能すなわちガス産生能を有している。従って、これらの細菌が各症例におけるガス壊疽の原因菌である可能性が高いと考えられる。病巣から細菌を分離同定することができなかった(不明)6症例の中にも、基礎疾患および経過からクロストリディウム感染症である可能性が極めて低いと判断されるものが3例ある。従って本アンケート調査の対象となった症例の少なくとも半数は非クロストリディウム性ガス壊疽と考えられた。

ガス壊疽抗毒素を実際に使用してみて、効果があったと判断するかとの問には、効果ありとする回答を寄せた機関が8、効果無しとする医療機関が2、不明とする機関が3、であった。また、回答を寄せた全医療機関から、「今後もガス壊疽患者に対して抗毒素を使用することを考える」、また「抗毒素の確保は必要である」との回答があった。

考察

ガス壊疽の治療においては、壊死病巣の適切な外科的切除が予後を決定的ことおよびその他の治療方法は補助療法の域を出ないことが、第一次世界大戦直後から第二次世界大戦後までの期間における種々の報告から明らかになっている。本アンケート調査の対象となった各症例においても全てのガス壊疽発症例において何らかの外科的処置が取られており、ガス壊疽抗毒素は補助療法として使用さ

れていた。これは、ガス壊疽に対する治療戦略についてはわが国の全ての医療機関に世界的基準が浸透していることを示している。

ガス壊疽抗毒素の予防的・治療的効果については、第二次世界大戦中に英国によって組織的検討がなされているが、現在もなお結論には到達していない。しかし、第二次世界大戦以降に多種多様な抗菌剤が開発されたことによって、ガス壊疽抗毒素の使用自体が著しく減少している。微生物学および感染症学において最も権威ある教科書の一つである、Topley & Wilson's *Microbiology and Microbial Infections* におけるガス壊疽抗毒素に関する記載は、次のようになっている。1975年刊行の第6版では、「... the death rates in established gas gangren were significantly lowered by large total doses of antitoxin (50,000 units or more). ... The antitoxin was effective only in patients receiving adequate surgical treatment. Neither antitoxin nor chemotherapy appear to have much effect on the case-fatality rates when excision of the affected part is imcomplete. Occasional striking success for antitoxin are reported.」となっていたが、1983～84年刊行の第7版では、「With the adoption of hyperbaric oxygen treatment, the use of gas gangrene antitoxin has become uncommon, owing to the

danger of anaphylaxis associated with its injection and to doubt about its value.」との一節が追加された。さらに1998年刊行の第9版では、先のガス壊疽抗毒素に関する全ての記載が削除されており、「Antitoxin is prophylactically and therapeutically ineffective and is no longer available.」とのみ記載されるに至っている。また、感染症学の教科書である Mandell, Douglas, & Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* における記載は以下のようになっている。1985年刊行の第2版では、「The use of gas gangrene antitoxin is still controversial. Many authorities are reluctant to use this preparation in treating gas gangrene, especially when optimal surgical management is available at an early stage. There is no established regimen. Doses of 25,000-100,00 units of penta-valent toxin are commonly used.」となっており、1990年刊行の第3版では、「The antitoxin was commercially developed as a therapeutic modality in the prepenicillin era as a method of neutralizing circulating toxins. ... the question of use is now moot since all available supplies are outdated and there appears to be virtually no interest in resuming production」とされている。さらに1995年刊行の第4版では、「Antitoxin for gas gangren was

introduced in 1918 and was later commercially developed and used widely in World War II. Later studies of this horse serum prepared against toxins of five clostridial species known to cause gas gangrene showed a lack of efficacy and high frequency of allergic reaction. Antitoxin is no longer available commercially.」と記載されている。いずれも、少なくとも英語圏ではガス壊疽抗毒素が自然消滅の形で利用されなくなったことを明言している。本アンケート調査は、ガス壊疽抗毒素を使用した症例のみを対象として行なったために、本アンケート結果からガス壊疽抗毒素の効果に対する評価を行うことはできない。本アンケート調査では多くの医療機関がガス壊疽抗毒素は有効であるとの回答を寄せていたが、ガス壊疽症例数が限られている上に個々のガス壊疽症例における病巣の部位・程度・基礎疾患・原因等がさまざまであることから、統計的に意味のあるガス壊疽抗毒素の評価を行なうための臨床調査はほとんど不可能であることが本アンケート調査からも推測された。

ガス壊疽抗毒素は *Cl. perfringens*, *Cl. septicum* および *Cl. novyi* の培養上清中に産生される毒素に対して作製されたウマ抗毒素抗体であり、原理的にはクロストリディウム属のこれら3種の細菌感染による毒素血症にのみ効果が期待できるものである。かつてのガス壊疽のほとんど全ては、こ

れらのクロストリディウム属菌によって惹き起されていた。従って、ガス壊疽＝クロストリディウム感染症という図式が成立し、ガス壊疽抗毒素すなわち抗クロストリディウム毒素で混乱することは無かったと思われる。しかし、近年わが国のガス壊疽が大きく変化している。糖尿病や慢性肝疾患また高齢化などによる易感染人口の増加によって、クロストリディウム属細菌以外の細菌感染によるガス壊疽が著しく増加してきている。近畿地区の3次救急施設で診療に従事している医師から「最近診られるガス壊疽の大部分が非クロストリディウム性である」との情報を得ている。正確な統計を早急に得る必要があるが、今日わが国で発生しているガス壊疽の半数以上が非クロストリディウム属細菌であると考えても過大評価ではないと考えられる。今回のアンケート調査においても、約半数の症例においてクロストリディウム属細菌以外の菌が原因と予想される結果を得た。しかもこれらの非クロストリディウム性ガス壊疽に対して、ガス壊疽抗毒素が使用されていたことが、本アンケート調査によって明らかになった。この結果は、現行のガス壊疽抗毒素が当初予想していた適用範囲と、わが国におけるガス壊疽原因菌の現状との間に大きな間隙が生じていることを示している。この間隙は早急に埋める必要があり、ガス壊疽抗毒素の使用マニュアル等について改善を加えなければならないことを示している。

提言

本アンケート調査の結果をふまえて、以下の提言を行なう。

1) ガス壊疽抗毒素については、その効果についての統計的に意義のある臨床評価を待たずに、自然消滅の方向に向うべきである。

2) 現行のガス壊疽抗毒素については、その名称をクロストリディウム性ガス壊疽抗毒素と変更するか、クロストリディウム性ガス壊疽についてのみその効果が期待できる旨を明記した使用マニュアルを添付すべきである。

治療薬の採用についてはその効果に対する客観的評価としての臨床治験およびその統計学的解析を必要とすることに異論は無い。しかし、第二次世界大戦中に行なわれた組織的評価においても結論が得られなかったことが示すように、ガス壊疽抗毒素の場合は、先に述べたようにガス壊疽の臨床症例が少ない上に各症例においてその病巣の部位や広がりや程度また基礎疾患などがさまざまであり、病状がそろった対象群の比較による統計的解析は困難である。従って、ガス壊疽抗毒素の治療的・予防的効果についての客観的評価を待って、治療薬としての再評価をすることはほとんど不可能と言える。むしろ欧米諸国と同

じように、生産に係る経費がかかりすぎることを理由に自然消滅の方向に向うのが現実的であると考えられる。ただ、今回のアンケート調査で明らかになったように、抗毒素を使用した医療現場では「効果あり」と判断しているところが多く、かつ今後もガス壊疽抗毒素を使用する可能性があり、抗毒素の備蓄は必要であるとの回答がアンケート対象になった全医療機関から寄せられていることも事実である。従って、ガス壊疽抗毒素の生産を直ちに中止することもできない。そこで、全廃までの移行的方策として、現行の「ガス壊疽抗毒素」という名称を「クロストリディウム性ガス壊疽抗毒素」と改称する、あるいは効果が期待できるものはクロストリディウム感染によるガス壊疽のみであることを明記した使用マニュアルを添付すること、が考えられる。これによって、少なくとも現行のガス壊疽抗毒素が当初想定していた原因菌とわが国におけるガス壊疽の現状との間に生じた間隙を埋めることができると考えられる。これらの方策を実行することによって、ガス壊疽抗毒素の需要をさらに減少せしめることが可能となり、自然消滅の方向に向かうことが期待される。

文献

- 1) Weinberg, M. and Séguin, P. (1918) La Gangrène Gazeuse. Paris.
- 2) Robertson, M. and Felix, A. (1930) Brit. J. exp. Path. 11, 14.
- 3) Henderson, D. W. (1932) Brit. J. exp. Path. 13, 421.

- 4) Henderson, D. W. (1934) *Ibid.* 15, 166.
- 5) Stewart, S. E. (1942) *War Med., Chicago* 2, 87.
- 6) Evans, D. G. (1943) *J. Path. Bact.* 55, 427.
- 7) Boyd, N. A., Thomson, R. O., and Waler, P. D. (1972) *J. med. Microbiol.* 5, 459.
- 8) Macfariane, M. G. (1943) *Brit. med. J.* ii, 636.
- 9) MacLennan, J. D. (1943) *Lancet* I, 582.
- 10) MacLennan, J. D. (1944) *Ibid.* I, 203.
- 11) Macfariane, R. G. and MacLennan, J. D. (1945) *Lancet* ii, 328.
- 12) Macfariane, R. G. (1945) *Ibid.* I, 803.
- 13) Roding, B., Groeneveld, P. H. A., and Boerema, I. (1972) *Surg. Gynec. Obstet.* 134, 579.
- 14) Weinstain, L. and Barza, M. A. (1973) *New Engl. J. Med.* 289, 1129.
- 15) Topley and Wilson's *Bacteriology, Virology, and Immunology*, 6th edition (1975).
- 16) Topley and Wilson's *Bacteriology, Virology, and Immunology*, 7th edition (1983-4). pp. 328
- 17) Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*, 9th edition (1998). pp. 669.
- 18) Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2nd edition (1985)
- 19) Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd edition (1990) pp. 1855.
- 20) Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2nd edition (1995) pp. 2182.

表1. ガス壊疽抗毒素供給先医療機関（平成12年4月4日～13年9月1日）

大学附属病院	8	機関
国公立病院	6	機関
準公立病院（公益法人等）	6	機関
その他（個人病院等）	5	機関
計	25	機関

表2. アンケート送付・回収機関

医療機関別	送付機関	回収機関
大学附属病院	5 機関	2 機関
国公立病院	5 機関	4 機関
準公立病院（公益法人等）	5 機関	4 機関
その他（個人病院等）	3 機関	3 機関
計	18 機関	13 機関

表 3. アンケート回答者職種

整形外科医	5
病院長	3
外科医	2
救急医	1
血液内科医	1
薬剤師	1
計	13

表 4. ガス壊疽患部から分離された非クロストリディウム属細菌

症例 1.	<i>Aeromonas hydrophila</i>
症例 2.	<i>Staphyrococcus aureus</i>
症例 3.	<i>Peudomonas aeruginosa</i>
症例 4.	<i>Streptococcus constellatus, Escherichia coli</i>
症例 5.	<i>Staphyrococcus aureus, Bacteroides</i>
症例 6.	<i>Enterobacter cloacae</i>
症例 7.	<i>Proteus vulgaris, ?</i>
症例 8.	<i>Staphyrococcus aureus (MRSA)</i>
症例 9.	<i>Streptococcus constellatus</i>
症例 10.	<i>Bacteroides, Escherichia coli</i>
症例 11.	<i>Streptococcus pyogenes</i>

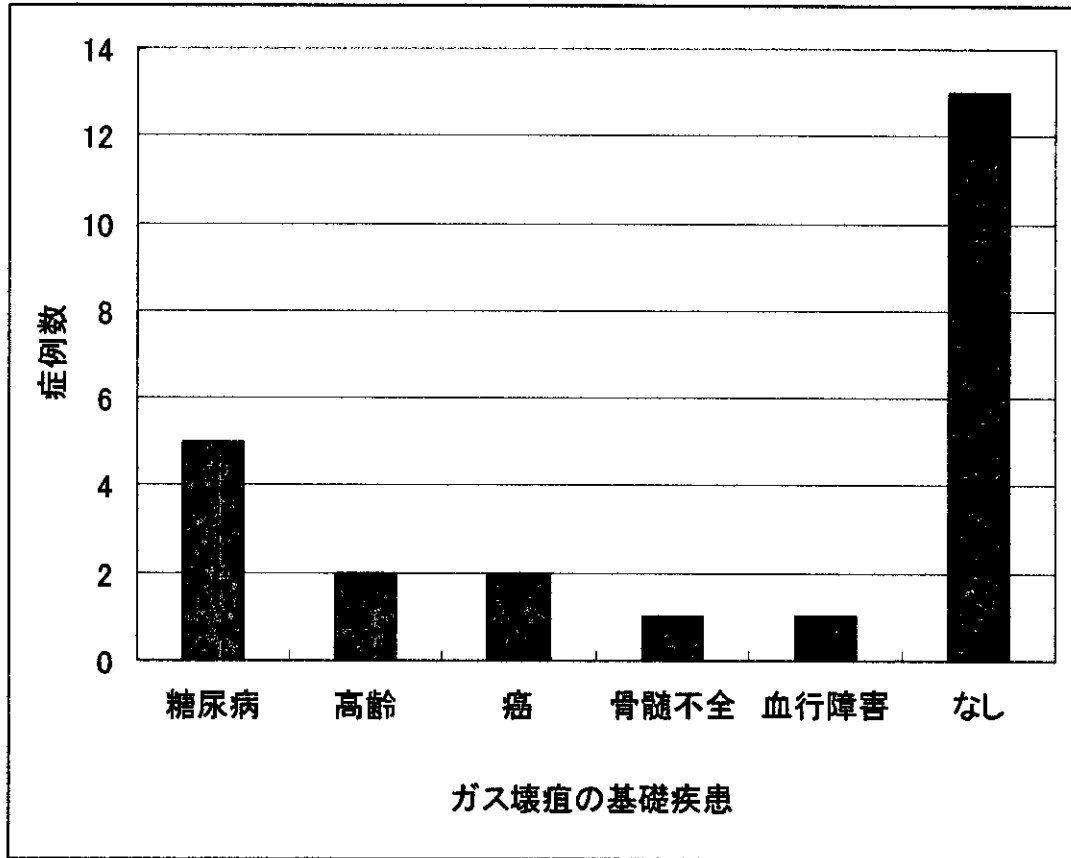


図1. ガス壊疽患者にみられた基礎疾患

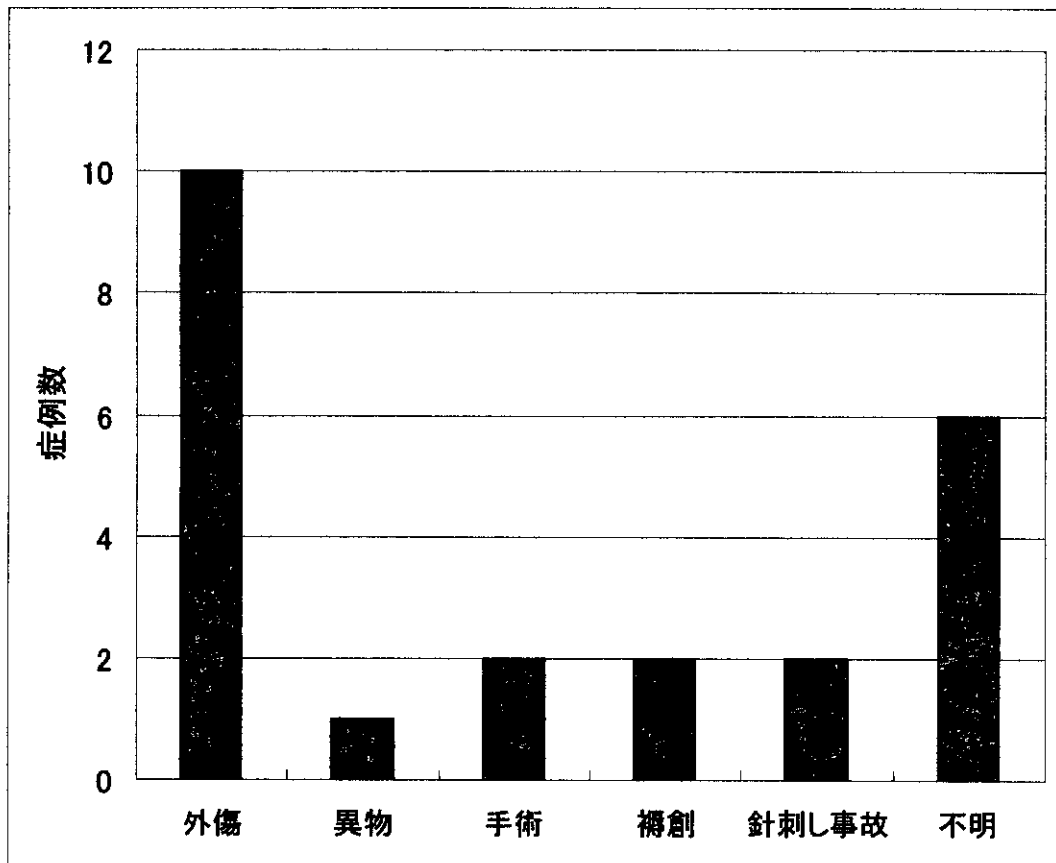


図2. ガス壊疽の推定原因

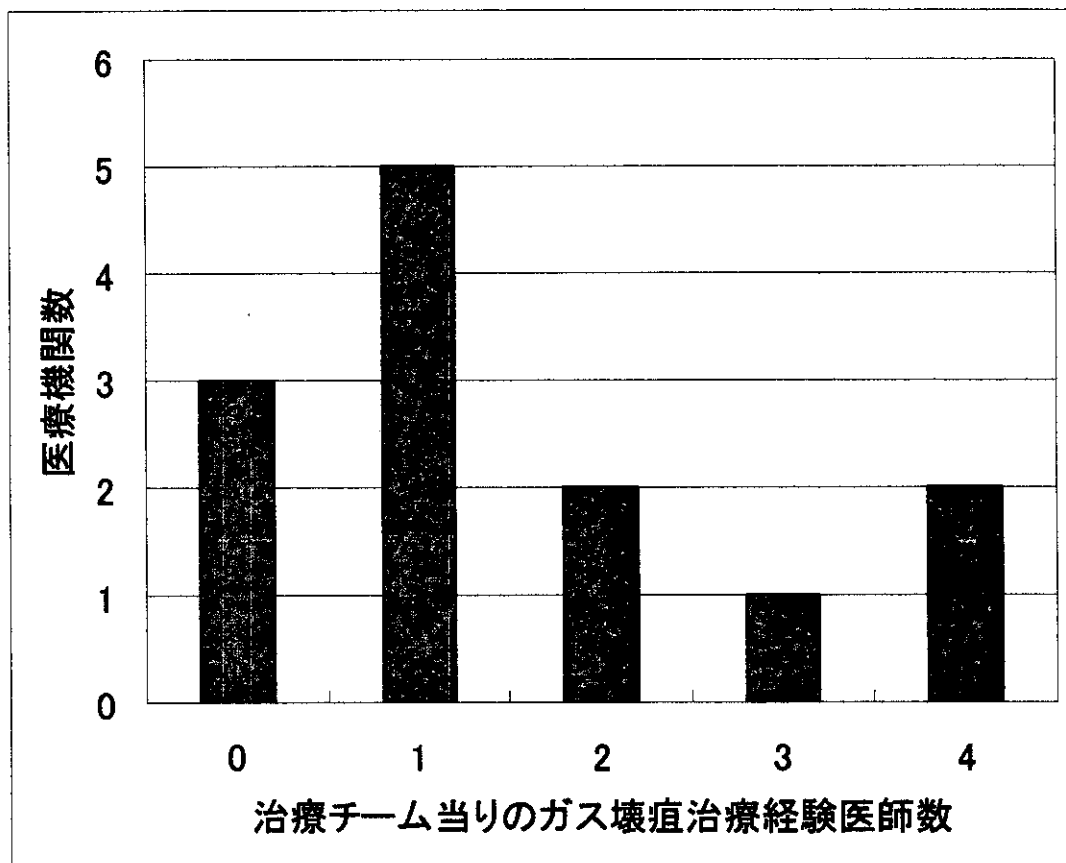


図3. ガス壊疽治療チームの構成