

重症熱傷患者における感染症と免疫能の検討

久留米大学救命救急センター

猪口 哲彰* 徳富 康男 篠崎 正博
 中村 照 加来 信雄 無敵 剛介
 同 第1内科*
 加 地 正 郎*

(昭和59年11月26日受付)

(昭和60年1月18日受理)

Key words : Severe burn, Burn wound sepsis, Immunity, Pseudomonas

要 旨

重症熱傷患者15例について感染症の推移と免疫能について検討した。

15例中11例が死亡し、うち7例が敗血症死であった。細菌は熱傷面で緑膿菌が早期より最も高頻度に認められ、血液、喀痰でも同様な結果が得られた。尿中には *serratia* の検出率が高く、その他いづれの部位でも *acinetobacter*, *enterobacter* が高頻度に検出された。これらの菌は早期より抗生剤に耐性を示し、そのうち緑膿菌は AMK, *acinetobacter* は MNC に最も長く感受性を有していた。

一連の免疫能はリンパ球数の低下、うち T 細胞の減少、subpopulation でも T4, 8, 11 すべて減少、B 細胞の相対的増加、Con A stimulation index の低下、補体系は C₃, CH50 の著減、C₄ の軽度低下、液性免疫では IgG, IgA の低下、IgM は不変であり、死亡例が生存例より、より以上に低下していた。

以上より免疫能の低下は易感染症を導き、早期より gram 陰性桿菌 (特に緑膿菌) 感染症を併発して、opportunistic infection を示唆していると思われた。

序 文

適切な輸液療法がおこなわれるようになり、熱傷 hypovolemic shock による早期死亡 (4 日以内) はかなり克服できるようになってきた今日、晩期死亡 (5 日以降) の最大の原因は感染症であり、熱傷治療において最も注意を要する合併症と考えられる。この熱傷感染は熱により損傷された皮膚が病原体の侵入路となるが、他にも呼吸器、尿器、血管内カテーテルなども感染源となる。また感染の発症と重症化には、熱傷による宿主の感染防御機構障害が存在している。

そこで今回、重症熱傷患者の感染症と免疫能について調査検討したので報告する。

対象および方法

対象は1982年～1984年の過去3年間当センターに搬入された熱傷患者33例中、熱傷面積が30%以上で深達度がII度以上の重症熱傷患者15例である。年齢は3歳～74歳、平均38歳で男性6例、女性9例、受傷面積30～100% (平均62%)、深達度II～III度であった。

細菌の分離は入院時より経時的に熱傷面、血液、喀痰、尿の培養を施行し、抗生剤に対する感受性試験と同時に、免疫能検査として体液性免疫のガンマグロブリン IgG, IgA, IgM, 細胞性免疫の T 細胞 (T4, T8, T11) B 細胞, Con A stimulation index, 補体系として C₃, C₄, CH50 を測定した。

成 績

検索した15例中11例が死亡し、うち7例が敗血症に起因するものであり、この敗血症死亡例では7

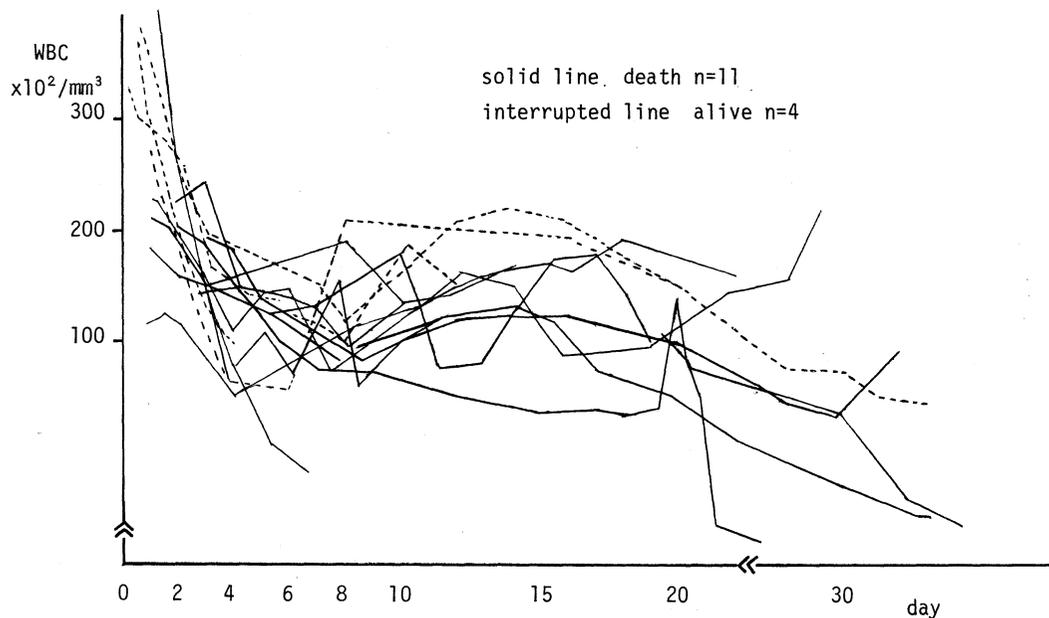
別刷請求先：(〒830) 久留米市旭町67
 久留米大学救命救急センター

猪口 哲彰

Table 2. Susceptibility to various antibiotics

Bacteria	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetbacter calcoacae</i>			<i>Enterobacter cloacae</i>			<i>Serratia marcescens</i>		
	4 ≥	4 <, 15 >	15 ≤	4 ≥	4 <, 15 >	15 ≤	4 ≥	4 <, 15 >	15 ≤	4 ≥	4 <, 15 >	15 ≤
ABPC	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	3.8%	0 %	0 %	0 %	0 %
PIPC	20.0	32.4	18.8	0	0	0	0	3.8	0	0	0	0
TIPC	40.0	16.2	9.4	20.0	22.2	0	0	0	0	0	0	0
CMX	20.0	21.6	9.4	0	0	0	0	23.1	0	0	0	0
CFS	20.0	24.3	15.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTM	0	0	0	0	0	0	0	3.8	0	0	0	0
CMZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LMOX	40.0	18.9	12.5	0	2.8	0	100	61.5	0	0	0	0
CTX	40.0	35.1	9.4	0	0	0	0	26.9	0	0	25.0	0
CPZ	40.0	37.8	9.4	0	0	0	0	3.8	0	0	0	0
CZX	20.0	10.8	3.1	0	0	0	0	23.1	0	0	12.5	100
GM	40.0	45.9	18.8	0	0	0	0	11.5	0	0	0	0
AMK	60.0	70.3	78.1	0	0	0	0	23.1	0	0	0	0
CP	0	0	3.1	0	0	0	0	3.8	0	0	12.5	0
MNC	20.0	18.9	43.8	100	97.2	100	100	61.5	40.0	0	12.5	0
ST	60.0	24.3	18.8	20.0	2.8	0	50.0	88.5	20.0	0	12.5	0
PPA	0	8.1	6.3	0	0	0	100	57.7	0	0	0	0
No. of speciemens	5	37	32	5	36	7	2	26	5	1	8	5

Fig. 1 Fluctuation of WBC in critical burn patients.



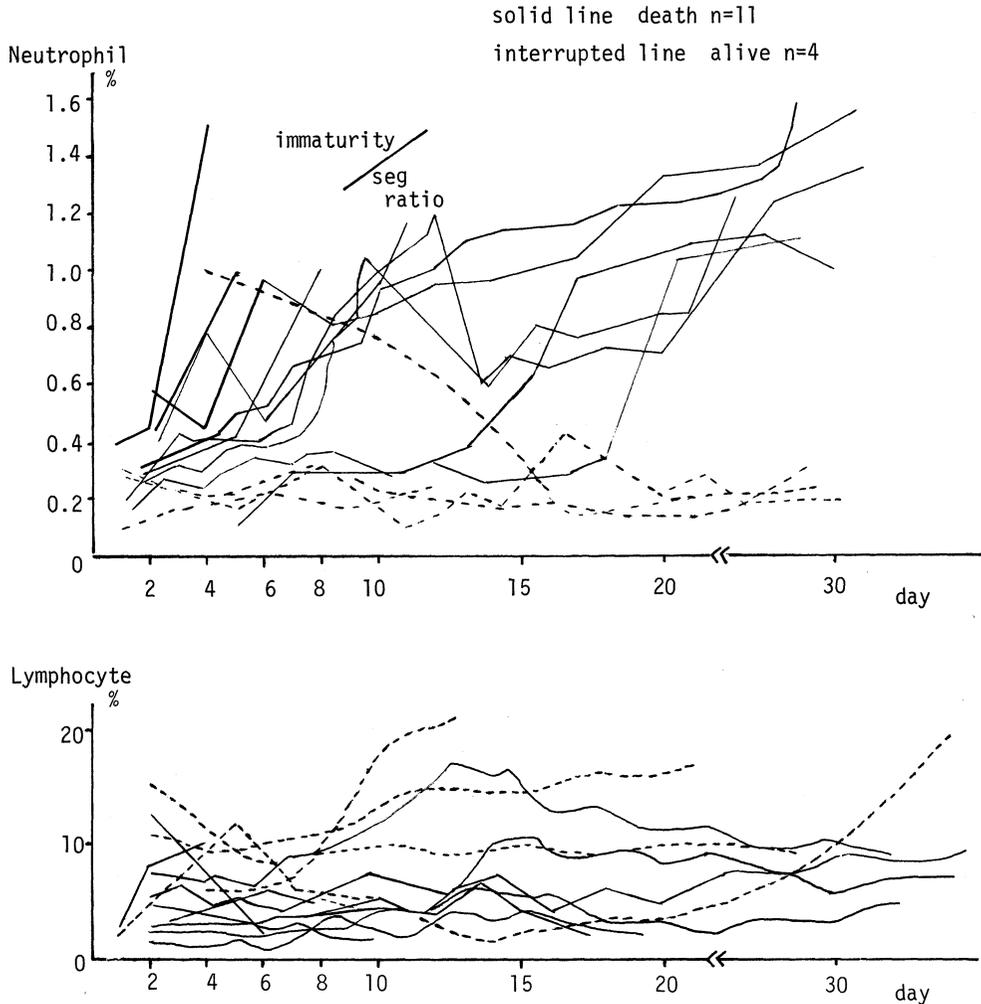
LMOX, MNC, ST, PPA が感受性があるが、後期になるとMNC, STにわずかに感受性があるのみであった。serratiaは受傷早期に検出された1例はすべて耐性であったがCZXが比較的感受

性を持っていた。

2) 免疫能

白血球数の推移をみると (Fig. 1), 受傷時20,000/mm³前後あった白血球数は4日目頃まで

Fig. 2 Comparison of neutrophil and lymphocyte.



漸次減少し、その後再上昇するという形式が認められた。これらのうち多核白血球の核の左方移動率では生存例、死亡例とも3日目まで正常であるが、4日目以降より死亡例では症状の悪化とともに急激にこの率は上昇し続ける傾向がみられた。リンパ球は受傷直後 $1,000/mm^3$ 以下の例が多いが、生存例では徐々に数は回復し、死亡例ではそのまま低下状態が続く症例がほとんどであった (Fig. 2)。

これらをT細胞、B細胞に分類すると (Fig. 3), T細胞は受傷直後より低下例が多く、症状の悪化で減少し、症状の改善で上昇する傾向が認められた。B細胞は受傷時より正常範囲内の例が多

く、全経過を通じて変動は認められなかった。

これらリンパ球の subpopulation をみると T4, 8, 11 ともすべて低下状態にあり、症状の改善とともに、すべて正常へ復した。

Con A stimulation index では、低下例が多いが高値例も認められ、死亡例は症状の悪化とともに著減していた。

補体系のうち、 C_3 は受傷直後より著明に低下を示し、症状改善とともに正常値へ復するが、死亡例では引き続き低下状態が認められた。 C_4 は受傷直後、生存例は正常で死亡例ではやや低下状態であった (Fig. 4)。

全補体価の指標としての CH50 では死亡例が

Fig. 3 Lymphocyte subpopulation of critical burn patients.

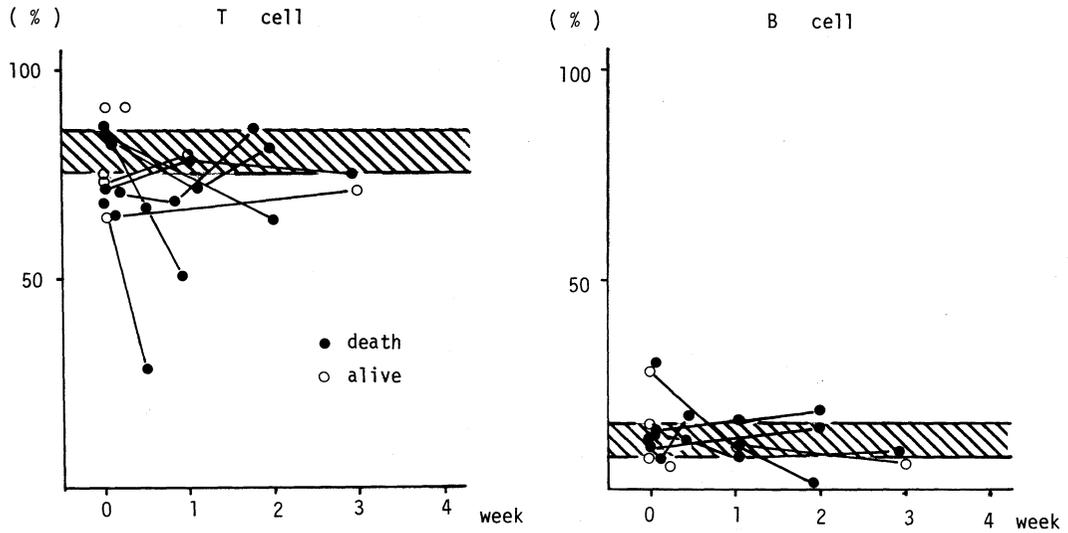


Fig. 4 Complement of critical burn patients.

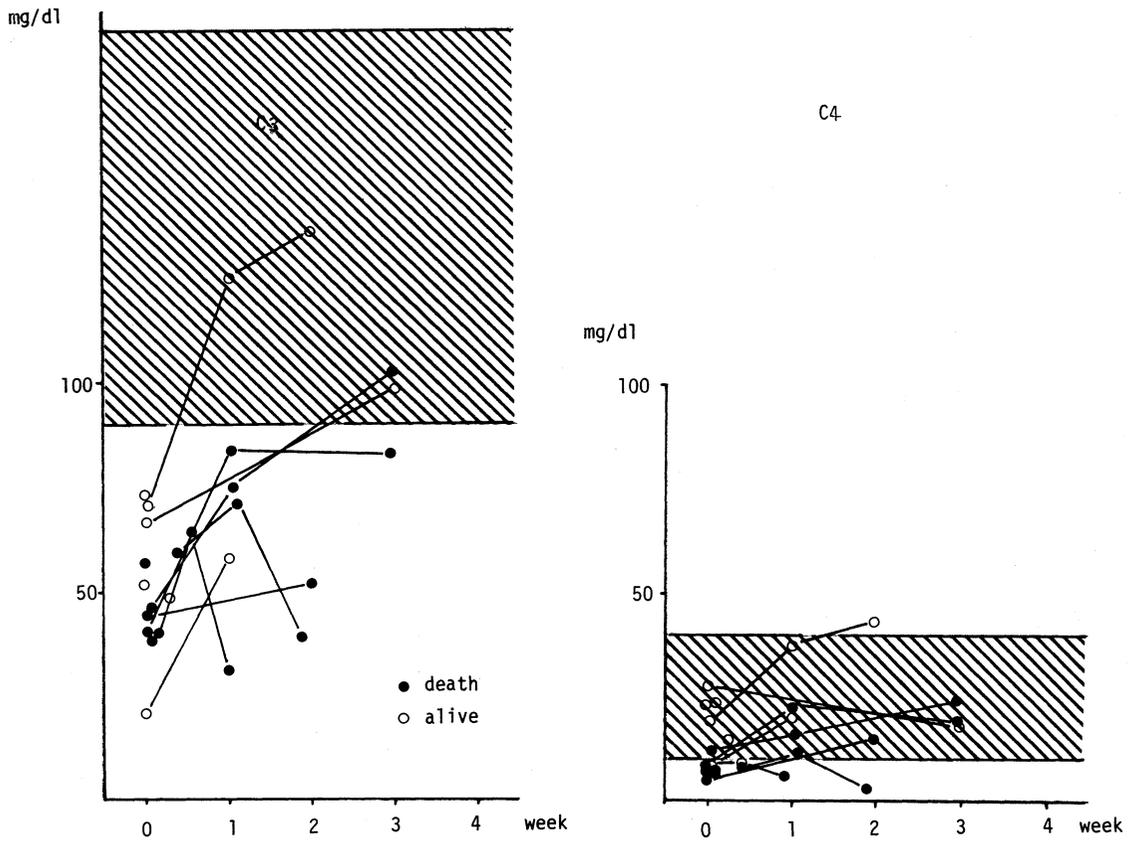
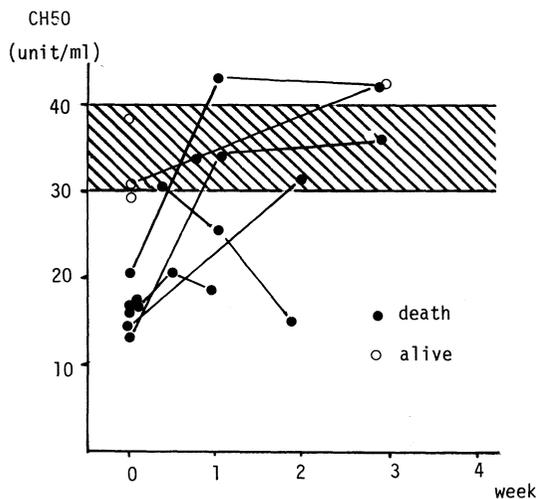


Fig. 5 50% hemolytic unit of complement of critical burn patients.



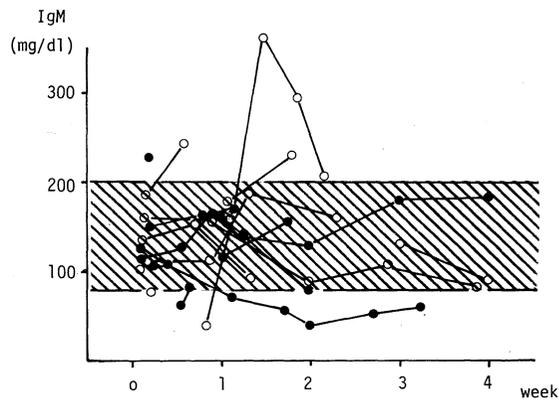
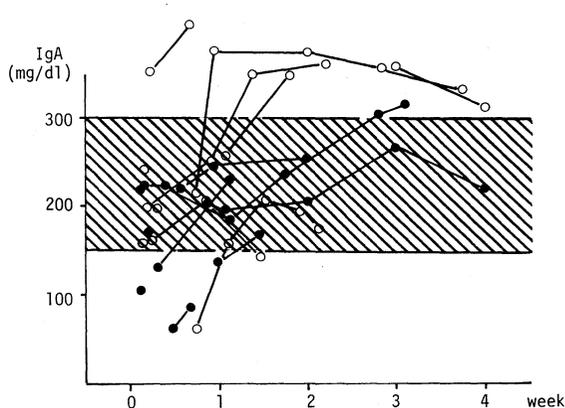
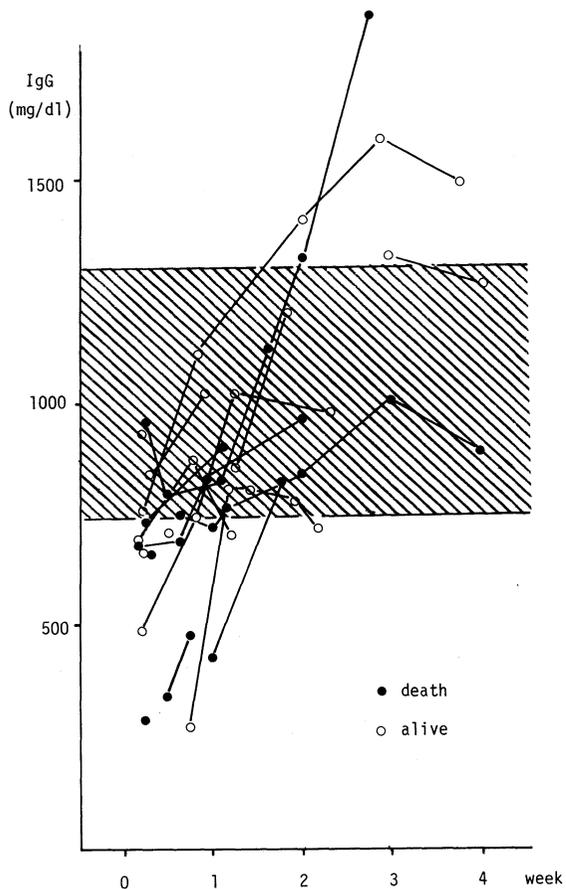
約10~20unit/ml と生存例に比べ低値を示し、生存例ではほぼ正常範囲にとどまった (Fig. 5).

免疫グロブリンのうちIgGは受傷直後より減少例が多く、回復とともに正常かもしくはそれ以上になるものも多く、IgAは生存例の方が死亡例より低下は軽度で、IgMは両者とも受傷直後より正常範囲にとどまり、以後変動は認められなかった (Fig. 6).

考 案

最近の熱傷治療の進歩は目覚ましく、呼吸管理、電解質輸液、蛋白補正、中心静脈栄養などの面で優れた成果を上げ、重傷熱傷患者でも受傷早期におけるショック死は回避できるようになってきた。しかし5日目以降の死亡原因は抗生物質の目覚ましい発展にかかわらず、約70%までが敗血症

Fig. 6 Immunoglobulin of critical burn patients.



によるものである¹²⁾。むしろ、その発展が故に、これら抗生剤投与が拡大され、敗血症症例が増加している感じすら抱かせる。

熱傷治療中に合併する感染源は全身各所でみられ、熱傷面の他、呼吸器系、血管内カテーテル、導尿用留置カテーテルなどすべてがなり得る。今回、感染症の起炎菌はグラム陽性菌は少なく、ほとんどがグラム陰性桿菌であり、時に真菌が検出され、これは熱傷面、血液、尿、喀痰すべて同様な結果であった。

一般に熱傷面は受傷直後はその熱作用により常在細菌は殺菌され、無菌状態となると推定されるが、その後、日を迫うに従って初期にはブドウ球菌、連鎖球菌などのグラム陽性菌が主体となり、後グラム陰性桿菌に置き替わっていき³⁾、熱傷面が60%以上で、且つ深達度がⅢ度ともなると敗血症を引き起こしやすいらしい⁴⁾。しかし、当施設では受傷早期よりグラム陰性桿菌の出現が多く、特に緑膿菌は熱傷面で32%、血液で19%、尿で12%、喀痰で31%と高頻度に検出され、受傷早期からグラム陰性桿菌感染症が疑われ、蛋白や栄養の補給にもかかわらず徐々に増悪していく傾向があり、末期には多種菌による混合感染を合併してることが多く認められた。これは受傷早期から抗生剤投与や免疫能の低下が起因していると考えられるし、抗生剤の進歩によりグラム陽性菌が減少して、それに変わる弱毒菌である緑膿菌などが増殖する菌交代現象があげられる。また中期になると熱傷部の壊死融解が進みこれらの菌増殖にもっとも適した条件となることが示唆される。

これら感染の発症様式として、緑膿菌に代表される endogenous infection と当センター内の落下細菌として認められる acinetobacter などの exogenous infection、いわゆる院内感染の両者とも感染時には十分に考慮に入れておかねばならない。

起炎菌としての主体をなす緑膿菌の血中検出率は他部位の検出率よりかなり低いが、これは菌産生毒素が血中に入り、これが死亡の原因となっていれば¹⁾、この exotoxin を起こす局所の感染状態は burn wound sepsis と考えられる⁵⁾。このように

緑膿菌のような血中に証明しにくい菌の場合は体温の上昇、血圧の低下、意識障害、白血球増多などで診断しなければならない⁶⁾⁷⁾。

現在ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が問題となっているが、我々の成績でも同様の結果が得られている。またウイルスの検索は施行しなかったが、herpes, varicella, cytomegalo などが多くみられるらしい。

白血球数は4日目頃に一度低下し、また再上昇する形式をとるが、4日目頃の低下は補液による稀釈が最も考えられ、その後悪化例では感染の増強とともに白血球数も上昇し、核の左方移動は著明となって重症感染症を疑わしめる結果が得られた。

リンパ球は受傷直後より低下例が多く、死亡例では回復がみられず免疫能は初期より低下していると考えられる。一連の免疫能をみてみると熱傷受傷後よりT細胞の減少、B細胞の相対的な増加、subpopulationでもT4, T8, T11すべて減少、Con A stimulation indexの低下、C₃, CH50の著減、C₄の軽度低下、IgG, IgAの低下、IgMは不変というものであった。

Munster⁸⁾らはリンパ球の減少、T細胞subpopulationの低下、B細胞subpopulationの上昇、PHAの低下などを細胞性免疫能の異常としてとらえていて、我々の結果もこれを追認するものであった。

液性免疫能ではDanielらが言うIgMの明らかな上昇⁹⁾¹⁰⁾は認められていないが、これはIgMの分子量が90万と大きく、抗体産生刺激によるものであることが示唆される。また他のIgG, IgAの低下は熱傷部位への血中からの漏出、catabolismの上昇、合成能の低下も考えられる。

補体系ではC₃, CH50の低下原因は稀釈か消費か産生能力の低下かは不明であったが、感染期にはC₄との差は増大し、いわゆるalternative pathyの活性が著明で細菌感染症に関与していることが示唆された。

しかしこれら一連の免疫能の低下は生存例では2~3週目頃には回復してくるが、そのまま低下が続けば重篤化し死亡してしまう。すなわちこれ

らの機能低下はとりもなおさず感染防御能の低下を導き出していることが示唆される¹¹⁾。

このように熱傷受傷時には免疫能が低下し全身栄養不良となると、さらにその状態を助長し易感染性が出現する。これらを予防阻止するには熱傷面の早期の necrotic tissue の debridment, 同種植皮術, 栄養として十分なカロリーとタンパク補給, 緑膿菌ワクチンなどの投与, カテーテルの交換, 気管内挿管の気管切開への変更などを施行し, 感染時には適切な抗生剤の投与を行い, 生体の宿主防御力機構をよく深く探求することが必要であり, immuno resistance host defence を高めるような対策や治療の発展が期待される。

文 献

- 1) Stone, H.H.: Review of pseudomonas sepsis in thermal burns: Verdoglobulin determination and gentamicin therapy. *Ann. Surg.*, 163: 297-305, 1966.
- 2) Artz, C.P., Moncrief, J.A. & Pruitt, B.A.: *Burns*, Saunders, Philadelphia, 1979, p. 107-119.
- 3) Moncrief, J.A.: Topical antibacterial treatment of the burn wound. In *Burns*, Artz, C.P., Moncrief, J.A., Pruitt, B.A.: Saunders, Philadelphia, 1979, p. 250-269.
- 4) Yurt, R.W., McManus, A.T., Mason, A.D. & Pruitt, C.A.: Increased susceptibility to infection related to extent of burn injury. *Arch. Surg.*, 119: 183-188, 1984.
- 5) Teplitz, C., Davis, D., Mason, A.D. & Moncrief, J.A.: Pseudomonas burn wound sepsis. 1. pathogenesis of experimental Pseudomonas burn wound sepsis. *J. Surg. Res.*, 4: 200-216, 1964.
- 6) Stone, H.H.: Control of infection in major burns: With special emphasis on pseudomonas infection. *J. Pediatr. Surg.*, 3: 3-11, 1968.
- 7) Carvajal, H.F., Feinstein, R., Traber, D.L., Parks, D.H., Kiker, R., Larson, D.L. & Whorton, E.B.: An objective method for early diagnosis of gram-negative septicemia in burn children. *J. Trauma*, 21: 221-227, 1981.
- 8) Munster, A.M., Eurenus, K., Katz, R.M., Canales, L., Foley, F.D. & Mortensen, R.F.: Cell mediated immunity after thermal injury. *Ann. Surg.*, 177: 139-143, 1973.
- 9) Daniel, J.C., Larson, D.L. & Abston, S.: Serum protein profiles in thermal burns. *J. Trauma*, 14(2): 137-152, 1974.
- 10) 石引久弥, 相川直樹: 熱傷患者の免疫不全熱傷, 2: 244-251, 1977.
- 11) Heideman, M.: The effect of thermal injury on hemodynamic, respiratory, and hemologic variables in relation to complement activation. *J. Trauma*, 19: 239-243, 1979.
- 12) Moncrief, J.A. & Teplitz, C.: Changing concepts in burn sepsis. *J. Trauma*, 4: 233-245, 1964.
- 13) 今井孝祐: 補体入門. 臨床麻酔, 6: 1623-1628, 1982.
- 14) 杉本 侃, 大浦武彦: 熱傷. 南江堂, 東京, 1982, p. 359-394.
- 15) 芦川和高: 熱傷後感染. *Exp theria*, 5588: 78-81, 1983.
- 16) 木所昭夫, 八木義弘, 杉浦光雄: 熱傷と感染. 外科, 44: 1333-1339, 1982.

Alterations of Infection and Immunity Following Severe Burns

Tetsuaki INOKUCHI, Yasuo TOKUTOMI, Masahiro SHINOZAKI, Teru NAKAMURA
Nobuo KAKU & Takesuke MUTEKI

Critical Care Center of Kurume University School of Medicine

Masaro KAJI

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Infection and immunity in 15 patients with severe burns were studied.

The mortality rate from sepsis was approximately 63%. The predominant infection was due to gram-negative organisms such as *pseudomonas*, *acinetobacter* and *enterobacter*. *Pseudomonas* was most detected in burn eschar, blood and sputum. In contrast, *serratia* led to urinary tract infection. Although most aerobic organisms showed increasing resistance to antibiotics at the beginning of the early burn state, *pseudomonas* was susceptible to AMK continuously and *acinetobacter* to MNC.

Regarding cellular immunity, the total population of T cells including T4, T8 and T11 cells decreased. B cells increased compared to T cells. Con A stimulation index also decreased. Regarding humoral immunity, a marked decline of IgG and IgA occurred but IgM remained in normal range. Both cellular and humoral immunity were depressed more strongly in the died patients than in the survivals. In complements, there were remarkable decreases of C3 and CH50 and a slight decrease of C4.

Thus, an evidence is mounting for the occurrence of remarkable interference with host defence mechanism in burn patients, and it is suggested that opportunistic infection may affect the development and outcome of gram-negative infection.
