

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09435

研究課題名(和文) マムシ咬傷治療法確立のための多施設前向き観察研究

研究課題名(英文) Multicenter prospective observational study to establish a treatment for mamushi bites

研究代表者

金田 浩太郎 (Kaneda, Kotaro)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70379999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：マムシ咬傷治療にはマムシ抗毒素血清やセファランチンが用いられるが、マムシ咬傷に対する治療法は確立されていない。マムシ咬傷に対するアンケート調査及び多施設前向き観察研究を行なった。アンケート調査ではマムシ抗毒素血清は32/50の病院で、セファランチンは28/50の病院で使用可能であった。マムシ咬傷治療プロトコルを定めているのは14/49の病院であった。多施設前向き観察研究には2021年10月31日までに54例の症例登録があった。マムシ抗毒素血清投与が33名(61%)、セファランチン投与が38名(70%)で行なわれており、入院日数の中央値は4(四分範囲3-8)日で、死亡例は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アンケート調査では約4割の病院でマムシ抗毒素血清やセファランチンが使用できず、また7割の病院でマムシ咬傷治療プロトコルは定められておらず、マムシ咬傷に対する治療体制が整っていないことが判明した。多施設前向き観察研究は現在症例登録中であるが、マムシ咬傷で入院となった患者に対してマムシ抗毒素血清が使用されているのは約6割、セファランチンが使用されているのは約7割であり、マムシ咬傷治療が医師により様々であることが示唆された。症例登録が終了した後に転帰と治療との関係を明らかにすることで、今後のマムシ咬傷治療に資する情報を得ることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：There is no established treatment for mamushi bites. We conducted a questionnaire survey and a multicenter prospective observational study on mamushi bites. In the questionnaire survey, mamushi antitoxin serum was available in 32/50 hospitals and cephalant in 28/50 hospitals. Fourteen/49 hospitals had a protocol for treating mamushi bites. Fifty-four cases were enrolled in the multicenter prospective observational study through October 31, 2021. Thirty-three patients (61%) were treated with mamushi antitoxin serum and 38 (70%) with cephalant in, with a median hospital stay of 4 (interquartile range 3-8) days and no deaths.

研究分野：救急医学

キーワード：マムシ咬傷 マムシ抗毒素血清

1. 研究開始当初の背景

マムシは日本固有の毒蛇であり、マムシ咬傷は本邦における代表的な毒蛇咬傷である。その発件数は年間 3000 件ともいわれ、年間に 1000 人近くが入院治療を必要としている 1)。従来その治療にはマムシ抗毒素血清やセファランチンが用いられてきたが、それらの人における効果は証明されておらず、マムシ咬傷に対する治療法は確立されていない 2)。また、マムシ咬傷は比較的死亡率が低く、マムシ抗毒素血清の投与は高率に重篤な副作用を生じるため、マムシ抗毒素血清を使用しないという医療機関も存在する 2)3)4)。このような現状にもかかわらず、マムシ咬傷による死亡に対し、マムシ抗毒素血清の使用が遅れたとして医師の過失が問われ、損害賠償を命じられた判決もあり、医療の現場に混乱をもたらしている。また、不要な治療により、かえって患者に危険を及ぼしている可能性もある。

2. 研究の目的

これまでにマムシ咬傷治療については単施設からの小規模症例集積報告 2)3)や全国の主な施設に対するアンケート調査報告 4)が行なわれているが、前者は対象患者が少なく検出力が足りない、単施設のため施設の偏りの影響を受けるなどの問題がある。後者には後ろ向きのため必要なデータが揃わない、回答数が少なく検出力が足りないなどの問題がある。結論を導くためには、十分な検出力を備えた多施設ランダム化比較試験が最適であるが、そのためには介入試験を行なうことが適切と考えられるだけの根拠が必要である。本研究は介入試験を行なうに足る根拠を得ることを目的に多施設前向き観察研究を行なう。

3. 研究の方法

研究デザインは多施設前向き観察研究とし、対象は参加施設に入院となったマムシ咬傷全例とする。マムシ咬傷による死亡率は 1%以下のため、死亡率で効果を評価することは困難なため、入院日数を主評価項目とし、副次評価項目はコンパートメント症候群、播種性血管内凝固 (DIC)、急性腎障害 (AKI) などの重篤な合併症、マムシ抗毒素血清によるショック、血清病などの副作用とする。過去のデータを参考 4)にマムシ抗毒素血清により入院日数を 7±5 日から 5±5 日に改善できると仮定し、投与群と非投与群が 1 対 1、検出率を 0.8、有意水準を 0.05 とした場合の必要症例数はそれぞれ 78 例のため、総計で 200 例を目標に症例登録を行なう。当院におけるマムシ咬傷患者の入院人数は年間 5 例程度のため、参加施設は 20 施設を目標とする。データの収集は大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMIN) のインターネット医学研究データセンター (INDICE) のシステムを用いて行なう。データ収集システムの構築、参加施設の募集、各参加施設における研究倫理審査委員会の承認取得などを行ない、準備が整った施設から、症例の登録を開始する。症例登録期間は 3 年間とする。登録完了後は主評価項目、および副次評価項目に対する統計学的検討を行ない、結果を関連学会で報告するとともに学術誌に投稿する。また、治療効果のある患者層の解析、至適投与とタイミングの解析、セファランチンの効果の解析などのサブ解析も行なう。

4. 研究成果

多施設共同研究への参加施設の募集及び予備調査のため、マムシ咬傷に対する診療環境、診療状況についてのアンケート調査を山口県内の救急標榜病院に対して行なった。64 施設中 50 施設から回答が得られ、2020 年 8 月 26～28 日に行なわれた第 23 回日本臨床救急医学会総会・学術集会以予備調査の結果を報告した (新型コロナウイルスの影響のため紙上開催)。

マムシ抗毒素血清は 32/50 の病院で使用可能、セファランチンは 28/50 の病院で使用可能、腎代替療法は 14/49 の病院で施行可能、マムシ抗毒素血清を使用できる病院のない保健医療圏は認められなかったこと、マムシ咬傷治療プロトコルを定めているのは 14/49 の病院であった。2018 年に回答施設で診療を行なったマムシ咬傷患者は受診者 59 名、入院 48 名、2017 年が受診者 61 名、入院 56 名、2016 年が受診者 70 名、入院 70 名であった。

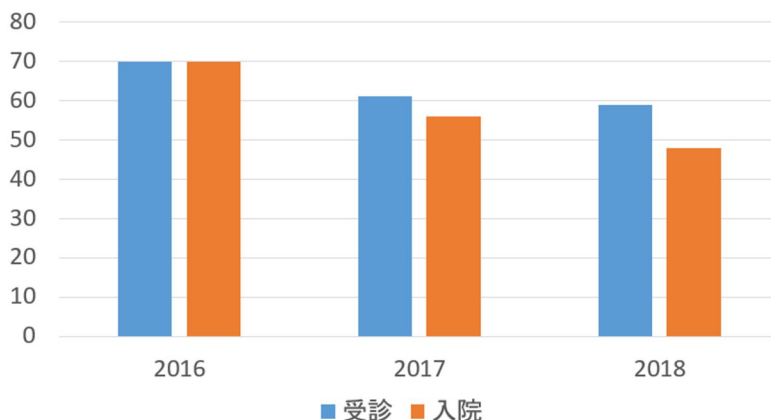


図 山口県内50救急病院のマムシ咬傷患者数

UMIN の INDICE cloud 上で患者情報登録フォームを作成したが、作成の経過で調査項目修正の必要性が生じた。研究計画書を修正し、2020 年 4 月 22 日に当院の IRB からの承認が得られたため、同日より症例登録を開始した。

2021 年 10 月 31 日までに登録のあった 54 例の症例を解析し、2021 年 11 月 23 日、第 49 回日本救急医学会総会で報告した。症例は 2020 年、2021 年とも 5 月より増加し、7・8 月をピークに 11 月まで認められた。

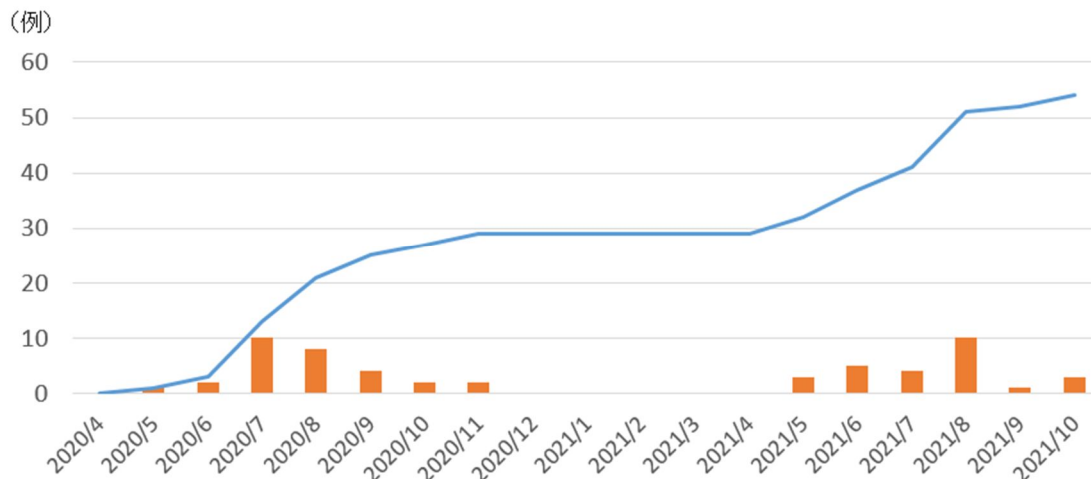


図 月ごとの症例数 (棒グラフ) と累計症例数 (折れ線グラフ)

年齢の中央値は 74 (四分範囲: 62-81) 歳、男性 26 名、女性 28 名で、来院方法は独力 26 名、救急車 15 名、紹介 11 名、その他 3 名であった。受傷部位は手 39 名、足 9 名、下腿 3 名、前腕 1 名で、複数箇所受傷した症例が 2 名認められた。来院時の重症度は Grade (咬まれた局所の腫脹) が 14 名、Grade (手関節、足関節までの腫脹) が 25 名、Grade (肘・膝関節までの腫脹) が 6 名、Grade (1 肢全体に及ぶ腫脹) が 6 名、Grade (体幹に及ぶ腫脹・全身症状を伴うもの) が 3 名であった。行なわれた治療内容は咬傷部位切開が 8 名 (15%)、マムシ抗毒素血清投与が 33 名 (61%)、抗菌薬投与が 37 名 (69%)、セファランチン投与が 38 名 (70%)、ステロイド投与が 25 名 (46%)、腎代替療法が 1 名 (2%) で行なわれており、減張切開を行なわれた症例は認められなかった。転帰は生存退院が 50 名、改善による転院が 2 名で死亡例は認められなかった。入院日数の中央値は 4 (四分範囲 3-8) 日で、極期の重症度は Grade (咬まれた局所の腫脹) が 9 名、Grade (手関節、足関節までの腫脹) が 3 名、Grade (肘・膝関節までの腫脹) が 18 名、Grade (1 肢全体に及ぶ腫脹) が 16 名、Grade (体幹に及ぶ腫脹・全身症状を伴うもの) が 8 名であった。

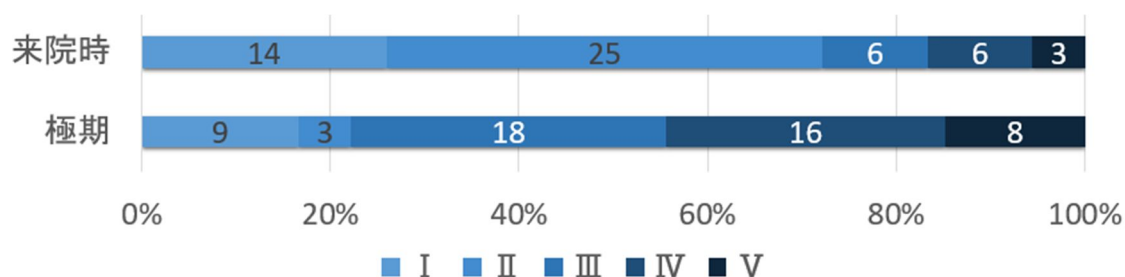


図 来院時と極期の重症度 (Grade)

本研究の症例登録期間は 2022 年 10 月 30 日としている。症例登録期間終了後に主評価項目、および副次評価項目に対する統計学的検討を行ない、結果を関連学会で報告するとともに学術誌に投稿する予定である。また、治療効果のある患者層の解析、至適投与タイミングの解析、セファランチンの効果の解析などのサブ解析も行なう予定としている。

引用文献

- 1) Hideo Yasunaga, Hiromasa Horiguchi, Kazuaki Kuwabara, Hideki Hashimoto, and Shinya Matsuda, Short Report: Venomous Snake Bites in Japan. Am. J. Trop. Med. Hyg., 84(1), 2011, pp. 135-136
- 2) 内藤 裕史、マムシ咬傷に抗毒素は必要か、日本医事新報、2000; 3986:24-27

- 3) 辻本 登志英、千代 孝夫、小谷 祐樹、亀井 純、山田 裕樹、抗毒素血清投与を行わなかったマムシ咬傷 38 症例の検討、日本救急医学会雑誌、2017; 28:48-54
- 4) 瀧 健治、有吉 孝一、境 淳、石川 浩史、中嶋 一寿、遠藤 容子、全国調査によるマムシ咬傷の検討、日本臨床救急医学会雑誌、2014; 17:753-760

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金田浩太郎、福田信也、藤田基、鶴田良介
2. 発表標題 山口県におけるマムシ咬傷発生状況と診療体制の調査
3. 学会等名 第23回日本臨床救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------