

血清療法

一二三 亨*1,2

要約：血清療法とは、人工的に作られたポリクローナル抗体(ヒト、他の動物)を含む血清(抗毒素・抗血清とも呼ばれる)を投与して治療することと定義されている。その歴史は、1890年に北里柴三郎とエミール・ベーリングが、ジフテリアと破傷風の血清療法の発見を発表したことにより始まる。現在、本邦には国有品として、ガス壊疽抗毒素、ジフテリア抗毒素、ボツリヌス抗毒素があり、保険承認薬で通常医療機関ですぐに使用できるものとしてマムシ抗毒素、ハブ抗毒素、破傷風ヒト免疫グロブリンなどがある。さらに未承認薬で臨床研究として使用可能なものにヤマカガシ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素がある。本邦の代表的な救急・集中治療領域でのテキストで血清療法としてまとめて掲載しているものは存在しない。本稿では、実際の血清療法を患者に行うにあたって、どのようにすればよいのか？ 注意は何か？ について集中治療医にわかりやすい内容を提供する。

Key words: ①serum therapy, ②antitoxin, ③antiserum

I. はじめに

2017年はヤマカガシ咬傷、ハブ咬傷などにおいて血清療法の話が各方面から報道されたが、その発生頻度の少なさから、実際自分自身には直接関係がないと思われる集中治療医の先生方が多いかもしれない。

しかし、World Health Organization (WHO) はすでに気候温暖化とヒト・物資の多様な往来によって“neglected tropical disease”の1つとして蛇咬傷を位置づけ、今後多くの傷病者と死者が予想されるとして注意喚起を行っている¹⁾。

我々は血清療法に関するさまざまな研究成果を発表し^{2)~15)}、本邦から国際的に情報発信を行ってきた。しかし、それらのほとんどが英文雑誌への掲載であり、日本語での血清療法に関するわかりやすい説明がなされていないため、集中治療医への啓発が十分であるとは言いがたい。

また、本邦の代表的な救急・集中治療領域のテキストで血清療法をまとめて掲載しているものは存在しな

い。血液製剤や抗菌薬と違って、血清療法はまったく商業ベースにはならないため、製薬メーカー主催の講演会などが開催されることもない。そこで本稿では、実際の血清療法を患者に行うにあたって何をどのようにすればよいのか？ 何に注意しないといけないのか？ について日本語で集中治療医にわかりやすい、血清療法のマニュアルとなるべく総説を執筆することとした。

II. 血清療法とは？

血清療法とは、人工的に作られたポリクローナル抗体(ヒト、他の動物)を含む血清(抗毒素・抗血清とも呼ばれる)を投与して治療することと定義されている¹⁶⁾。その歴史は、1890年に北里柴三郎とエミール・ベーリングが連名で執筆した論文「動物におけるジフテリアと破傷風の血清療法について」において、血清療法の発見を発表したことにより始まる¹⁷⁾。その功績によって1901年に第1回ノーベル医学・生理学賞をベーリングのみが単独で受賞したが、北里も血清療法の礎を築いたことは言うまでもない。

*1 香川大学医学部附属病院救命救急センター (〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1)

*2 聖路加国際病院救急部 (〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

受付日 2017年12月11日

採択日 2017年12月19日

Table 1 抗毒素・抗血清の基本情報¹⁵⁾

抗毒素/抗血清	国有品ワクチン	承認薬	性状	血清	単位
ガス壊疽抗毒素	+	+	凍結乾燥	ウマ	5,000 U
ジフテリア抗毒素	+	+	凍結乾燥	ウマ	5,000 U
ボツリヌス抗毒素 (A, B, E, F)	+	+	凍結乾燥	ウマ	A,B,E: 10,000 U F: 4,000 U
破傷風	-	+	凍結乾燥	ヒト	250 U
マムシ	-	+	凍結乾燥	ウマ	6,000 U
ハブ	-	+	凍結乾燥	ウマ	6,000 U
ヤマカガシ	-	-	凍結乾燥	ウマ	
セアカゴケグモ	-	-	液状	ウマ	500 U

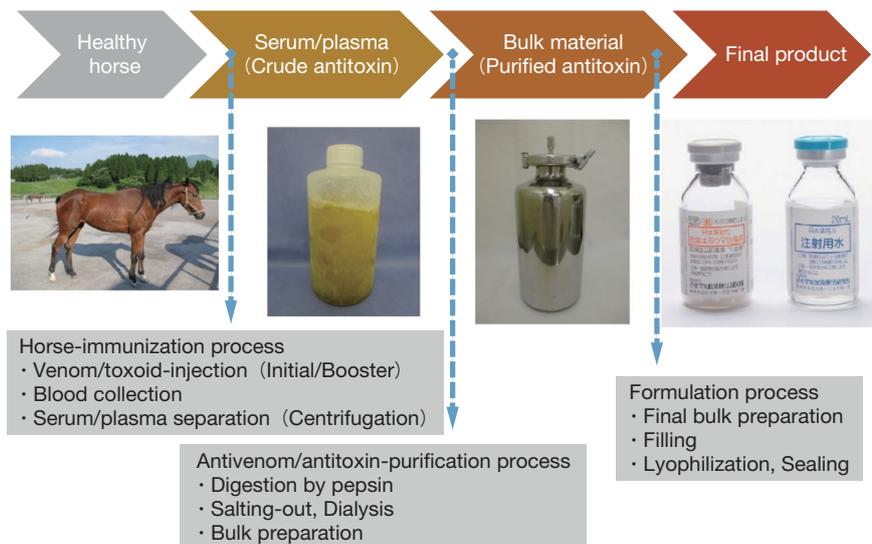


Fig. 1 Manufacturing process of freeze-dried antivenom/antitoxin, equine

現在、本邦には国有品として、ガス壊疽抗毒素、ジフテリア抗毒素、ボツリヌス抗毒素がある。また、保険承認薬で通常医療機関ですぐに使用できるものとしてマムシ抗毒素、ハブ抗毒素、破傷風ヒト免疫グロブリンがあげられる。さらに、臨床研究として使用可能なものとしてヤマカガシ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素があげられる¹⁵⁾(Table 1)。

Ⅲ. 血清(抗毒素・抗血清)はどのようにしてできるのか？

現在、本邦で抗毒素・抗血清が製造可能な施設は一般財団法人化学及血清療法研究所(化血研:熊本)のみである¹⁸⁾。ウマ血清の場合には、端的にはウマに免疫を行い、血液を採取して、得られた血清または血漿よりウマ免疫グロブリンを精製した後、バイアルに充填し製剤化する(Fig. 1)。

Ⅳ. 入手先

1) 国有品ワクチン・抗毒素

本邦での国有品ワクチン・抗毒素の保管連絡先を示す(Table 2)。医師は、国有品ワクチン・抗毒素については、それぞれの医療機関に一番近い施設に直接連絡し、必要な血清とその量を提示する。

2) 臨床研究で使用可能な抗毒素

臨床研究での抗毒素の供給スキームの例として、ヤマカガシ抗毒素の流れを示す(Fig. 2)。日本蛇族学術研究所に問い合わせを行うことが多いが、現状では研究員は医師免許を有していないため、蛇咬傷に対する助言を仰いでも診断・治療に関する最終判断は医師自らが責任をもって行う必要がある。ヤマカガシ抗毒素・セアカゴケグモ抗毒素については臨床研究に参加の上、研究班より両抗毒素が提供され、遠隔処方の際

Table 2 国有品ワクチン・抗毒素の保管連絡先(平成29年4月1日現在)

保管場所	住所	電話	夜間・休日 (緊急時)	FAX
(株)ほくやく	〒063-0830 北海道札幌市西区発寒10条3丁目1-1 札幌西業務センター	011-665-0989	011-665-0989	011-671-0989
(株)バイタルネット	〒981-3698 宮城県黒川郡大和町小野字明通40-7	022-344-7575	022-344-7575	022-344-7635
デンカ生研(株)	〒959-1834 新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 物流センター	0250-42-0712	0250-43-4111	0250-43-8811
北里第一三共ワクチン(株)	〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-111	048-593-3937	048-511-6880	048-593-3968
(財)阪大微生物病研究会 (大阪)	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1	06-6877-4807		06-6877-4847
(財)阪大微生物病研究会 (観音寺)	〒768-0061 香川県観音寺市八幡町2-9-41	0875-25-4161		0875-25-4161
武田薬品工業(株)	〒743-8502 山口県光市大字光井字武田4720	0833-71-5629	0833-71-5546	0833-71-5593 0833-71-5665 (夜間・休日)
(財)化学及血清療法研究所	〒860-8568 熊本県熊本市北区大窪1-6-1	096-345-6500	096-344-1211	096-344-9269
(株)琉薬	〒901-2686 沖縄県浦添市牧港5-6-5	098-878-3314	080-6491-3224	098-870-1749

厚生労働省連絡先：健康局健康課予防接種室，直通：03-3595-3287，FAX：03-3581-6251(厚生労働省代表番号：03-5253-1111)

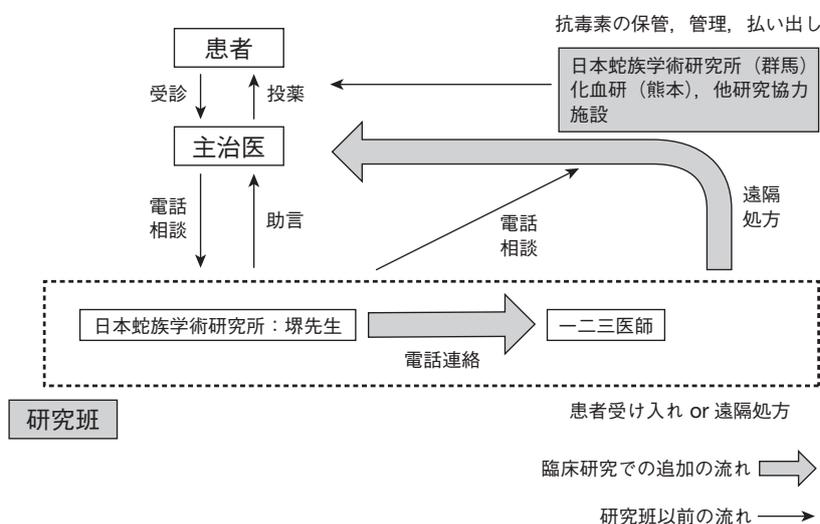


Fig. 2 Clinical research scheme for Yamakagashi bites

組みで患者に投与される。

V. 実際の投与に際して，気をつけること

1) 費用

① 国有品ワクチン・抗毒素

国有品ワクチン・抗毒素は保険承認薬であり，非常に高額ではあるが，保険診療範囲内での費用負担が発生する。また，各保管施設から取り寄せた時点で，もし患者の死亡や重篤な副反応の発生によって，すべての取り寄せた血清が使用できなかった場合には，病院・施設の自己負担となってしまう可能性があるた

Table 3 抗毒素の副反応

		マムシ	ハブ	ヤマカガシ
副反応	アナフィラキシー	2.4～9.0%	11%	0%
	血清病	N/A	24.2%	N/A

N/A, not applicable.

め、注意を要する。それが一因かどうかははっきりしないが、心肺停止蘇生後にガス壊疽抗毒素が投与され、その効果がなかったとの報告がなされている¹⁹⁾。

②臨床研究で使用可能な抗毒素

臨床研究に参加した場合には、抗毒素の費用を含む入院治療費が研究費より負担される。しかし、抗毒素を投与しなかった場合や外来でのフォローはその対象とならない。また、転院した先で抗毒素が投与された場合には、抗毒素が投与された施設の入院費用のみが研究費負担となる。

2) 血清の輸送方法

国有品ワクチン・抗毒素、臨床研究での使用の抗毒素ともに現時点で公的な搬送手段・負担などは確立されていないため、必要とする医療機関が独自に車両、人員の手配を行い、血清を入手する必要がある。過去には人道的見地から警察車両に協力いただき、抗毒素を搬送したことがあるが、正式な取り決めは存在しない。

3) 血清の溶解

血清は、保存の安定性を優先し、凍結乾燥製剤となっている¹⁵⁾。そのため、実際の使用に際しては、生理食塩水などの液体で溶解する必要がある。その際に、ヤマカガシ抗毒素を例にとると、2013年の検査では溶解時間に185秒を要している。我々の経験からも凍結乾燥製剤は溶解しにくいいため、焦って攪拌することなく、静置してしばらく溶けるまで待つことが肝要である。

4) 投与経路

抗毒素の作用機序は原則的には、血中にある毒素の中和である。そのため、より早く血液中に抗体を投与するためには静脈投与が原則的に推奨される。しかし、セアカゴケグモ抗毒素は筋肉注射が添付文書により推奨されている。セアカゴケグモ抗毒素においては、筋肉注射と静脈投与に効果の差がないことが報告されている²⁰⁾。

5) アナフィラキシー反応に対する準備

多くの抗毒素・抗血清はウマ血清であるため、アナフィラキシーなどの副反応に注意しなければならない¹⁴⁾。

マムシ、ハブ、ヤマカガシ抗毒素の副反応の発生率を示す (Table 3)。マムシ抗毒素によるアナフィラキシーは2.4～9.0%と報告されている¹⁴⁾。宮城らはハブ抗毒素は約11%にアナフィラキシーを起し、24.2%に血清病が生じると報告している²¹⁾。メタアナリシスやコクランレビューでは、アドレナリンによる前投薬だけが有意に早期の副反応を抑制すると報告されている²²⁾。

6) 品質保証期限

臨床研究で使用可能な抗毒素、特にヤマカガシ抗毒素については2000年に製造しており、凍結乾燥製剤の通常の品質保証期限である10年をすでに大幅に経過している¹⁸⁾。しかしながら、その力価と品質管理試験を定期的に行っており、現在のところ大きな問題は認められていない。また、オーストラリアから輸入しているセアカゴケグモ抗毒素については、3年の使用期限のうち、本邦に輸入した際にはすでに使用期限が1年程度であるため、頻繁に新規の購入を行い、対応しているのが現状である。

7) 小児に対する投与量

抗毒素・抗血清は、毒の中和を主目的とすることから、小児に対して投与量の減量を考慮する必要はない。

8) その他

抗毒素はそれぞれの毒をウマに免疫して製造されていることから、マムシ抗毒素でヤマカガシ咬傷は治療できないし、ヤマカガシ抗毒素でハブ咬傷に対して全く効果は期待できない。

VI. 適応疾患とその抗毒素・抗血清のエビデンス、治療法

1) マムシ

マムシの重症度を評価するのにマムシ grade が使用されている (Table 4)。マムシ咬傷の場合には、局所の疼痛と腫脹が主症状であり、血液検査でCK値の上昇を認め、毒が直接血中に入った場合には著明な血小板数の低下を来す (<10 万/ μ l)²³⁾。現在までに、マムシ抗毒素を評価したRCTやメタアナリシスは存在しない。我々は、234名のマムシ咬傷患者を対象にマ

Table 4 マムシ grade

マムシ grade	症状
Grade I	咬傷部局所のみの発赤・腫脹
Grade II	手関節または足関節までの発赤・腫脹
Grade III	肘関節または膝関節までの発赤・腫脹
Grade IV	1肢全体に及ぶ発赤・腫脹
Grade V	1肢を超える腫脹または全身症状

ムシ grade \geq III ではマムシ抗毒素投与がセファランチンと比較して有意に1週間以上入院する患者が少ないことを報告した ($P = 0.03$)⁶⁾。Fig. 3に治療方針を示す¹⁴⁾。マムシ抗毒素の投与基準はマムシ grade \geq III (肘・膝関節までの腫脹)である。

2) ハブ

ハブ抗毒素の投与基準が明確ではない。沖縄・奄美地方の医師でそれぞれ対応が異なる。ハブ抗毒素の効果を検討する大規模な観察研究も存在せず、ハブ抗毒素製造以前の1965～1969年には1,770例の咬傷に対して24例の死亡例があったが、2004～2015年にかけては603例のハブ咬傷例に対して死亡例がないことから²⁴⁾、ハブ抗毒素は死亡率を減少させると考えられている^{25),26)}。

3) ヤマカガシ

ヤマカガシ咬傷は線溶亢進型DICを呈するため¹⁴⁾、ヤマカガシ抗毒素がその根本治療薬となる。ヤマカガシ抗毒素は臨床研究でのみ投与可能である。ヤマカガシ抗毒素投与の目安としてfibrinogen < 100 mg/dlが挙げられる。我々は過去40年間の本邦のデータをまとめて発表し、34例のヤマカガシ咬傷患者が発生し、そのうち19例にヤマカガシ抗毒素が投与されていた²⁷⁾。ヤマカガシ抗毒素投与群 (19例) と非投与群 (15

例)の基礎背景に大きな差は認めないが、投与群では非投与群と比較して有意に死亡率が低く (0% vs. 26.7%, $P = 0.03$)、また血液透析を必要とするほどの腎障害の発生率も有意に低いことが報告された (5.3% vs. 40.0%, $P = 0.03$)。ヤマカガシ毒は非常に特異的に線溶亢進型DICを引き起こすことを考慮すると、その病態からはヤマカガシ抗毒素の他に、敗血症性DICの治療薬であるリコンビナントトロンボモジュリン製剤^{28)~30)}の効果が十分に期待され、本咬傷への応用が検討されている。リコンビナントトロンボモジュリンは、トロンビンの生成を阻害することにより、DICによる出血症状や臓器障害を改善する³¹⁾。

4) *Clostridium perfringens*による敗血症

近年、*Clostridium*属による四肢にガスを伴った筋肉の壊死を伴う古典的ないわゆるガス壊疽の頻度は低下した³²⁾。その一方で、非*Clostridium*属によるガス壊疽の頻度は、高齢化や糖尿病などの併存症との関連で増加している^{33),34)}。そのため、主に*Clostridium perfringens* (*C. perfringens* Type A, *C. septicum*, *C. oedematiens*)に対して製造されたガス壊疽抗毒素のガス壊疽に対する使用の頻度は低下している³⁵⁾。古典的ガス壊疽とは異なり、内因性の*C. perfringens*による肝膿瘍などの敗血症が増加している。これは、*C. perfringens*による α 毒素によって血管内溶血と重症貧血、DIC^{36),37)}、多臓器障害を急激に呈して死に至る。van Bunderenらは、この*C. perfringens*敗血症による血管内溶血を来して数時間で死に至る症例を集積して報告し³⁸⁾、その死亡率は80%を超えると報告している。抗菌薬投与と感染巣のドレナージは治療の大原則ではあるが、それに加えて*C. perfringens*に対するガス壊疽抗毒素の投与がその病態から検討され始めている¹³⁾。現在のところ、確立されたエビデンスはない。

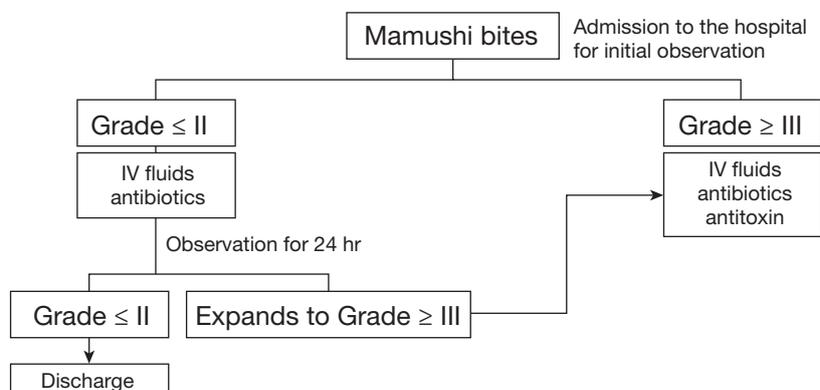


Fig. 3 The clinical decision algorithm for Mamushi bites¹⁴⁾ IV fluids, intravenous fluid administration.

5) ジフテリア

*Corynebacterium diphtheriae*によるジフテリア毒素が、横隔膜や心筋の細胞を死に至らせる。先進国での死亡率は5~10%程度である³⁹⁾。現在、問題となっているのが同様の毒素をもつ*C. ulcerans*による感染症であり、米国だけではなく⁴⁰⁾、本邦での死亡例の報告がなされている³⁹⁾。*C. diphtheriae*と同様に*C. ulcerans*はジフテリア毒素を産生し死に至ることから、早期のマクロライド系抗生薬とともにジフテリア抗毒素の投与が必要である^{41),42)}。

6) ボツリヌス

ボツリヌス症は*Clostridium botulinum*が産生する神経毒素によって、致死に至る急性の全身性麻痺を生じる⁴³⁾。ボツリヌス抗毒素の効果に関するRCTは施行されていないが、使用群においては死亡例が少ないことが報告されている⁴⁴⁾。本邦ではボツリヌス毒A, B, E, Fに対する抗毒素が製造され、テロリズムに対しても対応できるように保管されている⁴⁵⁾。

7) 破傷風

本邦では予防接種法により1968年からワクチン接種が開始された^{46),47)}。2008年に行われた破傷風抗体価の調査により、45歳以上ではわずか10%ほどしか予防域レベルの破傷風抗体価を維持していないことが明らかとなった⁴⁸⁾。これらを考慮するとワクチン接種以前に出生した50歳以上には、破傷風感染のリスクが高いと判断した場合には積極的に破傷風ヒト免疫グロブリンの投与を考慮しなければならない。

8) セアカゴケグモ

セアカゴケグモ咬傷の臨床症状は、激しい疼痛と発汗、腹痛などの全身症状である¹¹⁾。Isbisterらは、通常の疼痛管理で症状の改善しないセアカゴケグモ咬傷患者を対象に生理食塩水を対照薬としてRCTを施行し、疼痛の改善率は有意な改善を認めず(23% vs. 34%, $P = 0.10$)、また全身症状の改善も認めなかった(22% vs. 26%, $P = 0.79$)⁴⁹⁾。しかしながら、著者が本研究で強調したのは、さらなる疼痛や全身症状の緩和のための対応策が必要であることであった。2016年には福岡でのセアカゴケグモ咬傷患者に対して、麻薬やステロイドを投与したが全く効果がなく、最終的にセアカゴケグモ抗毒素が投与され著効した症例を経験している。

VII. 血清療法の未来

血清療法の機序を理解すると、現状で治療法が確立されていないsevere fever with thrombocytopenia

syndrome (SFTS) やエボラ出血熱などの感染から回復した患者の血液中の抗体を投与すれば、効果が期待されるのではないかと臨床医であれば容易に想像がつく。実際にエボラ出血熱では、血清療法が効果を示し⁵⁰⁾、SFTSでは動物実験においてその効果が証明されている⁵¹⁾。決して血清療法は一世紀以上前の過去のものでとどまるのではなく、今後の治療手段のない未知のウイルスに対する治療法の1つとなりうる可能性を認識しておく必要がある。

VIII. 結語

本邦の血清療法について、実際に使用する際にどうすればよいのか? を主に念頭に置いてまとめた。実臨床で本総説が参考になれば幸いである。

謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究」の支援によって行われた。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文献

- Williams D, Gutiérrez JM, Harrison R, et al. The global snake bite initiative: an antidote for snake bite. *Lancet* 2010;375:89-91.
- Hifumi T, Murakawa M, Sakai A, et al. Potentially fatal coagulopathy secondary to yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) bites that completely recovered with antivenom treatment. *Acute Med Surg* 2014;2:123-6.
- Silva A, Hifumi T, Sakai A, et al. *Rhabdophis tigrinus* is not a pit viper but its bites result in venom-induced consumptive coagulopathy similar to many viper bites. *J Intensive Care* 2014;2:43.
- 一二三 亨, 高橋元秀, 諸熊一則, 他. *Clostridium perfringens* 感染患者に対する治療用ウマ抗毒素製剤の存在を知っていますか? . 日集中医誌 2010;17:287-9.
- 一二三 亨, 小井土雄一. 東日本大震災関連の破傷風. 日集中医誌 2013;20:355-7.
- Hifumi T, Yamamoto A, Morokuma K, et al. Clinical efficacy of antivenom and cepharanthine for the treatment of mamushi (*Gloydius blomhoffii*) bites in tertiary care centers in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:26-31.
- Hifumi T, Yamamoto A, Morokuma K, et al. Surveillance of the clinical use of mamushi (*Gloydius blomhoffii*) antivenom in tertiary care centers in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:373-6.
- Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, et al. Effect of antivenom therapy of *Rhabdophis tigrinus* (yamakagashi snake) bites. *J Intensive Care* 2014;2:44.
- Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, et al. Clinical characteristics of yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*)

- bites: a national survey in Japan, 2000-2013. *J Intensive Care* 2014;2:19.
- 10) Hifumi T, Taki H, Yamamoto A, et al. Update of antivenom supply for redback spider bites in Japan. *J Intensive Care* 2015;3:7.
 - 11) Hifumi T, Fujimi S, Yamagishi T, et al. Clinical characteristics of redback spider bites. *J Intensive Care* 2014;2:62.
 - 12) Hifumi T, Yamamoto A, Takahashi M, et al. Considerations for tetanus infection in an adult with a protective tetanus antibody level. *Am J Emerg Med* 2014;32:1125.
 - 13) Hifumi T, Koido Y, Takahashi M, et al. Antitoxin treatment for liver abscess caused by *Clostridium perfringens*. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:97-8.
 - 14) Hifumi T, Sakai A, Kondo Y, et al. Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment. *J Intensive Care* 2015;3:16.
 - 15) Hifumi T, Yamamoto A, Ato M, et al. Clinical serum therapy: benefits, cautions, and potential applications. *Keio J Med* 2017;66:57-64.
 - 16) Park WH. Serum therapy. *Bull N Y Acad Med* 1931;7:401-11.
 - 17) von Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Deutsche Medicinischen Wochenschrift* 1890;49:1113-4.
 - 18) Morokuma K, Kobori N, Fukuda T, et al. Experimental manufacture of equine antivenom against yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*). *Jpn J Infect Dis* 2011;64:397-402.
 - 19) 吉田寿一郎, 中村英樹, 山田真也. *Clostridium perfringens* を起因菌とするガス産生性肝膿瘍に乾燥ガス壞疽ウマ抗毒素を投与した1例. *日消誌* 2015;112:332-8.
 - 20) Isbister GK, Brown SG, Miller M, et al. A randomised controlled trial of intramuscular vs. intravenous antivenom for latrodectism--the RAVE study. *QJM* 2008;101:557-65.
 - 21) Miyagi Y. [Habu-bite]. *Chudoku Kenkyu* 2007;20:223-33.
 - 22) Nuchpraryoon I, Garner P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002153.
 - 23) 藤田 基, 山下 進, 河村宜克. 著明な血小板減少を来したマムシ咬傷の1例. *日救急医会誌* 2005;16:126-30.
 - 24) 泉水由美子, 寺田考紀, 盛根信也, 他. 沖縄県における2014年の毒ヘビ咬症被害の疫学調査. *沖縄衛環境研報* 2015;49:81-3.
 - 25) 山川雅延, 野崎真敏, 外間善次. 沖縄ハブ抗毒素の有効性の検討5(ハブ抗毒素の抗腫脹作用の定量的研究第二報). *沖縄衛環境研報* 1976;10:13-23. [cited 2014 Oct 3] Available from: http://www.pref.okinawa.lg.jp/site/hoken/eiken/syoho/documents/sl0_102-115.pdf
 - 26) 野崎真敏, 山川雅延, 外間善次. 沖縄ハブ抗毒素の有効性の検討9(ハブ抗毒素の投与時間と治療効果について第一報). *沖縄衛環境研報* 1978;12:14-47.
 - 27) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A. Effect of antivenom therapy of *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi snake) bites. *J Intensive Care* 2014;2:44.
 - 28) Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:508-19.
 - 29) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011;15:R123.
 - 30) Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:644-52.
 - 31) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41.
 - 32) Takazawa K, Otsuka H, Nakagawa Y, et al. Clinical features of non-clostridial gas gangrene and risk factors for in-hospital mortality. *Tokai J Exp Clin Med* 2015;40:124-9.
 - 33) Brucato MP, Patel K, Mgbako O. Diagnosis of gas gangrene: does a discrepancy exist between the published data and practice. *J Foot Ankle Surg* 2014;53:137-40.
 - 34) Takahira N, Shindo M, Tanaka K, et al. Treatment outcome of nonclostridial gas gangrene at a Level 1 trauma center. *J Orthop Trauma* 2002;16:12-7.
 - 35) Nakai K, Takahashi M, Tomita M. The equine antitoxins I supply system for biological poisons in Japan. *Toxicon* 2003;42:561-2.
 - 36) Ito M, Takahashi N, Saitoh H, et al. Successful treatment of necrotizing fasciitis in an upper extremity caused by *Clostridium perfringens* after bone marrow transplantation. *Intern Med* 2011;50:2213-7.
 - 37) Daly JJ, Haeusler MN, Hogan CJ, et al. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. *Br J Haematol* 2006;134:553.
 - 38) van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, et al. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2010;68:343-6.
 - 39) 特集ジフテリア 2006年現在. *IASR* 2006;27:331-2. [cited 2017 Feb 18] Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/27/322-j/tpc322.html>
 - 40) Tiwari TS, Golaz A, Yu DT, et al. Investigations of 2 cases of diphtheria-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Infect Dis* 2008;46:395-401.
 - 41) Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Respiratory diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*--Terre haute, Indiana, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:330-2.
 - 42) 厚生労働省. コリネバクテリウム・ウルセランスに関するQ&A. [cited 2017 Feb 18] Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/corynebacterium_02.html
 - 43) Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology* 2015;95:65-9.
 - 44) Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984;76:794-8.
 - 45) Rainey GJ, Young JA. Antitoxins: novel strategies to target agents of bioterrorism. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:721-6.
 - 46) Okada K, Ueda K, Morokuma K, et al. Seroepidemiologic study on pertussis, diphtheria, and tetanus in the Fukuoka area of southern Japan: seroprevalence among persons 0-80 years old and vaccination program. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:67-71.
 - 47) Takahashi M, Komiya T, Fukuda T, et al. A comparison of young and aged populations for the diphtheria and

- tetanus antitoxin titers in Japan. *Jpn J Med Sci Biol* 1997;50:87-95.
- 48) Tetanus in Japan as of December 2008. *IASR* 2009;30:65-6. [cited 2017 Feb 18] Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/30/349/inx349-j.html>
- 49) Isbister GK, Page CB, Buckley NA, et al; RAVE Investigators. Randomized controlled trial of intravenous antivenom versus placebo for latrodectism: the second Redback Antivenom Evaluation (RAVE-II) study. *Ann Emerg Med* 2014;64:620-8.
- 50) Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. *J Infect Dis* 1999;179 Suppl 1:S18-23.
- 51) Shimada S, Posadas-Herrera G, Aoki K, et al. Therapeutic effect of post-exposure treatment with antiserum on severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in a mouse model of SFTS virus infection. *Virology* 2015;482:19-27.

Abstract

Clinical serum therapy

Toru Hifumi*^{1,2}

*¹Department of Emergency Medicine and Critical Care Medicine, Kagawa University Hospital

*²Department of Emergency and Critical Care Medicine, St. Luke's Hospital

*¹1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan

*²9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

Serum prepared from immunized humans or animals (e.g., horses), which contains antibodies, has been used for serum therapy or passive immunization to treat many diseases or envenomation events since its initial discovery in 1890, when Kitasato and von Behring observed the efficacy of this type of therapy against diphtheria and tetanus. At present, several types of serum therapies are used in clinical practice. Currently, three types of antitoxins—the gas gangrene equine antitoxin, diphtheria equine antitoxin, and botulism equine antitoxin are supplied by the government (Kokuyu vaccine), whereas tetanus human immune globulin, Mamushi (*Gloydius blomhoffii*) equine antivenom, and Habu (*Protobothrops flavoviridis*) equine antivenom are available commercially. Yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) equine antivenom and red back spider equine antivenom are supplied by research groups in Japan. Summaries of clinical serum therapies are unavailable in the literature. As a result, clinicians have little opportunity to learn about and become familiar with these therapies. In this review, we attempt to clarify the benefits, precautions, and potential applications of serum therapies. Through this review, we hope that clinicians will have the opportunity to learn about and become familiar with clinical serum therapies.

Key words: ①serum therapy, ②antitoxin, ③antiserum

J Jpn Soc Intensive Care Med 2018;25:235-42.