

## 〔 研究 〕

## 著しい凝固異常を示した ヤマカガシ蛇咬症の1症例

京都第一赤十字病院 検査部 \*同救急部、外科 \*\*同外科 \*\*\*同第3内科

本間由香里 宇野久実子 下村 恵子 播磨喜代美

細見 博子 中島百合子 河崎 瑞枝 向井登司子

梅田 裕子 三宅雄一郎 峠岡 健司 細川 洋平

\*池田 栄人 \*\*大内 孝雄 \*\*\*藤井 浩

**Key words :** ヤマカガシ・蛇咬症・蛇毒・DIC・出血傾向

### 【 は じ め に 】

ヤマカガシ (*Rhabdophis t. tigrinus*) は、ナミヘビ科ユウダ亜科に属し、本州、四国、九州の田畑や農道などの水辺に出没し、カエル、魚をよく捕食する。生息地ではもっとも人目につきやすいヘビで、体長は50cmから1mぐらい、柄模様に変化が多いが、通常は赤黒黄のまだら模様を呈す<sup>1)</sup> (図1)。従来、ヤマカガシはおとなしく、人に馴れやすいのでペットとして飼育している人もおり無毒と考えられていたが、実は上顎の一番奥に毒牙をもつ後牙類のヘビである。稀に、咬傷時、Duvernoy腺の

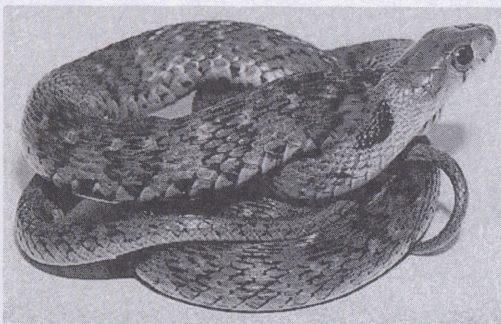


図1 ヤマカガシ

分泌物により、重篤な凝固異常を引き起こす。今回、ヤマカガシ咬症により血尿を伴った線溶優位の播種性血管内凝固症候群 (DIC) を呈した興味ある症例を経験したので、若干の凝固学的な解析を加えて報告する。

### 【 症 例 】

患 者：41歳、女性。牧場の馬調教師。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成7年2月、骨盤腹膜炎、卵巣嚢腫摘出。

主 訴：蛇咬傷後の四肢の皮下出血、腫脹および疼痛。

現病歴：平成7年5月19日午前9時30分頃、草刈り中に、左手背と右前腕合計3ヶ所を蛇に咬まれた。患者はマムシではないと判断し、そのまま仕事を続けたが、午前12時頃、誤って切った左手背の鎌傷からの出血が止まらないことに気づいた。同夜、左手背から前腕にかけて腫脹と疼痛が出現した。また、当日朝の作業中に転倒して打撲した両下肢に皮下出血を来たし、腫脹、疼痛が出てきた。翌20日朝、



近医から地域の総合病院を紹介されたが、処置不能と判断され、数ヶ所の医療機関を経由した後、同日午後8時20分、救急車で当院救急部に搬送された。

入院時身体所見：受傷後、約30時間経過しており、四肢は右上肢を除いて浮腫状態で、両下

肢に内出血が5箇所（左4箇所、右1箇所）認められた。左手背には蛇の咬傷と鎌による切り傷が、右上肢には2ヶ所咬傷が認められ、両上肢の創部からは出血傾向が認められた。左上肢の咬傷部、下肢全体に疼痛が認められたが、右上肢には腫脹、疼痛はなかった（図2）。

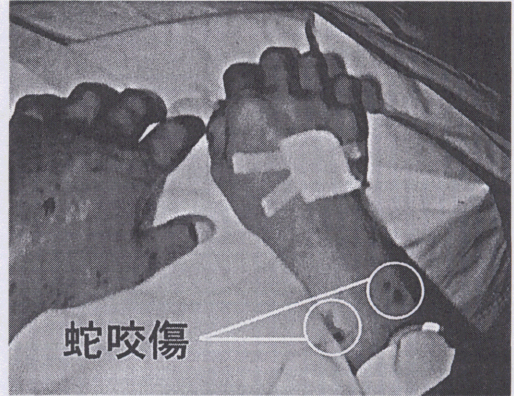
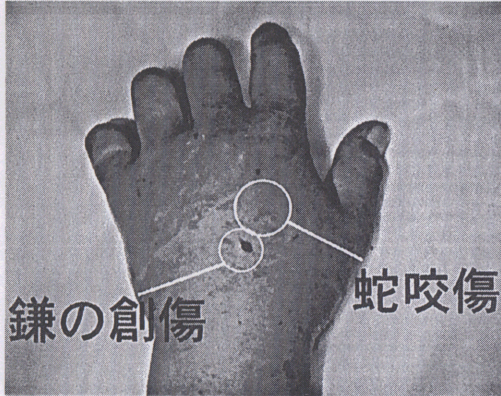


図2 入院時の咬傷局所（5月21日 am0:05）

入院時臨床検査成績（表1）：土曜日夜の救急受診であったため、凝固検査等の十分な検査は出来なかった。白血球数の増加、血小板数の減少傾向、血清LDHの軽度上昇が認められ

た。その後実施した血中ミオグロビン値は正常であった。また、尿検査では潜血反応3+以上であった。

表1. 入院時臨床検査成績

血液検査		T-Bil	0.8	mg/dl
WBC	13,700 / $\mu$ l	D-Bil	0.3	mg/dl
RBC	378万 / $\mu$ l	CPK	46	U/l
Hb	11.7 g/dl	AMY	77	U/l
Ht	35.6 %	BUN	15	mg/dl
PLT	147,000 / $\mu$ l	CRE	0.5	mg/dl
生化学検査		Ca	8.8	mg/dl
TP	6.5 g/dl	Na	136	mEq/l
GOT	17 IU/l	K	3.7	mEq/l
GPT	7 IU/l	Cl	103	mEq/l
LDH	521 IU/l	血糖	93	mg/dl
		CRP	0.1	mg/dl



入院時経過(表2、図3):出血傾向、血尿は持続し、Ht、血小板が徐々に減少した。当初から患者本人が、「私は、蛇に詳しくマムシをよく知っているが、咬まれたのは絶対にマムシではない。」と主張したため、マムシ抗血清による治療は行われず、ステロイド、メシル酸ガベキサートなどによる対症療法が行われた。21日(受傷後3日目)には、血小板減少が著明となりヘパリン投与が開始された。22日(受傷後4日目)に、はじめて凝固線溶系の検査が実施されたが、表2のように、著明な異常データを呈し、末梢血塗抹標本上において赤血球のフラグメンテーションを認めた(図4)。一方、BUN、クレアチニンなどの腎機能を示すデータは入院中、基準値範囲内を推移した。

また、Htが24.9%まで低下していたので、濃厚赤血球(CRC)2単位が投与された。ヘパリン投与、FFPの輸注は25日まで、メシル酸ガベキサートの投与は26日まで行われた。24日(受傷後6日目)には血尿が消失し、受傷部の出血も認められなくなった。右上肢を除く四肢の腫脹は持続していたが、軽減してきた。凝固線溶系データも徐々に改善傾向が認められ、31日(受傷後13日目)には、TAT、第Ⅻ因子に若干異常がみられたものの、他の凝固線溶系のパラメーターは正常化し、6月1日、退院となった。本症例は、患者本人の話と臨床経過からヤマカガシ(*Rhabdophis t. tigrinus*)による蛇咬症と判断し得た。

表2. 凝固線溶検査成績

	参考値	単位	22日		23日		24日		25日	26日	27日	29日	31日
			8:40	15:48	朝	15:10	8:59	15:17	6:00	9:28	9:48	9:48	14:14
PT		秒	180	15.1	16.3	15.1	16.9	13.9	13.1	11.2	11.2	11.2	11.1
(対照)		秒	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1
APTT		秒	44.7	31.1	31.1	30.2	30.8	27.7	23.2	25.5	24.3	24.1	25.2
(対照)		秒	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1	27.1
FBG	150 - 400	mg/dl	43	91	91	102	58	103	75	156	178	224	188
AT-Ⅲ	80 - 120	%	82	83	98	101	99	107	87	90	101	114	91
PC	80 - 120	%	30	38	67	76	91	100	93	93	94	95	94
PLG	80 - 120	%	54	62	67	73	75	83	74	81	90	109	94
$\alpha_2$ -PI	80 - 120	%	50	43	48	47	56	56	56	73	82	100	85
$\alpha_2$ -MG	130 - 370	mg/dl	182	203	203	200	201	222	218	203	230	308	230
血清FDP	< 5.0	$\mu$ g/ml	208.5	124.2	183.6	158.7	107.4	87.1	56.4	54.4	51.6	21.2	< 5.0
血漿FDP	< 5.0	$\mu$ g/ml	80	40	80	60	40	40	40	40	40	10	5
Dダイマー	< 1.0	$\mu$ g/ml	17.01	8.82	5.11	3.96	2.81	1.92	1.69	1.87	1.88	1.31	0.63
TAT	0 - 3.0	ng/ml	151.6	105.1	107.2	103.2	91.1	55.2	129.4	40.2	27.3	12.4	13.8
PIC	0 - 0.8	$\mu$ g/ml	7.4	8.1	11.9	9.8	6.4	7.1	4.6	5.1	5.5	3.4	0.7
Ⅻ因子	> 70	%	< 10	< 10	< 10	20	20	20	20	20	30	40	40



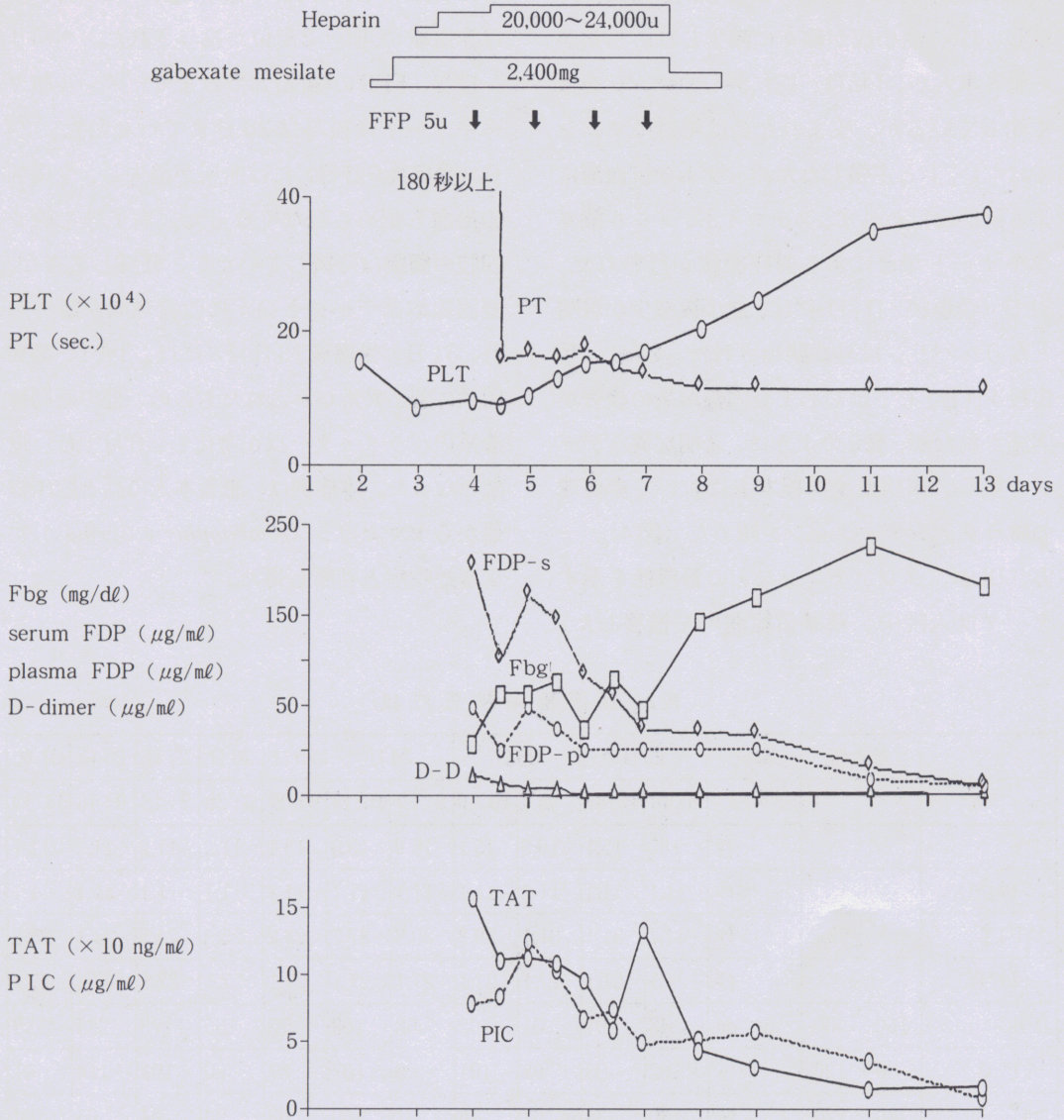


図3 入院時経過

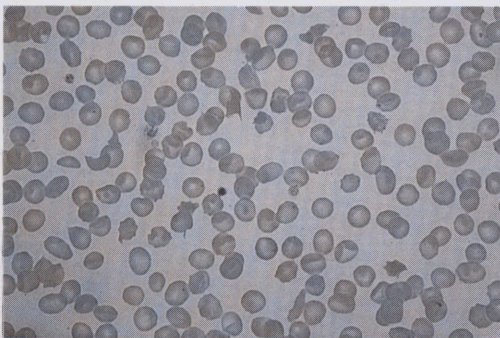


図4 赤血球フラグメンテーション

【 考 察 】

本州には毒をもつ蛇としてマムシとヤマカガシが生息している。両者の違いを表3にまとめた。ヤマカガシ咬症は、ほとんどが無症咬症であるが、奥深く、長く咬まれれば、上顎部奥の Duvernoy 腺から毒が注入されることがある。本症例では、図2から、左手には腫脹があるが右手には2ヶ所の牙痕があるにもか



表3. ヤマカガシとマムシの違い 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)

	ヤマカガシ	マムシ
科、亜科	ナミヘビ科ユウダ亜科	クサリヘビ科マムシ亜科
日本における生息地	本州、四国、九州	北海道、本州、四国、九州
咬傷痕	不鮮明で小さな傷がいくつか見られることが多い	8mm程の間隔で2個ないしは1個
腫脹、疼痛	咬傷直後はないか軽微	咬傷直後～30分ぐらいで明らか
毒作用	プロトロンビン活性化作用 トロンビン様作用（ごく弱い）	トロンビン様作用 毛細血管の透過性亢進 血圧降下作用 筋の凝固変性作用 溶血作用
全身症状	出血傾向 ヘモグロビン尿	血圧の動揺 血尿、乏尿 腫脹の軀幹への拡大 眼症状（複視、斜視） 消化器症状（悪心、嘔吐）
抗血清の使用	速やかに。50時間後でも有効	速やかに。6時間以内が望ましい

かわらず腫脹がなかったことから、左右差は、咬傷が奥深く咬まれたかどうかによる違い、つまり蛇毒の注入の有無を示唆しているものと考えられた。

しかし、通常、ヤマカガシ咬症では、マムシ咬症のような咬傷直後の疼痛や腫脹はほとんどなく、そのため咬傷後数時間～10数時間を経過して出血傾向が出現して初めて受診するケースが多い。一見蛇毒の作用が緩慢なように思われるが、堺らの検討<sup>3) 4)</sup>によると、咬傷直後から生体内では劇的な変化が始まっており、結果として重篤な凝固異常が生じて、脳内出血による死亡例<sup>9)</sup>もある。報告例から、咬傷局所や古創からの持続性出血、歯肉出血、出血斑、消化管出血によるタール便などの出血傾向およびヘモグロビン尿などの溶血を示す所見が認められ、凝固検査では、PTの著明な延長、フィブリノーゲンの極端な低下およびFDPの著しい増加などの異常データが共通して報告されている<sup>6) 9) 10) 11) 12)</sup>。したがって、

咬傷直後からPT、フィブリノーゲン、FDPなどをモニターして、ヤマカガシ毒の注入の有無を早期に判断することが重要である。特に、FDPは用手法でも実施できる簡便な検査であり、また早期に増加することが推測されるので、一回の検査で蛇毒の注入の判断も可能であり、緊急時には第一に選択されるべき検査である。

ヤマカガシ毒の除去方法としては、その分子量が10万以上<sup>5)</sup>といわれているため、従来血漿交換が有効であるとされてきた。しかし、1984年から日本蛇毒学術研究所において抗血清が試作され、DICにもかかわらず投与後数時間で症状の著しい改善が認められている<sup>12) 13) 14)</sup>。さらに、咬傷後54時間に投与された症例でも有効であった<sup>6)</sup>ことから、生体内における蛇毒の活性が長時間持続していることが推測され、抗血清による治療を速やかに実施すべきであると思われた。

ヤマカガシ毒の血液凝固線溶系に影響を及



ばす原因は、強いプロトロンビン活性化作用にある<sup>2) 4)</sup>。本活性化酵素は、タイガースネーク (*Notechis scutatus*)、タイパン (*Oxyuranus scutellatus*) など、極めて限られた蛇毒にのみ存在し、本邦産のハブ、マムシ毒には存在しない<sup>7)</sup>。本症例ではTAT値151 ng/mlと著明な増加が認められたが、ヤマカガシ毒の作用によりトロンビンが大量に産生されたためと考えられた。一般に、トロンビンが産生されると、フィブリンが形成され、その結果、PIC、Dダイマーの上昇が認められるが、本症例では、PIC 7.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、Dダイマー17  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と異常高値であるもののTAT値と著しく乖離した結果が得られた。大量のトロンビン産生に見合うフィブリンが形成されなかったのではないかと考えられ、各種のパラメーターから本症例の凝固異常について若干の解析を行った。

一般に、線溶の主体が一次線溶であれば、Dダイマーの生成はFDPに比べ少なく、二次線溶である場合、FDPとDダイマーは比較的近似値で平行的に推移することがよく知られている。本症例では著しい線溶が認められ、また種々のデータからDICであることは明らかである。しかし、Dダイマー値17  $\mu\text{g}/\text{ml}$ は、血清FDP値208.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の約8%にすぎない。佐藤ら<sup>15)</sup>によれば、FDPとDダイマーが極端に乖離する場合として、①TATに比しPICの上昇が優位である場合、② $\alpha_2$ -PIが極端に低値で線溶優位である場合でのフィブリノーゲン分解の亢進、③第XIII因子の低下に伴う相対的Dダイマーの産生低下、④プラスミン以外のプロテアーゼによるフィブリノーゲンの分解、などの可能性を示唆している。本症例では、TAT/PIC比はむしろ凝固優位のDICより大きく、①に当てはまらないが、PICも7.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と異常高値であり、プロトン

ビン活性化酵素による特殊な場合と考えている。 $\alpha_2$ -PIは、50%と著しい低下を示し、岡島ら<sup>16)</sup>はAPLの線溶動態の解析から $\alpha_2$ -PIが60%未満に低下した場合にのみ、フィブリノーゲン分解(過剰線溶)が起こっていることを報告している。また第XIII因子も10%以下と著減していた。したがって、 $\alpha_2$ -PIと第XIII因子の著しい低下に伴うnon-crosslinked fibrinに対する線溶の亢進が、相対的Dダイマーの産生低下の原因になっている可能性も推測された。さらに、半定量法の血漿FDP (FDP プラズマ「BM」<sup>®</sup>: ベーリンガー・マンハイム)がフィブリンモノマーや可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)を測り込まない<sup>17)</sup>ことから、血清FDP (208.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )と血漿FDP (80  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )との乖離は、その可能性を支持する所見と考えられた。プラスミン以外のプロテアーゼによる線溶の可能性については、堺らによりヤマカガシ毒そのものには線溶作用はほとんどないと報告されていること<sup>2) 3) 4)</sup>、また血漿FDP法が、プラスミンによる線溶で出現するエピトープを特異的に認識するモノクローナル抗体を用いているため<sup>18)</sup>、この血漿FDP値が80  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったことから、著しい線溶の主体はプラスミンであると結論した。一方、蛇毒の中には、線溶系に作用するもの<sup>19)</sup>があり、最近の研究ではプラスミノーゲンアクチベーター様活性を有するものや、血管内皮細胞からプラスミノーゲンアクチベーターの放出を促進させるものも報告されている<sup>20)</sup>ことから、この方面からのヤマカガシ毒の詳細な性状および作用機序については今後の研究に待つところが多いと考えられる。

以上から、本症例は、咬傷後、DICが発生し、 $\alpha_2$ -PIと第XIII因子の消耗に伴い二次線溶および一次線溶(過剰線溶)が急激に進展し、ま



たフィブリノーゲンの著明な減少、多量に産生されたFDPによる抗トロンビン作用なども、蛇毒による高濃度のTATの存在にもかかわらずフィブリン形成に抑制的に働いたと考えられた。事実、患者は急性腎不全等の臓器障害を惹起することなく全快退院となった。本症例は、ヤマカガシ咬傷による著しい線溶優位型を呈したDIC<sup>21)</sup> であると考えられた。

### 【ま と め】

ヤマカガシ咬傷にて、線溶優位の播種性血管内凝固症候群(DIC)を呈した興味ある症例を経験し、各種の凝固線溶パラメーターから若干の凝血的な解析を行い、以下の考察を得た。

- 1) ヤマカガシ毒が注入されたかどうかについて早期に診断するためには、咬傷直後から数日間、PT、フィブリノーゲン、FDP等のモニターが必須である。
- 2) 患者は、有効な治療により全快退院したが、ヤマカガシ毒が注入された事実が判明すれば、速やかな血清療法の実施が望ましいと考えられた。
- 3) ヤマカガシ毒のもつプロトロンビン活性化作用によりトロンビンが大量に産生されたと考えられ、TAT/PIC比が凝固優位型のDICより大きくなった。
- 4) しかし、FDPの値に比べDダイマーが極端な低値であったことは、DICによる $\alpha_2$ -PIの減少と第XIII因子の低下などにより著しい線溶の亢進の結果と考えられた。
- 5) ヤマカガシ毒の詳細な性状および作用機序については、まだ不明な部分が多いと考えられ、今後の研究が待たれる。

### 【参 考 文 献】

- 1) 高田栄一：ヘビの生態と飼育法、42~43、ニューサイエンス社、東京、1980
- 2) A. Sakai, et al. : Studies on the pathogenesis of envenomation of the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, Rhabdophis tigrinus tigrinus (boie) - 1. Study on the Toxicity of the Venom, The SNAKE, 15:7~13, 1983
- 3) 堺淳、ほか：ヤマカガシ毒の生体への応用、中毒研究、1 : 201~235、1988
- 4) A. Sakai, et al. : Study on the pathogenesis of envenomation by the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, Rhabdophis tigrinus tigrinus - 4. Hematological and histological studies, The SNAKE, 22:11~19, 1990
- 5) 堺淳：ヤマカガシ咬症、救急医学、17(1) : 45~47, 1993
- 6) 若松大、是枝誠一郎：DICを惹起したヤマカガシ咬症例—本邦最初のヤマカガシ抗毒素使用例—、日本医事新報、3240 : 32~34、1986
- 7) 岩永貞昭：蛇毒の凝固酵素：凝固・線溶・キニン(青木延雄、岩永貞昭編) 第1版、161~169、中外医学社、東京、1979
- 8) 山下素弘、ほか：マムシ咬傷による1死亡例の検討、島根医学、75 : 690~693、1986
- 9) 小川弘俊、ほか：ヤマカガシ咬傷にて死亡した1例および本邦報告例の検討、日本臨床外科医学会雑誌、47(2) : 250~253、1986
- 10) 森和夫、ほか：蛇咬傷(ヤマカガシ)により著明なDefibrination Syndromeを示し、後にDICの所見を示した一症例、臨床血液、256~262、1983



- 11) 中村広繁、ほか：巨大ヤマカガシ咬傷によるDICの1症例、外科、53(3)：314~316、1991
- 12) 高村淑恵、菊地英：DICをきたしたヤマカガシ咬症の1例、救急医学、13(1)：105~108、1989
- 13) T. Nomura, et al. : A case of severe Yamakagasi (*Rhabdophis tigrinus*) bite treated by antiveno, *The SNAKE*, 21:85~86, 1989
- 14) R. Akimoto, et al. : A case of defibrination syndrome due to japanese colubrid snake Yamakagashi (*Rhabdophis t. tigrinus*) bite, treated with antivenom, *The SNAKE*, 23:36~39, 1991
- 15) 佐藤直明、ほか：血清FDPおよび血漿Dダイマー値の持続的かつ著明な乖離をみとめた白血病症例、臨床血液、36：212~217、1995
- 16) Okajima K, et al : Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor deficiency, *Am J Hematol*, 45:10~15, 1994
- 17) 日水光子、ほか：FDPのE分画およびDダイマー測定値の乖離症例の検討、臨床病理、39：302~309、1991
- 18) Amiral J, et al. : Monoclonal antibodies to different neo-epitopes on fibrinogen and fibrin degradation products, *Blood Coagul Fibrinol*, 1:447~452, 1990
- 19) Budzynski AZ, et al. : Fibrinolytic afibrinogenemia after envenomation by Western Diamondback Rattlesnake (*Crotalus atrox*), *Blood*, 63:1~14, 1984
- 20) 砂川昌範、小川忠誠：ハブ毒由来トロンビン様酵素（ハプトビン）のウシ血管内皮細胞からのプラスミノゲンアクチベータの放出、臨床病理、特集104：143~149、1997
- 21) 松田保：DICの臨床症状と病型. DICの臨床、第1版、59~74、新興医学出版社、東京、1997