

原 著

当院におけるマムシ咬傷18例の検討

坂脇 園子 越前栄次郎 野田 昇宏
 佐藤 昌太 小黒 武雄 葛西 毅彦
 坂脇 英志 平山 傑 武山 佳洋

Analysis of 18 Mamushi pit viper bite cases

Sonoko SAKAWAKI, Eijiro ETIZEN, Takahiro NODA
 Shota SATOH, Takeo OGURO, Takehiko KASAI
 Eiji SAKAWAKI, Suguru HIRAYAMA, Yoshihiro TAKEYAMA

Key words : pit viper bite — serum antitoxin — treatment

はじめに

北海道に生息する毒蛇は、クサリヘビ科のマムシであり、噛まれ毒液が創部から注入された場合、臨床的に大きな問題となる事が多い。本邦における発生件数は、年間1000～3000件とも言われ、重症化は1.8%、死亡率は0.8%にみられると言われて¹⁾。マムシ咬傷はよく知られた疾患であるが、従来より抗マムシ毒素血清（以下抗血清）の使用を含めた治療内容は確立されておらず、当院でもその治療は、担当医の判断で行われている。今回我々は、当院における過去13年間のマムシ咬傷例について後方視的に検討し、治療フローチャートの作成を試みた。

対 象

2004年1月から2016年12月までの期間、当院を受診したマムシ咬傷18例を対象とした。マムシ咬傷の診断は、マムシの目撃（患者申告）または臨床経過から判断された。

方 法

カルテ記載をもとに以下の項目を検討した。
 検討項目：受傷状況（年齢、性別、受傷月、受傷部位、来院までの時間）、重症度（崎尾らのマムシ咬傷 Grade 分類²⁾（表1）を使用）、治療内容（局所治療、抗生剤、破傷風トキソイド、破傷風免疫グロブリン、抗血清、セファランチン、輸液療法、持続的腎代替療法）、治療経

表1 マムシ咬傷 Grade 分類（1985年崎尾ら²⁾）

Grade I	咬まれた局所みの発赤・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	それ以上または全身症状を伴うもの

過（入院日数、腫脹ピーク日数、全身症状の有無）、抗血清投与によるアナフィラキシーおよび血清病発症の有無

また、18例を抗血清投与群（抗血清（+）群）と非投与群（抗血清（-）群）の2群に分け、抗血清の効果について比較検討した。

統計処理は、Mann-WhitneyU 検定、Fisher の正確検定、Spearman の順位相関係数にて解析を行った。

結 果

①受傷状況

年齢の中央値は56歳（interquartile range：IQR40～72）、男性が67%を占めていた。受傷月は8月9月（図1）、受傷部位は手指が最も多く、体幹や顔面を噛まれた症例はなかった（図2）。受傷から来院までの時間の中央値は2.6時間（IQR1.0～5.3）であった。

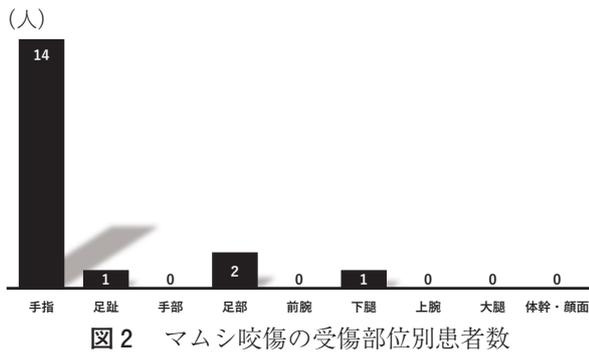
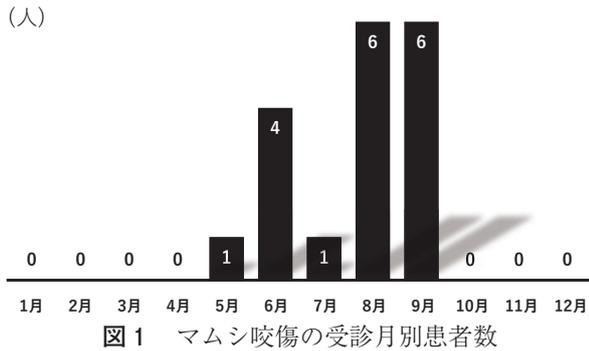
②重症度

来院時重症度は Grade I が3例、Grade II が5例、Grade III が6例、Grade V が4例であった。受傷から来院までの時間と来院時 Grade との間には、中等度の正の相関がある傾向を認めた（相関係数 $r=0.45$, $p=0.055$ ）（図3）。

市立函館病院 救命救急センター

〒041-8680 函館市港町1-10-1 坂脇 園子

受付日：2018年3月30日 受理日：2018年6月7日



来院時Grade	来院までの時間 (時)	~1	~2	~3	~4	~5	~6	~12	~24	~48
I		1例		1例	1例					
II		4例					1例			
III		1例	1例	2例			1例		1例	
IV										
V		1例							2例	1例

相関係数 $r=0.45$ $p=0.055$

図3 来院までの時間と来院時 Grade の相関性

③治療内容

局所治療は、咬傷部位の洗浄7例(39%)、創切開3例(17%)、腫脹による患肢の compartment syndrome に対し減張切開を2例(11%)に行った。Grade I の軽症2例を除いた16例(89%)で入院管理とされており、抗生剤は16例(89%)、破傷風トキソイドは17例(94%)、破傷風免疫グロブリンは13例(72%)に投与されていた。抗血清は11例(61%)、セファランチンは3例(17%)に投与されており、受傷から抗血清投与までの時間は、中央値3.7時間(IQR2.9~5.1)であった。入院した症例16例中14例に輸液療法が行われ、持続的腎代替療法を要した重症例は、抗血清非投与症例に1例を認めた。

④治療経過

入院日数の中央値は5.5日(IQR3.5~13)、腫脹ピーク日数の中央値は2.0日(IQR2.0~3.0)であった。初診時の腫脹 Grade は、Grade I が3例、Grade II が7例、Grade III が6例、Grade IV が1例、Grade V が1例であった。初診時腫脹 Grade II 以上の症例で腫脹が進行しており、腫脹 Grade III 以上では全例で最終腫脹 Grade がIV、Vへの進行を認めた(図4)。全身症状は、初診時に複

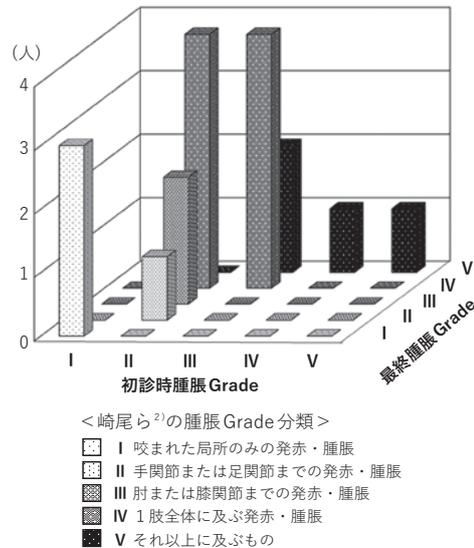


図4 腫脹 Grade の推移

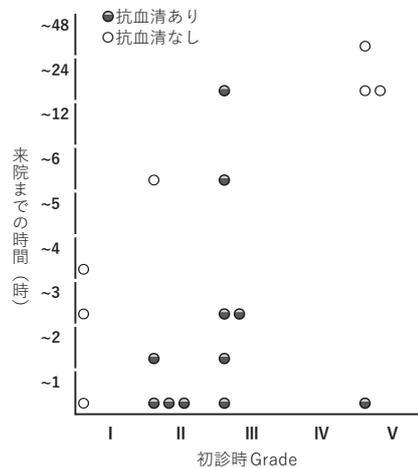


図5 来院までの時間と抗血清の有無における患者分布図

視1例、急性腎不全1例、ショックに血小板数減少および急性腎不全を合併した1例を認め、入院後3例に複視の発症を認めた。抗血清投与によるアナフィラキシーや血清病の副作用は認めず、死亡した症例も認めなかった。

⑤抗血清投与の比較

抗血清は、18例中11例に投与されており、Grade I 症例と来院までに時間を要している症例を除くと積極的に投与されていた(図5)。抗血清投与の有無により、腫脹ピーク日数、入院日数、入院後全身症状の合併に有意な差を認めなかった(表2)が、Grade I の軽症例を除いた検討では、抗血清投与群で来院までの時間の中央値が有意に短く(抗血清(+))群 vs 抗血清(-)群: 1.0(IQR1.0~3.0) vs 2.1(IQR1.6~2.8), $p=0.018$ 、腫脹ピーク日数の中央値が短縮する傾向を認めた(抗血清(+))群 vs 抗血清(-)群: 2.0(IQR2.0~3.0) vs 4.0(IQR3.5~4.0), $p=0.054$ 。

表2 抗血清投与の有無による比較

抗血清 (N=18)	有(11)	無(7)	p値
年齢,歳	54 (40~68)	61 (39~73)	0.72
性別,男性	7.0	4.0	1.0
来院までの時間,時	1.0 (1.0~3.0)	5.3 (3.0~21)	0.076
腫脹ピーク日数,日	2.0 (2.0~3.0)	3.0 (1.0~4.0)	0.68
入院日数,日	8.0 (5.0~12)	3.0 (1.0~11)	0.12
全身症状(複視),例	3.0	0	0.25

※中央値 (IQR)

考 察

マムシ毒は、ブラジキニン遊離酵素やエンドペプチターゼ、ホスホリパーゼ A2 などの様々な蛋白酵素を有しており、それが咬傷部から体内へ注入されると局所腫脹のほか、血小板数減少、出血、溶血、複視や急性腎不全などの全身症状を呈する^{3) 4)}。マムシ咬傷の重症度は、吸収される毒量によるとされ⁵⁾、その治療にはマムシ毒の吸収予防と中和が必要と考えられる。また、主な死亡原因の一つである腎不全は、マムシ毒の腎臓への直接障害のほか、局所腫脹の進行による循環血液量減少や高ミオグロビン血症による2次的な障害が原因となるため⁶⁾、マムシ咬傷の治療には、腎不全の予防とその管理も必要と考えられる。以上より、マムシ咬傷の治療は、局所治療、破傷風予防、毒素中和、対症療法の4つが基本とされるが、本考察では、当院では施行が少なかった局所治療と、賛否が分かれる抗血清治療による毒素中和に焦点を当て考察する。

局所治療には、マムシ毒の排毒と吸収防止のための咬傷部位の処置と、患肢の腫脹による compartment syndrome に対する減張切開に分けられる。前者の処置には、小切開、吸引、駆血、穿刺、乱切りなど施設によって様々な方法が行なわれているようであるが、瀧らは、その種類によって腫脹ピークに至る日数や入院日数に差はないと報告した¹⁾。また四方らは、乱切りは局所感染や潰瘍形成、壊死のリスクがあり、治療日数を長期化させるため控えた方がよいと報告した⁷⁾。馬場らは、マムシ毒は受咬後30~40分以内は、牙痕を中心に半径10~15mm 以内のところに留まることから、受咬後1時間以内に救急外来を受診することが大切であると述べている³⁾。よって、受咬後早期であれば、来院後直ちに数 mm の小切開による排毒および洗浄を行うことで、重症化の予防に効果があるのではないかと考えられた。当院の症例では、マムシ毒の排毒と吸収予防の目的で行われた創切開は3例と少なかった。受傷から来院まで1時間以内に受診している症例は7例認めており、積極的に小切開による排毒および洗浄を行うべきと考えられた。

マムシ毒の中和には、抗マムシ毒素血清が使用されるが、その副作用である血清病が11.7%、アナフィラキシーショックが3.2%に発生し、抗血清の使用は予後に

影響を与えないという報告⁸⁾のため、その使用には意見が分かれている。しかし、マムシ毒を中和できる根本的治療は抗血清のみであり⁹⁾、動物実験から抗血清投与の結果血中及び局所のマムシ毒量が減少すること¹⁰⁾や、受傷3~6時間以内およびGrade III以上の症例への投与で、腫脹範囲の改善、全身症状発現の減少、治療日数の短縮を認めたこと^{11) 12) 13)}、抗血清非投与例に死亡や拘縮などの後遺症が多く発生したこと^{5) 14)}、抗血清の副作用は、早期対応により予後に影響せず対処可能であること^{4) 14)}などの報告も数多く散見される。以上から、抗血清治療はその副作用を考慮しても、マムシ咬傷の治療には必要であると考えられた。当院の症例では、抗血清の投与はGrade III以上に進行した症例に多く、概ね受傷から6時間以内に投与されていた。Grade I 症例を除いた抗血清投与の有無における比較では、腫脹ピーク日数が短縮する傾向を認めたこと、抗血清投与症例で入院後重篤な合併症の発症を認めなかったことは、比較的早期に抗血清投与が行えたことが関与していると推測され、今後も積極的に投与すべきと考えられた。

当院におけるマムシ咬傷の治療は、担当医の判断に委ねられることが多いが、その理由には、年間受診患者数が少なく(18例/13年間、年平均1.38人)、医師の経験数が少ないことや、一般的にマムシ咬傷の治療方針が確立していないことが関係している。しかし、マムシ咬傷は早期の治療介入が重要であり、そのための統一した治療内容が必要と思われ、本検討と過去の報告を参考に当院における治療フローチャート(案)を作成した(図6)。瀧らのマムシ咬傷実態調査研究会のフローチャートを参考にしているが¹⁵⁾、当院で採用のないセファランチンと、Barry らの報告から予防的抗生剤の投与はしないこととした¹⁶⁾。また、腫脹や全身症状を認めない例では、救急外来で2~3時間の経過観察を行い、変化がない場合には無毒咬傷と判断し帰宅可能としている。抗血清投与は、その副作用の発生を考慮して軽症例を除き、原則受傷から6時間以内かつその時間内にGrade III以上の所見を認める例で投与することとし、投与時にはアナフィラキシー予防と副作用発生に即座に対応できるよう救急カートの準備を行うこととした。抗血清の副作用や過去に非投与もしくは投与が遅れた症例で裁判となった判例があることから⁹⁾、投与前には、①抗血清治療により症状の改善や重症化の回避、治療日数短縮の効果が期待できること、②抗血清は投与が遅れるほどその効果が減少するが早期にマムシ咬傷の重症度を評価することは難しいこと、③副作用としてアナフィラキシーショックが約3%、血清病が約10%に認めること、④抗血清を使用しなくても後遺症なく治癒する症例もあること、など患者によく説明し同意を得ることが必須と考えている。

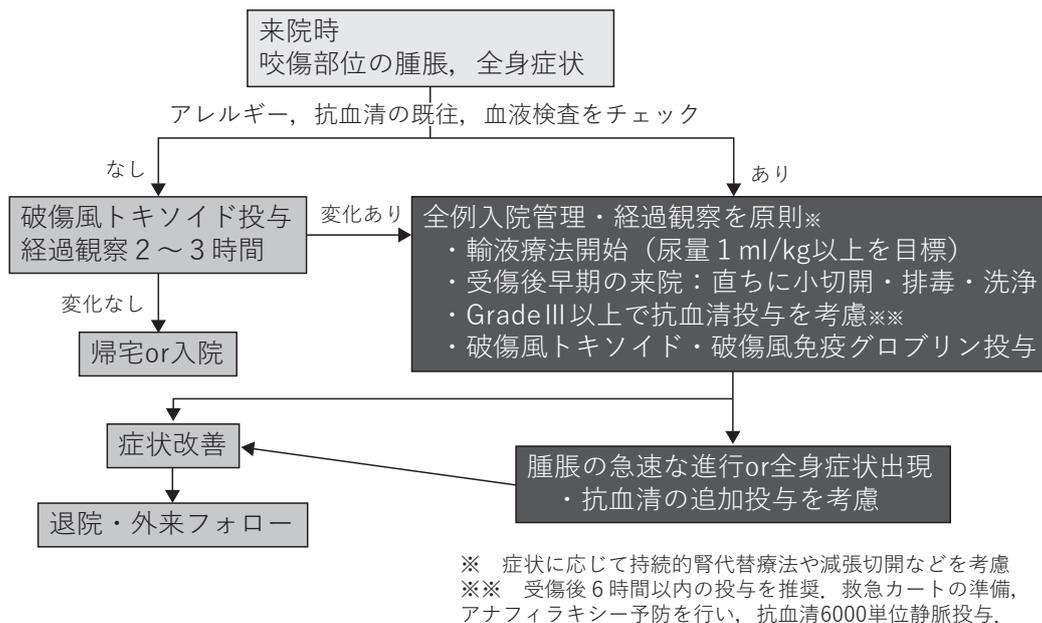


図6 当院におけるマムシ咬傷フローチャート (案)

本研究のlimitaionを以下に述べる。第1に単施設後方視研究であり、症例数が少なく、単変量解析のみの結果であったこと、第2に、治療内容が個々の医師判断で行われていたこと、第3に抗血清投与の有無で比較検討を行ったが、抗血清非投与群の重症例は、病院受診までに時間を要していることから、抗血清以外の他の治療介入も遅れ、その影響が関与している可能性があること、などが挙げられる。

最後に、本研究からマムシ咬傷に対する抗血清の使用が、腫脹の軽減と重症化の回避に効果がある可能性が示唆され、作成した治療フローチャートをもとに、マムシ咬傷に対する統一した治療の早期介入を行っていきたいと考える。

ま と め

当院におけるマムシ咬傷18例について検討した。早期の抗血清投与は、腫脹の軽減や重症化の回避に効果があると思われ、治療フローチャートをもとに統一した治療を行い、さらに検討を重ねていく。

本論文の要旨は、第41回北海道救急医学会学術集会で発表した。

本論文に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 瀧健治, 有吉孝一, 境淳ほか: 全国調査によるマムシ咬傷の検討. 日臨救急医学会誌, 2014; 17: 753-60.
- 2) 崎尾秀彦, 横山孝一, 内田朝彦ほか: 当院におけるマムシ咬傷について. 臨外, 1985; 40: 1295-97.
- 3) 馬場信夫, 加藤博之, 瀧健治ほか: 過去11年間に経験したマムシ咬傷22例の臨床的検討—抗毒素血清療法とセファランチン製剤療法の検討—. 新薬と臨, 1997; 46: 251-7.
- 4) 堺淳: 毒蛇咬傷 (マムシ, ヤマカガシ) の診断と治療. 中毒研究, 2013; 26: 193-9.
- 5) 瀧健治, 岩村高志, 大串和久ほか: マムシ咬傷の治療法の変遷. 新薬と臨, 2006; 55: 177-92.
- 6) 小田真喜子, 山中新也, 清島真理子ほか: 横紋筋融解症を伴ったマムシ咬傷. 臨皮, 2006; 60: 219-22.
- 7) 四方哲, 里輝幸, 大川和成ほか: マムシ咬傷44例の臨床的検討. 日臨外会誌, 2003; 64: 2100-4.
- 8) 内藤裕史: マムシ咬傷に抗毒素は必要か. 醫事新報, 2000; 3986: 24-7.
- 9) 海老沢功, 沢井芳男, 川村善治: マムシ咬傷に対するセファランチン療法の問題点. 醫事新報, 1994; 3677: 46-9.
- 10) 堺淳: ヘビの抗毒素. 中毒研究, 2017; 30: 41-5.
- 11) 矢田清吾, 山口剛史, 宮内隆行ほか: マムシ咬傷37例の検討. 日臨外会誌, 2006; 67: 2788-91.
- 12) Toru Hifumi, Akihiko Yamamoto, Kazunori Morokuma, et al: Clinical efficacy of antivenom and cepharanthine for the treatment of mamushi

- (*Glycydium blomhoffii*) bites in tertiary care centers in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2013; 66: 23-31.
- 13) 野田慶太, 秋山直美, 井清司: マムシ咬症における抗毒素の早期投与と在院日数との関連—46症例の解析—. *中毒研究*, 2017; 30: 25-30.
- 14) 内藤宏道, 長江正晴, 笠井慎也ほか: マムシ咬傷—抗毒素の使用施設の立場から—. *中毒研究*, 2007; 20: 217-21.
- 15) 岩村高志, 阪本雄一郎, 瀧健治: マムシ咬傷治療のフローチャート. 佐賀大学医学部救急医学講座総監修. 化研生薬株式会社.
- 16) Gold BS, Dart RC, Barish RA: Bites of venomous snakes. *N Engl J Med.* 2002; 347: 347-56.