

## ハブ咬傷における全身性中毒作用および咬傷部の 局所的病変についての実験的および臨床的研究

—とくに抗毒素投与の禁忌例および遅延例に  
おける全身的および局所的対症療法の検討—

琉球大学医学部整形外科学教室（指導：新潟大学医学部整形外科学教室 田島達也教授）

井 上 治

Experimental and Clinical Study on Systemic  
Intoxication and Local Lesions Produced by Habu-Snake Bite.

—with special reference to how to overcome serious systemic and  
topical pathologies in cases in which antivenin therapy can not  
be used or its usage is delayed to be effective—

Osamu INOUE

*Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,  
University of the Ryukyus.*

*(Director: Department of Orthopaedic Surgery, Niigata  
University School of Medicine, Prof. Tatsuya TAJIMA)*

The aim of this study is to analyze systemic and topical pathologies caused by Habu-snake bite experimentally and clinically, and to search for effective methods to overcome these pathologies in case in which antivenin therapy is not feasible because of positive skin test or its administration is too delayed to be effective.

### Materials and Method:

Systemic pathologies were investigated with 9 mongrel dogs in which Habu-snake venom was administered 10–20mg/kg into the femoral muscle or 1.0mg/kg into the central vein under pentobarbital anesthesia. E.C.G., arterial pressure, central venous pressure (C.V.P.), arterial blood gas, electrolytes, lactic acid, serum hemoglobin etc. were analysed periodically through out the period starting before the injection till the ultimate death of a dog. Records of 21 severely intoxicated cases by Habu-venom were studied as to the parameters investigated experimentally.

0.5–2.0mg/kg Habu-snake venom was injected into the intrinsic muscles of forefoot of

Reprint requests to: Osamu INOUE,  
Department of Orthopaedic Surgery,  
School of Medicine, University of  
the Ryukus.

別冊請求先: 〒903-01 沖縄県西原町上原 207  
琉球大学医学部整形外科学教室  
井上 治

14 dogs and a Japanese monkey, and spreading of muscle necrosis and sequelae ensued were observed periodically, and the findings were compared with topical pathologies in 4 fresh cases and other 9 cases with severe sequelae left alone.

#### Results:

Experimental data indicated that cardiac suppression, metabolic(lactic) acidosis and dehydration caused by Habu-venom were lethal factors. Hemolysis, hyperkalemia, coagulation disturbance and alarm reactions such as hemoconcentration, hyperglycemia were also observed, whereas in 21 fresh cases, systemic intoxication such as decreased blood pressure and/or acute renal failure were observed only in a few cases since grade of systemic intoxication is much lighter due to lesser amount of venom introduced and administration of antivenin, but alarm reaction was observed in most cases.

Dissection of dog forelimbs revealed that the intrinsic muscles at the injected site underwent coagulation necrosis, but did not result in the typical intrinsic plus contracture, while only superficial forearm flexors were found partially necrotic suggesting that the venom spread through carpal tunnel into flexor side of forearm. In clinical cases with the bite at the forearm and leg, no severe contracture developed if fasciotomy was performed adequately, but in cases with the bite within the hand proper, often intrinsic plus contracture and/or low median nerve palsy ensued.

#### Conclusion:

Systemic therapy in Habu-snake bite when antivenin therapy can not be given or delayed to be effective should be directed to normalization of metabolic acidosis, supplement of intravenous fluid based on the analysis of arterial blood gas and C.V.P monitoring.

Fasciotomy is indicated when leg or forearm and absolutely when hand proper is bitten in order to prevent muscle necrosis and contracture ensued.

**Key words:** Habu-snake bite, Systemic intoxication, Local lesion.

ハブ咬傷, 全身性中毒作用, 局所病変.

## I. はじめに

沖縄県ではハブ (*Tremelusurus-flavovittatus*) による咬傷は近年減少しつつあるが、なお毎年200名前後の咬傷患者が報告されており、抗毒素血清（以下、抗毒素）の改良と普及により、最近では死亡例はほとんどなくなり、また咬傷部に残する機能障害も5～10%と減少している<sup>(1)(2)(3)(4)</sup>。一方、大量のハブ毒が筋肉内などに注入された場合、死に到らないまでも恶心嘔吐、血圧低下、意識混濁などの激しい全身症状および患肢の激痛が惹起される。一方、咬傷部では広範な皮下浮腫、皮膚および筋肉の壊死を来し、そこに感染や瘢痕化も生じて局所的な機能障害を後遺することもある。今日では抗毒素を早

期に静注すればこれらの全身症状ならびに局所症状を軽減することが可能である。同時に咬傷局所に対しては早期の筋膜切開による除圧により局所の皮膚、筋肉の壊死を最小限にとどめ、感染や阻血性拘縮を防止することによって関節拘縮、変形などの後遺症を最小限にすることが可能である。

しかし大量のハブ毒が注入され、かつ抗毒素の投与が遅れたり、あるいは抗毒素にアレルギーを呈するため投与出来ない場合は抗毒素療法以外の積極的対症療法が必要となる。この対症療法は補液、投薬などの全身的療法と筋膜切開などの局所的療法に分けられるが、これらを効果的に実施するためにはハブ毒による全身的ならびに局所的中毒作用のメカニズムや惹起される病態を十分解

明しておく必要がある。しかし臨床例では全身性中毒作用の病態は抗毒素投与や輸液などの補助療法によって修飾される上に、重症例でも動脈血ガス分析あるいは中心静脈圧などによるモニター実施例が少ないので正確な病態の解明は困難である。一方、動物実験の報告ではハブ毒の心筋抑制作用、alarm-reaction、凝固機能障害、腎障害などが挙げられているがそれらは相互の関連性はない<sup>5)6)7)8)9)10)</sup>。さらに全身性中毒作用の本態を解明するには浮腫による全身性脱水の関与、代謝性アシドーシス、溶血、高カリウム血症などの関与について総合的にとらえる必要があると考える。

そこで著者は臨床的に用いられる検査や十分な採血が可能な成犬にハブ毒を筋注あるいは静注し、その成犬が死に到るまでの病態を諸検査データから連続的に解明してその発生機序を考察した<sup>11)12)</sup>。さらに琉球大学、その他の施設で過去10年間に治療した重症ハブ咬傷患者21例の全身性中毒作用ならびに alarm reaction などの随伴現象を検討して実験データと比較することにより病態の機序を総合的に考察し、臨床例における全身的対症療法のあり方について検討した。

一方、ハブ咬傷によって惹起される局所の病態に関する整形外科的立場からの報告は少ないため新鮮ハブ咬傷例や後遺症例から臨床的に検討し、また成犬を用いた動物実験で局所病態を詳細に観察し、手指の intrinsic plus 拘縮のような重篤な後遺症を防止するための局所療法―たとえば筋膜切開の適応、方法、時期などについて考察した。これらが本研究の目的である。

## II. 全身性中毒作用の実験的研究

### A. 材料および方法

体重10–16kgの雑種成犬を用い、麻酔は ketamin 100 mg、硫酸 atropin 0.2mg筋注後、pentobarbital 25mg/kg を腹腔内投与した。沖縄県公害衛生研究所ハブ支所より譲り受けた粉末ハブ粗毒を生食水で10%溶液として、10 mg/kg、15mg/kg、20mg/kg を各2頭に筋注し、また1%溶液として1.0mg/kgを3頭に静注した。ハブ毒投与前から死亡時までの全経過を心電図、血圧、中心静脈圧によってモニターし、ポリグラフ・システム（日本光電、RM-6000）で記録した。心電図のモニターにはおもに第2誘導を使用し、1mV/mm の感度、25cm/sec の速度で記録した。血圧、中心静脈圧は2mm/divisionで測定した後、cm 水柱に換算した。Foley カテーテルを留置し尿量の測定ならびに定性検査を行なった。経時的血液検査は1回19mlで、ハブ毒の筋注後30分、その後は1時間毎に死亡直前まで施行し、採血毎に同量の生食水を静注した。経時的血液検査は以下のように実施した。

1. 動脈血ガス分析、ABL-Z analyser (Acid Base Laboratory) で行ない、PH、PaCO<sub>2</sub>、Baseexcess を測定した。

2. 電解質 (Na, K, Cl)、Instrumentation Laboratory Inc. 343 flame photometer にて測定した。

3. 乳酸、ピルビン酸、それぞれ 0.6N 過塩素酸および 1.0N 過塩素酸にて除蛋白後、U-V 法で測定した。

4. ヘモグロビン、ヘマトクリット、ヘモグロビンの測定には中外製薬(株)のラバースーパー、ヘモグロビン・アナライザ・キットを用い、ヘマトクリットはヘマトクリット用遠心器を用い採血後直ちに測定した。

5. 血清総蛋白、C.P.K. クレアチニン、血糖、遊離脂肪酸、これらの測定には中外製薬(株)ラバースーパーのアナライザ・キットを用い、遊離脂肪酸の測定にはパクソプロイン法を用いた。

6. 血清ヘモグロビン濃度(容血度)、血清0.5ccを5ml の中外製薬(株)ヘモグロビン測定用試薬に溶解し、日立139分光光度形で測定した(血清ヘモグロビンが 600 mg/dl のとき540nmで0.400の吸光度を示す)。

7. 血液凝固機能検査、採血後すみやかに血小板(ユノベット採血、Neubauer 検鏡)、血漿凝固時間(カルシウム再加法)、トロンボン時間(Quick 一段法)、部分トロンボプラスチン時間(Macro 法)、フィブリノーゲン(Thrombin 法)、F.D.P. (Latex 法)を測定した。

8. 一方、対照実験群として成犬2頭を用い同量の血液を10回採血し、その都度、同量の生食水を静注した。またハブ毒の各臓器に対する毒作用を観察するため死亡直後に成犬を解剖し組織学的に検討した。

### B. 結果

1. 対照実験群ではヘモグロビン値および血清総蛋白はおよそハブ毒投与前の80%の減少を来たしたが、血圧、心電図および血液、生化学検査は正常範囲であった。

2. 血圧、心電図、中心静脈圧の経時的変化。血圧の経時的変化ではハブ毒投与直後の急激な血圧低下およびその後の漸減性血圧低下の2相が観察された。すなわちハブ毒投与後およそ5分で血圧低下が始まり、15分で最低となりハブ毒投与前の血圧のおよそ50%となった。その後血圧は一旦60–80%まで回復するが、ついで持続性の血圧低下を来たし、毒量が多い程早期に3–7時間で死亡した。心電図ではハブ毒投与直後の血圧低下に一致して、low-voltage が見られ、一過性の心原性ショック

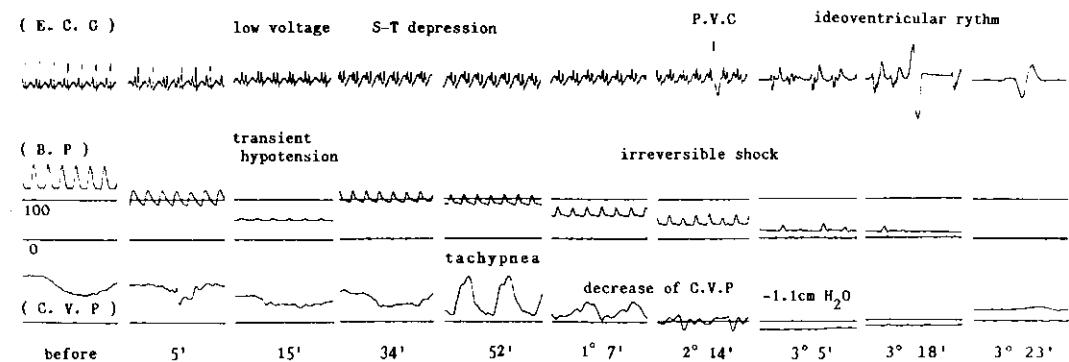


Fig. 1 Record of E.C.G., blood pressure, C.V.P and respiration in intramuscular envenomated dog (20mg/kg).

Table 1 Analysis of arterial blood-gas (PH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, B.E), serum lactate (mg/dl), serum potassium (mEq/l) and serum hemoglobin(mg/dl) during fatal course in intramusculaly envenomated dogs with Habu-snake toxin.

10mg/kg i.m

hours	0	1	2	3	4	5	6	7
PH	7.28	7.32	7.31	7.29	7.30	7.28	7.22	6.89
PCO <sub>2</sub>	48	39	31	31	25	18.5	15	16
PO <sub>2</sub>	105	91	91	98	107	107	117	128
B.E	- 5.6	- 5.3	- 9.0	- 10.8	- 11.5	- 14.6	- 21.0	- 31.8
lactate	15	19	23	34	50	65	130	188
s-K	4.6	5.2	5.2	5.1	5.0	4.7	5.4	8.5
s-Hgb	47	237	207	185	88	51	44	35

15mg/kg i.m

hours	0	1	2	3
PH	7.43	7.43	7.40	7.29
PCO <sub>2</sub>	27	18	16	16
PO <sub>2</sub>	88	85	91	97
B.E	- 4.4	- 8.7	- 11.7	- 16.6
lactate	23	73	74	84
s-K	3.5	3.4	4.0	6.1
s-Hgb	40	70	41	55

20mg/ i.m

hours	0	1	2	3	
PH	7.23	7.26	7.20	7.17	
PCO <sub>2</sub>	55	39	35	22	
PO <sub>2</sub>	73	91	92	108	
B.E	- 4.9	- 9.2	- 11.6	- 19.6	
lactate	16	34	42	88	
s-K	3.8	4.8	3.8	5.5	9.4
s-Hgb	11	55	18	25	

が観察された。その後ショック状態は一旦、回復するが末期には心室性期外収縮（P.V.C.）の出現、S-T の低下、T 波漸高を認め、心室内伝導障害にて心停止に到った。中心静脈圧は全身性脱水のため時間とともに低下し、ハブ毒 20mg/kg 筋注例では投与前は 5.4cm 水柱であったが末期には -1.1cm 水柱の陰圧にまで低下した（Fig. 1）。しかしハブ毒の静注では脱水状態が存在しないため中心静脈圧は終始不変であった。また呼吸状態は中心静脈圧の呼吸性変動で観察され、経過中、進行するアシドーシスに対する代償性過呼吸がみられたが、末期には抑制された。

3. 生化学、凝固機能、尿検査の経時的变化、動脈血ガス分析（Table 1）では漸増する乳酸性アシドーシスが観察されたが、一方では  $\text{PaCO}_2$  の低下、 $\text{PaO}_2$  の増加で示されるように過呼吸による呼吸性の代償を伴っていた。血清中のヘモグロビン値（Table 1 の s-Hgb を参照）ではハブ毒投与直後から溶血が観察され、ハブ毒の静注ではとくに著明であったが、この現象は一過性であった。血清カリウムは溶血に伴い一過性に軽度増加する傾向がみられたが、末期にはアシドーシスに随伴して増加した（Table 1）。ハブ毒のストレスに対する隨伴現象として血糖はハブ毒投与後最高値、300-850mg/dl まで漸増し、また遊離脂肪酸はハブ毒投与後 1 時間で 1.0-2.2mg/dl の一過性の増加が観察された。ヘモグロビンおよびヘマクリットはともにハブ毒投与 1 時間後には一過性の増加（平均 123%）すなわち血液濃縮が見られ、その後は漸減した。血清総蛋白ははじめから漸減した（平均 75% の減少）。ハブ毒注入部の筋壊死を反映して CPK はハブ毒の筋注では著明に漸増（最高値 600-800 国際単位）し、クレアチニンも漸増（最高 2.0-3.0mg/dl）した。また原因は不明であるが CPK は静注でも漸増（最高値 220-450）した。凝固機能検査では凝固時間、PTT が著明に延長し、血小板の減少、FDP の出現など血管内凝固症候群（D.I.C.）様の凝固障害を来たしたが、毒量が少ない場合（10mg/kg 筋注）は凝固障害を来さなかった。尿検査では尿量は脱水状態のためハブ毒投与後から死亡までにわずかに数 -10ml で、また尿糖は陰性であったが、潜血反応は溶血のためハブ毒の筋注では毒量の多い場合には陽性となり、静注では血尿を呈する場合もあった。潜血反応は血色素定性反応では筋壊死によるミオグロビンではなく溶血によるヘモグロビンであった。

4. ハブ毒による死亡直後に解剖を行い臓器を H-E 染色にて組織学的に観察した。肝では軽度の肝細胞の腫脹

と中心静脈の鬱滞があり、腎では皮質の尿細管上皮の腫脹と空腔変性がみられるが糸球体の著明な変化はなかった。脾では鬱血がありヘモジデリンの沈着が著しい。また心筋、肺、脳、胃腸粘膜、副腎には著明な変化は見られなかった。

### C. 実験結果の考察

以上の結果から著者はハブの毒の中毒作用は従来の報告のように特異的に心筋、腎、中枢神経などの重要臓器を障害することによって死を招くのではなく心原性ショックあるいは代謝性（乳酸性）アシドーシスが死を招くものと考える。すなわちハブ毒による臓器の組織学的変化は従来の報告のように非特異的変性所見で、これらは主にショックあるいはアシドーシスなどの二次的変化と考えられた<sup>5)6)7)8)9)10)13)</sup>。しかしハブ毒の腎障害に関して北村らは電顕により糸球体の特異的変化を認めている<sup>13)</sup>。著者の行なった実験的ハブ咬傷における重篤な中毒作用は『咬傷直後に急激な血圧低下を来たし、一時に血圧は回復するが不可逆性の血圧低下に陥り、末期には心室内伝導障害で死に到る。』という 2 相性の不可逆性ショックの病態であった。貫は成犬にハブ毒を静注し、その投与量によって 2 つの病態のあることを報告している<sup>5)</sup>。すなわち(1) 2-10mg/kg では一過性の血圧低下を来たすが一度回復し、その後数時間で死亡し、(2) 15mg/kg では急速な血圧低下とともに呼吸麻痺により短時間で死に到る。本実験は(1)の病態を観察したものであった。このハブ毒投与直後の一過性血圧低下は脈圧の低下を伴ない、また心電図上、low voltage、S-T 低下などを認めるところから貫、栗原らの実験結果と同様、ハブ毒による心筋抑制作用と考えられた<sup>5)6)</sup>。また血圧が一時的に回復する過程は過血糖および血液濃縮を伴うことから田所、原田らの報告のようにカテコール・アミンが生体防御反応として放出されるいわゆる alarm-reaction と考えられた<sup>7)8)</sup>。また本実験結果から不可逆性の血圧低下は漸増する代謝性（乳酸性）アシドーシス、ハブ毒による心筋抑制作用およびカテコール・アミンの枯渇などが原因と推測された。また代謝性アシドーシスは血圧低下に先行することが観察されたが、溝越、幸泉らはハブ毒が解糖系のコハク酸脱水素酵素を阻害し、組織呼吸を抑制するとの in vitro での実験結果を報告しており、本実験はこれを示唆するものであった<sup>9)10)</sup>。血清カリウムはおそらく呼吸性の代償などのため溶血の影響を受けることが少なく、また末期にみられる高カリウム血症は高度のアシドーシスに随伴する見掛け上の現象と考えられた<sup>14)</sup>。またハブ毒の筋注では中心静脈圧の著明な低下

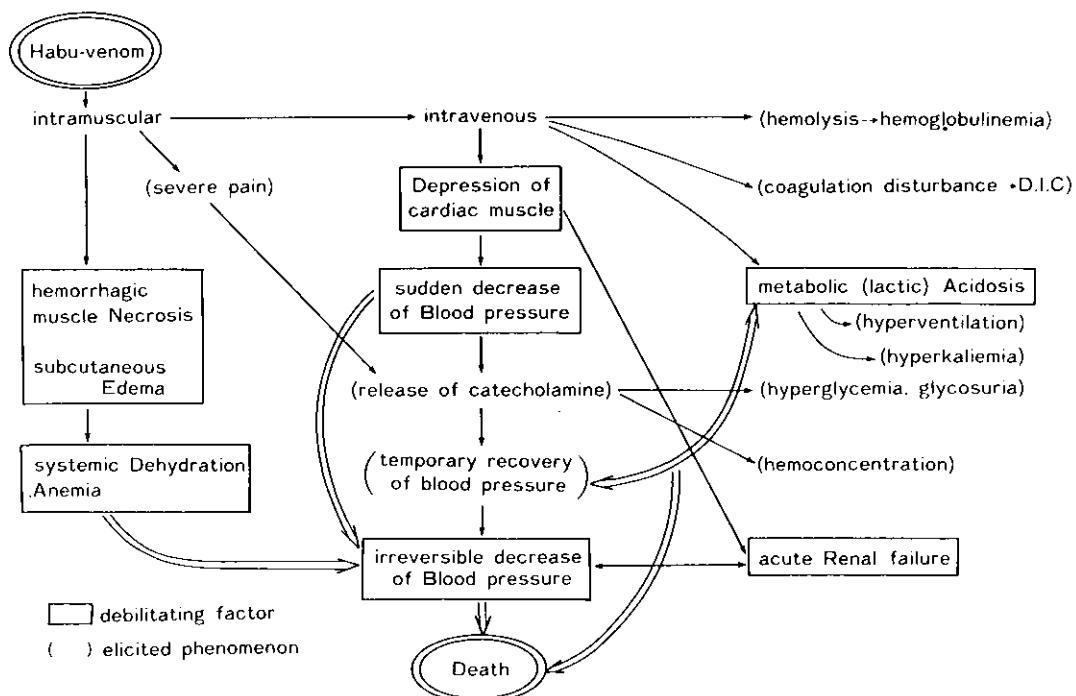


Fig. 2 Presumed mechanism of systemic intoxication by Habu-snake bite.

が観察されたことから体液喪失性ショックになり得ることが考えられた。桜川らはハブ毒の静注では血管内凝固症候群が惹起されることを報告しているが<sup>15)</sup>、著者の行なった死亡直後の剖検ではその出血傾向による重大な臓器内出血あるいは血栓形成などを認めず、死因に関して重大な意味は少ないと思われた。著者はハブ咬傷におけるショックの病態がエンドトキシン・ショックとよく類似していることに注目した<sup>16)</sup>、すなわちエンドトキシン・ショックでは chemical mediator が大量に放出される結果、血管床の急激な pooling がおこり血圧は急激に低下し、この際に生体防御反応によりカテコール・アミンが放出され、血圧は一時的に回復するが、このカテコール・アミンが枯渇してくると不可逆性のショックに陥ると考えられている。またカテコール・アミンが放出される結果、過血糖、血液濃縮などを来たし、さらにエンドトキシンが細胞の呼吸代謝を阻害する結果、代謝性（乳酸性）アシドーシスを来たすなど、本実験におけるショックの発現機序との類似性を示唆するものである (Fig. 2)。

### III. 全身性中毒作用の臨床的研究

#### A. 症例および方法

琉球大学附属病院およびその関連病院において過去10年間に扱った新鮮ハブ咬傷患者のうち5日以上の入院を要し、また臨床的に比較的重症と思われた21例を検討の対象とした。その内訳は、男14例、女7例で、年齢は7才から70才（0~9才、1人、10~19才、5人、20~29才、1人、30~39才、3人、40~49才、4人、50~59才、2人、60~70才、5人）であった。これらの症例の臨床像すなわち咬傷部位、全身性中毒症状、投与された抗毒素量、筋膜切開などの処置と入院日数、合併症あるいは後遺症などの臨床的重症度との関連について検討した。また血液、生化学検査から白血球数、ヘモグロビン値および血糖値にてストレスに対する随伴現象である alarm reaction を観察し、また BUN、血清カリウムにて腎機能、電解質異常を CPK、LDH、GOT にて筋肉の逸脱酵素を観察した。また尿検査にて潜血反応および尿糖を観察した。また急性腎不全を来たした1例の臨床経過を検討した。

#### B. 結果

##### 1. 臨床像

臨床像および検査成績を Table 2 に一覧表として示した。この一覧表においては症例は入院日数の多い順に配列したが、臨床的重症度と入院日数とはほぼ相関して

Table 2 Clinical and laboratory data in 21 cases severely intoxicated by Habu-snake bite.

No.	age	bitten site	toxic symptom	anti-venin	surgical treatment	hospitalization	sequela complication additional op.	W.B.C	Hgb	B.U.N	s-K	s-glucose	C.P.K	L.D.H	G.O.T	♀ Hgb	♂ glucose
1	45	rt. first inteross.	(drunken)	30ml	i.v.	fasciotomy	59d	8100	17.9	23	3.8	157	140	137	69	44	++
2	60	lt. diarrhea	hypotension	20ml	i.v.	none	53d	none	14600*	14.2**	67**	5.8**	336**	406*	77*	-	++
3	31	rt. thigh	little	40ml	i.v.	fasciotomy	53d	intrinsics plus contracture	17500	18.1	18	4.1	157	151	29	-	-
4	15	lt. calf	vomiting	20ml	i.v.	fasciotomy	46d	skin graft	12000	13.9	13	4.2	193**	214	176	17	-
5	62	forearm extensor	vomiting	30ml	i.v.	small incision	32d	skin graft	14000	14.5	15	2.6	155	197	163	136	-
6	23	rt. hypothermic	diarrhea	20ml	i.v.	carpal tunnel release	32d	skin graft	11100	17.1	13	4.1	136	251*	47*	-	-
7	70	forearm flexor	little	40ml	i.v.	fasciotomy	29d	none	5200*	14.4*	16	4.0	168*	370*	361*	96*	++
8	33	lt. calf	nausea	20ml	i.v.	fasciotomy	25d	skin graft	11600**	17.9**	16**	4.2**	121**	339**	68**	-	-
9	52	foot dorsal	little	20ml	i.v.	multiple seratch thrombectomy	19d	none	11100	17.9	18	3.1	128	600	290	31	-
10	49	rt. thigh	vomiting	20ml	i.v.	fasciotomy	15d	none	13600*	13.9*	19**	3.8	123*	101	119	35	-
11	7	rt. plantar	depressed	40ml	i.v.	plantar fasciotomy	14d	none	4400	14.0	5	3.9	170	98	-	-	-
12	61	wrist	depressed	20ml	i.v.	fasciotomy	13d	none	11700	15.0	17	3.9	140	115	181*	24*	-
13	m	leg volar	little	20ml	i.v.	small incision	13d	none	8500	12.4	11	3.0	127*	98*	110*	16*	*
14	56	lt. anterior	possitive skin test	none	i.v.	fetus amputa	12d	skin excision	3800	6.8	13	3.4	-	429	104	-	-
15	47	forearm extensor	little	20ml	i.v.	none	10d	skin excision	8800	12.6	20	4.3	177	170	479*	24	-
16	36	rt. calf	(drunken)	40ml	i.v.	small incision	10d	none	13300	17.7	9**	3.3	109**	105	367**	29**	++
17	15	leg lateral (each due to Anti-venom)	little	60ml	i.v.	small incision	10d	none	5900	15.2	11	3.9	101*	172	113*	75**	*
18	61	scalp	slight dysuria	20ml	i.v.	none	8d	none	-	-	-	-	58	11	-	-	-
19	19	rt. forearm	pale face	20ml	i.v.	small incision	6d	none	10500	15.1	18	3.4	124	-	84*	20*	-
20	38	rt. foot	vomiting	20ml	i.v.	small incision	6d	none	1780	15.0	16	3.7	126	45	135	31	-
21	15	lt. dorsal	none	20ml	i.v.	small incision	5d	none	7300	7.7	10	4.2	148	-	162	-	-

\*data on 2nd day

\*\*data on 3rd day

† data not obtainable

‡ may not related to Habu-bite

(L.D.H. Wroblewski unit)

いた。咬傷部位は手6例、足4例、前腕4例、下腿5例、大腿1例、頭皮1例であったが、それが四肢末梢部にあっても全身性中毒作用は著明であった。抗毒素の投与量と入院日数、筋膜切開などの有無、後遺症との関連については抗毒素の最小単位の20mlのみ投与された症例中には急性腎不全を来たした1例（症例2）および筋膜切開などを行なわれた4例が含まれており、抗毒素の投与量が少ない場合はより重症になる傾向があった。皮内反応が強陽性のため抗毒素が投与されなかった1例（症例14）では既往の貧血、肝機能障害が増悪し、輸血を行なったが胆汁うっ帯性黄疸が出現し、軽快までに12日間を要した。抗毒素による副作用では60ml投与された1例（症例17）は投与直後、全身性発疹が出現し、即時型血清反応を合併したがアナフィラキシー・ショックには到らなかった。また20ml投与された1例（症例13）は2週後

に全身性発疹が出現し遅発性の血清病を合併した。全身性中毒症状では血圧低下は21例中2例、恶心嘔吐7例、下痢2例、抑うつ状態3例に見られ、また軽度の胸内苦悶を訴えたものは1例であったが、明らかな呼吸抑制あるいは過呼吸などは見られなかった。著明な血圧低下、四肢冷感などのショックの徴候は1例（症例2）にのみ見られた。

## 2. 血液、生化学および尿検査

### a. CPK LDH GOT (筋性逸脱酵素)

CPKが100単位以上に増加した症例は16例中11例であり、その内100-200単位の増加は6例で、200単位以上の著明な増加は5例であった。LDHは国際単位では151単位以上は8例中6例に、またWroblewski単位では400単位以上は9例中6例に増加がみられた。GOTが50国際単位以上に軽度増加した症例は18例中8例で、

100単位以上の増加は4例であった。一方、GPTは GOTと同時に施行された18例では全例、正常範囲であった。CPK、LDH、GOTの3項目ともに増加した症例は13例中6例（3項目施行されていないものは除外した。）でこの内2項目増加した症例は3例で、1項目のみ増加した症例は3例であった。また3項目同時に施行されていない症例も含むといずれの項目も増加しなかった症例は比較的軽症の1例（症例18）のみであった。3項目ともに増加した症例では臨床的重症度がより高い傾向がみられたが、2項目増加した症例の中には CPK が600単位と増加しているにもかかわらず、GOT が31単位と正常範囲である症例（症例7）もあり、CPK、LDHあるいは GOT 相互の増加の程度は必ずしも相関しなかった。

#### b. 白血球、ヘモグロビン値、血糖値

これらはハブ毒に対するストレス反応すなわち alarm-reaction の指標になるが、白血球数 8000–10000/mm<sup>3</sup> は20例中3例で10000以上の大白血球增多は11例にみられたが、6例には大白血球增多は見られなかった。ヘモグロビン値 10g/dl 以下は20例中2例で、これらは貧血の既

往があった。また 17g/dl 以上の血液濃縮は20例中6例であったが、これらの症例は白血球增多および高血糖を伴い、臨床的により重症であった。血糖値 130mg/dl 以上は18例中10例であったが、この内、尿糖が陽性を呈したものは5例であった。また尿糖が陽性で血糖値が 130mg/dl 以下であったものは2例（123および 128mg/dl）であった。

#### c. 血清カリウムおよび BUN

高カリウム血症を 5.1meq/l 以上とすると、急性腎不全に陥った1例（症例2）のみに高カリウム血症が見られた。また BUN が 25mg/dl 以上の高値を示したものはこの症例のみであった。低カリウム血症を 3.1meq/l 以下とすると、18例中3例（2.6, 3.0, 3.1）に見られたが、臨床的に過呼吸は見られなかった。

#### d. 尿検査

尿潜血反応は17例中7例に陽性であり、内5例は強陽性を示し、内1例（症例13）は同時に血清に溶血が認められた。

#### e. 急性腎不全に陥った症例の経過

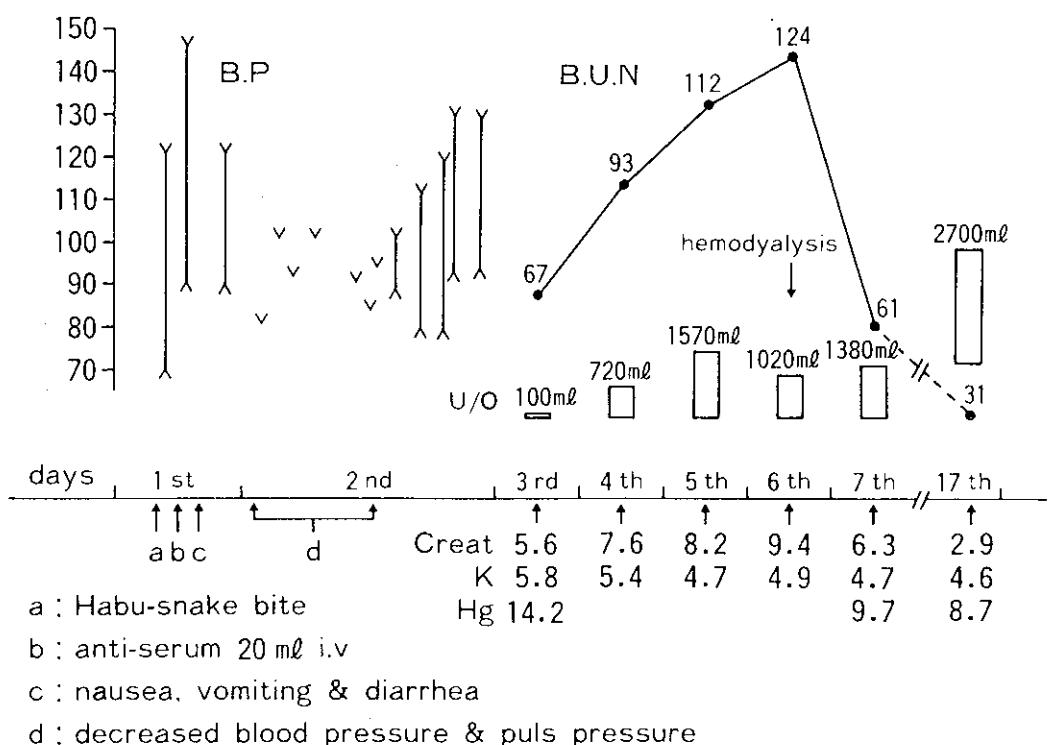


Fig. 3 The course of a case severely intoxicated by Habu-snake bite.  
60 year-old male (case 2).

Blood and puls pressure decreased at 10 hours after Habu-snake bite. B.U.N., serum potassium (K) and creatinine increased, while urinary out-put decreased, necessitating temporary hemodialysis.

60才、男（症例2）。既往歴に特記事項はない。左下腿腓腹筋にハブ咬傷をうけ、30分後に受診した。直ちに抗毒素20mlを静注し5%グルコース60ml/hrにて補液を行なった。しかし恶心嘔吐、胃部痛、下痢などの中毒症状が持続し、血圧は咬傷10時間後から80mmHgにまで低下し、脈拍は微弱なため触診でのみ血圧測定が可能であった。そこでラクテック・リンゲル100-150ml/hrおよび昇圧剤の投与を行ない咬傷22時間後には血圧、脈圧ともほぼ回復した。しかし咬傷後2日間は無尿の状態で、その後も乏尿は続き、BUNは最高124mg/dl、creatinineは最高9.4mg/dl、血清カリウムは最高5.4mg/dlまで漸増したため第6病日に人工透析を1回行ない第17病日には腎機能障害はほぼ回復した（Fig. 3）。また咬傷部の皮膚や筋の壞死あるいは機能障害を認めなかった。

#### C. 臨床的検索結果についての考察

ハブ咬傷ではCPK、LDH、GOTなどの筋原性逸脱酵素が重症度の指標になり得ることが推測され、CPKはisozymeとしてMM型（骨格筋）、MB型（心筋）、BB型（脳）があるが、ハブ咬傷では咬傷部の筋壞死を反映してMM型が増加する。LDHは骨格筋以外にも肝臓、赤血球などにも存在し、5種のisozymeが区別されるが、ハブ咬傷におけるLDHの増加は筋壞死あるいは溶血に起因すると考えられ、肝障害を合併する場合はisozymeによる鑑別が必要である。GOTは骨格筋、赤血球、肝臓などに存在するが、GPTはおもに肝臓のみに存在することからハブ咬傷においてGPTが正常でGOTが増加する場合は筋壞死あるいは溶血を反映するものと思われる<sup>17)</sup>。臨床例では重症例ほどCPK、LDH、GOTがともに増加しその程度が著しい傾向が見られたが、CPKは肝機能障害あるいは溶血などの影響を受けることが少なく、著者の例では16例中11例で増加し、また実験的にもCPKとハブ毒の筋注量がよく相關することが報告されていることからCPKは筋壞死の多寡をより反映するものと推測された<sup>18)</sup>。また血液濃縮、白血球增多は単なる全身性脱水に随伴する現象と考える向きもある。しかし著者の行なったハブ毒の静注実験では筋注より増強されてこれらが観察されたことからalarm-reactionの関与が大きいと思われる。一方、咬傷部での失血あるいは血管内での溶血などのため血液検査の上ではヘモグロビン値が正常範囲あるいはそれ以上であっても實際には乏血状態にある可能性がある。また高血糖、尿糖陽性などはalarm-reactionにおけるアドレナリン過血糖と言われるものであるが、これらの現

象は臨床における重症度の判定とするには非特異的であると思われた。ハブ咬傷では大量の筋壞死の結果、高カリウム血症を生じることが推測されるが、動物実験の結果と同様、臨床例では急性腎不全に合併した1例を除いて高カリウム血症は見られず、また高度のアシドーシスが観察されなかつたためそれに随伴する高カリウム血症も見られなかつた。症例2が急性腎不全に陥った原因として12時間に及ぶ血圧および脈圧の低下、全身性脱水、補液不足あるいは北村らが実験的に報告しているハブ毒による直接の腎障害などが挙げられるが<sup>13)</sup>、おそらくこれらの相乗作用であろう。

### IV. 全身性中毒作用の治療についての検討

#### A. 抗毒素療法の限界について

抗毒素血清療法（抗毒素療法）は抗毒素免疫グロブリソを含んだ血清を静注し、体内に注入されたハブ毒を中和する原因療法であるが、最近では従来の抗毒素の2倍の力価をもつ新ハブ毒抗毒素血清が開発されており<sup>19)</sup>、必要十分な抗毒素をすみやかに点滴静注することによりハブ咬傷における中毒症状あるいは後遺症を最小限にすることが可能である<sup>1) 20) 24)</sup>。この抗毒素1バイアルすなわち20mlは注入されたハブ毒30mgを中和すると言われているが、実験的には1回の咬傷でハブ毒は平均21.5mg、最高105.5mgまで注入され得る<sup>21)</sup>。したがって重症例には1回咬傷の場合、4バイアルすなわち80mlまで、また実験的にはハブ毒の局所残留時間からすると遅くとも6時間以内に投与される必要がある<sup>22)</sup>。これを実施後においても血圧、脈圧の低下、代謝性アシドーシス、溶血、CPKの増加、凝固時間の延長などの全身性中毒症状を認める場合は抗毒素の追加投与を考えると共に全身的対症療法に頼らざる得ない。

#### B. 実験的および臨床的検索結果からみた全身的対症療法の検討

##### 1. 咬傷直後の対症療法

既述した実験的研究で致死量のハブ毒を成犬に投与すると激しい一過性の血圧低下を来たしたが、臨床ではおそらく同時、多回の咬傷あるいは乳幼児が受傷した場合を除いて毒量は相対的に少ないため咬傷直後の急速な血圧低下は短時間で回復すると考えられるのでこの時点での対症療法は急性ショックに対する応急処置に限られる。すなわち呼吸が楽に出来る状態で安静を保ち、場合により両下肢を挙上するショック体位をとる。

##### 2. 進行性ショックの治療

###### a. 進行性ショックの診断

ハブ中毒症における不可逆性ショックの徵候は血圧の漸減性低下、脈圧の低下、過呼吸を伴う代謝性（乳酸性）アシドーシス、乏尿、心電図上の low voltage, S-T 低下、心室性期外収縮などであり、また溶血、ヘモグロビン尿、凝固機能障害の出現は大量の毒が注入された徵候である。血清ヘモグロビン値を測定すれば正確な溶血度が得られるが血清あるいは尿中のヘモグロビンの有無は肉眼にても可能である。凝固機能障害は凝固時間の延長のみでも推測できるが著明な出血傾向あるいは貧血を認める場合は血管内凝固症候群を疑い血小板、FDPなどの測定を行なう必要がある。これらの徵候を早期に察知し、適切な治療を行なうためには本実験で用いた心電図、動脈圧、中心静脈圧などの連続モニターは臨床においても不可欠であり、動脈圧ガス分析も少なくとも1時間毎に施行されるべきであろう。心電図ではとくに心室性期外収縮の出現は心室内伝導障害が高度になりつつある徵候であり血圧低下が著明でなくとも早急な対症療法すなわち代謝性アシドーシスの補正、補液などが必要である。一般的に頻脈は液体喪失性ショックを、また徐脈は心原性ショックを示唆するものではあるが中心静脈圧との関連でとらえる必要がある。

#### b. 全身性脱水の治療

中心静脈圧は循環血液量および心拍出量の総和を反映するとされており、ハブ咬傷においては全身性脱水は前者の減少を、また心筋抑制作作用は後者の減少を来たすと考えられるが一方、動物実験からハブ毒の静注では中心静脈圧が変動しないこと、また徐脈を末期まで来たさないことなどからハブ咬傷においては中心静脈圧はおもに全身性脱水を反映していると考えられる。中心静脈圧の正常値は5-10cm水柱であるが、低くとも十分な尿量が得られている時は補液の必要はなく、また15cm水柱以上のときは心不全を考えなければならない。尿量は等張性のラクテック・リンゲルあるいは輸血にて1ml/kg/hr以上に維持する必要がある<sup>16)</sup>。しかし十分な補液が行なわれ、中心静脈圧も正常化しているにもかかわらず尿量が少ない時は利尿剤を投与するが、反応が見られない場合は急性腎不全を考え、時に腎透析が必要となる。

#### c. 代謝性（乳酸性）アシドーシスの治療

アシドーシスはBE-10以下になった場合、補正を考えれば良いとの見解もあるがハブ咬傷では代謝性アシドーシスが不可逆性ショックに先行すると考えられるためその補正は早期に行なわれるべきであろう。補正式は7%重炭酸ナトリウム (ml) + BE × kg × 0.25であるが、頻回の動脈血ガス分析を指標にする必要がある<sup>16)</sup>。高度

の代謝性アシドーシスの場合、過呼吸にて動脈血中の炭酸ガス分圧は減少し、酸素分圧も良好に保たれているが、ハブ咬傷では組織呼吸が抑制されているため酸素吸入あるいは高圧酸素療法が有効である可能性がある。また高カリウム血症が見られた場合、高度のアシドーシスに随伴する末期の現象であり、アシドーシスの補正を優先させるべきであるが急性腎不全あるいは挫滅症候群に起因する場合は腎透析あるいは壞死組織の切除、高圧酸素療法などの処置が必要である。ハブ咬傷ではalarm-reactionによりすでにカテコール・アミンが放出されているため昇圧剤あるいは強心剤の投与は効果が少なく、またハブ毒の心筋抑制作用に拮抗するものではないと考えられ、したがって対症療法は補液ならびにアシドーシスの補正に治療の重点がおかれるべきであろう。ステロイドの抗ショック作用とくにエンドトキシン・ショックに対する効果は認められているがハブ咬傷ではその類似点も多いことからその有用性が示唆される。しかしハブ咬傷治療におけるステロイドの大量投与の絶対的適応は抗毒素投与によるアナフィラキシー・ショックの場合であろう。

### V. 局所的病変の実験的研究

臨床例においては手部のハブ咬傷では抗毒素投与あるいは局所の筋膜切開を行なっても intrinsic plus 拘縮や母指内転拘縮などの後遺症を残すことがあり治療上問題が多い<sup>24)25)</sup>。そこで著者はハブ毒が手部に注入された場合、いかなる機序で骨間筋や母指内転筋のような小手筋群の壞死や拘縮が発生し、さらに病変が拡大するかを動物実験にて検討した。

#### A. 材料および方法

粉末ハブ粗毒を生食水に溶解し、ほぼ天然の濃度である20%溶液とし、1ml注射器で12mm細針にて成犬前足掌側から骨間筋群内に注入した。10kg以上の成犬14頭に0.5、1.0あるいは2.0mg/kgのハブ毒を筋注したが2.0mgはおよそ半剤死量と思われた。ハブ毒の筋注後1、3、7、24、48時間および1か月後に患肢を切断し肉眼的には組織学的に観察した。また手指の構造が人に近いサル1頭を用い、その第1背側骨間筋内にハブ毒1mg/kgを投与、6週間観察した。

#### B. 結果

骨間筋群の大部分は投与1時間以内に暗赤色軟性を呈し、注入局所に近いほど、あるいは毒量が多いほど組織学的には筋線維の凝固壞死と筋線維間の出血が著明であった。ハブ毒は1-3時間後には手根管を越えて前腕屈筋

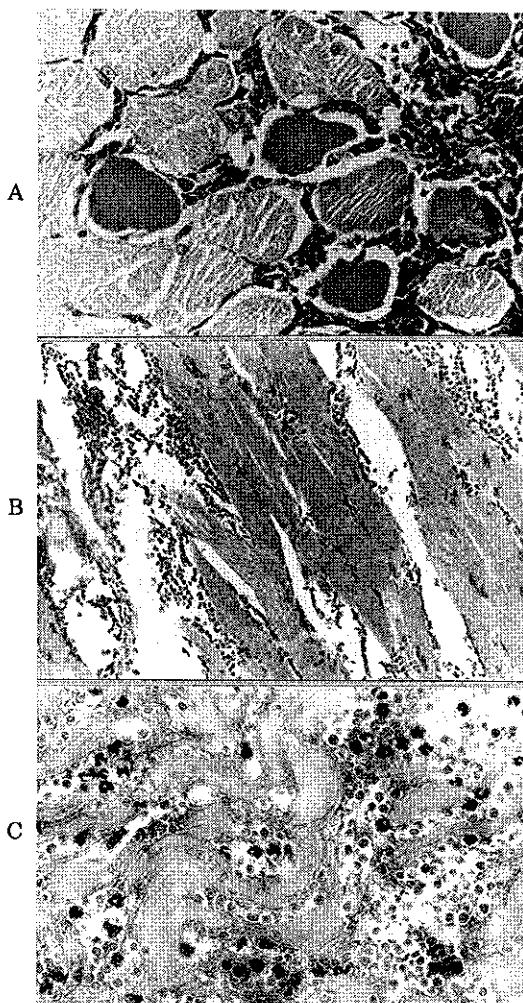


Fig. 4 Pathohistological findings at the site of Habu-snake venom injection, 2mg/kg in the intrinsic muscles of a dog.

- A: Irreversible massive coagulation necrosis with haemorrhage at the site of, and three hours after injection (H-E stain,  $\times 200$ ).
- B: Findings in peripheral intrinsic muscles presumed reversible at three hours after the injection (H-E stain,  $\times 100$ ).
- C: Advanced myonecrosis with inflammatory cell infiltration at seven hours after injection (H-E stain,  $\times 200$ ).

群の浅層を暗赤色に侵しながら中枢方向に拡散し、毒量が多い場合はさらに肘関節を越えて上腕筋屈側に至った。組織学的には骨間筋のハブ毒注入部では広範な凝固壞死に炎症性細胞浸潤が加わった不可逆性の所見であったが、

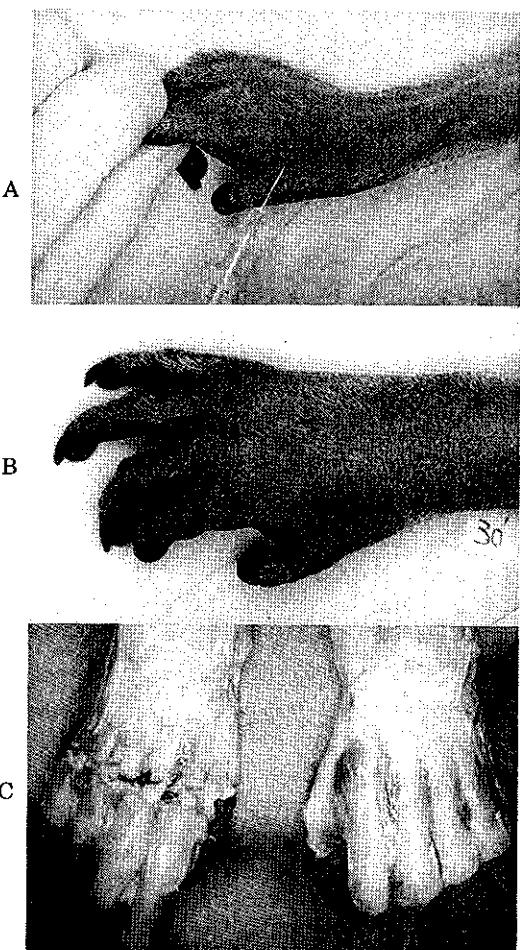


Fig. 5 Intrinsic plus contracture in a monkey induced by injection of Habu-snake venom.

- A: Injection of Habu-snake venom, 1.0mg/kg into the first dorsal interosseous muscle.
- B: Intrinsic plus contracture of all digits and adduction contracture of the thumb 6 weeks after injection marked at injection site.
- C: Severe scarring of interosseous muscles and adductor pollicis muscle.

骨間筋の辺縁部および前腕屈筋の表層部は筋線維間の出血と筋細胞の膨化が主体の可逆性の所見であった (Fig. 4)。又筋壊死はおよそ24時間で最大となったが前腕屈筋区画の内圧上昇 (『コンパートメント症候群』) は見られなかった。皮下浮腫もおよそ24時間で最大となり、毒量が多い場合は体幹にまで及んだが、およそ1週間で

患肢の腫脹は消退し、生存した場合は患肢に脱毛、るい痩などが見られた。1か月後の観察ではハブ毒0.5, 1.0 mg/kg 投与では骨間筋の壞死による瘢痕形成は軽微であったが、半致死量の2.0mg/kg 投与ではおよそ1/3が瘢痕化していた。またサルの小手筋内ハブ毒投与実験では3週間後より人におけるハブ咬傷と同様に intrinsic plus 拘縮および母指内転拘縮が再現され、また小手筋の瘢痕化はハブ毒注入部に近いほど著明であったが、ハブ毒注入部の皮膚壞死あるいは前腕屈筋区画の内圧上昇(『コンパートメント症候群』)は来たさなかった(Fig. 5)。

## VI. 局所的病変の臨床的研究

### A. 症例および検索方法

第Ⅲ章で全身性中毒の検討を行なったハブ咬傷21例(Table 2)においてハブ咬傷部における外科的初期治療について検討した。外科的治療を行なった17例中、咬傷部の小切開のみを行なったものは手背部の1例、足背部の3例で、また咬傷部に比較的小範囲の筋膜切開を行なったものは前腕伸筋の2例、前脛骨筋の2例であった。広範囲の筋膜切開は腓腹筋の2例、前腕屈筋の2例に行ない、腓腹筋部咬傷の1例に足根管開放を追加した。手の咬傷では母指球筋の3例、小指球筋の1例に咬傷部の切開に加えて屈筋支帶切離による手根管開放(以下、手根管開放)および前腕屈筋の筋膜切開を施行した。また足背部咬傷の1例は2日後に膝窩動脈に血栓を形成したが血栓除去術にて軽快した。外科的処置を行なわなかつたハブ咬傷は頭皮、大腿四頭筋、腓腹筋および前腕伸筋の4例で、これらは腓腹筋咬傷例(症例2)を除いて比較的軽症であり、機能障害あるいは皮膚壞死を残さなかつた。咬傷部の皮膚壞死は筋膜切開などを行なった重症の5例にみられ、植皮、皮弁形成などをを行なつた。また母指球筋部咬傷の2例では手根管切開および前腕屈筋の筋膜切開などを行なつたが母指内転拘縮およびintrinsic plus 拘縮を残した(Fig. 8, 9, 10, 11)。これらのハブ咬傷部位と治療法の転帰との関連を検討した。

### B. 結果

#### 1. 小手筋咬傷で咬傷部切開、手根管開放、および前腕屈筋の筋膜切開を行なった症例。

a. 45歳、男(症例1)。右第1背側骨間筋および内転筋内にハブ毒が注入され、抗毒素40mlを投与したが手指先端の知覚鈍麻、激痛、手背部の水泡形成などを認めたため受傷後10時間で咬傷部の切開、手根管開放および前腕屈筋の筋膜切開を行なつた(Fig. 6, 7)。咬傷

部の皮膚は壞死に陥ったため局所皮弁および全層植皮によって被覆したが軽度の母指内転拘縮と母指および示指のintrinsic plus 拘縮を残した(Fig. 8)。

b. 31歳、男(症例3)。右母指球筋内にハブ毒が注入され、抗毒素40mlを投与したが手指の運動障害および知覚鈍麻を来たしたため受傷後17時間で咬傷部の切開、手根管開放および前腕屈筋群の筋膜切開を行なつた。創は一次的に治癒したが受傷後1か月頃より母指内転対立位拘縮、示指、中指、環指のintrinsic plus 拘縮が出現した(Fig. 9, A, B, C)。受傷後4か月でMP関節の他動的伸展が不能であった中指に対しては小手筋の筋腱移行部切離を行い、また他動的伸展が可能であった示指、環指に対してはLittler術式による拘縮緩解術を行なつた。母指はCM関節周囲の瘢痕組織を切除することにより内転対立位拘縮を除去した。術後6か月であるが、手指のspreadingおよびhook-gripは良好である(Fig. 9, D, E, F)。



Fig. 6 Topical change (or pathology) of Habu-snake bite at the right first dorsal interosseous muscle. 45 year-old male (case 1).

A: Serosanguinous discharge from the two fangs.

B: Hemorrhagic myonecrosis of the first dorsal interosseous muscle visualized by skin incision.

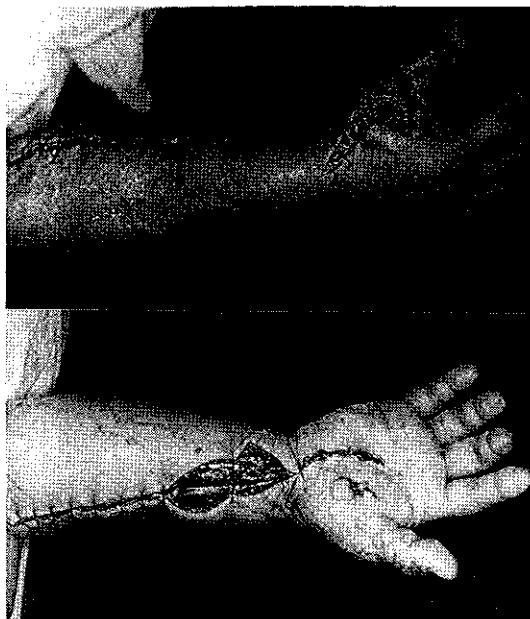


Fig. 7 A case in which carpal tunnel release and extensive fasciotomy of volar deep fascia of forearm (case 1).

c. 49歳、男（症例10）。右母指球筋内にハブ毒が注入され、抗毒素20mlを投与したが手指の運動障害、知覚鈍麻などを来たしたため受傷後3時間で咬傷部の切開、手根管切開および前腕屈筋の筋膜切開を行なった。創は一次的に治癒し intrinsic plus 拘縮などの機能障害を残さなかった。

b. 23歳、男（症例6）。右小指球部内にハブ毒が注入され、抗毒素20mlを投与したが手指の蒼白化、知覚鈍麻を認めたため受傷後12時間で咬傷部の切開および手根管切開を行なったところ直ちに手指蒼白、知覚鈍麻などは軽快した。咬傷部皮膚は壞死に陥ったため全層植皮を行なったが機能障害を残さなかった。

## 2. 前腕屈筋の咬傷で筋膜切開を行なった症例。

a. 61歳、男（症例12）。右手関節屈側から方形回内筋内にハブ毒が注入され、抗毒素20mlを投与したが手指の運動障害、知覚鈍麻、手指尖部のチアノーゼを認めたため受傷後6時間で手根管開放および方形回内筋を含む前腕屈筋群の筋膜切開を行なった。創は一次的に治癒し、機能障害を残さなかった。

b. 70歳、女（症例7）。左前腕屈筋内にハブ毒が注入され、抗毒素40mlを投与したが桡骨動脈が微弱となり、またトランスデューサにて前腕屈筋群の組織圧を測



Fig. 8 A case in which the necrotized skin in the first interdigital space was replaced with the dorsal sliding skin flap and free full thickness skin graft (case 1).

- A: Abduction of the thumb is still insufficient postoperatively.
- B: Extension of M.C.P joint of index and long finger is restricted because of residual intrinsic plus contracture.
- C: However power grip is not much disturbed.

定したところ80cm水柱（健側20cm水柱）と著明に増加していたため受傷後7時間で手根管開放および前腕屈筋群の筋膜切開を行なった。創は一次的に治癒し機能障害を残さなかった。

## 3. 下腿筋の咬傷で筋膜切開を行なった症例

a. 33歳、男（症例8）。左前脛骨筋内にハブ毒が注入され、抗毒素40mlを投与したが当該筋肉コンパート

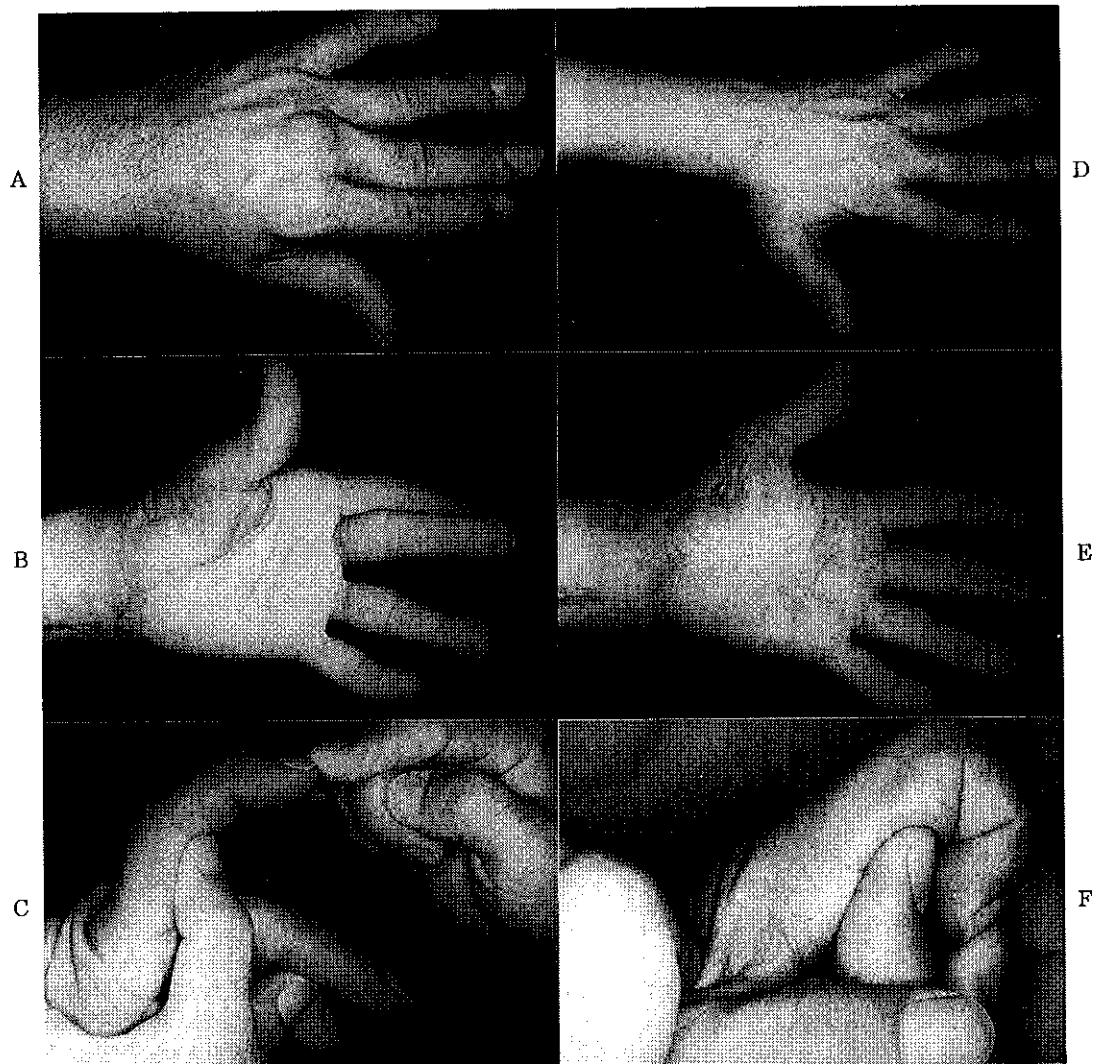


Fig. 9 A case with intrinsic plus contracture of left thenar muscles and interosseous by Habu-snake bite. 31 year-old male (case 3).

A, B: Intrinsic plus contracture of index, middle and ring fingers, combined with contracture of the thumb.

C: Positive intrinsic plus test in the index finger before the operation.

D, E: After Littler's release and pericapsular release of the 1st C.M joint. Extension of M.C.P joints and thumb abduction improved remarkably.

F: Negative intrinsic test in the index after the operation.

メントの組織圧は60cm水柱と著明に増加していたため、受傷後50時間で前脛骨筋の筋膜切開を行なった。咬傷部の皮膚は壊死に陥ったためおよそ $5 \times 6\text{cm}$ の全層植皮を行なったが機能障害を残さなかった。

b. 15歳、女（症例4）、左腓腹筋腱移行部にハブ毒

が注入され抗毒素20ml投与したが足背動脈の微弱化、足部冷感および蒼白化、知覚鈍麻、激痛などの足関節部における神經、血管圧迫症状を認めたため受傷後18時間で足根管開放および下腿屈筋群の筋膜切開を行なったところ直ちにこれらの症状は軽快した。アキレス腱部の開

放創は自然閉鎖しないため約6×8cmの中間層植皮を行なったが尖足拘縮などの機能障害を残さなかった。

以上のように前腕、下腿などのハブ咬傷では神経、血管の圧迫症状を認めた場合、筋膜切開はコンパートメント症候群を未然に予防するのみならず、早期であれば壞死筋肉の範囲を局限させ、ハブ咬傷による機能障害を防ぐことが可能である。しかし筋膜切開も早期に施行されなければ皮膚壞死などを残すことがあり、たとえば10時間から50時間、平均21時間経過して筋膜切開が行なわれた5例中4例に皮膚壞死を認め、一方、3-7時間の3例においては創の一期治癒をみた。

## VII. ハブ咬傷による局所作用の検討

後遺症を持った症例についてハブ毒の局所作用を検討した。著者らはすでに抗毒素も大分投与されず、また外科的処置もとられなかつた166例の後遺症の病態について調査結果を報告した<sup>23)</sup>。

### a. 小手筋咬傷

受傷部および隣接する小手筋は瘢痕性拘縮を来たすため intrinsic plus 拘縮を呈し、多数指に線維化による2次的な拘縮も合併し、咬傷部に近接するほど拘縮が強く、咬傷部に向かって指が偏位するなど他の外傷による intrinsic plus 拘縮では余り見られない特徴的病態を呈する (Fig. 10, A)。また手根管症候群による低位正中神経麻痺を生じたため神経剥離術を行なつた4例があつた。

### b. 前腕筋咬傷

前腕屈筋の咬傷では Volkmann 拘縮様の intrinsic minus 拘縮が2例にみられ、また母指内転対立位拘縮、手根管症候群の合併も見られた (Fig. 10, B, C)。

### c. 足部および下腿筋咬傷

成長期の足関節部の咬傷では著明な変形拘縮が見られ、変形性関節症様変化あるいは関節強直を呈する場合があつた (Fig. 11, A)。前脛骨筋の咬傷では壞死筋の融解による足関節の背屈障害と尖足拘縮が見られ、また腓腹筋の咬傷では瘢痕性収縮による尖足拘縮が見られ、アキレス腱延長術および後方解離術を行なつた6例があつた (Fig. 11, B, C)。

### d. 上腕筋あるいは大腿筋咬傷

これらの部位においては問題となるような後遺症は見られなかつた。おそらく上腕あるいは大腿部では筋の容量が大であるため壞死筋肉の amplitude 減少による障害が現われないためと考えられる。

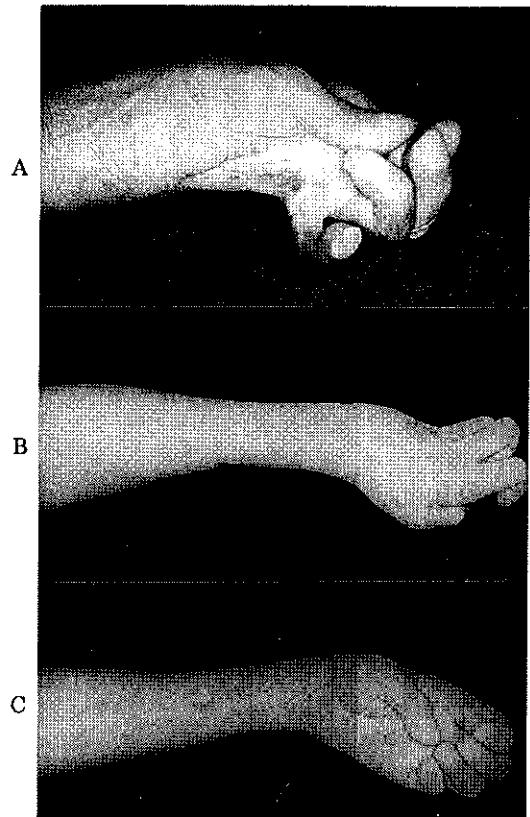


Fig. 10 Sequelae of Habu-snake bite in hand and forearm.

A: Untreated case after the bite at the left hypothenar muscles. Totally disabled hand with severe digital intrinsic plus contracture combined with adduction contracture of the thumb.

B, C: Volkmann's contracture with massive degeneration of forearm flexors and resultant paralysis of median and ulnar nerve.

## VIII. 局所病変の治療についての検討

### A. 初期治療

ハブ咬傷の初期治療ではハブ毒が皮下あるいは筋肉内いずれに注入されたかを確認するため咬傷部の皮膚切開を行ない、筋膜を介して暗赤色の壞死筋肉が透見される場合はその箇所で小範囲の筋膜切開を行なう必要があると考えている。前述の21症例中17例に同処置を行ない、また同処置を行なわなかつた3例は比較的軽症例であり、内1例は頭皮咬傷であった。ハブ毒が筋肉内に注入されたと確認された場合はより積極的な抗毒素療法あるいは

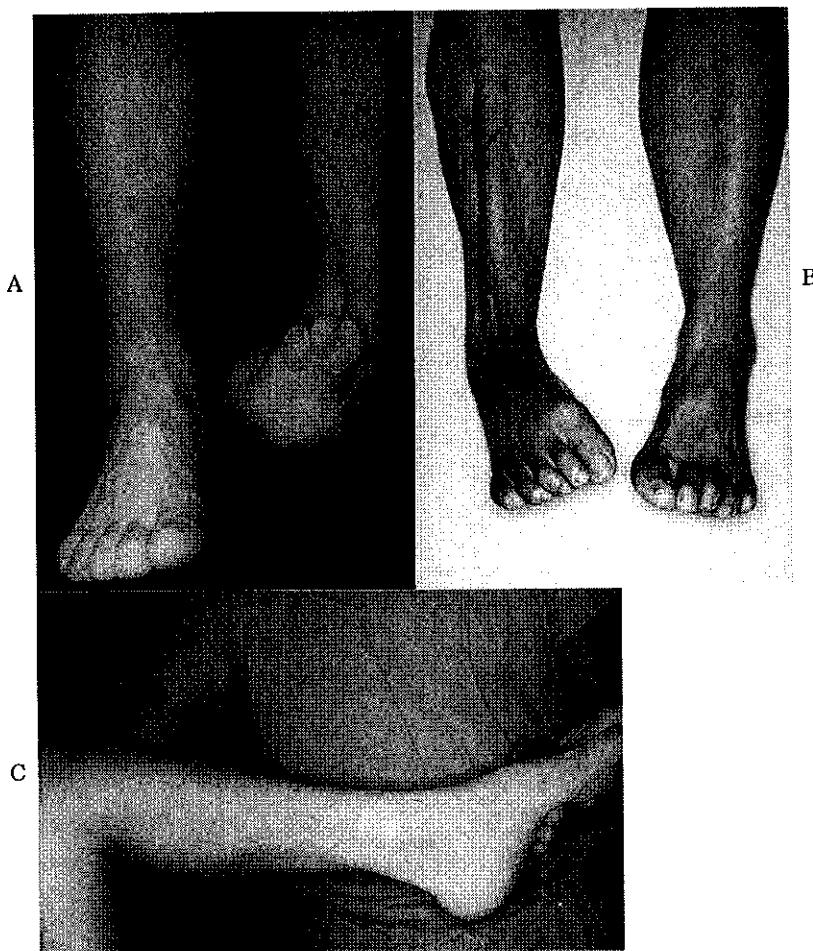


Fig. 11 Sequela of Habu-snake bite in foot and leg.

- A: Left foot neglected after Habu-snake bite in childhood, extremely supinated, but with which the patient can walk on dorsum of the foot.
- B: Equino-varus contracture of right foot due to degenerated muscles in the anterior compartment.
- C: Plantar flexion contracture of the left foot due to contracted triceps surae (or calf muscles).

筋膜切開などの局所療法の指標となる。

#### B. 抗毒素療法

静脈内投与された抗毒素は咬傷部においてもハブ毒を直接非活性化するため筋壊死あるいは皮下浮腫の拡大を防ぎ得る。小此木らはハブ毒の局所残留時間を実験的におよそ6時間としているが<sup>22)</sup>、著者の実験では小手筋に注入されたハブ毒は1時間で手根管を越えて前腕屈筋表層に拡散するため抗毒素は少なくとも1時間以内に投与されなければならないと思われる。注入された毒の寡

多は既述の全身性中毒症状あるいは筋性逸脱酵素であるCPKにて推測可能であるが、後者では動物実験からもCPKは咬傷後数時間以内では最高値に達しない難点がある<sup>18)</sup>。したがって初期治療の段階で牙痕の大きさすなわちハブの大きさ、全身性中毒症状すなわち初期血圧低下、悪心嘔吐などを参考にしながら抗毒素を十分量投与することが必要である。しかしハブ毒は局所筋肉の不可逆性凝固壊死を来たすため臨床的に小手筋などの体積の少ない小筋では抗毒素療法を行なっても intrinsic plus

拘縮などの機能障害を残すことが多い。また前腕屈筋あるいは前脛骨筋などに大量のハブ毒が注入され、『コンパートメント症候群』を合併し、筋群全体が壊死に陥った症例も稀ながら見られることから抗毒素療法にも限界があると思われる。一方、大腿筋あるいは上腕筋咬傷など筋肉の体積が大きく、またコンパートメント症候群を合併し難い部位では抗毒素療法が局所療法として有効であり、臨床的にも機能障害はほとんど見られない。

### C. 前腕あるいは下腿筋咬傷の治療

前腕屈筋咬傷の1例（症例12）、腓腹筋咬傷の1例（症例4）では患肢の知覚低下、冷感、蒼白、激痛などの神経、血管圧迫症状を認め、筋膜切開によりこれらの症状は軽快したことからその適応は明らかであった。しかし明らかな神経、血管圧迫症状を認めない場合でも大量のハブ毒が注入されればコンパートメント内の筋肉が広範に壊死に陥る可能性もある。臨床的に『コンパートメント症候群』を診断するため真栄城らはコンパートメント内の内圧測定を行ない、50cm水柱以上を筋膜切開の適応としているが、予後との関連において今後の課題であろう<sup>20)</sup>。前腕筋咬傷後遺症として Volkmann 拘縮がある。完成した Volkmann 拘縮の治療経験を著者は持たないが他の原因による Volkmann 拘縮と同様に前腕屈筋の release operation の効果などが報告されている<sup>25)26)</sup>。下腿筋咬傷後遺症では尖足拘縮の治療として7例にアキレス腱延長術および後方解離術を行ない、5例に矯正骨切り術を行なったが、足関節が不良強直にあるものは機能障害が残ることが多い。

### D. 小手筋咬傷

小手筋咬傷の4例（症例1、3、6、10）では手指のしびれ感、冷感、蒼白化など何らかの神経、血管圧迫症状を認め、手根管開放により軽快したこと、また手根管開放が行なわれなかった後遺症例で低位正中神経麻痺を4例に認めたことから、手根管開放は神経、血管圧迫症状を認める場合に適応となろう。小手筋咬傷の動物実験では前腕の『コンパートメント症候群』は来たさないが、著者らは手根管開放を行なう場合、患肢の腫脹、疼痛が著しければ前腕屈筋の拘縮を防ぐため前腕屈筋の筋膜切開を同時に行なうべきであると考えている。さらに筋膜切開を追加することにより患肢の腫脹、疼痛および鬱血状態を著明に軽減し、手指の早期運動を可能にし二次的な指節関節の拘縮を未然に予防することが可能である。

小手筋咬傷後遺症としての intrinsic plus 拘縮および母指内転対立位拘縮の治療であるが、intrinsic plus 拘縮は MP 関節の他動的過伸展が可能な症例には Litt-

ler 術式による intrinsic plus 拘縮緩解術を行ない、また MP 関節の他動的過伸展が不可能な例には骨間筋および虫様筋の筋腱移行部の切離を行ない、必要に応じて sagittal band の切離、MP 関節掌側の capsulotomy なども併せて行なっており、7症例においてほぼ満足できる結果が得られている。また母指内転対立位拘縮に対しては母指 CM 関節周囲の剥離あるいは遊離植皮、皮弁形成術を行なうが、著しい場合には腹部有茎皮弁を行なう必要がある。

## ま　と　め

1. ハブ咬傷は近年、抗毒素の投与で死亡率や咬傷局所の後遺症は減少しつつある。しかしながら10%前後に局所後遺症を残し、死亡例も稀ながら報告されている。

2. とくに抗毒素が投与できない皮内反応強陽性者あるいは抗毒素の投与が遅れた場合など全身的にも咬傷局所に対しても対症療法が極めて重要となる。

3. 対症療法を適切に実施するためにはハブ咬傷の全身的、局所的病態がよく解明されていることが前提条件となる。

4. そこで本論文ではハブ咬傷による全身的病変と局所的病変をまず成犬を用いて実験的に解明し、ついで21例の新鮮な臨床例における病変を対比することによって臨床例における全身的、局所的病変を把握しそれを克服するための対症療法を検討した。

5. 実験による致死的全身病変はハブ毒による心筋抑制作用と代謝性（乳酸性）アシドーシスによる不可逆性ショックならびに体液喪失性ショックであり、溶血、凝固機能障害あるいは末期には高K血症を合併し、また alarm-reaction による高血糖、血液濃縮などが観察された。臨床例では血圧低下、悪心嘔吐などのショック症状、急性腎不全あるいは溶血によると思われる尿潜血が見られ、また alarm-reaction による高血糖、血液濃縮などが観察された。また CPK などの筋性逸脱酵素が咬傷部の筋壊死の多寡を反映した。以上からより有効な全身的対症療法は動脈血ガス分析あるいは中心静脈圧を指標とするアシドーシスの補正および補液療法であると結論した。

6. 実験的に小手筋に注入されたハブ毒はある程度不可逆的にその凝固壊死と纖維化を来たし、とくに指では intrinsic plus 拘縮を来たす。しかし手根管から前腕屈筋に浸潤した毒素による前腕屈筋の壊死は表層のごく一部で Volkmann 様拘縮は来たしなかった。小手筋咬傷の臨床例においては抗毒素療法が施行された症例におい

ても小手筋のある程度の不可逆的壊死、瘢痕化は不可避であり、とくに筋膜切開が施行されない場合は高度なintrinsic plus拘縮、母指内転拘縮および低位正中神経麻痺などを来たすことが多い。したがって小手筋咬傷例では筋膜切開などの局所対症療法が不可欠である。一方、前腕屈筋咬傷例ではときにVolkmann様拘縮を、前脛骨筋あるいは腓腹筋咬傷では尖足拘縮を来たしが、筋膜切開が施行された症例ではこのような拘縮による機能障害を来たすこととはなかった。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師、新潟大学医学部整形外科、田島達也教授に心から深謝すると共に、10年来、共にハブ咬傷の治療研究を行ない、またその御指導を賜った琉球大学医学部整形外科、茨木邦夫教授、乗松尋道助教授、嘉陽宗俊講師ならびに琉球大学保健管理センター高良宏明教授に心から深謝致します。また臨床例の御協力を頂いた沖縄県南部徳州会病院副院長、堀川義文先生に厚く御礼申し上げます。

### 参考文献

- 1) Okinawa International Center, Japan International Cooperation Agency: Handbook for the Control of Habu, or venomous snakes in the Ryukyu islands. 1985.
- 2) 沖縄県公害衛生研究所: 昭和59年度抗毒素研究報告書, 1984.
- 3) 沖縄県ハブ対策研究会報告書, 1974.
- 4) 嘉陽宗俊: 沖縄県における毒蛇咬傷について、琉球大学保健学医学雑誌, 2: 177~183, 1979.
- 5) 貫文三郎、植木昭和、古川達雄: 蛇毒(ハブ毒、マムシ毒、コブラ毒)についての薬理学的研究、日薬理誌, 59: 323~334, 1963.
- 6) Kurihara, N.: Pharmacological action of habu snake venom. 群馬医学雑誌, 13: 135~170, 1964.
- 7) Tadokoro, S. and Kurihara, N.: Systemic symptoms produced by administration of habu-snake venom. 群馬医学雑誌, 12: 227~238, 1963.
- 8) 原田逸郎: ハブ毒に関する研究、医学研究, 27: 223~283, 1957.
- 9) 溝越将城、北村 旦、大山 満: ハブ毒の生化学的研究、鹿児島大学はぶ研究会報告集, 34: 34~38, 1959.
- 10) 幸泉 爾: ハブ毒の各種臓器組織呼吸に及ぼす影響に関する研究、鹿児島大学医学雑誌, 31: 13~63, 1958.
- 11) 井上 治、茨木邦夫、高良宏明、嘉陽宗俊、大城 勝、平良久子、佐久本政紀: ハブ毒による中毒死に関する研究、第1報(成犬筋肉内および腹腔内ハブ毒注入後の病態生理学的研究)琉球大学保健医学雑誌 5(3): 201~213, 1982.
- 12) 井上 治: ハブ毒による中毒死に関する研究、第2報(成犬静脈内ハブ毒投与後の病態生理学的研究)琉球大学医学雑誌, 6(3.4): 167~179, 1983.
- 13) 北村 旦、橋口俊照、浜田良二郎、大山 満: ハブ毒の病理学的研究、鹿児島大学医学雑誌, 8: 965~973, 1957.
- 14) Scribner, B.H.: スクリブナーハブ毒の凝固、線溶および血小板におよぼす影響について、The Snake 10: 136~142, 1978.
- 15) 桜川信男、高橋 薫、本多博史、柴田 昭、大西義久: ハブ毒の凝固、線溶および血小板におよぼす影響について、The Snake 10: 136~142, 1978.
- 16) 早坂 晃、江端俊彰: 外科 Mook No. 9, ショックの臨床、金原出版、東京, 1979.
- 17) 酒井敏夫、遠藤 実、杉田秀夫: 筋の構造と機能, 562~569, 医学書院、東京, 1977.
- 18) Nakada, F., Nezu, N., Ohshiro, M. and Miyagi, K.: Relation between serum creatinine phosphokinase activity and the amount of Habu snake venom injected in thigh muscle in rabbits. Toxicology 18: 351~355, 1980.
- 19) 昭和54年度沖縄ハブ抗毒素研究報告書, 1979.
- 20) 真栄城優夫: 動植物による中毒、ヘビ: 内科セミナーM 5(医薬品、化学薬品中毒), 333~341, 永井書店、東京, 1982.
- 21) 外間善次: ハブ Tremersurus flavoviridis の牙咬に関する実験的研究、The SNAKE 10: 107~113, 1978.
- 22) 小此木丘、服部善八郎: ハブ咬傷時における局所での毒の残留時間推定に関する小実験、The SNAKE 1: 43~47, 1969.
- 23) 沖縄の医療と保健、平山清武編、第5章ハブ咬傷、茨木邦夫、高良宏明、嘉陽宗俊、井上治、83~104, 1987. 上之山印刷所、那覇。
- 24) 嘉陽宗俊、茨木邦夫、高良宏明、井上 治、石田寛

- 友: Intrinsic plus 拘縮の病態と治療, 整形外科  
32: 1746~1749, 1981.
- 25) 手の外科の実際, 津下健哉著, 280~285, 南江堂,  
東京, 1974.
- 26) 新臨床整形外科全書, 天児民和監修, 第3章 フォル  
クマン拘縮, 茨木邦夫, 284~316, 金原出版, 東京,  
1980.

(昭和63年2月12日受付)