

症例報告

受傷後短時間で著明な血小板減少を来したマムシ咬傷の1例

上田晃志郎, 瀬山厚司, 尼崎陽太郎, 平田 健, 井口智浩, 守田知明

JA山口厚生連周東総合病院 外科 柳井市古開作1000-1 (〒742-0032)

Key words : マムシ咬傷, 血小板減少, 出血傾向

和文抄録

今回我々は, 典型的な症状を伴わず, 受傷後短時間で著明な血小板減少を来したマムシ咬傷の1例を経験したので報告する. 症例は50歳女性. 夜間市街地を歩行中に右足関節部に違和感を覚え, 直後から気分不良・呼吸困難が出現したため救急搬送された. 受診時より吐血, 血尿がみられた. 右足関節内側に牙痕様の創を認めたが, 腫脹は軽度であった. 受傷1時間後の血液検査で血小板数が $3000/\text{mm}^3$ と著明な減少を認めた. 受傷8時間後の血液検査では血小板数は $20000/\text{mm}^3$ と低値であり, クレアチンキナーゼ (CK) は 9792IU/L と上昇を認めた. マムシ咬傷に特徴的な牙痕や局所の腫脹は認められなかったが, マムシ咬傷の可能性が高いと考え, マムシ抗毒素を投与することとした. しかし, 投与開始直後より喘鳴・呼吸困難のアナフィラキシー反応が出現し投与を中止, 呼吸状態の悪化のため気管挿管を行った. その後急性腎不全を併発し, 持続的血液濾過透析 (CHDF) を要した. 長期人工呼吸器管理, CHDFを要したが, どちらからも離脱でき, 受傷80日後に軽快退院となった. マムシ咬傷の典型的な症状は局所の腫脹・疼痛・壊死であり大部分は軽症例であるが, 急性腎不全や播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) を合併し重篤化する症例も見られ, 死亡することがある. 本症例のように局所の症状が顕著でなく, 受傷直後から著明な血小板減少を呈する症例は「血小

板減少型」と定義され非常に稀である. このような「血小板減少型」のマムシ咬傷は, マムシ毒素が血管内に注入された結果生じると考えられる. 過去の報告例6例は全てマムシ抗毒素血清投与が著効し, 重症化した例はない. 本症例は血清投与ができず重症化に至ったマムシ咬傷で, 「血小板減少型」において早期のマムシ抗毒素投与の重要性が示唆された.

はじめに

マムシ咬傷は近年漸減傾向にあるが, 農村地域では依然多く, 年間1000~2000件発生していると推測される¹⁾. マムシ咬傷は, 外科, 麻酔科, 整形外科など救急診療に携わる各診療科が治療を行うことが多く, 診療に難渋することが多い. マムシ咬傷の典型的な症状は局所の腫脹・疼痛・壊死であり大部分は軽症例であるが, 急性腎不全や播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) を合併し重篤化する症例も見られ, 死亡率は $0.07\sim 0.15\%$ と報告されている^{2, 3)}. 今回我々は, 典型的な症状を伴わず, 受傷早期に著明な血小板減少を来し, その後, 急性腎不全, 呼吸不全を合併した重症マムシ咬傷の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症 例 : 50歳, 女性.

主 訴 : 呼吸困難, 右足首痛.

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011年7月上旬夜間に市街地を歩行中に右足首を「何か」に咬まれた様な気がした。その直後より気分不良・呼吸困難が出現したため救急車にて受傷15分後に、当院受診となった。

来院時現症：意識清明，血圧126/80mmHg，脈拍90回/分，体温36.7℃。右足関節内側に軽度皮下出血を伴った牙痕様の創を認めた。腫脹は創部局所に極軽度認めるのみであった。吐血・血尿を認めた。

来院後経過：受傷機転がはっきりしなかったが，マムシ咬傷の可能性が考えられたため，セファランチン10mg，抗生剤の静脈内投与を行い，消化管出血に対し，プロトンポンプ阻害剤を投与した。また受傷部の切開，吸引を行い，破傷風予防のため破傷風トキソイドを投与し，十分な輸液を行いつつ入院経過観察とした。来院直後の血液検査（表1）では，血小板3000/mm³と，著明な血小板減少を認めた。PT，フィブリノーゲンは正常範囲，APTTは77.2秒と延長を認めた。クレアチニンキナーゼ（CK）は37IU/Lと正常範囲内であった。受傷8時間後の血液検査（表1）では血小板20000/mm³と血小板数

は若干上昇したものの依然低値であった。PT，APTT，フィブリノーゲン等，凝固系は正常範囲であった。CK9792IU/Lと著明な上昇を認めた。

入院後，腫脹の進展は見られなかったが，CKの上昇，創の状態よりマムシ咬傷と診断した。血小板数低値に対し，濃厚血小板20単位の輸血を行った。また，アナフィラキシーショックの予防目的のためにコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム500mg，マレイン酸クロルフェラニン5mg，アドレナリン0.25mgを投与した後，マムシ抗毒素6000単位の点滴を開始した（受傷8時間後）。しかし，投与直後より喘鳴・呼吸困難のアナフィラキシー反応が出現した。酸素10L/min投与にて経皮的酸素飽和度は82%と低下し，アドレナリン投与にも反応せず，気管挿管を行い，人工呼吸器管理を開始した。

第2病日の血小板数は162000/mm³と著明な改善を認めた。経過に伴い無尿となったため（血中ミオグロビン：27000ng/ml）急性腎不全と診断し，第2病日に持続的血液濾過透析（CHDF）導入となった。CKは第2病日で38835U/Lと最高値であり，以後漸減傾向であった。受診時に見られた血性嘔吐と血尿は第2病日に消失した。経過中，腫脹の範囲は

表1 受診時血液検査と受傷8時間後血液検査

	受診時	受傷8時間後		受診時	受傷8時間後
WBC	8400/mm ³	11500/mm ³	AST	41IU/L	286IU/L
RBC	535 × 10 ⁴ /m ³	474 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	50IU/L	88IU/L
Hb	17.9g/dl	17.9g/dl	LDH	182IU/L	313IU/L
Plt	3000/mm ³	20000/mm ³	γ-GTP	51IU/L	33IU/L
PT%	73%	104%	T.Bil	1.6mg/dl	1.4mg/dl
APTT	77.2sec	41.3sec	BUN	17mg/dl	14mg/dl
Fibrinogen	229mg/dl	229mg/dl	Cre	0.8mg/dl	0.6mg/dl
FDP		4μg/ml	CK	37IU/L	9792IU/L

最大で下腿中央部までであった。当初、早期の呼吸器離脱を考えていたが、胸部レントゲン上透過性の亢進を認め、酸素化の改善を認めなかった。心エコー上、心不全は認めなかった。酸素化の改善の後、第37病日に呼吸器離脱となった。無尿状態が続いたため、CHDFによる管理も長期間にわたったが、第46病日に離脱となり、第80病日に軽快退院となった(図1, 図2)。

考 察

当院では年間10例前後のマムシ咬傷を経験しているが、その大部分は局所の腫脹、出血などの局所症状だけで、局所・全身の安静・保冷等の対処療法により短期間に治癒・回復する症例である。マムシ咬傷の典型例(局所腫脹型)では、マムシ毒は局所の皮下・筋肉内に注入され、局所の腫脹を主体とした症状を来す。マムシ毒の主に蛋白分解作用などによ

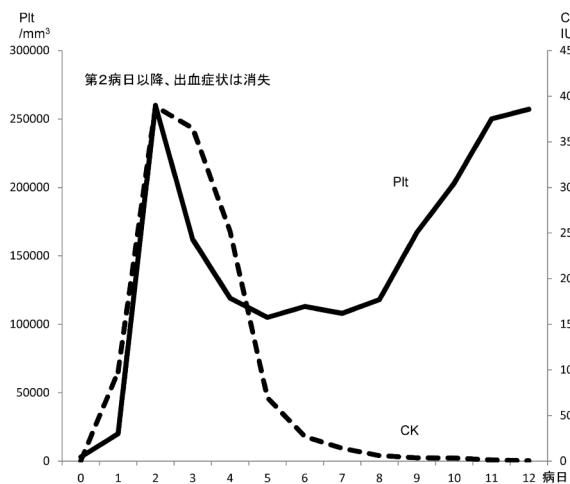


図1 CKとPlt

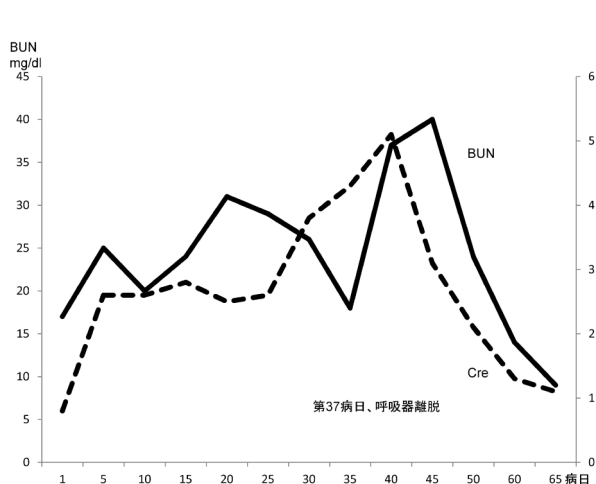


図2 BUNとCre

表2 血小板減少を来したマムシ咬傷報告例

症例	診断	受診時 血小板数(/mm³)	症状	血清使用までの時間:量	血小板回復までの 時間と血小板数(/mm³)	合併症
金子ら ³⁾ 32歳:男性	受診時	21000	皮下出血 複視	1日後:6000U×2	受傷2日後	なし
平賀ら ⁷⁾ 48歳:女性	受診時	14000	血尿 呼吸苦	2時間後:6000U×2	受傷10時間後 19.1×10 ⁴	なし
藤田ら ⁸⁾ 72歳:女性	受診時	3000 血小板輸血 20単位	皮下出血 眼瞼結膜出血 消化管出血	2時間後:6000U	受傷6時間後 16.7×10 ⁴	なし
星野ら ⁹⁾ 71歳:男性	受診時	5000	ショック、血尿 消化管出血 意識障害	2時間後:6000U	受傷1日後 14×10 ⁴	なし
嘉陽ら ¹⁰⁾ 80歳:男性	受診時	42000	創部出血 血尿	90分後:6000U	受傷5時間後 11.8×10 ⁴	なし
石田ら ¹¹⁾ 63歳:男性	受傷 4時間後	13000	ショック 血尿	4時間後:6000U	受傷12時間後 27×10 ⁴	なし
自験例 50歳:女性	受傷 8時間後	3000 血小板輸血 20単位	消化管出血 血尿 呼吸苦	12時間後:極少量 アナフィラキシーショック	受傷2日後 16.2×10 ⁴	腎不全 呼吸不全

り、毒素の量が多ければ血圧低下、脱水、横紋筋融解から急性腎不全、DIC、多臓器不全を来す。腫脹の及んだ範囲により重症度がGrade I度（受傷局所のみの腫脹）～V度（一肢をこえる腫脹または全身症状を伴うもの）まで分類されており⁴⁾、III度（肘または膝関節までの腫脹）以上の症例ではマムシ抗毒素の投与が推奨されている⁵⁾

本症例は局所の腫脹は軽度でありかつ著明な血小板減少を来しており、これは渡辺らが定義した「血小板減少型」と考えられた⁶⁾。「血小板減少型」は、血小板がほぼ単独に減少し、他の血液凝固機能検査で異常が認められないのが大きな特徴である。1983年から2011年まで「マムシ咬傷」、「血小板減少」をキーワードに医学中央雑誌で検索した結果6例^{3, 7-11)}の報告例を認めた（表2）。これらの症例はおそらく毒素が血管内に直接注入されたと考えられている。このような血小板減少と出血傾向について、蛇毒出血因子の関与が逢坂¹²⁾により報告されている。蛇毒出血因子が細静脈に作用し血管内皮細胞間のtight junctionを広げると同時に、基底膜を破壊し血管壁に小孔を形成する。血小板は白色血栓を形成しようとして小孔に集積するが、蛇毒の作用により血小板血栓形成が障害され、その結果血小板は血管外へ漏出し出血傾向が起こるとされている。また、Takatsukaら¹³⁾はマムシ毒から分離されたL-amino acid oxidaseが血小板の一次凝集は惹起するものの、不可逆的な二次凝集までは起こさないと報告している。本症例でも受傷8時間後には血小板が上昇しており、血小板減少は可逆的と考えられた。

血小板減少型の治療には、早期のマムシ抗毒素が有効であると報告されている^{7, 8)}。表2に示すように自験例を除く全6例でマムシ抗毒素が投与されており、合併症もなく軽快している。本症例では、アナフィラキシーショックによりマムシ抗毒素の投与が行えず、その後局所の腫脹を伴わない横紋筋融解症・腎不全および呼吸不全を合併した。マムシ毒が血管内に注入され全身を循環し、創部局所以外の横紋筋融解を引き起こした。その結果腎不全を合併したと考えられた。また、本症例では心不全を伴わない肺野の透過性亢進を伴う呼吸不全を合併した。マムシ咬傷により呼吸不全を来した症例報告では、マムシ毒による血管透過性亢進の可能性を挙げている²⁾。本症例の挿管のきっかけはアナフィラキシーシ

ョックであったが、人工呼吸管理が長引いた原因として、マムシ毒による肺への直接作用により肺血管の透過性が亢進し呼吸不全を来したと考えられた。

本症例は、マムシ抗毒素が使用できずに重症化した「血小板減少型」マムシ咬傷の初めての報告である。「血小板減少型」ではマムシ毒が直接血管内に投与されるため、局所の腫脹に比べて重症化する可能性が高い。本症例ではアナフィラキシーショックのためマムシ抗毒素が投与出来なかったが、「血小板減少型」は重症マムシ咬傷としてマムシ抗毒素の使用が重要と考えられた。

結 語

受傷後、短時間で著明な血小板減少を来したマムシ咬傷の1例を経験した。本症例は「血小板減少型」が臓器不全を合併により重症化することを報告した初めてのマムシ咬傷と考えられる。早急なマムシ抗毒素の使用により、合併症を防ぎ得ることが示唆された。

謝 辞

ご助言頂きました、日本蛇毒学術研究所の堺 淳先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 堺 淳. 急性中毒-的確な治療のために(自然毒) マムシ, ヤマカガシ, ハブ. 救急医学 2001; 25: 162-164.
- 2) 中村賢二, 井手野昇, 村上光彦, 他. マムシ咬傷により急性腎不全および呼吸不全を呈したが救命しえた1例. 救急医会誌 2010; 21: 843-848.
- 3) 金子直之, 千田礼子, 岡田芳明. マムシ咬傷とその初療について-重症例2例の経験を通して-. 日臨救医誌 2005; 8: 378-384.
- 4) 松立吉弘, 浦野芳夫. 当科で経験したマムシ咬傷の臨床的検討. 徳島赤十字病院医学雑誌 2010; 15: 13-17.
- 5) 岩村高志, 瀧 健治. まむし咬傷のフローチャート. アルカロイド研究会. <http://www>.

kakenshoyaku.com/01/mamushi/4_4_81.htm.
(参照2011-12-22).

- 6) 渡辺敏光. マムシ咬症. 山口 徹, 北原光夫編, 今日の治療指針2003年版. 医学書院. 東京 2003 ; 127.
- 7) 平賀徳人, 池宗啓藏, 坪田信三, 他. 受傷早期に著明な出血傾向を呈したマムシ咬傷の1症例. 中毒研究 2000 ; 13 : 411-414.
- 8) 藤田 基, 山下 進, 河村宜克, 他. 著明な血小板減少を来したマムシ咬傷の1例. 日救急医学会誌 2005 ; 16 : 126-130.
- 9) 星野和義, 佐藤尚喜, 梶谷真司, 他. 血小板減少, 上部消化管出血, および意識障害を来したマムシ咬傷の1例. 日臨外会誌 1999 ; 60 : 2512-2516.
- 10) 嘉陽織江, 加藤陽一. 血小板減少をきたしたマムシ咬傷の1例. 臨皮 2007 ; 61 : 898-900.
- 11) 石田岳史, 松田昌三, 小山隆司, 他. 受傷早期にショック・出血傾向・大量吐血を呈したマムシ咬傷の1例. 日救急医学会誌 1995 ; 6 : 362-365.
- 12) 逢坂 昭. 出血のメカニズムへの1つのアプローチ - 蛇毒出血因子 (赤血球漏出因子) の研究 -. 生体の科学 1973 ; 24 : 266-293.
- 13) Takatsuka H, Sakurai Y, Yoshioka A, et al. Molecular characterization of L-amino acid oxidase from *Agkistrodon halys blomhoffii* with special reference to platelet aggregation. *Biochim Biophys Acta* 2001 ; 1544 : 267-277.

Remarkable Thrombocytopenia just after Viper Bite.

Koshiro UEDA, Atsushi SEYAMA,
Yotaro AMASAKI, Ken HIRATA,
Toshihiro INOKUCHI and Tomoaki MORITA

Department of Surgery, Shuto General Hospital,
1000-1 Kogaisaku, Yanai, Yamaguchi 742-0032, Japan

SUMMARY

We report an unusual case of a 50 year old woman supposedly bitten by a mamushi, who developed remarkable thrombocytopenia at an early stage. About one hour after the mamushi bite, the laboratory findings revealed remarkable thrombocytopenia. Eight hours after the bite, the platelet count was still low. Although typical symptoms of mamushi bite were not noted, mamushi antivenom was administered against severe thrombocytopenia. However, anaphylactic symptoms such as wheezing and shortness of breath appeared immediately, so we stopped the administration. In the clinical course, respiratory failure and acute renal failure appeared. Mechanical ventilation and continuous hemodiafiltration (CHDF) were performed. Her respiratory and renal failure improved after a month treatment. On the 80th hospital day, she discharge from the hospital. The presence of remarkable thrombocytopenia without local swelling after a mamushi bite is very rare. Multiple organ failure was caused without an anti-mamushi venom. It is very important to administer the antivenom to the case of mamushi bite with thrombocytopenia.