止血剤によると考えられるショックの一例

小野 寿之・阪上 博史・大島 渉
西村 秀夫

A Case of Anaphylactic Shock Induced by Vitamin K-2

Toshiyuki Ono, Hiroshi Sakagami,
Wataru Oshima and Hideo Nishimura
(Kyoto Pref. Univ.)

A 49-year-old female complained of a foreign body in the esophagus. An X-ray examination showed an artificial tooth which had 4 hocks, located in the esophagus. This tooth was removed with the patient under general anesthesia. After the extirpation, the patient was given an injection of Vitamin K-2, Transamin, Adona, Reptilase, and Vitamin C. Immediately after the injection, anaphylactic shock occurred. Emergency therapy was employed and she was discharged 12 days later.

Side effects with hemostatics are rare and mild. However, since severe shock may occur, all abuse should be avoided.

I. は じ め に

耳鼻咽喉科領域には元来出血に際し止血困難な部位が多く、鼻出血をはじめとする出血性疾患や術後に止血剤を使用する機会が頻繁にある。止血剤は比較的副作用が少なく、現在までに多種多様の薬剤が開発され、乱用気味の傾向さえ見うけられる。われわれは最近止血剤によると思われるショックの一例を経験し、貴重な教訓を得たのでここに若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者：49才，女性。

家族歴：母親，長男に蕁麻疹。

既往歴：ニシンによる蕁麻疹。25年前，卵巣嚢腫摘出術を施行している。

現病歴：昭和53年5月13日午後7時頃，義歯を誤飲，近医を受診し，X線撮影にて食道異物を指摘され，同日午後11時45分に当科へ照会され緊急入院した。

現症：全身状態は良好，血圧 120/64，脈拍

128。胸部X線撮影にても食道第2狭窄部に異物を認める以外は特に異常を認めなかった。セファメジン皮内反応を実施したが陰性であった。

経過：5月14日午前10時よりGOF全身麻酔下にて食道鏡検査，並びに食道異物摘出術を施行した。食道鏡検査にて第2狭窄部に義歯を確認し，約20分でこれを摘出するのに成功した。なお，食道粘膜の損傷や出血などはほとんど認

めなかった。

術中、術直後の経過は図1の通りである。術後約5分、点滴中にケイツー (Vit .K-2) 30mg レプチラーゼ1A, トランサミン1A, アドナ100mg, ビタミンC500mg, さらに30秒後セファメジン2g, プレドニン20mgを加薬した。止血剤など加薬約30秒後(セファメジンはほとんど血中にはいっていないと思われる)。左前腕点滴部に紅斑が出現し、急速に胸部, 下肢など全身へと拡大した。この時、血圧測定不能、大腿動脈拍動は触知せず、頸動脈拍動のみがわずかに触知できた。自発呼吸、対光反射は残存していた。このため、ソルコーテフ 300mg, ベナ1A, ハイドロコートン3g, エホチール2A, メキサミン1A, ノルアドレナリン4mgを投与した。血圧は右橈骨動脈に留置した観血的動脈圧測定器により測定した。ショック時の血圧は40mmHg前後であった。以後約1時間、血圧は薬剤に対してほとんど反応せず、一時20mmHgにまで下降した。このため極端なトレンデレンブルグ位をとるなどの処置をしたところ、午後0

時頃、ショック出現後約2時間ではノルアドレナリンによく反応するようになり、午後2時頃には血圧も100mmHg前後に落ちついた。このため午後3時に気管内チューブを抜去した。これら一連の操作はGOF麻酔下にて施行した。抜管時、血圧は140mmHg, 脈拍は80であり、その後退院まで著変を認めなかった、なお、5月24日に前腕内側部の皮膚にて、ケイツー、レプチラーゼ、トランサミンに対するパッチテストを行ったが陰性であった。なお、搔皮法、皮内法は大きな危険が伴うため行なわなかった。

入院中経過は図2の通りであり、血圧、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血球数、血清蛋白、血清電解質、血清酵素の動態を調べることで経過観察を行なった。このうちヘモグロビン、白血球数、血清グロブリン、血清カリウムLDH, GOTに著変を示したが、これらは術後第3病日までにはほぼ正常の値に回復した。その後5月24日(術後12日目)には全身状態、検査成績とも落ちつき退院した。

ANESTHESIA RECORD

図1 術中、術直後所見

図2 入院時検査成績

Ⅲ. 考 按

現在、薬物ショックの原因と考えられている薬物としては多種多様なものがあるが、大別して麻酔剤、抗生物質、鎮痛、鎮静、鎮痙剤、その他の薬剤が知られている。東京監察医務院統計¹⁾によればショック死を引き起こした原因薬物の内訳は麻酔剤59.6%、抗生物質19.3%、鎮痛、鎮静、鎮痙剤 4.4%となっている。また、松倉ら²⁾の日本法医学会課題調査による薬物ショック死、剖検例では 289例中麻酔剤によるもの140例 (47.1%)、抗生物質によるもの60例 (19.0%)、ピリン剤、その他の解熱剤による

もの34例 (12.1)、鎮痛剤によるもの6例などとなっており。ほぼ同様の結果が得られている。しかし、これらの報告の中には止血剤によるものは認められなかった。一方、止血剤は広く用いられている薬剤で副作用も少なく、手軽に使用しやすい薬剤として知られている。止血剤としては血管強化剤、凝固促進剤、血小板に作用する薬剤、抗線溶剤、血漿製剤があり、一般に頻用されている。これらの薬剤に対して消化器症状、発疹、感染症、血圧降下、ショックなどの副作用が知られている^{3) 4) 5) 6)}。副作用に

表1 止血剤とその副作用

血管強化剤		
アドレノクローム	アドナ	幻覚, 分裂病様の精神症状, 脳波異常
エストロジェン	プレマリン	性周期の乱れ, 不正性器出血, 消化器症状, 肥満
凝固促進剤		
組織トロンボ プラスチン	トロスチン タコステブタン トロンボゲン	消化器症状, 熱感, 舌のしびれ感, 心悸亢進, 頭痛, ショック様症状
ビタミンK	カチーフN ケイワン ケイツー	ショック, 消化器症状, 黄疸 (核黄疸)
トロンビンおよび 類似物質	レプチラーゼ	発疹, ショック様症状
抗線溶剤		
合成抗プラスミン剤	トランサミン	消化器症状, 皮膚症状, めまい, 一過性血圧降下, ショック様症状

ついては表1に示した通りある。医薬品副作用モニター報告概要（昭和42年3月～昭和49年3月，昭和49年4月～昭和50年3月，昭和50年4月～昭和51年3月，昭和51年4月～昭和52年3月）による薬剤の副作用症例は3,141件でそのうち止血剤によるものは27例，ケイワン（Vit. K-1）によるものが16例，ケイツーによるものが3例報告されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。また，厚生省医薬品副作用情報には，ケイツー注射による副作用の報告が製薬メーカーからなされており，昭和51年3月31日までに4,661例が報告されている。そのうちショック様症状を示したのは次の通りである。「筋注」でショック症状をおこしたものの1例，「静注，点滴静注」では顔面紅潮4例（0.09%），胸部圧迫感2例（0.04%），血圧降下2例（0.04%），ショック症状4例（0.09%）を認めた。これら医薬品副作用情報によるケイツーによると思われるショックの症例では点滴静注後，直ちに，また10分後に微弱脈拍悪心，嘔吐などの症状を示している。今回われわれが経験した症状もこれらと同様の症状を示しており，このことからケイツーによる可能性

が強いと考えられる。本症例ではパッチテストで陰性であったが，これには薬剤の量的な問題静注とパッチテストとの違いなどによると思われる。なお，ケイツー注射によるショックにはその中に含まれる界面活性剤（HCO-60）が原因となるものがあるとの報告もある¹¹⁾。薬物ショックの発生機序として最も考えられるのはアナフィラキシーショックによるものである。アナフィラキシーショックをおこす原因としては大別すると，それ自体，抗原性をもつ高分子化合物（例えば異種血清）とそれ自体は抗原性は認めないがパプテンとして生体蛋白と結合することにより抗原性を示す低分子化合物とに分けられる。多くの薬剤では後者の型をとるものが多いと考えられている¹²⁾。ケイツーもその分子量からみてこの後者の型に類する反応によりショックを起こすと推察される。また，アナフィラキシーショック以外のショックの発生機構としてデキストランなどによる薬剤自体によるヒスタミン遊離作用によるもの，コロイドショックによるもの，自律神経異常によるもの，中毒によるもの，Herxheimer反応による

もの、胸腺リンパ体質によるものなどが考えられている。胸腺リンパ体質に関しては吉村、松倉ら¹³⁾¹⁴⁾はこの体質者に多くのショック死、一般健康急死体（突然の自殺、他殺、災害など）を多く認めている。また、松倉の報告では胸腺重量増加によりショック死の増加を認めている。よって胸腺と副腎の相互拮抗関係などからこれらが理解されるとしている¹³⁾。アナフィラキシーショックをおこす因子には薬剤側に量、摂取経路、bioavailability などがあり、生体側としては素因、年齢、性別などがある¹⁴⁾。

臨床経過については Hanashiro ら¹⁵⁾はヒトにおける Drug Induced Anaphylactic Shock について検査を加えている。その中でショック時 plasma volume の減少による血液濃縮により血液ヘモグロビン、ヘマトクリットの上昇が生じ長時間持続するとしている。また、木下¹⁶⁾も estradiol benzoate による anaphylactic shock 例にヘマトクリットの上昇、血清蛋白の下降、特にアルブミンの著明な低下を報告している。本症例では血清蛋白の下降、ヘモグロビンの上昇などは認めしたが、ヘマトクリット、

血清アルブミンは著変を示さなかった。また、ショック時、白血球数は減少するとの報告が多いが、本症例においては白血球数の著明な増加をみた。血清トランスアミナーゼ、LDHの上昇も認められた。これについては hepatocellular injury、無尿によるものとの報告があるが¹⁷⁾、本症例では尿量の減少は認めがたく、また、他の血清酵素に変化を認めないことなどより hepatocellular injury も考え難く、その原因は不明であった。

原因検索には皮膚反応、粘膜反応、In vitro 試験法、誘発試験などがあるが、一般的には皮膚反応として単刺法、乱刺法、皮内法、搔皮法パッチテストがよく用いられている。しかし、これらの検査でもペニシリンショック患者で陽性率が60%とされている以外は陽性率はさほど高くなく、これらの検査にて陰性であっても原因物質であることを否定することはできない。これらのことよりわれわれの症例も明確な原因検索は行なわれていないが、その発生状況によりケイツーによる可能性が最も高いと推察された。

IV. ま と め

われわれは今回ケイツーによると思われるショックの一例を経験し、貴重な教訓を得たのでこれを報告した。日頃、頻用する止血剤によると思われるショックだけに薬物の安易な使用にも十分留意すべきことを痛感した症例であった。

稿を終るに臨み、御校閲頂いた水越治教授に深謝します。本論文の要旨は日本耳鼻咽喉科学会第10回京都、滋賀合同地方部会において口述した。

文 献

- 1) 吉村三郎：薬物ショック—監察医の立場から—。臨床科学 7: 694~703, 1971.
- 2) 松倉豊治：薬物ショック死剖検例について—日本法医学会課題調査—。日本医師会雑誌 56: 213~235, 1966.
- 3) 岡田正，他：ビタミン剤。診断と治療 9: 1667~1669, 1976.
- 4) 山中学：出血性素因の薬物療法。内科 39: 1252~1257, 1977.
- 5) 三輪史朗：止血剤。臨床の研究 53: 43~45, 1976.
- 6) 赤塚順一，他：止血剤，凝固剤および抗凝固剤。小児科診療 39: 727~731, 1976.
- 7) 医薬品副作用モニター報告概要（昭和42年3月～昭和49年3月）。日本医事新報 2636: 103~115, 1974.
- 8) 医薬品副作用モニター報告概要（昭和49年4月～昭和50年3月）。日本医事新報 2672: 104~110,

- 1975.
- 9) 医薬品副作用モニター報告概要 (昭和50年4月～昭和51年3月). 日本医事新報 2725:106～112 1976.
- 10) 医薬品副作用モニター報告概要 (昭和51年4月～昭和52年3月). 日本医事新報 2777:106～117 1977.
- 11) 杉東明, 他: 注射液製剤用界面活性剤のイヌ血圧下降作用. 福岡医誌 62:335～338, 1971.
- 12) 田原一郎, 他: 薬物ショックー臨床医の立場からー. 外科治療 31:391～396, 1974.
- 13) 松倉豊治: 薬物によるショックー法医学の立場からー. 外科治療 31:385～390, 1974.
- 14) 高橋昭三, 他: 薬物ショックの臨床. 災害医学 18:91～97, 1975.
- 15) Hanashiro, P. K. and Weil M. H.: Anaphylactic Shock in Man. Report of two cases with detail hemodynamic and metabolic studies. Arch. Intern. Med. 119:129～140, 1967.
- 16) 木下真二: アナフィラキシーショック時の循環動態. アレルギー 16:13～19, 1971.
- 17) 村中正治, 他: 薬物ショック. 最新医学 30:1788～1805, 1975.
- 原稿到着: 昭和54年4月17日
別刷請求先: 小野寿之
〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル
梶井町465 京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室