牛乳自己静注後にショックと DIC を来した 1 例

吉田 哲¹ 安田 季道¹ 白川 寛夫²

牛乳の静脈内投与は、1873 年に瀕死のコレラ患者に対する治療法として初めて試みられ¹⁾、しばらくの間、「代用血漿療法」として用いられた歴史をもつが、副作用が強いため、その後は顧みられなくなった²⁾。牛乳を静脈内投与した場合に、どのような全身的变化が生ずるのかについては、詳細な報告が少なく、自殺企図や医療過誤などによる数例が報告されているにすぎない³⁻⁷⁾。著者らは今回、牛乳約 150 ml の自己静注後に、重篤な全身性過敏反応を来し、遷延性ショック、DIC、肺水腫等の多臓器障害を併発した 1 例を経験し、集中治療により救命し得たので報告する。

症 例

患 者：41 歳女性，看護婦

既往歴：1995 年 7 月頃より、神経症のため精神科を受診していたが、身体的には健康で、薬剤や牛乳を含む食品に対するアレルギーはなかった。

現病歴：1996 年 7 月 12 日 15 時 30 分頃、自宅にてエチゾラム（チエノジアゼピン系安定剤）14 錠前後（7 mg）と塩酸マプロチリン（四環系抗うつ剤）7 錠（70 mg）を内服し、続いて 17 時 30 分頃、開封したての新しい 1,000 ml 紙パック入り普通牛乳のうち約 150 ml を、翼状針を用いて左足背静脈から自

Table 1. Laboratory data on admission.

Hematology		Blood chemistry	
WBC	1,900/mm ³	Na	143 mEq/l
RBC	460×10 ⁴ /mm ³	K	4.2 mEq/l
Hct	42.8%	Cl	106 mEq/l
Plt	18.7×10 ⁴ /mm ³	Ca	6.7 mEq/l
Arterial blood gases (room air)		P	6.2 mg/dl
		Fe	40 μg/dl
		BS	166 mg/dl
		BUN	17 mg/dl
		Cr	1.1 mg/dl
PaO ₂	95 mmHg	TP	4.6 g/dl
PaCO ₂	23 mmHg	Alb	2.9 g/dl
pH	7.35	GOT	36 IU/l
HCO ₃ ⁻	12.4 mEq/l	GPT	11 IU/l
Coagulation system		LDH	628 IU/l
		T. Bil	0.6 mg/dl
		TG	39 mg/dl
		lipase	94 IU/l
		CRP	0 mg/dl
PT	65%	Others	
AT III	75%		
Fib	855 mg/dl		
TAT	over 60 ng/ml		
PIC	65.9 μg/ml		
D-dimer	6,397 ng/ml	complement 23.8 (CH 50/ml)	
Others		IgG	610 mg/dl
		IgA	97 mg/dl
		IgM	110 mg/dl
		IgE	0.5 U/ml

己注射して自殺を図った。本人からの電話で駆けつけた同僚らが、悪寒戦慄と全身搔痒感を訴えながら嘔吐し、朦朧状態で苦しんでいる患者を発見して 19 時 10 分に自家用車で当院救急外来に搬送した。

来院時所見：初診時、意識レベルは JCS の 100、瞳孔は 1.5 mm 同大であった。橈骨ならびに上腕動脈の拍動は触知不能で、虚脱した頸動脈拍動を僅かに触れるのみであった。心電図モニターでは心拍数 175/min の上室性頻拍がみられ、呼吸数は 32/min と増加していたが、上気道閉塞症状や異常呼吸音は

Shock and disseminated intravascular coagulation following intravenous injection of milk

キーワード：牛乳，静脈内投与，播種性血管内凝固症候群

¹ 中国労災病院救急部 ² 同 内科

著者連絡先：〒737-01 呉市多賀谷 1-5-1

原稿受理日：1996 年 8 月 7 日 (96-042)

Fig. 1. Clinical course of the patient.

BT=body temperature ; HR=heart rate ; SBP=systolic blood pressure ; DBP=diastolic blood pressure ; CO=cardiac output ; SVR=systemic vascular resistance

認められなかった。全身の皮膚紅斑が著明で腋窩温は 39.5°C に上昇していたが、膨疹はみられなかった。左足背など 3 カ所に静脈穿刺の痕跡が認められた。

初期治療：外頸静脈を確保後，メチルプレドニゾン 1.5 g とウリナスタチン 10 万単位を静脈内投与し，乳酸加リンゲル液を 60 分間で約 1,500 ml 投与した。またノルエピネフリン 0.5 mg を静脈内投与し，その後 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で持続静注した。これらの処置と並行して経鼻挿管下に調節呼吸を開始し，服用した抗精神病薬に対する胃洗浄を行った。

検査所見 (Table 1)：ICU 入室時の動脈血ガス分析において， HCO_3^- 12.4 mEq/l と代謝性アシドーシスがみられたが， PaO_2 は 95 mmHg (room air) と正常で，胸部 X 線写真上も異常を認めなかった。血液検査では，白血球数が 1,900/mm³ と低値を示したが，ヘモグロビン値は 14.8 g/dl，血小板数は 18.7 万/mm³ であった。血液生化学検査では，LDH が 628 IU/l，血清リパーゼが 94 IU/l と上昇し，血清電解質では，カルシウムが 6.7 mEq/l (基準値 4.1-5.1)，リンが 6.2 mg/dl (基準値 2.5-4.7) とそれぞれ一過性の

高値を示した。一方，血液凝固系検査ではプロトロンビン時間が正常対照値の 65% に低下し，アンチトロンビン活性も 75% と低値を示した。また，トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT) は 60 ng/ml 以上 (基準値 3.0 以下)，プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC) は 65.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (基準値 0.8 以下)，D-ダイマーは 6,397 ng/ml (基準値 150 以下) とそれぞれ高値を示し，採血部位に皮下出血を認めた。血清補体価 (CH50) は 23.8 U/ml (基準値 30.0-40.0) と低下していたが，血液中の免疫複合体は 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下 (基準値 3.0 以下) であった。尿検査上，潜血反応は (±)，蛋白は陰性であった。

臨床経過 (Fig. 1；入院日を第 1 病日とする)：橈骨動脈カニューレシオンと Swan-Ganz カテーテルの挿入を行い，血行動態のモニタリングを開始したところ，測定開始時の血圧は 50/30 mmHg (平均 40 mmHg)，CVP は 0 mmHg，肺動脈楔入圧は 1 mmHg，心拍出量は 7.3 l/min で，ノルエピネフリン 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与にもかかわらず，末梢血管抵抗は 470 dyne·sec/cm⁵ と低値を示した。乳酸加リンゲル液による輸液とカテコラミン投与を中心に循環

Table 2. Summary of patients with reaction to intravenous milk injection.

Year	Author	Age/Sex	Amount of milk	Symptoms and Signs					Outcome
				Erythema	Shock	DIC	Fever	Others	
1970	Drenick (3)	19/M	unknown	*	(+)	*	38.3°C	lung edema	recovered
1972	Wallace (4)	34/M	100 ml	(+)	(-)	(+)	39.2°C	fat embolism	recovered
1992	Ohnishi (5)	45/F	100 ml	(-)	(-)	(+)	*		recovered
1993	Shimada (6)	38/F	40 ml	*	(-)	(+)	39.5°C		recovered
1994	Okada (7)	30/F	unknown	(+)	(-)	(+)	(-)	hyper Ca	recovered
1996	Yoshida	41/F	150 ml	(+)	(+)	(+)	40.6°C	hyper Ca	recovered

* no description () reference number

管理を続けたところ、60～70 mmHg に低下していた収縮期血圧は、入院後 12 時間目頃より 100 mmHg 前後に安定し、第 4 病日に末梢血管抵抗減少と心拍出量増加は改善して、第 5 病日にカテコラミンの離脱が可能となった。腎不全予防のため、入院時から 2 日間、フロセミドを静脈内投与し、強制利尿を図ったが、腎機能障害は生じなかった。

入院直後より、中枢温、腋窩温ともに 40°C を越える高体温(最高 40.8°C)が続き、白血球数と CRP 値の上昇傾向がみられたため、敗血症も考慮してセフォゾプラン 2 g/day を 5 日間投与した。白血球数は第 3 病日に 42,500/mm³、CRP 値は第 4 病日に 46.3 mg/dl に上昇したが、その後は次第に低下し、腋窩温は第 5 病日に 36°C 台に低下した。なお抗生剤投与前の動脈血細菌培養結果は陰性であった。

DIC に対してはメシル酸ナファモスタット 200 mg/day とアンチトロンビン III 1,500 単位/day の併用投与を行い、血小板数は第 5 病日に 4.4 万/mm³ と最低値を示したが、その後は回復し第 8 病日には 14.0 万/mm³ となった。

来院時意識レベルは JCS100 であったが、ICU 入室 6 時間後には JCS は 1 桁に改善した。その後、意識レベルの増悪はみられず神経学的所見も正常で、皮膚・眼瞼の点状出血や尿中脂肪滴等の脂肪塞栓を疑わせる所見は出現しなかった。

入院後、肺の oxygenation は良好で、胸部 X 線写真上も異常を認めなかったが、第 5 病日の気管内チューブ抜管後に、PaO₂ が 65 mmHg (room air) に低

下し、胸部 CT で両下葉の背側を中心に肺水腫像を認めた。しかし、フロセミド 40 mg/day を 2 日間再投与することにより肺水腫は改善し、患者は第 7 病日に独歩可能となった。経口摂取は第 6 病日から開始し、当面は乳製品を禁止したが、牛乳に対する特異的 IgE 抗体は陰性で、患者は第 10 病日に退院した。その後、2 カ月間の経過観察において血清病等の異常は出現せず、牛乳に対する特異的 IgE 抗体も陰性であった。

考 察

今回報告した症例は、牛乳の自己静注と抗精神病薬服用後に、全身性の皮膚紅斑とショック、高度の炎症反応、DIC、呼吸障害等を合併した症例であるが、抗精神病薬の服用量は少なく、また薬剤や食品に対するアレルギー歴がなかったことから、このような異常反応は牛乳静注そのものによる反応と考えられた。牛乳静注による異常反応の機序としては、以下に述べるように、1) 異種蛋白に対するアレルギー反応、2) 汚染細菌による敗血症、3) 乳脂肪による脂肪塞栓、4) 牛乳成分の生理活性作用等の可能性が考えられている。

牛乳中にはカゼイン、β-ラクトグロブリン、免疫グロブリンなど、分子量 1 万数千から 100 万に及ぶ多種類の蛋白が含まれ、ヒトと構造を異にするものが多数存在するため⁸⁾、牛乳を静脈内投与するとこれらが抗原となって、アレルギー反応が引き起こされる可能性が考えられる。本症例にみられた全身

性紅斑と末梢血管拡張を伴う重篤なショックは、臨床経過から判断して即時型アレルギー反応と考えられたが、これが特異的 IgE 抗体を介した I 型アレルギー反応、つまりアナフィラキシーショックであるのか、あるいは免疫複合体による補体結合反応が関与した III 型アレルギー反応であるのかを鑑別することは困難であった。しかし本症例では、牛乳アレルギーの既往がなく、入院時の血中 IgE が正常値を示したこと、また退院から 2 カ月間、牛乳に対する特異的 IgE 抗体が陰性であったことから、I 型アレルギー反応の関与を支持する所見は得られなかった。

一方、入院時にみられた血清補体価の一時的な低下は、補体結合反応に伴う消耗現象と考えられ⁹⁾、本症例において III 型アレルギー反応が生じたことを示す間接的所見と考えられた。また補体が活性化されるとアナフィラトキシンやサイトカインが産生され、白血球遊走、マクロファージ活性化、血液凝固・線溶亢進、血管透過性亢進および血漿蛋白漏出などの反応が生ずるが¹⁰⁾、本症例でみられた著明な末梢白血球数の増加や CRP 値の上昇、DIC 所見、血清総蛋白値の低下も補体活性化に伴う異常反応の結果と推測された。

なお本症例では血液中の免疫複合体が陰性であったが、分子量が大きく、抗原-抗体結合力の強い免疫複合体は不溶性になりやすく、肝臓などの細網内皮系に貪食されて血液中から速やかに除去されるため血液中の免疫複合体が陰性であっても、III 型アレルギー反応の関与を否定する根拠とはならない¹¹⁾。過去の報告をみると症例による差はあるものの、本症例と同様の臨床症状や検査結果が示されており (Table 2)、本症例を含めた牛乳静注例における全身的異常反応は、以上述べたように牛乳中の異種蛋白に対する III 型アレルギー反応に起因した可能性が高い。

原乳中には汚染により、乳酸菌、大腸菌、酪酸菌、枯草菌、変形菌など多種類の細菌が含まれることがある¹²⁾。「乳および乳製品の成分規格などに関する厚

生省令」では、「市販牛乳中の細菌数は 1 ml あたり 5 万以下で大腸菌群を含まないこと」と規定されているが¹³⁾、実際の製品管理はより厳しく、製乳メーカーによると、60 日間保存可能な LL (long life) 牛乳は完全滅菌状態、また普通牛乳は、細菌数 1 個/ml 程度の殺菌状態で製造されるところである。本症例では、静脈内投与された牛乳そのものを入手できなかったため断定はできないが、使用した牛乳は開封したての新品であったこと、静脈内投与には滅菌のディスプレイ注射器と翼状針が使用されたこと、また動脈血培養結果も陰性であったことを考慮すると、汚染細菌による敗血症が今回の異常反応の原因とは考えにくかった。

牛乳中には乳脂肪球が多数含まれており、牛乳静注後に皮膚点状出血や尿中脂肪滴等の脂肪塞栓症候群が出現したという報告がみられる⁴⁾。骨折に合併する脂肪塞栓の場合、肺毛細血管内にみられる脂肪球の直径は、大多数が 20~40 μm と報告されているが¹⁴⁾、一方、乳脂肪球の直径は 0.1~17 μm (平均 3.4 μm) で、全体数の約 80% が直径 1 μm 以下の小脂肪球であるため¹⁵⁾、乳脂肪球が肺毛細血管の物理的塞栓を起こす可能性は低いと考えられる。ただし、直径 7 μm 以下の脂肪球は肺循環を通過して体循環に至るとされ¹⁴⁾、体循環中に流入した乳脂肪球が、化学的反応を介して DIC などの全身的反応に関与する可能性は否定できない。しかし本症例に関しては、皮膚点状出血や尿中脂肪滴など、重篤な脂肪塞栓症候群を疑わせる所見が認められず、いわゆる脂肪塞栓症候群が本症例における全身的異常反応の主因とは考えにくかった。

牛乳蛋白の分解により生ずるペプチドとして、マクロファージ活性化作用、オピオイド様作用、アンギオテンシン変換酵素阻害作用などの生理活性作用をもつ各種ペプチドの存在が知られている¹⁵⁾。また牛乳 100 g 中には、それぞれ 100 mg 前後のカルシウムとリンが含まれる¹⁶⁾。したがって、大量の牛乳が静脈内投与された場合は、これらのペプチドあるいは電解質が何らかの生理活性作用を引き起こす可能性

も考えられる。本症例では、入院時に一過性の高カルシウム血症と高リン血症がみられたが、牛乳静注と抗精神病薬服用後の多彩な全身的異常反応のなかから、神経・筋症状などの高カルシウム血症や高リン血症による臨床症状を判別することは困難であった。なお本症例では40°Cを越す高体温がみられたが、40°C程度の加熱では、牛乳蛋白や乳脂肪の凝集・変性は起きにくいとされ¹⁵⁾、本症例において熱変性した蛋白や脂肪性分が、全身的異常反応に関与した可能性は低いと考えられた。

以上述べたように、本症例では牛乳蛋白などに対するIII型アレルギー反応により全身的異常反応が引き起こされたと考えられた。しかし、牛乳中の細菌数は開封からの時間経過とともに増加し、また自殺未遂例では、清潔操作を考慮せずに注射を行っている場合が多いので、牛乳静注例では常に汚染細菌による敗血症合併の可能性を考慮し、予防的に広域抗生物質を投与すべきと思われる。また、脂肪塞栓や高カルシウム血症、高リン血症等の可能性についても注意を払う必要がある。

最後に治療に関してであるが、本症例ではメチルプレドニゾロンの大量投与、呼吸循環管理、メシル酸ナファモスタットとアンチトロンビンIIIを用いたDIC治療などの保存的治療で病態の改善を得ることが可能であった。循環血液中から牛乳蛋白、乳脂肪球、免疫複合体および牛乳ペプチドを除去する手段として、血漿交換などの血液浄化法が考えられるが、著者らの知る限りでは、牛乳静注例に対して血液浄化法を施行したという報告はなく、今回の症例では入院後の循環動態がきわめて不安定で、家族の同意も得られなかったことから、血液浄化法は行わなかった。

また牛乳蛋白、乳脂肪球、免疫複合体あるいは牛乳ペプチドについては現在、代謝・排泄経路や血中半減期などの体内動態に関する情報がほとんど得られていないため、牛乳静注に対する血液浄化法の臨床的有効性を予測することは困難である。しかし、他の治療法に抵抗性の重篤な全身的異常反応がみら

れた場合は、牛乳静注に対する治療手段として、血液浄化法の適応も考慮する必要がある。

牛乳静注というまれな事態は、今後も自殺未遂や医療過誤に関連して突発する可能性があり、本稿がその際の一助となれば幸いである。

謝辞：快く情報を提供して下さった、明治乳業株式会社関西お客様相談室の田川氏に深謝します。

文 献

- 1) Hodder E : Transfusion of milk in cholera. *Practitioner* 1873 ; 10 : 14-6.
- 2) 日笠頼則, 谷村弘 : 脂肪輸液. *治療学* 1985 ; 15 : 743-6.
- 3) Drenick EJ, Younger KM : Heroin overdose complicated by intravenous injection of milk. *J Am Med Assoc* 1970 ; 213 : 1687.
- 4) Wallace JR, Payne RW, Mack AJ : Inadvertent intravenous infusion of milk. *Lancet* 1972 ; 1 : 1264-6.
- 5) 大西光雄, 鴻野公伸, 王子佳宣, 他 : 牛乳静脈内大量注入の1症例. *中毒研究* 1992 ; 5 : 321.
- 6) 島田智明, 山本康裕, 坪井博, 他 : 牛乳を自殺目的に静脈内投与した1症例の治療経験. *中毒研究* 1993 ; 6 : 425.
- 7) 岡田朝志, 橋場良, 花井透 : 牛乳自己静注によるDICの1症例. *救急医* 1994 ; 18 : 1638-40.
- 8) 山内邦男, 小林秀行, 清水誠 : 乳の理科学的性質. 山内邦男, 横山健吉編, *ミルク総合事典*. 朝倉書店, 東京, 1992, pp 23-40.
- 9) 八倉隆保 : アレルギー反応. 山村雄一監修, *図説臨床内科講座-第14巻免疫[1]*. メジカルビュー社, 東京, 1981, pp 123-41.
- 10) 岩本幸子 : 免疫複合体の生物学的活性と抗原特異性. *日臨* 1990 ; 48 : 448-53.
- 11) 大原守弘, 粕川禮司 : III型アレルギー反応の機序と制御因子. *日臨* 1990 ; 48 : 705-9.
- 12) 松井武夫 : 牛乳の殺菌. 辺野喜正夫他編, *食品衛生学*. 朝倉書店, 東京, 1979, pp 422-5.
- 13) 守田哲郎 : 人工栄養の実際. 小林登, 多田啓也, 藪内百治他編, *新小児医学大系第28巻(育児学)*. 中山書店, 東京, 1985, pp 340.
- 14) Sevt S : Fat embolism. Butterworth and Co. London, 1962, pp 1-133.
- 15) 上野川修一, 仁木良哉 : 牛乳の成分. 上野川修一編, *乳の科学*. 朝倉書店, 東京, 1996, pp 5-55.
- 16) 科学技術庁資源調査会編, *日本食品成分表*. 医歯薬出版, 東京, 1996, pp 124-5.

ABSTRACT

Shock and Disseminated Intravascular Coagulation following Intravenous Injection of Milk

Akira Yoshida¹, Toshimichi Yasuda¹ and Hiroo Shirakawa²

¹ *Department of Critical Care Medicine, Chugoku Rosai Hospital*

² *Department of Internal Medicine, Chugoku Rosai Hospital*

We experienced a case of severe systemic hyper-sensitivity reaction with sustained shock and disseminated intravascular coagulation (DIC) following intravenous injection of milk. A 41-year-old nurse injected 150 ml of cow's milk into her vein in a suicide attempt. Chills, high fever, nausea and systemic erythema appeared immediately after the injection. On admission, her circulation was severely collapsed, and marked loss of peripheral vascular resistance was demonstrated by Swan-Gantz catheter monitoring. Laboratory data revealed a transient leucopenia with a decrease in the serum level of complement, which was followed by a marked leukocytosis over a week. DIC and hypercalcemia were also observed. The hyperdynamic shock was resistant to therapy during the first 24 hours, but was successfully treated by high doses of methylprednisolone, norepinephrine and fluid resuscitation. DIC could be managed by the administration of nafamostat mesilate and an AT III agent. No fat embolism or bacteremia was observed. The patient was discharged from our hospital without any complication on day 10. It was assumed that the type III allergic reaction to foreign proteins in cow's milk was responsible for the severe systemic reaction observed in our patient.

(JJAAM 1997 ; 8 : 389-94)

Key Words : milk, intravenous injection, shock, disseminated intravascular coagulation (DIC)

Received for publication on August 7, 1996 (96-042)