ハブ蛇毒, サキシマハブ蛇毒及びヒメハブ蛇毒のマウス筋肉内注射による局所病変の比較について

小 此 木 丘・星 昭 二・本 間 学

群馬大学医学部第一病理学教室

三 橋 進・前 野 弘 夫

群馬大学医学部微生物学教室

沢 井 芳 男・牧 野 正 顕

東京大学伝染病研究所

小 野 継 男・松 下 仁 六

名瀬保健所

〔受付： 3 月 20 日・1961 年〕

緒 論

奄美大島や琉球列島に棲息する毒蛇の中で、最もしばしば住民に咬傷の被害を与えるものは、ハブ(奄美及び沖縄), サキシマハブ(八重山) ヒメハブ(奄美及び沖縄)の3種である¹⁻⁴⁾。その中でも、特にハブ及びサキシマハブの咬傷は、局所病変も激しく、咬傷の治癒にも永い日時を要するのみならず、時には重篤な全身症状を呈して、死に至る事もある程の毒作用が見られるに反し、ヒメハブでは、咬傷による死亡者はなく、所局症状も限局性の腫脹を見るに過ぎない場合が多い

之等毒蛇咬傷中、ハブ咬傷の病理について、吾々は既に従来記載してきたが⁵⁻⁸⁾、この度は、之等3種の蛇毒の局所病変を、病理学的に比較するために、以下の実験的研究を行った。

実験材料および実験方法

動物は体重15g~20gの雑系マウスを使用した。

蛇毒は、ハブ(*Trimeresurus flavoviridis*), サキシマハブ(*Trimeresurus elegans*), ヒメハブ(*Trimeresurus okinavensis*) から採毒したものである。前二者は凍結乾燥により、後者は室温にて減圧乾燥、粉末として保存したものを、実験直前に生理的食塩水に再び溶解して用いた。

毒量は夫々の乾燥量で、160 γ 、80 γ 、40 γ 、20 γ 、10 γ 、5 γ 、2.5 γ 、1.2 γ 、0.6 γ を、0.1ml に溶解して

之をマウスの大腿筋肉内に注射、20 γ 以下の毒量注射例では、左右両側を、40 γ 以上の例は偏側を用いた。

注射後3時間、12時間及び1週間の間隔で屠殺、局所の病理組織学的検索を行った。

又、之等の各種の毒溶液を、100°C10分間加熱し、同様マウス筋肉内注射後3時間の例を比較した。

実験成績

1. 粗毒性注射後3~24時間後の所見。

肉眼的には、三者とも5 γ ~10 γ 以上の例に、局所の出血が認められた。ハブ及サキシマハブ毒注射例では、40 γ 以上注射例の剖面は、筋の硬度は減じ、出血壊死性であつたが、ヒメハブ毒例では、160 γ 注射例迄強い出血はあつても、筋自体に軟化はなかつた。

(図表 1a) (写真 1, 3, 5)

OKONOGI, Takashi, HOSHI Shoji, HOMMA Manabu, MITSUHASHI Susumu, MAENO Hiroo SAWAI Yoshio, MAKINO Masaaki, ONO Tsuguo and MATSUSHITA Jinroku: A comparative Study of Histopathological Changes Caused by *Habu*-Snake Venom, *Sakishimahabu*-Snake Venom and *Himehabu*-Snake Venom Injection. Department of Pathology, School of Medicine, Gunma University. Department of Microbiology, School of Medicine, Gunma University. Department of Biological Products, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo. Nise Health Center.—Jap. J. of Bact., 16(10) 909—913, 1961.

表 I. ハブ、サキシマハブ、ヒメハブ毒マウス
筋肉内注射による局所病変 (3~24時間)

a. 肉眼的所見 出血の範囲 卅 大腿全般,
++ 豌豆大以上, + 豌豆大以下

毒量(γ)	160	80	40	20	10	5	2.5	1.2	0.6
蛇毒									
ハブ	卅	卅	卅	++	++	+	-	-	-
サキシマハブ	卅	++	++	+	+	+	-	-	-
ヒメハブ	卅	卅	++	+	+	+	-	-	-

b. 組織学的所見 ○ 筋融解, + 出血

毒量(γ)	160	80	40	20	10	5	2.5	1.2	0.6
蛇毒									
ハブ	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-
サキシマハブ	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-
ヒメハブ	++	++	++	+	+	+	-	-	-

2. 組織学的所見: ハブ及サキシマハブ毒による病変は、ほとんど質的に差異は認め難い。何れも局所病変は、強い出血と、激しい筋変性である。40γ以上の注射例の、筋融解高度な部分は、筋細胞の核は消失し、エオジンで淡染した「むしくわれた」様な融解壊死と、間質の水腫出血が認められる(写真2, 4)

24時間後において、壊死病巣の周辺には、好中球の浸潤が認められた。

20γ~10γ注射例は、何れもやや軽度乍ら、部分的の筋融解が認められたが、5γ例は処々に筋線維の凝固変性のみ認められ、2.5γ以下の注射例では、ほとんど病変はない。

ヒメハブ注射例は、5γ以上の注射例で出血がある、筋束間質に著しく、40γ以上の例では特に強い。激しい出血部に接する筋線維には、凝固変性が見られた他、筋線維の走行は乱れてをらず、融解はほとんど認められない(写真6)

2. 加熱粗毒注射後3時間の所見。

肉眼的に全例共出血は全くない。ハブ及サキシマハブ毒10γ以上の加熱注射例では、注射側の軽度の水腫があり、やや灰白色を呈している。ヒメハブ毒加熱注射例はほとんど変化はない。

組織学的にも、ハブ毒2.5γ以上、サキシマハブ毒5γ以上の加熱注射例には筋融解像が見られた。ハブ毒40γ以上、サキシマハブ毒80γ以上の加熱注射例では、注射部位の病変の拡がりは高度である。但し、出血はほと

んどない。(写真7, 8)

ヒメハブ毒加熱注射例は、組織学的にも何等病変を認めなかった。(図表II)

表 II. ハブ、サキシマハブ、ヒメハブ毒、加熱(100°C 10分)後マウス筋肉内注射による筋融解(3時間後)

毒量(γ)	160	80	80	20	10	5	2.5	1.2	0.6
蛇毒									
ハブ	++	++	++	+	+	+	+	-	-
サキシマハブ	++	++	+	+	+	+	-	-	-
ヒメハブ	-	-	-	-	-	-	-	-	-

3. 粗毒注射後1週間の所見。

ハブ及サキシマハブ毒40γ以上注射例では、局所筋肉に豌豆大内外の硬結を残している。表皮下又は筋表面に出血はないが、帯黄灰白色斑状の筋膜肥厚があり、剖面でも、灰白黄色の硬い部分が見られる。

20γ以下の注射例では、肉眼的にはほとんど表面から変化は見られなかった。

ヒメハブ毒注射例は、160γ例に、注射部に米粒大の凝血を見たのみで、他は全例とも何等病変を認めなかった。

組織学的所見: ハブ及サキシマハブ毒注射例は、10γ以上の例に強い変化が見られた。即、病変部の治癒機転である。毒量の多い例では、壊死に陥入った筋組織が猶残っており(写真10)、ここに好中球の集簇がとりかこんで、更に結合組織線維の増生によつて、分界又は被包されている。之に接して筋線維の再生像又は、間質の結合組織増殖による置換が見られる(写真9)。壊死性の筋残存は、両例共40γ以上の例に見られ、20γ以下では線維化

表 III. ハブ、サキシマハブ、ヒメハブ毒 マウス筋肉内注射後: 1週間後の局所病変

卅 壊死病巣の残存と広汎な線維化
++ 線維化著明
+ 部分的修復機転他正常
- 殆んど正常

毒量(γ)	160	80	40	20	10	5	2.5	1.2	0.6
蛇毒									
ハブ	卅	卅	卅	++	++	+	±	±	-
サキシマハブ	卅	卅	卅	++	++	±	±	-	-
ヒメハブ	+	-	-	-	-	-	-	-	-

写 真 1

ハブ毒 160 γ (左), 80 γ (中) 40 γ (右) 注射 3 時間後の肉眼所見

写 真 2

ハブ毒 160 γ 注射 3 時間後における局所の筋融解像

写 真 3

サキシマハブ毒右より 320 γ ~5 γ 注射 3 時間後の肉眼所見

写 真 4

サキシマハブ毒 160 γ 注射 3 時間後における局所の筋融解像

写 真 5

ヒメハブ毒 160 γ (左), 80 γ (右) 注射 3 時間後の肉眼所見

写 真 6

ヒメハブ毒 160 γ 注射 3 時間後における局所の出血, 但し筋融解はない

写 真 7

加熱ハブ毒 80 γ 注射 3 時間後における局所の筋融解像

写 真 8

加熱サキシマハブ毒 80 γ 注射 3 時間後における局所の筋融解像

写 真 9

ハブ毒 160 γ 注射 1 週間後の局所病変。筋線維の再生及び間質の線維化が著明

写 真 10

サキシマハブ毒 160 γ 注射 1 週間後の局所病変。筋変性は一部残っているが、線維化は強い

写 真 11

ヒメハブ毒 160 γ 注射 1 週間後の局所病変。部分的の線維化がある。

写 真 12

ハブ毒 160 γ 注射 1 週間後の局所動脈病変。内膜のフィブリノイド壊死と外膜の外套状細胞増殖著明

が著しい。サキシマハブ毒注射例の筋変性には更に石灰沈着がしばしば認められた。ハブ毒 40 γ 以上注射例では、間質の動脈に、内膜のフィブリノイド壊死、外膜の線維芽細胞の外套状層状増殖があり、所謂、「結節性動脈周囲炎」の所見を示していた。(写真12)

ヒメハブ毒注射例は、160 γ の例に、凝血に接した線維化と、筋の凝固変性を限局性に認めた他、凡べての例に病変はほとんどない。(写真11)

総括ならびに結論

奄美群島及び琉球列島における以上三種毒蛇から得た乾燥毒の、マウス筋肉内注射局所病変を比較すると、夫々現地における患者の病状の軽重と一致して、ハブ及サキシマハブ毒実験例は、ヒメハブ毒実験例に比べて遙かに重篤である。注射直後の局所における出血は、何れの例でも激しい所見を示したが、ハブ及サキシマハブ毒注射例は、この他筋融解が高度で、ヒメハブ毒注射例には、筋融解は見られない。

従つて、1週後の病変を比較しても、前二者に猶病変が残っていたり、又は、之等に対する療痕治癒即不全治癒の歩みが見られたに反し、ヒメハブ例では、出血の吸収によりほとんど完全治癒の傾向が見られ、毒性の相異が明らかである。

之等の病変の差異は、夫々の蛇毒の有する酵素化学的特徴によるもので⁹⁾、実験成績で示した様に、夫々の毒加熱による病変の差異、即ヒメハブ毒作用が、易熱性であり、前二者には耐熱性物質が相乗されている点が、最も大きな相異であると思われる。然も、この耐熱性物質にも筋融作用があつて、之が病変の治癒を遅延せしめる一因と考えれば、之を欠くヒメハブ毒が急性の出血を局処に惹起し乍ら、1週後に完全治癒の傾向を示した事も理解され得ると思う。

ハブ毒注射1週後の所見中、特に注意すべき点は、筋壊死の残存と共に、間質動脈に、「結節性動脈周囲炎」

様の血管病変が認められた事である。この血管の内膜に猶フィブリノイド壊死が認められているが、この事はこれに伴われて更に血栓が形成され、末梢の血行を障碍しうる可能性を示している。実際のハブ咬傷患者四肢切断に至る重症例に、血栓による壊疽が見られていることと併せ考えて、注意すべき問題であらう。

結 論

ハブ毒、サキシマハブ毒及ヒメハブ毒のマウス筋肉内注射による病変を比較すると：

前二者には、局所の筋融解と出血が強く、1週後に猶病変を残すが、ヒメハブ毒は、急性の出血のみ激しく筋壊死はほとんどない。

夫々の毒を加熱すると、出血は全く起らない。前二者では、筋融解が残るが、ヒメハブではほとんど病原性を失う。

以上の局所に対する毒性の相違は亦、夫々の蛇による咬傷患者の臨床症状の軽重とも略々一致している。

文 献

- 1) Sasa, M., K. Teruya, H. Uchiyama and S. Iwai: Japan. J. Exper. Med., **29**, 417, 1959.
- 2) 佐々 学・田中 寛・迫 一男・森大 三: 日新医学, **43**, 489, 1956.
- 3) 照屋寛善: 衛生動物, **10**, 115, 1959.
- 4) 内山 裕: 鹿大医誌, **10**, 1093, 1958.
- 5) 山口和夫: 北関東医学, **8**, 145, 1958.
- 6) Okonogi, T., S. Hoshi, M. Homma, K. Sasamoto, K. Aoki, S. Mitsuhashi, H. Maeno and Y. Sawai: Jpaan. J. Microb., **3**, 499, 1959.
- 7) 小此木丘・星 昭二・本間 学・三橋 進・前野弘夫・沢井芳男・宮崎正之助・牧野正顕: 第2回日本熱帯医学研究会, 1960.
- 8) 星 昭二・本間 学・飯塚久義・小此木丘: 北関東医学, **11**, 25, 1961.
- 9) 三橋 進・他: 日細誌, 投稿中.