マムシ咬傷に伴う急性腎不全の1透析例

山梨 利顕 中田 裕久 児玉 和也 山田 勤
松尾 武文

兵庫県立淡路病院内科

(平成1年12月29日受付, 同2年6月8日受理)

key words : マムシ咬傷, 急性腎不全, 横紋筋融解症, 血液凝固異常, 血液透析

〈要旨〉

マムシ咬傷により横紋筋融解症から, 急性腎不全を来し, 血液透析にて救命し得た症例を経験したので報告する。患者は71歳の女性で, 昭和63年8月13日自宅にてマムシに左足趾を噛まれ, 本院救急外来を受診し局所処置を受け帰宅した。その後左下肢の腫脹, 黒褐色尿を見るようになり, 次第に呼吸困難, 無尿を呈し8月16日内科入院となる。意識は傾眠状態で, 左鼠径部以下の下肢の著明な腫脹, 左足趾に血性水泡を伴う咬傷が認められた。入院時検査では, BUN・Crの上昇と共に, GOT, GPT, LDH, CPK, ミオグロビンなどの筋由来と考えられる酵素群の上昇がみられ, マムシ咬傷による横紋筋融解症による急性腎不全と考えられた。第1病日より血液透析を開始し, 計13回施行, 第18病日より尿量の増加と共に, 臨床症状の軽快を見た。同時にミオグロビンや骨格筋由来の酵素値は急速に減少し, マムシ毒による横紋筋融解症は一過性のものと思われた。また経過中一過性の血液凝固異常がみられ, 蛇毒によるものと考えられた。以上のことより, マムシ咬傷による横紋筋融解症から生じた急性腎不全は, 発症早期からの血液透析にて急性腎不全の状態を乗り切れば予後は良好であり, また一過性の血液凝固異常に対し, 体外循環時の抗凝固剤の使用には注意が必要なが伺われた。

Hemodialysis in acute renal failure induced by mamushi viper venom

Toshiaki Yamanashi, M. D., Hirohisa Nakata, M. D., Kazuya Kodama, M. D., Tsutomu Yamada, M. D., Takefumi Matsuo, M. D.

Hyogo Prefectural Awaji Hospital

A 71-year-old female farmer with acute renal failure induced by mamushi viper venom is reported. She was admitted to our hospital suffering from uremia, three days after being bitten by the snake. She fell into a drowsy state and her leg was found to be swollen. Abnormal blood levels of urea-N, creatinine and myoglobulin were noted when she was admitted. It appeared that the delayed APTT and PT were caused by acquired low activity of Xa induced by the snake venom. Subsequent to the start of hemodialysis, she was gradually restored, and at the same time, APTT, PT and serum myoglobulin improved to normal levels. In the event of acute renal failure induced by mamushi viper venom, temporary hemodialysis is believed to be indicated until uremic symptom disappears.

緒言

近年都市部では, 遭遇することの少なくなったマムシ咬傷であるが, 農山村や最近のゴルフをはじめとする野外レジャーの増加で遭遇する機会も少なからずある。本邦における発生件数は年間約3,000例と推定され, 死亡例は0.07~0.2%, 年間数人程度とされている^{1,2)}。今回我々はマムシ咬傷後に急性腎不全を来し, 血液透析にて救命し得た症例を経験したので報告する。

山梨 利顕 現 国民健康保険阿那賀診療所
〒656-06 三原郡西淡町阿那賀 1279-1 (0799-39-0668)

症例

患者: 71歳, 女性,
主訴: 呼吸困難, 無尿, 左下肢浮腫
既往歴: 65歳, 坐骨神経痛
家族歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 昭和63年8月13日午後10時頃自宅台所付近でマムシに左足趾を噛まれ本院救急外来を受診, 当直医により局所乱切, セファランチン局注, 破傷風トキソイドの投与等の処置を受け(マムシ抗血清は投与されず)帰宅するも左下肢の腫脹が次第に増強し, 呼吸困難, 黒

褐色尿を見るようになり、8月15日外科受診後入院となる。入院時より乏尿傾向があり、全身性浮腫、呼吸困難、無尿を呈してきたため8月16日急性腎不全を疑われ内科に転科した。

転科時現症：体温 37.2°C、脈拍 114/分不整、血圧 170/90 mmHg、体重 59.7 kg（通常約 54 kg）、意識傾眠、無力状、顔面特に眼瞼浮腫著明、胸部ラ音聴取せず、心音清（期外収縮）、腹部軟、圧痛・自発痛なし、血管雑音なし、末梢四肢チアノーゼなし、前脛部圧痕性浮腫（+）、特に左下肢は鼠径靱帯以下暗赤色、著明な腫脹と左大腿内側に広範な皮下出血斑、左足趾内側に咬傷（乱切後、白色浮腫状、血性浸出液比較的多量）および血性水泡形成を認めた。

入院時検査：表 1

入院後経過：転科時の検査所見では、好中球優位の白血球増多、BUN、Cr の上昇、GOT、GPT、LDH、CPK が著しい高値を、尿所見では少量ながら血尿を呈していた。血液ガスでは PO_2 61.4 mmHg、 HCO_3 18.2 mmol/l、 BE -4.8 mmol/l と代謝性アシドーシスの状態であった

表 1 入院時検査成績

血 算：		蛋白	100 mg/dl
WBC	23,190/mm ³	糖	±
RBC	329×10 ⁴ /mm ³	ケトン	—
Hb	10.5 g/dl	潜血	+++
Ht	30.4 %	沈渣	RBC 多数
Plt	15.2×10 ⁴ /mm ³	WBC	2~3 HPF
生化学：		血液像	好中球 88.8%
Na	133 mEq/l	リンパ球	3.7%
K	4.6 mEq/l	単球	5.4%
Cl	99 mEq/l	好酸球	0.1%
Ca	6.6 mg/dl	好塩基球	0.2%
P	6.9 mg/dl	ミオグロブリン	40,000 ng/ml
BUN	55.1 mg/dl	LDH isozyme 1	28.5 %
Cr	3.4 mg/dl	2	41.3 %
UA	4.9 mg/dl	3	27.0 %
Amylase	142 IU/l	4	1.8 %
TP	4.9 g/dl	5	1.2 %
ZTT	2.2 KU	CPK isozyme MB	830 IU/l
T-Bil	0.5 mg/dl	乳酸	20.4 mg/dl
ALP	4.7 KAU	血液ガス：	
γ-GTP	3 IU/l	pH	7.403
ChE	0.50 Δph	PCO ₂	29.3 torr
GOT	1,930 KU	PO ₂	61.4 torr
GPT	701 KU	HCO ₃	18.2 mmol/l
LDH	7,250 WU	BE	-4.8 mmol/l
CPK	42,900 IU/l	DIC モニター：	
T-Chol	86 mg/dl	FDP	5 μg/ml
CRP	0.5 mg/ml	フィブリノーゲン	295 mg/dl
尿検査：		AT III	100 %
pH	6	プラスミノゲン活性	69.5 %

が、DIC の合併は見られなかった。GOT、GPT、LDH、CPK の上昇より文献的に指摘されている横紋筋融解症の合併を疑い³⁻⁷⁾、LDH、CPK のアイソザイム、ミオグロビンの定量を行ったところ骨格筋由来のパターンを呈し、本症例も横紋筋融解症の合併およびこれによる急性腎不全の可能性が考えられた。

経過表（図 1）は、最上段がミオグロビン、CPK の推移、中段が GOT、GPT、LDH の推移、そして下段が BUN、Cr と尿量の推移である。

無尿状態が続き、全身性浮腫が著明なことより転科後第 1 病日より血液透析を開始し、尿量、BUN、Cr、臨床症状を見ながら 5 日間連続、以後間隔を開け第 24 病日まで計 13 回施行した。また第 1 病日より強力ミノファージェン C 40 ml/日、5 日間、デカドロン 4 mg、1 日 2 回 3 日間、CMZ 1 g、1 日 2 回 8 日間の併用を行った。

第 18 病日頃より尿量の増加と共に呼吸困難、悪心、嘔吐等の臨床症状、検査所見の改善をみて血液透析より離脱した。

経過表よりミオグロビン他の骨格筋由来と思われる酵素群は経過と共に急速に減少し、また第 1 回目の透析前後でミオグロビンを定量したところ数値に差がなかったこと（透析前 40,000 ng/ml、透析後 38,000 ng/ml）、すな

図 1 入院後の経過

わち血液透析のダイアライザーで除去されないことより、マムシ毒による横紋筋融解症は一過性のものと思われた。

また経過中、図2のごとく透析時の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が見られたことから、凝固系の検索を行ったところ、第11病日にはプロトロンビン時間 (PT) 35.0 s, トロンボテスト (TT) 3%, ヘパラスチンテスト (HPT) 10% と著明な低下を示し、特に出血症状は見られず、DIC も考え難いことより、抗血液凝固因子物質あるいは血液凝固因子の活性化に伴う消費が疑われた。蛇毒にはいくつかの血液凝固因子活性化物質が報告されており、特にクサリヘビ毒での第X因子活性化作用は注目されている。マムシ毒における血液凝固因子との関連に言及した文献では、トロンビン様酵素の報告がみられたが、本症例の場合は FDP やフィブリノーゲンの数値に変化はみられず、血液凝固異常は他の原因と考えた⁸⁻¹⁰⁾。APTT, PT, TT, HPT の諸検査の異常より第X因子活性の低下が考えられ、実際に第X因子活性の29%と著しい低下を認めたことより、マムシ毒にも血液凝固活性化因子、特に第X因子活性化物質の存在の可能性が伺われた。経過中肝障害は見られず、ビタミンK欠乏は否定的でPIVKAの可能性は少ない。これらの異常は図2のごとく一過性のものと思われ、第21病日には、血液凝固系諸検査はほぼ正常となっていた。第43病日に行った左腓腹筋での生検では、小径線維とfibrosisが認められ、筋壊死後の再生像との病理所見を得た。また第46病日には左腎下極よりの腎生検を行った。皮質尿細管の一部に萎縮がみられ、尿細管には再生像や管内に蛋白円柱を入れるものが散見するものの、壊死像は認めず尿細管の萎縮は今回のものか、年齢による変化かは生検標本より判定不能との所見で組織所見からも、マムシ毒による腎や骨格筋の障害は一過性であったと考えられた。

考察

マムシ咬傷による死亡例は、先に述べたごとく年間数人程度で多いものではない。そして報告例によるとその多くは急性腎不全によるものであり、その原因として横紋筋融解症があげられており、他に急性尿細管壊死、DIC、血管炎なども報告されている。

マムシ毒は多数の酵素の複合体であり、これらの作用により局所の出血壊死、血管透過性の亢進、血圧下降などを招くとされているが、マムシ毒にはウミヘビなどと異なり蛇毒自体に全身性筋壊死 (systemic myonecrosis) を惹起するような筋毒性は認められておらず、局所の出血壊死が主な作用であり、局所性筋壊死による横紋筋融解症がミオグロビン血症の原因と考えられている。

図2 血液透析時ヘパリン投与による APTT の延長。前値を1とした場合、左から前値、1時間、2時間、3時間

る。またこれら酵素群の中にブラディキニン遊離酵素が含まれ、キニノーゲンに作用しブラディキニンを遊離することにより末梢血管の拡張、血管透過性の亢進を来し血圧低下、局所の循環障害を生じショックや腎血流の低下により急性腎不全を生ずることも報告されている^{3-7,9,10,12)}。

従来よりマムシ咬傷での抗血清の使用の必要性に関しては、10~20%に血清病の発生を見ること、また本例のような重症化から死亡する症例の頻度が少ないことより抗血清を治療に使用すべきであるというものと^{4,10)}、使用せずに治療可能であるという報告^{13,14)}が散見される。一般的には毒排泄の伴わない咬傷が10~20%の頻度で見られること¹⁵⁾、局所の腫脹傾向があれば使用が望ましい¹²⁾、6時間以降の使用は効果が乏しい¹⁰⁾などの報告があり、本症例もすでに腎不全の状態であり、受傷より約3日間経過していることなどより使用しなかった。

蛇毒の血液凝固因子には、プロトロンビン活性化酵素 (Echis carinatus), 第X因子活性化酵素 (Russell's viper), 第V因子活性化酵素 (Russell's viper), トロンビン様酵素 (Bothrops atrox など) などが報告されている。中でもクサリヘビ (Russell's viper) の第X因子活性化作用は血液凝固研究で注目されており、血友病患者等の血液凝固検査に利用されている (Stypven 時間)⁹⁾。

本症例の血液透析施行中にみられた血液凝固異常につ

表 2 血液凝固系検査

	8/16	17	18	19	20	22	24	26	29	31	9/2	5
APTT (sec) …透析前値	25.2	20.3	22.1	23.0	23.1	29.6	42.1	47.7	32.7	24.4	24.1	21.2
血小板 ($\times 10^4$)	19.2	17.5	18.0	17.3		24.5						
FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5	7	7	6		9			6	4		
フィブリノーゲン (mg/mL)	295	336	310	281		313		283		352		
PT 時間 (sec)								35.0	19.2	16.8	14.6	12.4
トロンボテスト (%)								3	6	14	27	65
ヘパプラスチンテスト (%)								10	10	40	58	105
AT III (%)	69.5	90.8	99.4	108.3		88.5		96				
* 凝固因子定量 (8/30)												
第VII因子	98%											
第X因子	29%											
第II因子	56%											

いて、先天性第X因子欠損症の症例と比較してみると共通するものがあり、APTT, PT のような内因系, 外因系両方の血液凝固の障害が特徴で、その原因として第X因子の欠損が指摘されている。症状としては第VII因子欠損と似ており紫斑、血腫、創傷の過剰出血が報告されているが、第VIII因子欠損症のような血液凝固異常症よりは程度は軽いといわれている。入手したマムシ咬傷の文献では、血液凝固異常の報告はみられなかった。第X因子の半減期は、24 時間から 40 時間 (約 2 日間) とされており、10~40%で止血機能が確保されるとされている。このため、先天性第X因子欠損症で止血が必要な場合、新鮮凍結血漿の使用が述べられている^{16,17)}。本症例の場合、血液凝固異常がみられたのが第6 病日頃からで、ピークが第9 病日、凝固因子の定量を行ったのが第15 病日となっており、ピーク時には第X因子は測定された 29%以下であったと考えられる。また血液凝固異常がみられた時期が、咬傷発生時期より約 1 週間経過した時点であることより蛇毒中の抗血液凝固因子の存在よりは、血液凝固因子 (本症例の場合第X因子) の活性化による消費のほうが考えやすい。体内外の出血症状は、あまり重篤なものの報告はないが、創部よりの血性漿液の持続、左下肢大腿部の広範な皮下出血は、凝固因子欠乏によるとも考えられた。

マムシ咬傷時の急性腎不全に対する血液浄化法を行う

場合、ヘパリンをはじめとする抗凝固剤の作用機序と関連し、その使用に関しては注意を要する。また必要な場合、新鮮凍結血漿の使用も考慮されるべきである。

最後に、マムシ咬傷時の横紋筋融解症による急性腎不全の治療として本症例では血液透析を行ったが、分子量約 17,500 のミオグロビンなどの腎毒性物質を除去する目的において、通常の血液透析用ダイアライザーでは除去不可能であり、血漿交換が有用であるという報告がある⁵⁾。また循環動態が不安定な場合 CAVD (continuous arterio-venous dialysis) が有用であるとの報告⁹⁾もみられた。しかしながらマムシ咬傷による横紋筋融解症からの急性腎不全では一過性であり、血液透析にて急性腎不全を乗り切れれば腎機能を含めた生命の予後は比較的良好であると考えられた。

まとめ

マムシ咬傷後、横紋筋融解症から急性腎不全を生じ血液透析にて救命し得た症例を経験したので報告した。マムシ咬傷による臓器障害の多くは一過性であり、急性期の抗血清の使用を含む治療に関しては現在議論のあるところである。また重症化した場合の病態の主体は、横紋筋融解症からの急性腎不全と思われ、血液浄化法の選択もまた確立したものはない。症例の病態により選択されるべきものではあるが、特に合併症のない場合血液透析にて腎機能の維持回復が可能であると考えられた。この

場合、マムシ毒によると思われる一過性の血液凝固異常の起こる可能性が考えられ、体外循環施行時の抗血液凝固剤の使用には注意が必要と思われた。

文献

- 1) 館野 功, 沢井芳男, 牧野正顕：マムシ咬傷—現状, 特にその死因について—。日本医事新報 2095：12-21, 1964
- 2) 館野 功, 沢井芳男：マムシ・ハブ・ハチ等の咬刺傷。内科 13：911, 1964
- 3) 福永 恵, 高光義博, 湯浅繁一, 三木茂裕, 由良高文, 大西哲郎, 高橋則尋, 長束一行, 高野 隆, 松尾裕英：マムシ咬傷後 rhabdomyolysis-induced acute renal failure を呈した 1 症例。腎と透析 23：345-351, 1987
- 4) 舘 懌二, 富 和, 藤田幸雄, 岡村利勝, 村上健治, 浅香 敏, 上原 元, 黒田満彦：マムシ咬傷—急性腎不全を併発した症例。臨床皮膚科 36：473-476, 1982
- 5) 西村 学：マムシ咬傷後に rhabdomyolysis をきたし急性腎不全に至った 2 症例。透析会誌 19：943-949, 1986
- 6) 安森亮吉, 始良義一, 末長正弘, 横山一章, 泉川欣一：マムシ咬傷後の rhabdomyolysis によると思われる急性腎不全の一例。日腎誌 27：1720, 1985
- 7) 広田悟士, 大桑 仁, 浅山邦夫, 杉本立甫, 小島 明, 安念有声, 木田 寛：マムシ咬傷による急性腎不全の 1 例。日内会誌 72：1624, 1983
- 8) 岩永貞昭：蛇毒の凝固酵素。凝固・線溶・キニン（青木延雄, 岩永貞昭編），p 161-169, 468, 中外医学社, 東京, 1979
- 9) 岩永貞昭, 森田隆司, 佐藤 保：ヘビ毒—血液毒—。医学のあゆみ 112：815-825, 1985
- 10) 三島章義：毒蛇による疾患。小児科 MOOK (馬場一雄, 小林 登, 加納六郎編), No 28, 動物性小児疾患, p 238-256, 金原出版, 東京, 1983
- 11) 深井孝之助：まむし毒をめぐる。日本臨床 35：66-70, 1977
- 12) 玉城信光：毒蛇（マムシ, ハブ, ヤマカガシ）。救急医学 12：1541-1546, 1988
- 13) 山森積雄, 田中正雄, 加藤 譲, 砂川文彦：抗毒素血清非使用によるマムシ咬傷の治療。救急医学 15：69-73, 1979
- 14) 都築 靖, 秋山典夫, 金本和雄, 石崎正利, 根本雅明, 菊池行雄：マムシ咬傷の治療経験からの考察—13 年間 58 症例より—。外科 43：1023-1027, 1981
- 15) 真喜屋実佑：毒蛇咬症。総合臨床 31：1435-1439, 1982
- 16) 新版日本血液学全書刊行委員会編：先天性第 X 因子欠乏症及び異常症。新版日本血液学全書 12 出血性素因・臨床, p 234-236, 丸善, 東京, 1980
- 17) Triplett DA：Homeostasis—A case oriented approach. p 157-162, IGAKU-SHOIN Ltd, Tokyo, 1985