

原 著 論 文

マムシ咬症における抗毒素の早期投与と 在院日数との関連—46 症例の解析—

野田 慶太¹⁾, 秋山 直美²⁾, 井 清 司³⁾

¹⁾熊本赤十字病院救急科

²⁾佛教大学保健医療技術学部看護学科

³⁾熊本赤十字病院救命救急センター

原稿受付日 2015年1月13日, 原稿受領日 2016年11月28日

The effects of early treatment with anti-venom on length of hospital stay : Analysis of 46 cases of *mamushi* bites

Keita Noda¹⁾, Naomi Akiyama²⁾, Seishi I¹⁾

¹⁾Department of Emergency, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

²⁾Department of Nursing, School of Health Science, Bukkyo University

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2017 ; 30 : 25-30)

To investigate the effectiveness of *mamushi* anti-venom, we examined the relationships between the length of hospital stay (LOS) and the anti-venom administration, LOS and intervals of the bite and administration of the anti-venom, and severity of the bite and initial laboratory data. The sample of this study was a total of 46 cases who were admitted for *mamushi* bite from 2003 to 2013 to our hospital. Data was collected from medical records retrospectively.

The average LOS was significantly shorter in those treated with the anti-venom than without the anti-venom (6.7 days vs 14.4 days, respectively). Out of the thirty six cases with the anti-venom therapy, the average LOS was significantly shorter if the anti-venom was administered within 6 hours of the bite than when administered after 6 hours (4.8 days vs 10.4 days, respectively). There was a moderate positive correlation between the severity of the bite and increase in ALT initial.

Our results suggest that administration of the anti-venom reduces the length of hospitalization, especially when administered within 6 hours of the *mamushi* bites. A standardized treatment guideline for *mamushi* bite is anticipated to define appropriate time to administer the anti-venom from the onset, biochemical data to predict severity of the injury at the initial assessment, by collecting patient data.

Key words : mamushi, anti-venom, length of hospital stay

はじめに

マムシ類のうち、北海道から九州にかけてはニホンマムシ (*Gloydius blomhoffi*) が、また、長崎県の対馬にはツシママムシ (*Gloydius tsushimaensis*) が生息している。マムシ類による咬症は、年間 3,000

例以上発生していると推測されており、年間数例の死亡例が報告されている¹⁾。マムシ類の咬症に対する根本的な治療として抗毒素投与が提唱されているが、治療効果への疑問とアナフィラキシー・血清病などの副作用への懸念から、臨床現場では投与をためられることも多い。一方、マムシの咬症では迅

速かつ適切な初期治療が必要であるとされ²⁾³⁾, 治療法に関するエビデンスの蓄積が求められる。また, マムシの咬傷時の腫脹は, 受傷後 24 時間~3 日でピークに達する症例もあり¹⁾, 初診時の腫脹範囲から重症化の予測判断は困難である²⁾。より早期に重症化を予測する血液生化学検査所見などを確認できれば, 抗毒素の適用への指標となると考える。

そこで, マムシ咬症の治療を行った過去 11 年間の症例を検討し, 抗毒素投与の有無による在院日数への影響, 抗毒素投与までの時間による在院日数への影響, および初診時の血液生化学検査所見と重症化との関連についてまとめたので報告する。

I 方 法

1. 調査対象

2003 年 1 月~2013 年 12 月の 11 年間に当施設にて入院加療を行ったマムシ咬症 46 症例を対象とした。マムシ咬症の臨床診断基準としては, 問診とへび咬症で 2 個の牙痕が並列していること, あるいは 2 個の牙痕でなくても受傷部位の腫脹を認めることなどであった。

2. 調査項目

患者の年齢や性別, 在院中のもっとも強い腫脹の程度(以下, 腫脹 Grade 分類とする), 治療法(抗毒素投与の有無・抗毒素投与までの時間, 抗毒素以外の治療の有無), 抗毒素投与による副作用の有無, 在院日数, 血液生化学検査所見, および予後を, 診療録から後方視的に収集した。退院の時期は疼痛や腫脹の改善, および検査値の改善を含め, 担当医が総合的に判断した。

腫脹 Grade 分類は, 崎尾の分類を用いた⁴⁾。これは, マムシ咬傷による腫脹を I~V の 5 段階に分け, Grade I : 咬まれた局所の腫脹, Grade II : 手関節・足関節までの腫脹, Grade III : 肘・膝関節までの腫脹, Grade IV : 一肢全体に及ぶ腫脹, V : 体幹に及ぶ腫脹・全身症状を伴うものと分類される⁴⁾。血液生化学検査所見は, 救急外来受診時の血液生化学検査所見(WBC, Hb, Hct, Plt, TP, AST, ALT, LDH, CK, AMY, Glu, BUN, Cre, Na, K, Cl,

PT-INR, APTT, Fib, D-dimer, FDP), および, 在院中の血液生化学検査所見(在院中の CK の最高値)を含む。なお, CK 値はマムシ咬傷の重症化に伴い, 大きく変化する検査所見と考えられるため, 受診時および在院中の 2 値を調べた。

3. 分析方法

抗毒素を投与した患者(以下, 投与群とする)と, 投与していない患者(以下, 非投与群とする)の 2 群に分け, 両群を *t* 検定や Fisher 正確確率検定, Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。次に, 抗毒素投与群において, 受傷から抗毒素の投与までに要した時間(以下, 投与時間とする)が 6 時間未満の患者と 6 時間以上の患者の 2 群に分け, 上記同様の検定方法を用いて比較した。入院早期の血液生化学検査所見がマムシ咬症の重症化の予測因子となるかを調べるため, 腫脹 Grade 分類と血液生化学検査所見の相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。

統計解析に際し, 年齢と在院日数は連続変数, 性別・治療法・抗毒素投与による副作用の有無は名義変数, 腫脹 Grade 分類は Grade I~V までを順序変数として扱った。

データ処理には統計解析パッケージ JMP ver 9.0 を用い, 有意水準は 5%とした。

II 結 果

1. 患者の背景

患者の属性や治療法, 在院日数などを抗毒素の投与群, 非投与群に分けて **Table 1** に示した。患者の年齢は 51.1 ± 29.3 歳(以下, 平均 \pm SD とする)で, 男性 24 名(52.2%)と女性 22 名(47.8%)よりやや多かった。腫脹 Grade 分類は, Grade IV が 19 名(41.3%)ともっとも多く, 次いで Grade III が 16 名(34.8%)と多かった。Grade I の該当者はいなかった。

治療法では, セファランチンの投与者が 14 名(30.4%), 局所切開を行った者は 6 名(13.0%)であった。多くの患者はいくつかの治療法を組み合わせた処置を受けており, もっとも多い組み合わせは

Table 1 Comparison of characteristics and conditions during hospitalization between patients treated with or without anti-venom

		All n=46*	Anti-venom		p
			With n=38	Without n=8	
Characteristics					
Age (yr)	mean±SD	51.1±29.3	46.6±30.2	72.3±9.6	0.023 ^{a)}
Sex					
male	n (%)	24 (52.2)	21 (55.3)	3 (37.5)	0.451 ^{b)}
female	n (%)	22 (47.8)	17 (44.7)	5 (62.5)	
Condition during hospitalization					
Grades of <i>mamushi</i> bites					
II	n (%)	7 (15.2)	6 (15.8)	1 (12.5)	0.590 ^{c)}
III	n (%)	16 (34.8)	13 (34.2)	3 (37.5)	
IV	n (%)	19 (41.3)	17 (44.7)	2 (25.0)	
V	n (%)	4 (8.7)	2 (5.3)	2 (25.0)	
Treatment					
Cepharanthine					
with	n (%)	14 (30.4)	13 (34.2)	1 (12.5)	0.403 ^{b)}
without	n (%)	32 (69.6)	25 (65.8)	7 (87.5)	
Incision of bite site					
with	n (%)	6 (13.0)	4 (10.5)	2 (25.0)	0.277 ^{b)}
without	n (%)	40 (87.0)	34 (89.5)	6 (75.0)	
Outcome					
Length of hospital stay (days)	mean±SD	8.1±8.4	6.7±5.5	14.4±15.4	0.017 ^{a)}

*Excluding missing data

^{a)} t-test, ^{b)} Fisher's exact test, ^{c)} Wilcoxon rank-sum test

抗毒素とセファランチンの併用で 13 名 (34.2%) が該当した。在院日数は 8.1 ± 8.4 日で、最短 3 日、最長 51 日であった。予後は、51 日間の長期入院により筋力低下した非投与群の患者 1 名がリハビリテーション目的で転院した以外は、全例が軽快退院していた。

2. 抗毒素投与群と非投与群の比較

全症例のうち、抗毒素投与群は 38 名、非投与群は 8 名であった。投与群の年齢は 46.6 ± 30.2 歳、非投与群は 72.3 ± 9.6 歳と、投与群のほうが有意に低かった ($p=0.023$)。投与群と非投与群では、性別や腫脹 Grade 分類、抗毒素投与以外の治療法の有無に有意差はみられなかった。在院日数は投与群が 6.7 ± 5.5 日、非投与群が 14.4 ± 15.4 日で、投与群が非投与群に比べて有意に短かった ($p=0.017$)。

抗毒素は、アナフィラキシーを起こした 1 名を除く 37 名に、6,000 単位が投与されていた。さらに、抗毒素の追加投与は 1 名 (2.6%) で行われていた。表には掲載していないが、抗毒素投与による副作用が出現したのは、投与群 38 名のうちアナフィラキ

シーを起こした者 1 名 (2.6%)、血清病 4 名 (10.5%) であった。

3. 抗毒素投与時間 6 時間未満と 6 時間以上の比較

投与時間が不明であった 2 名を除く 36 名を対象とし、抗毒素投与時間が 6 時間未満の者と 6 時間以上の者を比較した (Table 2)。抗毒素投与群 38 名のうち、投与時間が不明であった 2 名を除く 36 名を対象とした。投与時間 6 時間未満の者は 25 名 (69.4%)、6 時間以上の者は 11 名 (30.6%) であった。

投与時間が 6 時間以上と 6 時間未満の者の年齢や性別、腫脹 Grade に有意差はみられなかった。在院日数は、投与時間が 6 時間未満の者では 4.8 ± 1.4 日なのに対し、6 時間以上では 10.4 ± 8.7 日と、6 時間未満のほうが有意に短かった ($p=0.003$)。

4. 腫脹 Grade 分類と血液生化学検査所見

腫脹 Grade 分類と血液生化学検査所見の相関関係を Table 3 に示す。

Table 2 Comparison of length of hospital stay by time interval between bite and treatment with anti-venom (<6 hours and >6 hours)

	mean±SD	All n=36*	Interval of time to anti-venom		p
			Within six hours n=25	Over six hours n=11	
Age (yr)		47.6±30.1	45.6±30.6	52.1±29.9	0.559
Sex					
Male	n (%)	19 (52.8)	12 (48.0)	7 (63.6)	0.481
Female	n (%)	17 (47.2)	13 (52.0)	4 (36.4)	
Grade of <i>mamushi</i> bites					
II	n (%)	6 (16.7)	6 (24.0)	0 (0.0)	0.246
III	n (%)	12 (33.3)	8 (32.0)	4 (36.4)	
IV	n (%)	16 (44.4)	9 (36.0)	7 (63.6)	
V	n (%)	2 (5.6)	2 (8.0)	0 (0.0)	
Outcome					
Length of hospital stay (days)	mean±SD	6.5±5.4	4.8±1.4	10.4±8.7	0.003

*Two cases were excluded since exact time of anti-venom administration was unknown

Table 3 Correlation between bite grade and laboratory data on arrival and during the hospital stay

Laboratory data	n	r	p
WBC	46	0.035	0.817
Hb	46	0.059	0.698
Hct	46	0.079	0.602
Plt	46	-0.002	0.988
TP	36	-0.196	0.253
AST (GOT)	46	0.375	0.010
ALT (GPT)	46	0.466	0.001
LDH	45	0.140	0.359
CK	44	0.301	0.047
AMY	9	-0.064	0.870
Glu	35	0.231	0.182
BUN	46	0.044	0.770
Cre	46	0.019	0.901
Na	46	-0.206	0.170
K	46	-0.043	0.775
Cl	46	0.146	0.333
PT-INR	37	0.081	0.633
APTT	37	-0.148	0.384
Fib	16	-0.058	0.831
D-dimer	13	-0.318	0.290
FDP	17	0.174	0.506
CK peak	31	0.377	0.010

Using Spearman's rank correlation coefficients

CK peak means the maximum data of CK during the hospital stay

The other test items were the first value in emergency room

腫脹 Grade 分類と救急外来受診時の AST, ALT, CK 値との間には有意な正の相関が認められた (AST ; $r=0.375$, $p=0.010$, ALT ; $r=0.466$, $p=0.001$, CK ; $r=0.301$, $p=0.047$)。加えて、腫脹 Grade 分類と在院中の CK の最高値との間にも有意

な正の相関が認められた (CK の最高値 ; $r=0.377$, $p=0.010$)。

III 考 察

マムシ咬症に対する唯一の根本的な治療法と考えられる抗毒素 (乾燥まむしウマ抗毒素) の投与に関して、先行研究では肯定的な意見⁵⁾⁶⁾と否定的な意見²⁾⁷⁾に分かれている。このように、標準的な治療法が確立しておらず、治療法の選択には、患者の全身状態や予後を予想しながら、担当した医師の判断に委ねられることが多い。先行研究では抗毒素投与によって在院日数の短縮が期待できる⁶⁾⁸⁾とする見解と、全快治療に至る日数が短縮する傾向はない⁹⁾¹⁰⁾とする見解に分かれる。本研究では、抗毒素の投与者では非投与者より有意に平均在院日数が短いという結果が得られた。抗毒素を投与した患者は比較的若く、抗毒素投与による副作用に耐え得ると考えられた患者のみが投与の対象となっている可能性も否定できない。また、2群間の対象者数に差があったことによる結果への影響も考慮が必要であろう。

次に、マムシの咬傷から抗毒素投与に至るまでの時間と在院日数との関係について述べる。先行研究では3時間以内の早期抗毒素投与で、眼症状、嘔気、ショックなどの全身症状出現率の低下⁵⁾や重症症例の臓器障害の軽減につながる可能性が報告されている¹¹⁾。本研究では、抗毒素投与時間が咬傷後6時間

以内の場合には、6時間以上である場合に比べて在院日数が有意に短縮したという結果を得た。地方都市において、マムシの咬傷後3時間以内に抗毒素投与を受けられる医療機関を受診することが移動時間などから困難な場合もある。また、地域の医療機関を受診した場合にも数時間経過観察された後に、抗毒素投与を含めた加療目的あるいは抗毒素投与の判断目的のため高次医療機関へ搬送されることもある。本研究の結果は、投与まで6時間未満であれば、在院日数が短縮されるという有用な臨床指標を示唆しており、治療方針の選択への有益な情報になり得ると思われる。

抗毒素の投与により副作用が出現することが懸念され、臨床現場では抗毒素の投与をためらわれることも多い。本研究の対象者では、抗毒素の副作用としてあげられるアナフィラキシーと血清病の発症頻度は、それぞれ2.6%、10.5%で、先行研究の報告例と大差なかった¹²⁾。本研究では副作用が出現したすべての患者で、それらの症状は改善し、退院(あるいは、転院)に至っている。

最後に、血液生化学検査所見による重症化の予測について述べる。本研究の結果では、救急外来受診時のAST・ALT・CK値、在院中のCKの最高値と腫脹Grade分類との間に有意な正の相関が認められた。しかしながら、腫脹Gradeとそれらの検査所見の相関の強さはALT値で中等度の相関、それ以外は弱相関であり、必ずしも強い相関ではなかった。加えて、在院中のCKの最高値と比較して、受診時のCK値の相関は小さく、両値とも相関係数は0.4未満であった。対象者数が少ないことによる影響も無視できないが、重症化の予測指標にCK値は有用ではない可能性がある。先行研究では、血液生化学検査所見と腫脹Gradeとの関係について一部報告があるが¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾、統一した見解は得られていないのが現状である。本研究の結果からだけでは断定はできないが、初診時にALTの上昇がみられた場合は、重症化する可能性があることも考慮したうえで慎重な身体管理を行うことが望まれる。

本研究は、遡及調査であるため、患者の選定にくつかの限界があった。ほとんどの患者は抗毒素の

投与だけでなく、セファランチンや局所切開などの他の治療法が組み合わされており、組み合わせ方もさまざまであった。抗毒素とセファランチンとの効果には差がないとする報告もあるが⁷⁾、当施設では、セファランチン単独での治療は行われていない。抗毒素のみの治療、抗毒素とセファランチンでの治療などの治療例を集め、それぞれの治療法の組み合わせにおける重症度や在院日数などの差異を明らかにすべきであると考えられる。

また、本研究で使用したデータは過去11年間の遡及調査に基づくものであり、日本の医療環境が著しく変化していく中で得られたものでもある。当施設ではこの11年間で年間の抗毒素投与数に大きな変化はなく、平均在院日数も11日前後で変化はみられていない。したがって、医療環境の変化が結果へ及ぼした影響は大きくはないと考えられる。

結 語

マムシ咬症の受傷から6時間未満の抗毒素の投与は、受傷後6時間以上経過後に投与するよりも、平均在院日数が短くなることが示唆された。また、受傷直後の血液生化学検査所見のうち、ALTと腫脹Grade分類との間には中等度の相関がみられたことから、初診時にALTの上昇がみられた場合には重症化する可能性も考慮したうえで慎重な全身管理が行われることが望まれる。

本論文の要旨は、第36回日本中毒学会総会・学術集会(2014年7月、東京)において発表した。

〔利益相反〕

本研究の実施にあたり、開示すべき利益相反はない。

〔謝辞〕 本研究にご協力いただいた当院でマムシ咬症の治療に従事された先生方に深謝いたします。また、統計解析にご助言をいただきました国立保健医療科学院・白岩健先生にも感謝申し上げます。

〔文 献〕

- 1) 堺 淳：毒蛇咬症(マムシ、ヤマカガシ)の診断と治療. 中毒研究 2013; 26: 193-9.
- 2) 山田友世, 三枝智宏, 早坂信哉, 他：抗マムシ毒素血清の有効性と不利益に関する研究. 救急医学 2009;

- 33 : 359-63.
- 3) 瀧健治, 有吉孝一, 堺淳, 他 : 全国調査によるマムシ咬傷の検討. 日臨救急医学会誌 2014 ; 17 : 753-60.
 - 4) 崎尾秀彦, 横山孝一, 内田朝彦, 他 : 当院におけるマムシ咬傷について. 臨床外科 1985 ; 40 : 1295-7.
 - 5) 牧野正人, 万木英一, 阿部重郎 : マムシ咬傷 114 例の検討 : とくに抗毒素血清投与の効果について. 日臨外会誌 1988 ; 49 : 1923-8.
 - 6) 藤山芳樹, 白子隆志, 芳野圭介, 他 : 当院におけるマムシ咬傷症例 25 例の検討. 日救急医学会中部誌 2011 ; 7 : 19-22.
 - 7) 内藤裕史 : マムシ咬症に抗毒素は必要か. 日本医事新報 2000 ; 3986 : 24-7.
 - 8) 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. 徳島赤十字病医誌 2010 ; 15 : 13-7.
 - 9) 四方哲, 里輝幸, 大川和成, 他 : マムシ咬傷 44 例の臨床的検討. 日臨外会誌 2003 ; 64 : 2100-4.
 - 10) 高山孝弘, 山形司政, 浜本貞徳, 他 : 当院におけるマムシ咬傷 21 例の検討. 広島医学 2005 ; 58 : 262-5.
 - 11) 矢田清吾, 山口剛史, 宮内隆行, 他 : マムシ咬傷 37 例の検討. 日臨外会誌 2006 ; 67 : 10-24.
 - 12) 内藤宏道, 長江正晴, 笠井慎也, 他 : マムシ咬傷 ; 抗毒素の使用施設の立場から. 中毒研究 2007 ; 20 : 217-21.
 - 13) 真栄城優夫 : 蛇毒咬症. 救急医学 1979 ; 3 : 1378-83.
 - 14) 真喜屋実佑 : ハブ・マムシ咬傷. 日医師会誌 1990 ; 103 : 1860-3.

要旨

本研究ではマムシ咬症の治療を行った過去 11 年間の症例を検討し, 抗毒素投与の有無による在院日数への影響, 抗毒素投与までの時間による在院日数への影響, および初診時の血液生化学検査所見と重症化との関連について検討した。

患者は, 2003 年 1 月~2013 年 12 月の 11 年間に当施設で入院加療を行ったマムシ咬症 46 症例で, 診療録から後方視的に情報を収集した。

抗毒素投与群 (38 名) では非投与群 (8 名) と比較して, 平均在院日数が有意に短かった (投与群 : 6.7 ± 5.5 日, 非投与群 : 14.4 ± 15.4 日, $p=0.017$)。抗毒素投与群において, 投与までの時間が 6 時間未満 ($n=25$) と 6 時間以上の患者 ($n=11$) を比較した結果では, 6 時間未満のほうが 6

時間以上よりも在院日数が短縮されていた (6 時間未満 4.8 ± 1.4 日, 6 時間以上 10.4 ± 8.7 日, $p=0.003$)。救急外来受診時の血液生化学検査所見と重症度の関連を検討した結果では, 受診時 ALT と腫脹 Grade 分類の間には中等度の有意な正の相関が認められた。

本研究の結果から, マムシ咬症への抗毒素投与は在院日数の短縮に関連し, さらに, 受傷から 6 時間以内の抗毒素の投与は, 受傷後 6 時間以上経過後に投与するよりも, 平均在院日数が短くなる可能性が示唆された。マムシの咬傷に対して, 抗毒素の投与までの時間および, 初期の血液生化学所見からの重症化の指標に関する多くの治療例が報告され, 標準的治療が確立されることが望まれる。