

症 例 報 告

複視を伴うニホンマムシ咬症受傷から約 30 時間経過した後乾燥まむしウマ抗毒素を投与した 1 例

平松 俊紀¹⁾, 小糸 理紗²⁾, 幸田 太²⁾¹⁾麻生飯塚病院集中治療科²⁾麻生飯塚病院皮膚科

原稿受付日 2020 年 2 月 7 日, 原稿受領日 2021 年 8 月 11 日

Treatment with snake antivenom of a patient presenting with diplopia resulting from a snake bite (*Gloydius blomhoffii*) 30 hours before : A case reportToshiki Hiramatsu¹⁾, Risa Koito²⁾, Hutoshi Koda²⁾¹⁾Department of Intensive Care Medicine, Aso Iizuka Hospital²⁾Department of Dermatology, Aso Iizuka Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2022 ; 35 : 307–312)

An 89-year-old woman checked herself into our emergency room presenting with diplopia after a snake bite one day before on the third finger of her left hand by *Gloydius blomhoffii* (mamushi). We treated her with snake antivenom 30 hours after the snake bite. The treatment improved her double vision, and she was discharged after 4 hospital days. Mamushi venom contains a hemorrhagic toxin and a small amount of neurotoxin that induces extraocular muscle impairment. Her double vision indicated the large dose and reflected the severity of the venom intoxication and considering this she was treated with antivenom therapy for the diplopia. We should treat patients with severe symptoms of snake venom with antivenin therapy as soon as possible. However, it is sometimes difficult to identify the snake bite as that of a mamushi. That is why the victims of venomous snakes delay in seeking medical attention. Antivenom can be administered safely by preparing for an anaphylaxis reaction or serum disease.

Key words : diplopia, *Gloydius blomhoffii*, antivenin therapy

はじめに

本邦における毒蛇として九州以北には、マムシ類 2 種 (ニホンマムシとツシママムシ) とヤマカガシ類がある。毒蛇による咬症を受傷した際に、蛇を認識できなかったり、虫や植物により刺創を生じたと勘

違いするなど、受傷直後の認知・診断が困難な場合もある。しかしながら本邦での毒蛇咬症としてはニホンマムシ (*Gloydius blomhoffii*, 以下、マムシ) による咬症が年間 3,000 件以上発生していると推定されている。主に 4~10 月にかけて、マムシ咬症治療のために医療機関の受診者数が増えるとともに重症化症例や死亡例も報告されている。そのため医療者はマムシ咬症が推察された際には、情報収集とともに身体診察と血液検査による臓器障害などの有無を

著者連絡先: 平松 俊紀
麻生飯塚病院集中治療科
〒 820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83
E-mail : t-hiramatsu@umin.ac.jp



Fig. 1 Her appearance of the third finger of her left hand with edematous and swelling change after the snake-bite (a), left forearm with subcutaneous hemorrhage and swelling (b), upper arm with subcutaneous hemorrhage (c), her trunk with subcutaneous hemorrhage (d)

確認するなど適切な対応が求められる¹⁾²⁾。マムシ咬症受傷後から症状は経時的に変化するため、受傷後の病態と重症度を評価しつつ治療を行う必要がある。これは蛇毒が咬傷部の局所からリンパ管を介して徐々に吸収、あるいは血流に乗って傷病範囲が拡大し、時に全身症状をきたすためである³⁾。

今回われわれは、マムシ咬症後に複視症状を呈し、受傷から30時間経過した後に乾燥まむしウマ抗毒素(乾燥まむし抗毒素「KMB」[®]、以下、抗毒素)を投与した症例を経験した。本症例ならびに文献的考察をここに報告する。

I 症 例

患 者：87歳，女性。

主 訴：左第3指腫脹，疼痛。複視。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：独居にて近親者は近くに在住せず。初夏の日中後に草むらで茶色の蛇に左第3指を咬まれた。翌朝から左腋窩部にしこりを感じ、左手の腫脹増悪とともに玄関の下駄が二重に見えた。受傷から約26時間後に当院救急外来受診した。

来院時現症：意識 GCS 15 (E4V5M6)，瞳孔左右とも径 3 mm，左右とも対光反射俊敏，両側眼球は内転筋運動制限があり，輻輳障害があった。複視は左眼よりも右眼に強く出現し，両眼性複視症状がみられた。血圧 179/89 mmHg，脈拍 75 bpm，呼吸数 22 回/min SpO₂ 97 % (room air)，体温 37.0 °C。左前腕部腫脹と左上腕から腋窩・左側胸部にかけて紫斑が出現していた (**Fig. 1**)。

血液検査：白血球数 9,240 / μ L (基準値：3,300 ~ 8,600)，血小板数 113,000 / μ L (基準値：158,000 ~ 348,000)，アスパラギン酸トランスフェラーゼ

(AST) 49 IU/L (基準値: 13 ~ 30), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 30 IU/L (基準値: 7 ~ 23), 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH) 255 IU/L (基準値: 124 ~ 222), クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) 1,341 IU/L (基準値: 59 ~ 248), UN 14 IU/L (基準値: 8 ~ 20), Cre 0.60 IU/L (基準値: 0.46 ~ 0.79) と白血球の上昇と肝臓トランスアミナーゼ値の上昇, 筋逸脱酵素の上昇を認めた。

画像検査: 頭部 CT 検査では急性期出血病変ならびに局在病変は認められなかった。頭部 MRI 検査の拡散強調画像にて中脳や動眼神経核に急性期梗塞を示唆する高信号域を認めなかった。

入院後経過: 受傷患者は受傷部に腫脹と患肢に紫斑を伴い, 毒蛇咬症が考えられた。受傷経過からマムシによる咬症と診断し, 眼症状をきたしていたことから崎尾らの重症度分類における Grade V のマムシ咬症と診断した⁴⁾。受傷から約 26 時間経過した後当院に来院されたが, 重症度を考慮して本症例は抗毒素治療適応と判断した。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125 mg 静注, セファランチン 10 mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 10 mg 静注, ファモチジン 20 mg 投与後, 受傷から約 30 時間後に抗毒素 6,000 単位を投与した。抗毒素投与後は複視症状は徐々に軽快した。入院 4 日目には複視症状が消失したため, 同日退院した。受傷後 11 日目に当院外来を受診時には, 複視症状を認めなかった。その後 2 カ月後まで外来にて経過観察を行ったが, 抗毒素投与による副作用を認めなかった。

II 考 察

4~10 月にかけてマムシ咬症の頻度が増えるが, マムシは草むらや落ち葉の中で活動しているため容易にみつけることはできない。マムシの牙は細く管状となっており, 咬まれた際にも痛みは一瞬ながら歯根部にある側孔から蛇毒が注入される¹⁾³⁾。受傷時の症状が軽くともマムシ毒に含まれるプロテイナーゼやホスホリパーゼ A₂, ブラジキニン遊離酵素などの出血や血管透過性に関与する酵素とともに神経毒¹⁾²⁾ が体内に注入された結果, 時間とともに

その毒の量に応じた酵素の働きによって局所症状から高 CPK 血症, 急性腎障害や心筋傷害などの臓器症状・抗凝固障害, 全身症状などを呈する。咬症が不明である場合も, 季節, 本人の行動様式ならびに局所皮膚症状などの所見をとりつつ, 経過観察と血液検査, アレルギー歴や既往症, マムシ咬症歴と抗毒素治療歴を聴取し, 症状に応じて適切な輸液管理と抗毒素治療を行う必要がある。

マムシ咬症の治療は, 患者の重症度分類を基に適切な輸液ならびにセファランチン, 抗毒素投与, 抗菌薬ならびに破傷風トキソイド投与を選択する。タマサキツラフジ抽出アルカロイドであるセファランチンには生体膜安定化作用, 抗炎症作用があり, マムシ咬症に溶血防止や症状改善のために投与されることが多いが, その有用性は明らかではない。一方, 抗毒素はウマ血清から精製処理されたマムシ毒の中和治療薬であり, ランダム化比較試験やメタアナリシスによる評価はないが, 崎尾らの分類による Grade III 以上の症例において, セファランチンより 1 週間以上の入院を有意に減少させるとの報告がある⁵⁾。抗毒素投与により 3~5% の頻度でアナフィラキシーショック, 10~20% の頻度で血清病を呈するといわれ, Grade III 以上や血圧低下, 複視などの全身症状出現, 重症化の危険があれば抗ヒスタミン薬とステロイド投与の後に抗毒素投与が推奨される^{1)~3)}。

マムシ咬症により眼症状をきたす機序は, マムシ毒の中にわずかながら含まれている前シナプス性 (β 型) 神経毒性を有するホスホリパーゼ A₂ の一種である β -アグキストロドトキシン^{1)~3)} が, 神経・筋接合部において神経終末にてアセチルコリン遊離を阻害し可逆的な筋肉収縮阻害をきたすためである²⁾³⁾。室谷らは眼症状のなかで複視症状が 77%, 眼球運動障害が 69%, 眼瞼下垂が 23%, 視力低下が 23%, 視神経炎が 7% であったと報告しており⁶⁾, 眼球運動障害の頻度が高い。その理由はマムシの神経毒は遅筋に感受性が高く, 速筋と遅筋から構成されている外眼筋は影響を受けやすいためである。とくに遅筋の多く含まれる内直筋は眼球運動障害の原因筋として 89% と高い頻度を示すが, 複視は多く

の場合2~19日で回復すると猪狩らは述べている^{4)6)~9)}。本邦におけるマムシ咬症に複視あるいは視力障害をきたした報告例を医学中央雑誌ならびにPubMedにて渉猟し、論文中の引用症例も含めて知り得たかぎりでは、自験例とともに110例であった^{6)~32)}。そのなかで症例の提示があった21例と自験例をTable 1に示す。記載からは咬症受傷から眼症状出現まで30分~3日、症状の持続時間は10時間~22日であり、多くが1週間以上の入院期間であった。症状については22例中転帰不明6例を除き、全例が視力症状は改善しており、可逆性の変化であることが示唆されている。眼症状を呈する患者は多量の毒に曝露されていることが示唆され¹⁾、Grade Vと分類される。本症例もほかの症例と同様に、受傷後時間が経過した後に複視が出現した。医療機関受診までに26時間が経過していたが、注入された蛇毒は数日間にわたり体内に残って作用すると考えられており²⁾、抗毒素投与が症状の進行阻止に有用であると考えられた。本症例は抗毒素治療により蛇毒を中和し、既報告と比較しても症状持続時間は比較的短く、入院期間も4日と短期間で治療し得た。本症例は高齢で独居をされている方であり、全身状態悪化や複視症状が遷延する場合には自宅での日常生活が困難となることが懸念され、入院期間延長や退院困難になる可能性が予測された。高齢者の重症化が示唆されたマムシ咬症受傷者に対して、マムシ抗毒素治療を行うことで入院期間の長期化を予防できたと考えられる。

まとめ

本邦においてマムシ咬症受傷者に遭遇する機会は今なお多い。季節や生活習慣からマムシ咬症受傷が疑われる場合には問診や局所症状とともに全身症状の有無を評価することが重要である。複視症状は可逆性変化であるが、咬傷に際して多量のマムシ毒に曝露されたことを示唆する所見である。複視症状を呈するマムシ咬症患者の治療期間が長くなる傾向があり、診断とともに適切な治療を提供することで、傷病者の重症化予防と治療期間短縮が図れるものと考えられる。

なお、本論文の概要は、第41回日本中毒学会総会・学術集会(2019年、川崎市)で発表した。本論文投稿に関しては、院内倫理委員会の承諾を得ており、開示すべきCOIもない。

【文 献】

- 1) 内藤裕史:117ヘビ. 中毒百科:事例・病態・治療, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2001, pp 496-503.
- 2) 堺淳:毒蛇咬傷(マムシ, ヤマカガシ)の診断と治療. 中毒研究 2013; 26: 193-9.
- 3) 上條吉人:咬傷. 相馬一玄監, 臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009, pp 498-502.
- 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) Hifumi T, Yamamoto A, Morokuma K, et al: Clinical efficacy of antivenom and cepharanthine for the treatment of mamushi (*Gloydius blomhoffi*) bites in tertiary care centers in Japan. Jpn J Infect Dis 2013; 66: 26-31.
- 6) 室谷沙希, 岩佐真紀, 東山智明, 他:マムシ咬傷による眼症状が全身状態に伴って増悪・軽快した一例. 眼科臨床紀要 2019; 12: 548-53.
- 7) 田崎邦治, 加畑隆通, 大鹿哲郎:受傷2日目に眼球運動障害を呈した重症マムシ咬傷の1例. 臨床眼科 2017; 71: 1159-63.
- 8) Takeshita T, Yamada K, Hanada M, et al: Case report: Extraocular muscle paresis caused by snakebite. Kobe J Med Sci 2003; 49: 11-5.
- 9) 猪狩龍佑, 伊関憲, 阿部さち, 他:マムシ咬傷により複視・眼瞼下垂をきたした1例. BRAIN and NERVE 2010; 62: 273-7.
- 10) 畑裕美子, 河原正明:マムシ咬傷による易疲労性眼筋麻痺の1例. 日本眼科紀要 2004; 55: 969-72.
- 11) 神可代, 棟方貴子, 秋田尚見:当科で経験したマムシ咬傷26例の臨床的検討. 皮膚病診療 2019; 41: 608-13.
- 12) 村田竜平, 小林展大, 渡邊義人, 他:マムシ咬傷の3例. 小樽市立病院誌 2018; 6: 73-6.
- 13) Takeda S, Tatebe M, Sakai A, et al: Two cases of unidentified acute compartment syndrome. BMJ Case Rep 2018: bcr2017222377.
- 14) 米田雅臣, 中村知美, 森翔, 他:マムシ咬傷の5例と治療法の検討. 日本小児科医学会会報 2017; 54: 197-201.
- 15) 茂木紫, 村手和歌子, 佐々木良輔, 他:当院におけるマムシ咬傷22例の臨床的検討:乾燥まむしウマ抗毒素の投与時期とその後の経過について. 皮膚の科学 2017; 16: 113-9.
- 16) 木村七絵, 岡部倫子, 中川理恵子, 他:マムシ咬傷81例の検討. 西日皮膚 2015; 77: 584-8.
- 17) 清水佑一, 細井邦彦, 城戸優充, 他:デルマパンチによる切開が奏効したマムシ咬傷の2例. 京都府立医科大学附属北部医療センター誌 2015; 1: 47-51.

Table 1 Literature review : Symptoms of eyes resulting from a snake bite (*Gloydius blomhoffii*)

author, year	age/sex	duration from onset to the eye symptoms (hours)	symptoms of eye			snakebite wound	injury month	duration from onset of eye symptoms to the cure (hours)	administrations of freeze-dried mamushi antivenom (times)	duration from onset to the administration of freeze-dried mamushi antivenom (hours)	discharge (days)	complication
			diplopia	ophthalmo plegia	others							
Murotani, 2019 ⁶⁾	58 M	48	+	+	+	lt. foot	August	168	2	48	20	ND
Jin, 2019 ¹⁾	68 F	0.5	+	-	-	rt. 2nd hand finger	September	ND	1	3	18	ND
Murata, 2018 ²⁾	61 M	5	-	-	+	rt. 2nd hand finger	September	10	1	1.5	2	ND
Takeda, 2018 ³⁾	38 M	ND	+	-	-	unknown	April	96	0	ND	32	ND
Yoneda, 2017 ⁴⁾	9 F	12	+	-	-	rt. foot	ND	ND	1	38	14	ND
Tasaki, 2017 ⁷⁾	55 M	21	-	+	-	lt. foot	August	528	0	ND	10	ND
Mogi, 2017 ¹⁵⁾	9 M	ND	+	-	-	lt. foot	June	ND	1	13	28	ND
Mogi, 2017 ¹⁵⁾	60 M	ND	+	-	-	rt. hand	September	ND	0		12	ND
Shimizu, 2015 ¹⁷⁾	8 M	48	+	-	+	lt. foot	August	ND	1	72	10	ND
Murayama, 2012 ²⁰⁾	54 F	12	+	+	-	rt. foot	June	336	1	48	24	ND
Tamehiro, 2012 ²¹⁾	70 M	48	+	-	+	lt. 3rd foot toe	August	432	0	ND	58	ND
Igari, 2010 ⁹⁾	49 M	5	+	+	+	rt. 2nd hand finger	ND	504	0	ND	7	ND
Oyama, 2009 ²⁾	57 M	48	+	-	-	rt. forearm	ND	72	0	ND	ND	sensory abnormality (rt. hand, 4 months)
Naito, 2008 ²³⁾	58 F	14	+	-	+	rt. foot	ND	ND	0	ND	16	progress disorder (knee joint)
Terui, 2006 ²⁵⁾	10 M	48	+	-	-	rt. 3rd hand finger	September	14 days	0	ND	15	ND
Hata, 2004 ¹⁰⁾	48 M	ND	+	+	+	rt. 2nd hand finger	July	432	1	48	ND	ND
Yoshida, 2004 ²³⁾	71 M	48	+	-	+	lt. foot	July	528	0	ND	ND	ND
Nakashima, 2003 ²⁸⁾	50 M	48	+	-	-	lt. 3rd hand finger	ND	ND	0	ND	21	swelling (lt. finger)
Takeshita, 2003 ⁹⁾	51 M	72	-	+	-	rt. 5th hand finger	August	72	1	ND	ND	ND
Koike, 2001 ³⁰⁾	10 M	2	+	-	-	rt. 2nd hand finger	June	ND	1	6	20	ND
Muto, 2001 ³¹⁾	41 F	48	+	-	-	rt. foot	July	168	1	38	10	ND
this case	87 F	26	+	-	+	lt. 3rd hand finger	June	96	1	30	4	ND

F : female, M : male, ND : not described

- 18) 井上久仁子, 谷川広紀, 井上真紀, 他: 当院で経験したマムシ咬傷 34 例の臨床的検討. 臨床皮膚科 2015; 69: 877-81.
- 19) 園田英人, 吉田昌人, 池田圭介, 他: CPK 増加速度はマムシ咬傷重症度予測に有用である. 救急医学 2014; 38: 487-93.
- 20) 村山最二郎, 三浦花菜, 二瓶義博, 他: マムシ咬傷により複視を呈した 1 例. 山形済生館医誌 2012; 37: 56-9.
- 21) 爲廣一仁, 島弘志, 瀧健治: 急性腎不全を呈した Grade V のマムシ咬傷の 1 救命例. 日臨救医誌 2012; 15: 546-9.
- 22) 尾山徳孝, 斎藤早苗, 金子史男: マムシ咬傷の 3 例; 副腎皮質ステロイド剤使用の妥当性について. 日皮会誌 2009; 119: 2003-10.
- 23) 内藤宏道, 長江正晴, 笠井慎也, 他: 横紋筋融解症を合併した重症マムシ咬傷の 1 例. ICU と CCU 2008; 32: 319-24.
- 24) 重田匡利, 久我貴之, 工藤淳一, 他: マムシ咬傷 35 例の検討. 日農医誌 2007; 56: 61-7.
- 25) 照井エレナ, 村松俊範: 小児マムシ咬傷の 3 例. 日小外会誌 2006; 42: 826-31.
- 26) 高山孝弘, 山懸司政, 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.
- 27) 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.
- 28) 吉田祐介, 小林ルミ, 土代操, 他: マムシ咬傷により眼球運動障害を呈した 1 例. あたらしい眼科 2004; 21: 1587-90.
- 29) 中島菊雄, 岩川力, 岡村良久, 他: マムシ咬症の 1 例. 青労医誌 2003; 13: 95-9.
- 30) 小池能宣, 大西新介, 今井敦, 他: 札幌市内に発生した小児マムシ咬傷の 1 例. 臨床小児医学 2001; 49: 73-5.
- 31) 武藤美香, 徳田安基, 斎田俊明: 複視および横紋筋融解症を併発したマムシ咬傷. 皮膚病診療 2001; 23: 1209-12.
- 32) Chiba T, Koga H, Kimura N, et al: Clinical condition and management of 114 mamushi (*Gloydius blomhoffii*) bites in a general hospital in Japan. Intern Med 2018; 57: 1075-80.

要旨

ニホンマムシ (*Gloydius blomhoffii*) による咬症受傷翌日に複視症状をきたした症例に乾燥まむしウマ抗毒素 (乾燥まむし抗毒素「KMB」[®], 以下, 抗毒素) を投与した 1 例を経験した。症例は 87 歳女性, マムシに左第 3 指を咬まれて受傷した。複視症状が出現したため受傷から約 26 時間後に医療機関を受診し, 約 30 時間後に抗毒素を投与された。複視症状は軽快し, 入院 4 日目に退院した。マムシ毒に含まれている酵素により出血や壊死をきたすとともに

少量ながら含まれる神経毒が外眼筋の運動障害などの眼症状を呈することがある。本症例は眼症状から重症と考え, 治療に抗毒素を投与したが, その理由は抗毒素の投与が重症例, かつ蛇毒咬症受傷後早期に投与が望まれるためである。しかしながら受傷に際して毒蛇の認識は困難な場合も多く, 受傷後の症状経過から毒蛇咬症が判明することがある。抗毒素投与は投与前に十分な対応を行いつつ血清病発症に注意することで安全な治療が可能となる。