

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 蛇咬症の血液学的研究：第二報
DIC様脱線維素現象を示した中国南部地域の蛇咬症

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): Snakebite, hemostatic disturbance, defibrinogenation, DIC-like syndrome 作成者: 李, 其斌, 黄, 光武, 金城, 紀代彦, 中村, 真理子, 小杉, 忠誠, Lil, Qi-Bin, Huang, Guang-Wu, Kinjoh, Kiyohiko, Nakamura, Mariko, Kosugi, Tadayoshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016218

蛇咬症の血液学的研究 第二報 DIC様脱線維素現象を示した中国南部地域の蛇咬症

李 其斌^{1,3)}, 黄 光武²⁾, 金城紀代彦³⁾, 中村真理子³⁾, 小杉忠誠³⁾

¹⁾ 中国広西医科大学第一附属病院, 救急部

²⁾ 中国広西医科大学第一附属病院, 耳鼻咽喉科

³⁾ 琉球大学医学部生理学第一講座

(1999年5月23日受付, 2000年8月8日受理)

Hematological Studies on the Snakebites II. DIC-like Defibrinogenation on Patients with Snakebites in South China

Qi-Bin Li^{1,3)}, Guang-Wu Huang²⁾, Kiyohiko Kinjoh³⁾, Mariko Nakamura³⁾ and Tadayoshi Kosugi³⁾

¹⁾ Section of Snakebite Research, Department of Emergency and

²⁾ Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, P. R. China

³⁾ The First Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

ABSTRACT

To characterize the hemostatic disturbances after snakebite, we measured the antithrombin III (AT-III) activity, α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) activity, fibrinogen concentration (Fg) and fibrin degradation products (FDP) in 21 patients envenomed by several snakes in south China from August 1998 to October 1999. The hematological changes obtained were as follows: the mean activity of AT-III was decreased in patients bitten by *Ophiophagus hannah* (*Oh.*), *Bungarus fasciatus* (*Bf.*), *Hydrophis cyanocinctus* (*Hc.*), *Rhabdophis subminiatus* (*Rs.*), *Trimeresurus stejnegeri* (*Ts.*), the mean activity of α_2 -PI was also decreased in all patients in the present study; Fg was not detectable in *Rs.* bite, while Fg concentration in *Ts.*, *Oh.*, *Hc.* and *Bf.* bites markedly decreased. The mean levels of FDP were therefore increased in all patients. Thus, it appears that DIC-like syndrome would be seen in patients envenomed by snakebites. In this study, we found that the patients who were bitten by *Rs.* which is still being classified as a non-venomous snake showed complete defibrinogenation syndrome with severe hemorrhage without any evidence of severe multiple organ damage. We also found that the patients of *Ts.* bite showed marked hemostatic disturbance without severe multiple organ damage as well as *Rs.* bite. It is thought that a discrepancy between hematological findings and clinical symptoms may be a characteristic phenomenon of DIC-like syndrome caused by snakebites, especially by *Rs.* and *Ts.* bites. *Ryukyu Med. J.*, 20(1)15~20, 2001

Key words: Snakebite, hemostatic disturbance, defibrinogenation, DIC-like syndrome

緒言

中国南部に位置する広西省は亜熱帯地域であり、蛇咬症の多発地域でもある。これらの蛇咬症治療を行うにあたっては、特異的な抗血清の不足等により治療学的には非常に大きい難問題をかかえている。我々は広西医科大学救急部を受診した17例の蛇咬症患者の血液凝固線溶系因子の測定を行い、蛇咬症患者に高度の止血機構の破綻が惹起され、また特異的抗血清の投与によりそれが改善されたことを蛇咬症研究の第一報

として報告した¹⁾。その後、新たに救急外来を受診した症例中、前回の報告にみられなかった*Ophiophagus hannah* (*Oh.*), *Bungarus fasciatus* (*Bf.*), *Hydrophis cyanocinctus* (*Hc.*), *Rhabdophis subminiatus* (*Rs.*)による蛇咬症7例、さらに前回の報告では3例のみであったが、今回多数の蛇咬症患者の発生がみられた*Trimeresurus stejnegeri* (*Ts.*)咬症14例、合計21例の蛇咬症患者から得た血漿を用いて、これらの蛇咬症患者に惹起された血液学的所見の特徴を明かにすることを目的として、血液凝固線溶系の検討を行った。

Table 1 Summary of data for patients with snakebite

Patient No.	Name	Sex	Age	Date of emergency	Species of biting snake	Time interval between snakebite and blood sampling	Time interval between snakebite and application of antivenom	AT- III activity (%)	α -PI activity (%)	Fg (mg/dl)	FDP (μ g/ml)	Clinical symptoms*
Patients treated without antivenoms												
Pt.1	Huang Y.F.	M	60	06-25-1999	<i>Bungarus fasciatus</i>	25 hr	-	14	6	53.5	20	Ls, Pal
				06-26-1999		37 hr	-	3	2	118.89	80	
Pt.2	Wu D.Y.	F	63	08-27-1998	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	35 min	-	27	26	17.83	<2.5	Ls, Lb, Pup
Pt.3	Wang W.G.	M	36	09-25-1998	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	2 hr	-	71	60	130.78	10	Ls, Lb
				09-29-1998		4 days	-	71	32	47.56	40	Ls, Pup
Pt.4	Chen Q.Y.	F	27	10-23-1998	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	15 hr	-	58	40	0	80	Ls, Lb, Pup, Hly
Pt.5	Wei X.N.	M	19	03-03-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	5 hr	-	0	0	59.44	>100	Ls, Lb, Pup
				03-04-1999		23 hr	-	1	0	35.67	>100	Ls, Pup
				03-05-1999		47 hr	-	0	0	0	80	Ls, Pup
Pt.6	Yang B.D.	M	26	05-07-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	12 hr	-	25	0	0	>100	Ls, Lb
Pt.7	Liang L.J.	F	40	06-18-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	3:30 hr	-	56	29	0	80	Ls, Lb
				06-19-1999		27 hr	-	125	33	0	80	Ls
Pt.8	Mo X.B.	M	30	07-07-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	11:30 hr	-	171	41	0	80	Lb, Ls, Pup
				07-08-1999		35 hr	-	85	23	0	40	Ls, Pup
Pt.9	Shu G.Y.	M	58	07-07-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	11 days	-	112	22	71.33	40	Ls, Pup, Winf
				07-08-1999		12 days	-	108	17	11.89	20	Ls, Pup, Winf
Pt.10	Li S.Y.	F	42	07-22-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	25:30 hr	-	100	39	0	40	Lb, Ls, Pup, Bpw, Hur, Bco
				07-23-1999		49 hr	-	135	56	0	20	Ls
Pt.11	Liang G.F.	F	38	07-29-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	5 hr	-	18	7	95.11	20	Ls, Lb
Pt.12	Teng X.B.	M	10	08-26-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	12 hr	-	85	42	0	>100	Lb, Ls
Patients treated with monospecific antivenoms against the snake biting												
Pt.13	Yin F.	M	19	06-07-1999	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	1 hr	1:10 hr	5	0	65.39	40	Ls.
Patients treated with antivenoms against unrelated snakes												
Pt.14	Run Q.N.	M	17	05-09-1999	<i>Ophiophagus hannah</i>	5 hr		55	46	77.28	20	Ls, Lb, Apn, Pal, Hly
				05-10-1999		19 hr	5:20 hr	110	83	101.06	<2.5	Ls
Pt.15	Liang Y.M.	M	49	06-04-1999	<i>Ophiophagus hannah</i>	7 hr		4	0	112.94	>100	Lb, Ls, Pal, Apn, Hur, Sne, Hly
				06-05-1999		24 hr	7:20 hr	8	4	237.78	80	Ls, Sne, Pal, Hly
				06-11-1999		7 days		50	63	166.44	<2.5	Ls, Ln
Pt.16	Liang J.C.	M	31	09-27-1999	<i>Ophiophagus hannah</i>	21 hr		28	3	124.83	<2.5	Ls, Lb, Pal
				09-28-1999		46 hr	21:30 hr	26	14	112.94	<2.5	Ls.
Pt.17	Wang M.Y.	F	48	09-29-1998	<i>Rhabdophis subminiatus</i>	6 hr		56	14	0	>100	Bpw, Gbl, Hem, Hur, Ls, Lb, Pup
				09-30-1998		16:15 hr	6:30 hr	15	10	0	>100	Bpw, Ls, Lb, Pup
				10-02-1998		64 hr		30	20	0	80	Lb, Ls, Pup
				10-06-1998		7 days		23	12	0	>100	Ls, Pup
Pt.18	Chen M.G.	M	60	04-21-1999	<i>Rhabdophis subminiatus</i>	46 hr	47 hr	24	0	0	20	Bpw, Gbl, Hem, Hur, Ls, Lb, Pup
Pt.19	Jao Q.	M	30	09-30-1998	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	36 hr	24 hr	2	0	0	40	Bpw, Ls, Lb
Pt.20	Wei Y.L.	F	45	05-08-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	18 hr		25	4	0	80	Lb, Ls, Pup
				05-09-1999		43 hr	19 hr	2	0	0	40	Lb, Ls, Pup
				05-10-1999		67 hr		0	0	0	40	Ls, Pup
				05-12-1999		5 days		15	0	0	40	Ls, Pup
Pt.21	Kai Q.H.	F	26	06-26-1999	<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	5:30 hr		20	0	83.22	40	Ls, Lb
				06-26-1999		9:30 hr	6 hr	42	6	77.28	>100	Ls

* Ls: local swelling, Ln: local necrosis, Lb: local bleeding, Sne: severe necrosis, Winf: wound infection, Pup: purpura, Bpw: continuous bleeding from the puncture wound, Gbl: gingival bleeding, Bco: bleeding in conjunctiva, Hem: hematemesis, Hur: hematuria, Bst: bloody stool, Hly: hemolysis, Pal: palsy, Apn: apnea

対象および方法

I) 患者

1998年8月から1999年10月の間に、中国広西医科大学第一附属病院救急部蛇咬症研究室で治療した21例の患者から同意の上に研究用採血を行い、得られた40検体を用いて、血液凝固線溶系因子を測定した。これら21例の患者の臨床所見、受傷時期等を記録するとともに、患者の持参した蛇の観察調査により蛇咬症原因蛇を鑑定し、記録した。本研究での蛇咬症原因蛇

は、*Ophiophagus hannah* (*Oh.*) 3例、*Bungarus fasciatus* (*Bf.*) 1例、*Hydrophis cyanocinctus* (*Hc.*) 1例、*Rhabdophis subminiatus* (*Rs.*) 2例、*Trimeresurus stejnegeri* (*Ts.*) 14例であった。さらに、各蛇咬症に特徴的な臨床症状を原因蛇鑑定の参考にした。すなわち、局所の壊死と呼吸困難を伴う全身性麻痺は*Oh.*蛇咬症にみられた。局所の小腫脹と全身性麻痺は*Bf.*蛇咬症にみられた。局所の小腫脹と筋肉疼痛及び全身性麻痺は*Hc.*蛇咬症にみられた。*Rs.*蛇咬症の特徴的的症状としては、血液の非凝固性や、止血困難な局所の出血が長時間に

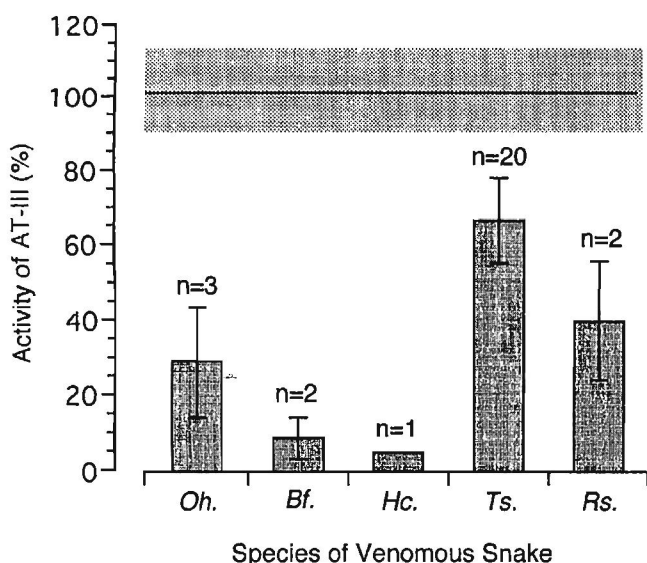


Fig. 1 AT-III activity in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes are Oh.: *Ophiophagus hannah*, Bf.: *Bungarus fasciatus*, Hc.: *Hydrophis cyanocinctus*, Rs.: *Rhabdophis subminiatus*, and Ts.: *Trimeresurus stejnegeri*. Results are expressed as means \pm S.E. (shaded): Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

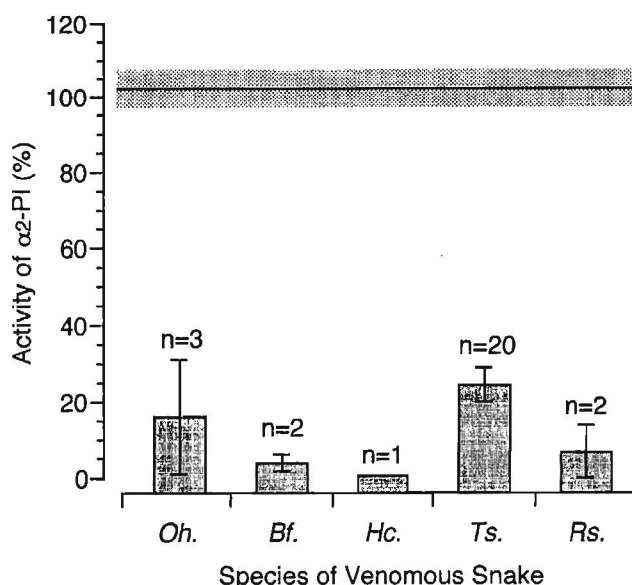


Fig. 2 α_2 -PI activity in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. (shaded): Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

わたる持続疼痛を併う腫脹、紫斑、歯肉出血、血尿等の全身性出血がみられた。全血凝固時間の延長、プロトロンビン時間の延長、局所の疼痛と腫脹はTs.蛇咬症にみられた。今回の蛇咬症患者は、治療により全患者を救命し得た。しかし、Oh.咬症患者 (Pt.15) では、創部の壊死が退院時にもなお残存していた。

II) 採血

3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。抗凝固剤と血液の比率を1:9とし、肘静脈より採血した。採血後直ちに室温下で3000rpm, 15分間遠心し、乏血小板血漿を採取した。この血漿は-20℃凍結、または凍結乾燥し、antithrombin III (AT-III) 活性、 α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) 活性、フィブリノーゲン (Fg) 量、フィブリン分解産物 (FDP) 量の測定時まで保存した。

III) 試料と器械

テストチーム AT-III 2 キット® (AT-III 活性測定用キット) とテストチーム APL 2 キット® (α_2 -PI 活性測定用キット) は、第一化学薬品株式会社より購入した。FDP 測定用キット、FDPLテスト®は、帝国臓器製薬株式会社より購入した。Fg量測定の際に使用したL-Tyrosineおよびトラネキサム酸 (tAMCHA; Transamin®) は各々、ナカライテスク株式会社および第一製薬株式会社より購入した。U-2001型分光光度計は日立株式会社製を用いた。

IV) 測定方法

(1) AT-III活性の測定法

AT-III活性は合成基質S-2238を用いて測定した²⁾。プラスチック製試験管に希釈した患者血漿 (1:40) 50 μ l 入れ、ヘパリ

ン加トロンビン液200 μ lを加え、37℃で5分間加温した。次に200 μ lのS-2238を加え、37℃、5分間加温し2mlの0.1%クエン酸を加えて反応を停止させ、波長405nmの吸光度を測定した。

(2) α_2 -PI 活性の測定法

α_2 -PI活性は合成基質S-2251を用いて測定した³⁾。プラスチック製試験管に患者の希釈血漿 (1:40) 400 μ l 入れ、100 μ lのS-2251を加え37℃、5分間加温した。次に100 μ lのplasmin液を加え、37℃で10分間加温した後に2mlの0.1%クエン酸を加えて反応を停止させ、波長405nmの吸光度を測定した。

(3) Fgの測定法

Fg量の測定法は Quick法 (チロシン法) に従った⁴⁾。

(4) FDPの測定法

FDP量の測定法は Kosugi らの方法に準じた^{5,6)}。

結果

21例の蛇咬症患者の臨床症状、および各患者の血液学的変化をTable 1に総括した。8例の患者 (Pt. 2, 4, 6, 11, 12, 13, 18, 19) では採血は1回だけであったが、他の13例 (Pt. 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 21) では2回以上の採血を行い、総数40の検体を得た。このうち、抗血清非投与または投与前に採血して得たOh.咬症3検体、Bf.咬症2検体、Hc.咬症1検体、Rs.咬症2検体、Ts.咬症20検体、総数28検体を用いて測定を行い、それらの血液学的変化を原因蛇種別にFig. 1からFig. 4に示した。AT-III活性は健常者 $101.2 \pm 5.14\%$ に比較して、Oh., Bf., Hc., Ts., Rs.全ての蛇咬症で減少が認められ、特にOh., Bf., およびHc.咬症で著しい減少が認められた (Fig. 1)。 α_2 -PI活性は健常者 $101.8 \pm 7.87\%$ と比較すると、全咬症例で著しい減少が認められた (Fig. 2)。Fg量は健常者 $193 \pm 10.36\text{mg/dl}$ と比較すると、Rs.咬症ではFg量が著しく減少した。Ts.咬症でもFg量の著しい

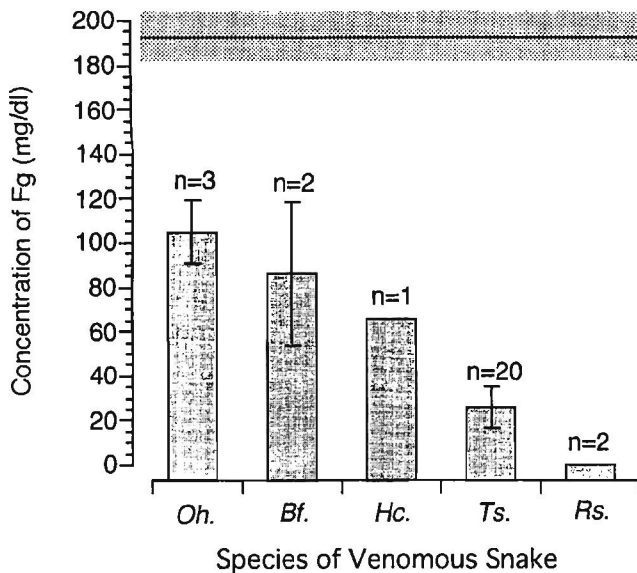


Fig. 3 The concentration of fibrinogen in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. : Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

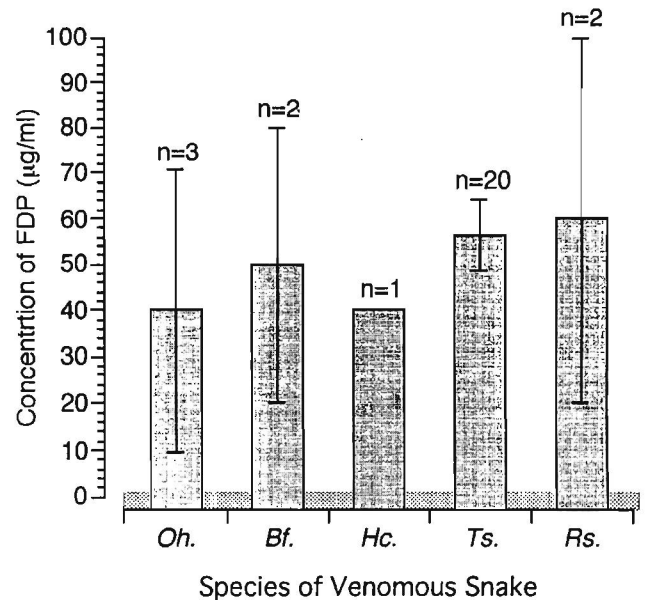


Fig. 4. The concentration of FDP in the patients with snakebite before application of antivenom. Abbreviations of biting snakes, as indicated in Fig. 1. Results are expressed as means \pm S.E. : Normal range (mean value \pm S.E., n=5).

減少が認められ、またHc., Oh.と Bf.でも減少が認められた (Fig. 3)。FDP量もまた全ての症例で著明な増加が認められた (Fig. 4)。

考 察

我々は第一報として、中国南部広西省でみられた *Deinagkistrodon acutus* (Da.), *Vipera russellii* (Vr.), *Agkistrodon halys* (Ah.), *Ts.*, *Trimeresurus mucrosquamatus* (Tm.), *Naja naja atra* (Nn.) の各蛇咬症患者に高度の止血機構の破綻が惹起され、また特異的抗血清の投与によりそれが改善されたことを報告した。本論文においては、第一報でみられなかった Oh., Hc., Bf. および Rs. 咬症患者の血液学的研究を行った。Ts. 咬症患者は広西省に多発し、疫学的調査によると、その発生率は 20.2%、死亡率は 0.5% であった⁷⁾。しかし、Ts. 咬症患者の血液学的研究の報告は未だ少ないのが現状である。第一報の報告にも Ts. 咬症患者はみられているが、今回は症例数が多数となったので再度検討を行った。すなわち、今回 14 症例の血液学的変化も Oh., Hc., Bf., Rs. 蛇咬症例と共に検討した。

Oh. (King cobra) は、全毒蛇中最も大型の毒蛇で神経毒ばかりではなく、血液毒や細胞毒など強力かつ大量の毒素を持つため、動物実験の結果および蛇咬症例の経験から多臓器機能不全を惹起し、死亡率の高いことがよく知られている^{8, 9)}。広西省での蛇咬症中、Oh. 蛇咬症の発生率は 1.4%、さらに死亡率は 57.1% であり、広西省では Oh. 蛇咬症の発生は大きな治療学上の難問である⁷⁾。Oh. 毒は神経毒を主成分とするが、止血機構関与物質が Oh. 毒に存在することも証明されており^{8, 10)}、第 X 因子活性化因子が Oh. 毒から分離されている¹¹⁾。また最近、Oh. 毒から線溶活性増強ペプチド (Hannahpep) が分離され、これは *in vitro* で線溶活性を顕著に増強する活性物質である¹²⁾。第 X 因子活性化因子および Hannahpep などの止血機構関与物

質によって、DIC が惹起されると考えられている¹¹⁾。さらに、著しい溶血、損傷部の重度の壊死、感染、ショックなどが DIC の進展を助長すると思われる。本研究の Oh. 咬症患者では、抗血清投与前に α_2 -PI 活性、AT-III 活性、Fg 量が低下し、FDP 量が増加し、DIC の発生が認められた。また、Oh. 咬症患者は全身性麻痺、呼吸困難、局所の疼痛、腫脹、および壊死などによって全身状態が悪化し、死亡する危険性が增大する症例が多い。中国では抗 Oh. 抗血清は未だ作られていないため、本論文にみられた対象 Oh. 咬症患者では近種の蛇である *Naja naja atra* (Chinese cobra) および *Bungarus multicinctus* (Bm.) に対する抗血清が使用された。治療後の経過をみると、麻痺症状の改善は早期にみられたが血液学的変化の回復は極めて緩徐であった。この結果から、Oh. 毒に含まれる神経毒の抗原性は Nn. 及び Bm. の抗原性と共通するが、血液毒成分の抗原性とは相互に共通していないと予想された。

Bf. は神経毒をもっている代表的な蛇であり、 α -および β -N eurotoxin が粗毒中に含まれている。しかしながら、Cardiotoxin¹³⁾、Phospholipase A₂¹⁴⁾ などの血液毒性物質の併存も知られている。最近、Bf. 毒から第 X 因子活性化因子が分離された¹⁵⁾。これらの止血機構関与物質により、Bf. 蛇咬症患者の止血機構の破綻が惹起されると考えられる。しかしながら、Bf. 蛇咬症患者の血液学変化をこれまでに報告した文献はみられていない。今回、一例のみではあるが、Bf. 蛇咬症患者の血液学的所見をみると、 α_2 -PI 活性、AT-III 活性、Fg 量が同時に低下し、さらに FDP 量の増加がみられたことから、止血機構破綻の発生は明らかである。しかしながら、身体症状としては軽度の麻痺と損傷部の腫脹が認められた程度であった。

ウミヘビ (Hc.) 蛇咬症は、広西省での全蛇咬症中、その発生率は 0.7% であり、死亡例の報告も散見されている⁷⁾。主な死亡原因は蛇毒の筋肉毒による急性腎不全である。Hc. 毒から分離された Phospholipase A₂ (PLA₂-H₁) はラットとマウ

スを用いた動物実験の結果から、筋肉の障害と腎臓の病理学変化を起こすことが報告されている¹⁶⁾。最近、我々が作製した抗Hc.特異的抗血清の投与により、臨床症状の改善が見られるようになった¹⁷⁾。今回の患者は、Hc.蛇受傷後一時間以内に本救急部を受診した。本症例は、臨床症状は顕著でないにもかかわらず、止血機構の破綻は著明であった。直ちにHc.抗血清を投与した結果、臨床症状が急速に軽快したため、受診後6時間目に退院した。

Rs.は従来より、中国南部及び東南アジアに生息している無毒蛇 (non-venomous snake) として分類されている。しかしながら最近、Rs.蛇咬症患者に著明な出血傾向の出現が報告され、注目されている¹⁸⁾。Rs.毒腺の抽出物の研究により、Rs.毒にはプロトロンビン活性化因子が含まれているのが判明した¹⁹⁾。この活性化因子によって活性化されたプロトロンビンは、AT-IIIやAT-III-heparin 複合体では抑制されない。さらに、Rs.毒腺抽出物はt-PA活性を増強し、線溶活性を増強するが、plasminogen, protein C, 第X因子を直接的には活性化しないし、fibrinogen分解作用も有していない¹⁹⁾。Rs.毒による線溶亢進は血管内fibrin形成後にみられるものであり、二次線溶であると考えられているが、Rs.毒中にProtein Cの活性化因子と第X因子活性化酵素の存在も示唆されている²⁰⁾。さらに、血中Fgが測定限度以下の状態が二週間持続した、高度の止血機構破綻が認められたにもかかわらず、臓器障害を全く認めなかったRs.咬症例も報告されている²¹⁾。本研究にみられた2例のRs.蛇咬症患者は中国国内で初めての報告例である。原因蛇は患者受診の際持参した蛇を鑑定し、同定を行ったので、Rs.咬症例であることを確定した。本研究のRs.咬症患者では歯肉出血、血尿、紫斑がみられ、同時に咬症部および注射部からの出血が持続し、輸血しなければならなかった。Rs.に対する特異的抗血清の入手が不可能なので、本症例には抗*Agkistrodon halys*抗血清が使用された。しかし、非特異的抗血清のため、抗血清による血液学的所見の改善はみられなかった。咬症部局所を加圧する止血方法により、局所からの出血がようやく止血した時点では、患者の血中ヘモグロビン濃度は6g/dl以下に低下していた。このような極度の出血状態は他の蛇咬症では認められなかった。この患者は受診時に全血凝固時間を測定したが、試験管内の血液は凝固しなかった。本症例では、AT-III活性、 α_2 -PI活性が著しく減少していた。さらに、Fgが激減するとともにFDPが著しく増加していた。このような結果から、患者が脱線維素状態に陥ったものと診断した。この脱線維素状態は、咬症後一週間を経ても、まだ回復しなかった。しかし、患者の全身状態は改善した。Rs.咬症では臓器不全は併発しないとの報告²¹⁾を考慮すると、多臓器不全を併発していなければ、脱線維素状態の持続にもかかわらず全身状態は改善したものと思われる。

最近、Ts.毒からプラスミノゲン活性化因子 (TSV-PA) が分離、精製された^{22, 23)}。TSV-PAはtrypsin様酵素族のセリンプロテアーゼである。同じくTs.毒から分離されたFibrinogen-clotting酵素 (Stejnobin) は第X因子、プロトロンビンおよびプラスミノゲンを活性化しない²⁰⁾。Ts.毒から分離されたTrigraminは、プロトロンビンにより活性化された血小板のGPIIb/IIIaとvWFとの結合を抑制する²⁰⁾。これらの止血機構関与物質によって、脱線維素現象が発生すると考えられる。本研究のTs.咬症患者14例中8例でFg濃度が検出限界値以下に低下し、他の6症例でも著明な減少がみられ、FDPが増加し、AT-III活性、 α_2 -PI活性もまた著明に減少していた。患者Pt.20は

咬症後5日間を経てもAT-III活性、 α_2 -PI活性、Fg、FDPはいずれも正常レベルに回復しなかった。臨床症状としては局所の紫斑または皮下出血しか認めず、吐血、血尿、歯肉出血などを認めなかった。すなわち、Ts.咬症ではRs.咬症の場合と同様に、止血機構の破綻が高度であるにもかかわらず、臓器障害は軽度であると考えられた。以上の結果から、臨床症状の程度と血液学的所見の程度との間には解離が見られた。このような解離はOh.以外の蛇咬症の特徴であると思われた。

文 献

- 1) Li Q.-B., Yu Q.-S., Huang G.-W., Tokeshi Y., Nakamura M., Kinjoh K. and Kosugi T.: Hematological studies on the snakebites. I. Hemostatic disturbances in snakebites in south China. *Ryukyu Med. J.* 18: 27-32, 1998 (in Japanese).
- 2) Gaffney P.J., Lord K., Bransher M. and Kirkwood T.B.L.: Problems in the assay of thrombin using synthetic peptides as substrates. *Thromb. Res.* 10: 549-556, 1977.
- 3) Friberger P., Knos M., Gustavsson S., Aurell L. and Claesson G.: Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251. *Haemostasis* 7: 138-145, 1979.
- 4) Quick A.J.: *The Physiology and Pathology of Hemostasis.* pp.156-158, Penna Lea and Febiger, Philadelphia, 1969.
- 5) Kosugi T., Takagi I. and Ariga Y.: Fibrinolysis-coagulation system in patients with cancer of the head and neck. *Arch. Otorhinolaryngol.* 236:211-215, 1982.
- 6) Kosugi T., Nakamura M., Kinjo K., Sasaki M. and Okuda Y.: Study on quantification of plasma FDP with testzym FDP kit. *Prog. Med.* 6: 400-419, 1986 (in Japanese).
- 7) Li Q.-B., Wang N.-P. and Toriba M.: The snake and snakebite in Guangxi of China. *J. Snake* 11: 1-4, 1999.
- 8) Li Q.-B., Huang Y.-J., Lin K.-G. and Fang Y.-Q.: Research report on the incidence mechanism of poisoning by king cobra venom. *J. Snake* 2: 7-10, 1990 (in Chinese).
- 9) Li Q.-B., Huang Y.-J., Lin K.-G. and Fang Y.-Q.: Treatment of 12 cases of poisoning by king cobra (*Ophiophagus hannah*) bite. *J. Snake* 5: 25-28, 1993 (in Chinese).
- 10) Mitrakul C.: Effect of five Thai snake venoms on coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 10: 266-275, 1979.
- 11) Lee W.H., Zhang Y., Wang W.Y., Xiong Y.L. and Gao R.: Isolation and properties of a blood coagulation factor X activator from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon* 33: 1263-1276, 1995.
- 12) Gomes A. and Pallabi D.: Hannahpep: A novel fibrinolytic peptide from the Indian king cobra (*Ophiophagus hannah*) venom. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266: 488-491, 1999.
- 13) Shiao Lin S.Y., Huang M.C. and Lee C.Y.: A study of

- cardiotoxic principles from the venom of *Bungarus fasciatus* (schneider). *Toxicon* 13: 189, 1975.
- 14) Gong Q.H., Wieland S.J., Fletcher J.E., Conner G.E. and Jiang M.S.: Effect of a phospholipase A₂ with cardiotoxin-like properties, from *Bungarus fasciatus* snake venom, on calcium-modulated potassium currents. *Toxicon* 27: 1339-1349, 1989.
 - 15) Zhang Y., Xiong Y.L. and Bon C.: An activator of blood coagulation factor X from the venom of *Bungarus fasciatus*. *Toxicon* 33: 1277-1288, 1995.
 - 16) Ali S.A., Alam J.M., Abbasi A., Zaidi Z.H., Stoeva S. and Voelter W.: Sea snake *Hydrophis cyanocinctus* venom. II. Histopathological changes, induced by a myotoxic phospholipase A₂ (PLA₂-H₁). *Toxicon* 38: 687-705, 2000.
 - 17) Li Q.-B., Wang N.-P., Tang S.-X., Kawamura M., Toriba T. and Sawai Y.: Report on treatment of seasnake bite with antivenom of *Hydrophis cyanocinctus* in China. *The Snake* 27: 110-113, 1996.
 - 18) Seow E., Kuperan P., Goh S.K. and Gopalakrishnakone P.: Morbidity after a bite from a "non-venomous" pet snake. *Singapore Med. J.* 41: 34-35, 2000.
 - 19) Zolt R.B., Mebs D., Hirche H. and Paar D.: Hemostatic changes due to the venom gland extract of the red-necked keelback snake (*Rhabdophis subminiatus*). *Toxicon* 29: 1501-1508, 1991.
 - 20) Hoffmann J.J., Vijgen M., Smeets R.E. and Melman P.G.: Haemostatic effects *in vivo* after snakebite by the red-necked keelback (*Rhabdophis subminiatus*). *Blood Coagul. Fibrinolysis* 3: 461-464, 1992.
 - 21) Smeets R.E., Melman P.G., Hoffmann J.J. and Mulder A.W. Severe coagulopathy after a bite from a "harmless" snake (*Rhabdophis subminiatus*). *J. Intern. Med.* 230: 351-354, 1991.
 - 22) Zhang Y., Wisner A., Xiong Y. and Bon C.: A novel plasminogen activator from snake venom. Purification, characterization, and molecular cloning. *J. Biol. Chem.* 270: 10246-10255, 1995.
 - 23) Parry M.A., Jacob U., Huber R., Wisner A., Bon C. and Bode W.: The crystal structure of the novel snake venom plasminogen activator TSV-PA: a prototype structure for snake venom serine proteinases. *Structure* 6: 1195-1206, 1998.
 - 24) Zhang Y., Gao R., Lee W.H., Zhu S.W., Xiong Y.L. and Wang W.Y.: Characterization of a fibrinogen-clotting enzyme from *Trimeresurus stejnegeri* venom, and comparative study with other venom proteases. *Toxicon* 36: 131-142, 1998.
 - 25) Huang T.F., Holt J.C., Kirby E.P. and Niewiarowski S.: Trigrmin: Primary structure and its inhibition of von Willebrand factor binding to glycoprotein IIb/IIIa complex on human platelets. *Biochemistry* 28: 661-666, 1989.