

# 琉球大学学術リポジトリ

[原著] ハブ毒による中毒死に関する研究(第1報)：  
成犬筋肉内および腹腔内ハブ毒注入後の病態生理学的研究

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井上, 治, 茨木, 邦夫, 高良, 宏明, 嘉陽, 宗俊, 大城, 勝, 平良, 久子, 佐久本, 政紀, Inoue, Osamu, Ibaraki, Kunio, Takara, Hiroaki, Kayo, Munetoshi, Oshiro, Masaru, Taira, Hisako, Sakumoto, Seiki メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016484">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016484</a>

## ハブ毒による中毒死に関する研究 (第1報)

(成犬筋肉内および腹腔内ハブ毒注入後の病態生理学的研究)

井上 治 茨木 邦夫 高良 宏明 嘉陽 宗俊

大城 勝\* 平良 久子\* 佐久本政紀\*\*

琉球大学医学部整形外科教室

\*琉球大学附属病院中央検査部

\*\*那覇市市立病院 内科

### はじめに

沖縄県下では毎年約300名の人々がハブ(*Tremesurus flavoviridis*)に咬まれており、致命率は約1%である。一度に大量のハブ毒が筋肉内に注入された場合には死に至らない例でも意識混濁、悪心、嘔吐などを主体とした全身症状の他に激しい疼痛と腫脹などの局所症状をとまない<sup>1),2),3)</sup> これらの全身症状の改善には数日を要し、一方咬傷部の局所皮膚、筋肉は壊死におこり重大な機能障害を残すことも多い。

今日では、抗血清の開発と普及によりこれらの諸症状に対する抗血清療法の効果は臨床的にも認められている。しかし、大量のハブ毒が注入され、かつ、抗血清の投与が遅れたり、あるいは、抗血清にアレルギーを呈するために投与できない場合には重症となることが多く、抗血清以外の積極的な対症療法の必要性が痛感される。この対症療法を確立するためには、ハブ毒による病態生理を十分解明しておくことが極めて重要であると考えた。さて、今日までのハブ毒による病態生理の研究は基礎および臨床の分野ですで行われており薬理学的見地から栗原<sup>4)</sup> 貫<sup>5)</sup>らはハブ毒の心筋抑制作用、急激な血圧降下作用を報告し、生理学的見地から佐藤<sup>6)</sup>はハブ毒の非特異的作用として血液濃縮およびアドレナリン過血糖が出現することを報告している。また血液学的見地より桜川<sup>7)</sup>は大量のハブ毒を静注すると血管内凝固症候群がおこることを指

摘している。一方、臨床では真栄城<sup>8)</sup>は咬傷部を中心とした広汎な組織浮腫を生じることにより体液減少性ショックに陥るとし、乳酸化リンゲルの急速輸液が必要であることを強調している。

以上のごとくハブ毒による中毒作用には種々の現象が報告されているが、これら個々の現象の相互関係は明らかではないため死因を解明することは困難である。そこで上記の種々の現象を再現し、死に至る病態生理をより総合的に追求するのが本研究の目的である。

### 実験材料および方法

実験材料としては体重10kg~16kgの雑種成犬を用いた。本実験で使用したハブ毒は沖縄県公害衛生研究所ハブ支所より提供を受けた粉末状ハブ粗毒である。このハブ粗毒を滅菌蒸留水に溶解し、10%溶液および2%溶液に調製し前者を筋肉内に投与(以下、筋肉内投与群)、後者を腹腔内に投与(以下、腹腔内投与群)した。実際の咬傷例では筋肉または皮下にハブ毒が注入されるが、予備実験で筋肉内にハブ毒を投与したところ死亡直前に高カリウム血症を呈しハブ毒による筋融解が高カリウム血症に関与している可能性も考えられた。そこでハブ毒を腹腔内に投与することにより、筋融解という要素を除外したグループを作り筋肉内投与群と腹腔内投与群を比較検討した。なお、高濃度のハブ毒を

腹腔内に投与した場合、腹膜刺激症状が強く呼吸が乱れるため腹腔内群では2%溶液とした。本実験では長時間の麻酔が必要なので麻酔にはまずケタラル100mg、硫酸アトロピン0.2mgを筋注後ネブタール25mg/kgを腹腔内に投与し、気管内挿管を行い自発呼吸にて管理した。ハブ毒投与前より死に至るまでの全経過は心電図(E. C. G)、動脈圧(A. P)、中心静脈圧(C. V. P)を同時にポリグラフ・システム(日本光電, RM-6000)で記録した。心電図のモニターには第2誘導を使用し、1mv/mmの感度、25m/秒の速度で記録した。大腿動、静脈をソケイ部に露出し、21Gエラストーおよび21G20cm静脈カテーテルをそれぞれ挿入し、三方活栓を介してポリグラフ・システムのトランスデューサーにつなぎ動脈圧は50mmHg/divisionで測定し、また中心静脈圧は2mmHg/divisionで測定した後、cmH<sub>2</sub>Oに換算した。

下大静脈に挿入したカテーテルを介して得られた中心静脈圧は呼吸性の波動を示し、吸気で上昇し、呼気で下降するため、中心静脈圧の波動の変化を呼吸状態の観察の補助とした。中心静脈圧の基線は開放にしたとき0cmH<sub>2</sub>Oとなるようにした。そのためにはトランスデューサーを犬の心臓と水平においた。

つぎにFoleyカテーテルを膀胱内に留置し腹圧を加えて排尿させたが、この時採取した尿より潜血反応が陽性に出たものはこの実験から除外した。

以上の設定を行ったところでハブ毒投与前のコントロール採血を行い、後述する血液検査で異常値を示すものは本実験から除外した。

つぎに大腿筋肉内あるいは腹腔内に規定量のハブ毒を投与した。すなわち、筋肉内投与群3頭にそれぞれ10, 15, 20mg/kg、および腹腔内投与群3頭にそれぞれ5, 10, 15mg/kgを投与した。

経時的血液検査はハブ毒注入後30分、その後は1時間毎に死亡直前まで施行し、採血毎に同量の生食水を静注した。経時的血液検査はつぎの各検査より成り立っており、これに必要な血液量は1回平均19ccであった。

(1) 動脈血ガス分析。

動脈血ガス分析はABL-Z analyser (Acid Base Laboratory)で行いPH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Base-excessを測定した。

(2) 電解質 (Na, K, Cl)。

電解質はInstrumentation Laboratory Inc. 343 flame photometerにて測定した。

(3) 乳酸、ビルビン酸。

乳酸、ビルビン酸検査はそれぞれ0.6N過塩素酸および1.0N過塩素酸にて除タンパク後、U-V法で測定した。

(4) ヘモグロビン、ヘマトクリット。

ヘモグロビンの測定には中外製薬(株)ラバスーパーのヘモグロビン・アナライザー・キットを用い、ヘマトクリットはヘマトクリット用遠心器を用い採血後直ちに測定した。

(5) 血清総蛋白, C. P. K, クレアチニン, 血糖, 遊離脂肪酸。

これらの測定には中外製薬(株)ラバスーパーのアナライザー・キットを用いた。遊離脂肪酸の測定はバソクプロイン法を用いた。

(6) 血清ヘモグロビン濃度(溶血度)。

血清ヘモグロビン濃度は血清0.5ccを5mlの中外製薬(株)ヘモグロビン測定用試薬に溶解し、日立139分光光度計で測定した(血清ヘモグロビンが600mg/dlのとき、540nmで0.400の吸光度を示す)。

(7) 血液凝固機能検査。

血液凝固機能検査は採血後すみやかにを行い、血小板(ユノペット採血, Neubauer 検鏡), 血漿凝固時間(カルシウム再加法), トロンビン時間(Quick 1 段法, Act-Thromboplastin), 部分トロンボプラスチン時間(Macro法, Actin), フィブリノーゲン(Thrombin法, Fibrinogen D-set), F. D. P(Latex法, F. D. P-Kit)を測定した。

## 結 果

A, 動脈圧, 心電図, 中心静脈圧および呼吸曲線によるモニターの結果

a) 筋肉内群

ハブ毒投与直後より死に至る全経過を動脈圧,

心電図の変化より分析し、つぎの5つの相に分けた (Table 1, Fig. 1-4).

Fig. 1-4はハブ毒20mg/kg筋肉内投与剤である。

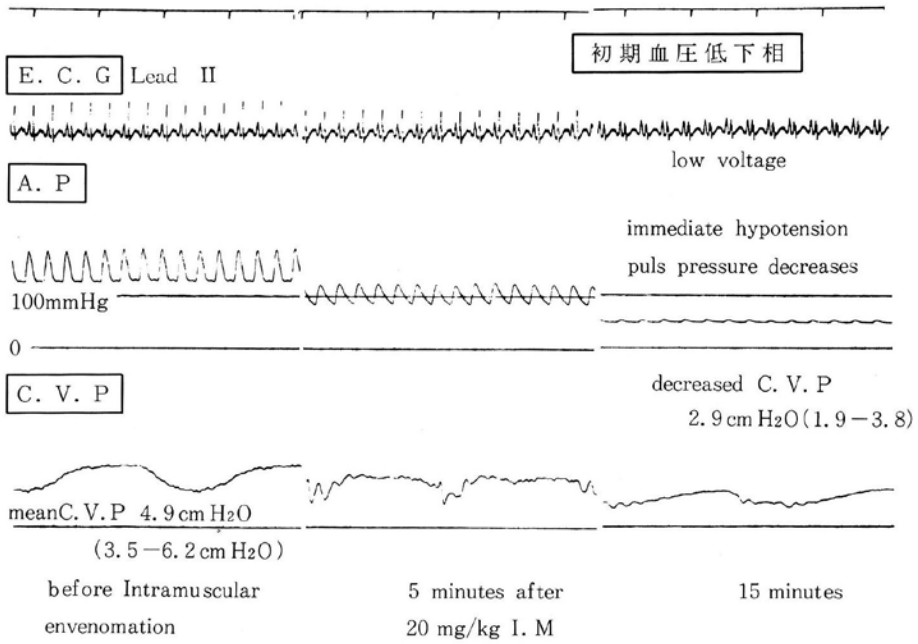


Fig.1 Phase of initial hypotension.

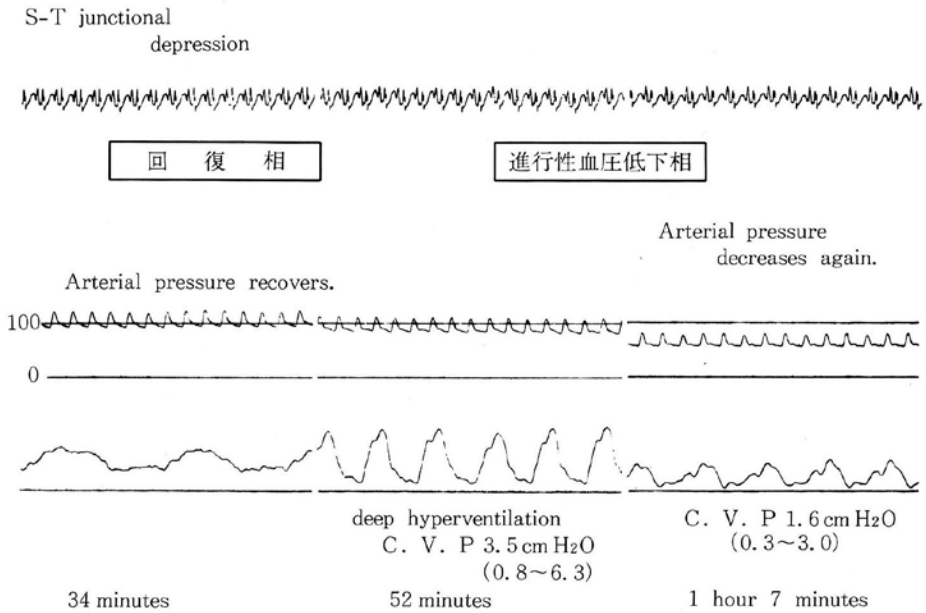


Fig.2 Phase of recovery, and phase of gradually advancing hypotension.

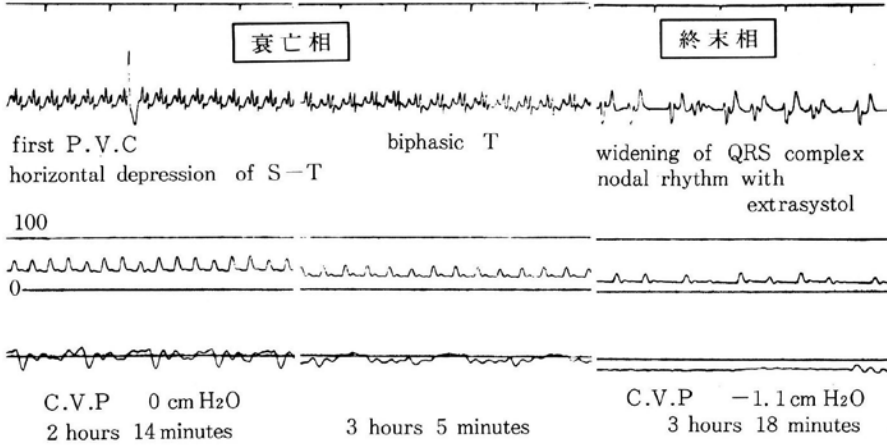


Fig. 3 Phase of deterioration, and phase of termination.

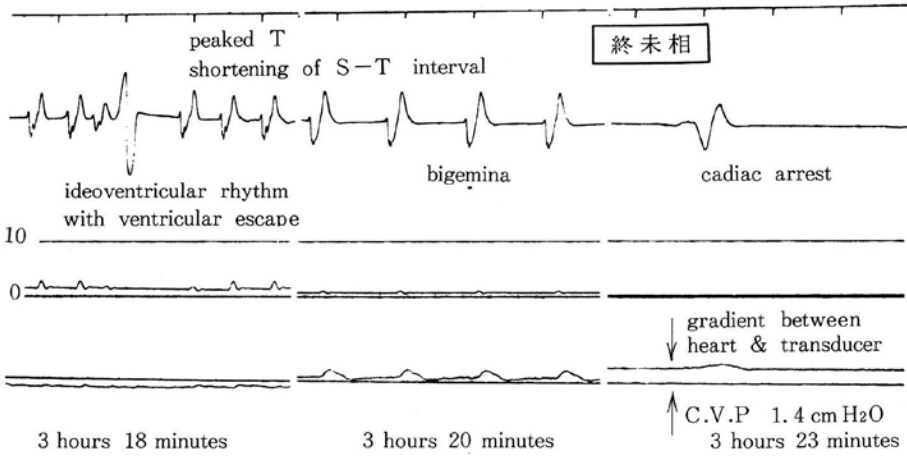


Fig. 4 Phase of termination.

Table 1. The fatal course was divided in five phases, such as "Phase of initial hypotension", "Phase of recovery", "Phase of advancing hypotension", "Phase of deterioration", and "Phase of termination".

投与量	筋肉内投与群			腹腔内投与群		
	10mg/kg	15mg/kg	20mg/kg	5 mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初期血压低下相	15分	15分	15分	15分	15分	20分
回復相	126分	105分	30分	135分	75分	40分
進行性血压低下相	191分	60分	90分	90分	55分	90分
衰亡相	60分	25分	63分	50分	40分	
終末相	8分	5分	5分	6分	7分	4分
全経過時間	400分	210分	203分	296分	192分	154分
P.V.Cの有無	+	-	+	-	+	-

## ① 初期血圧低下相

ハブ毒投与後数分で急激な血圧低下のみられる相である。

ハブ毒投与前では3頭の平均血圧は最高血圧180mmHg, 最低血圧110mmHgであったが、ハブ毒投与直後より投与前に比べ50%以上の血圧低下を来しそのピークは投与後約15分であった。20mg/kg投与例では最も血圧の下降が著明で、ハブ毒投与前180mmHgの最高血圧が50mmHgとなり同時に脈圧が急速に減少した。

心電図上、低電位(R波の低下)とS-Tの低下が認められたが、心拍数はほとんど変化しなかった。

中心静脈圧はハブ毒投与前は10mg/kg投与例で4.8cmH<sub>2</sub>O, 15mg/kg投与例で4.9cmH<sub>2</sub>O, 20mg/kg投与例で3.5cmH<sub>2</sub>Oであったが、ハブ毒投与後は全例低下し、20mg/kg投与ではこの相の終りには2cmH<sub>2</sub>Oの低下がみられた。しかし、呼吸の抑制はみられなかった。この相の持続時間は毒量と関係なくほぼ15分であった。

## ② 回復相

ハブ毒投与後約15分で血圧低下が最低のレベルまで達した後、徐々に血圧、脈圧が回復する相であるが血圧は投与後のレベルには回復しない。すなわち20mg/kg投与例では投与前の血圧が180mmHgであったが初期血圧低下相では50mmHgまで低下し、この回復相には徐々に血圧は上昇し110mmHgまで回復したが、投与前の値までには達しなかった。

心電図のR波は漸次回復したがS-Tの低下は回復しなかった。

中心静脈圧の低下は回復せず、むしろ徐々に低下する傾向を示した。この相の末期の中心静脈圧はハブ毒投与前に比し平均1.5cmH<sub>2</sub>O 下降し、10mg/kg投与では1.4cmH<sub>2</sub>O, 15mg/kg投与では0.7cmH<sub>2</sub>O, 20mg/kg投与では2.4cmH<sub>2</sub>O 下降した。

呼吸数はやや増加する傾向がみられた。

この回復相は毒量が多いほど経過時間が短い傾向にあった。

## ③ 進行性血圧低下相

一度回復した血圧が徐々に再び低下し始める

相である。

心電図ではR波は再び徐々に低下しS-Tもさらに低下した。

中心静脈圧はさらに低下し、20mg/kg投与ではこの相の末期には0cmH<sub>2</sub>Oの静脈圧となった。

この相では過呼吸が著明となるが、この特徴的な過呼吸もこの相の末期あるいはつぎの衰亡相で減弱した。

この相も毒量が多いほど経過時間が短い傾向にあった。

## ④ 衰亡相

心室性期外収縮(P.V.C)の出現はハブ毒による重篤な心筋の虚血性変化を示し、末期的ショック状態に陥ったことを示す。この相の始まりを心室性期外収縮が初めて見られる時点とした。しかし心室性期外収縮が出現しない場合、著明な血圧低下を来す時点すなわち最高血圧が60mmHg以下になればこの相に入るものとした。

血圧降下は最高血圧でも20~30mmHgになるまで進行し1時間以内で各種の房室ブロックを来しつぎの終末相に移行した。

心室性期外収縮は始め数分間に1回であったが、この相の末期には1分間に数回の頻度となった。

中心静脈圧はこの相の終り頃には陰圧となり呼吸も著しく抑制された。この相も毒量が多いほど短い傾向がみられた。

## ⑤ 終末相

血圧は致命的なレベルにまで低下し心臓の有効なpumping作用はなくなる相である。

心電図では完全房室ブロックおよび高度の心室内伝導障害を来し固有調律となり、徐脈より心停止を来すか(20mg/kg投与例)、あるいは心室細動を経て心停止を来す(10, 15mg/kg投与例)。

中心静脈圧は衰亡相の終りから終末相の始めにかけて陰圧となるが終末期の終りには再び上昇し基線との間にわずかに圧差を生じた。この圧差は中心静脈圧のトランスデューサーと犬の心臓の高さの差により生じたもので、たとえば20mg/kg投与では1.4cmH<sub>2</sub>Oであった。

心停止直前に数回の努力性呼吸がみられた。

この終末相は全て数分の経過で完全心停止に至った。

b) 腹腔内投与群

筋肉内投与群とほぼ同様に初期血圧低下相、回復期、進行性血圧低下相、衰亡相、終末相の5つの相に分けた。しかし、15mg/kg投与例では回復相でも血圧が60mmHg以上には回復せず、また、心室性期外収縮も出現しなかった。したがって、進行性血圧低下相が存在せず、回復相につづいて衰亡相に移行した。心電図は各相に

おいて筋肉内投与群と同様の変化を来し、終末相では房室伝導障害および心室内伝導障害から心停止に至った。中心静脈圧は徐々に低下する傾向を示したが筋肉内投与群と比べその程度は少なかった。著しい過呼吸は筋肉内投与群と同様、進行性血圧低下相でみられた。

B. 経時的血液検査および尿検査の結果

血液および尿検査において心電図、動脈圧などの経時的変化を示す5相にあてはまるような変化は来さなかった。しかし、ハブ毒による中毒症状の進行とともに各検査において特徴的な変化が観察された。また、密接な関連のある検査項目別に筋肉内投与群および腹腔内投与群を比較検討した。

1. 動脈血ガス分析および乳酸、ピルビン酸

a) 筋肉内投与群

動脈血ガス分析ではPHおよびbase excessが徐々に低下し進行性の代謝性アシドーシスを明らかに示した。またピルビン酸の増加は乳酸の著明な増加に比し軽度であったことより乳酸の増加は運動負荷などによる生理的な範囲を越えるものであった。炭酸ガス分圧は末期で低く、これに反し酸素分圧は上昇を示した (Fig 5, Table 2)。

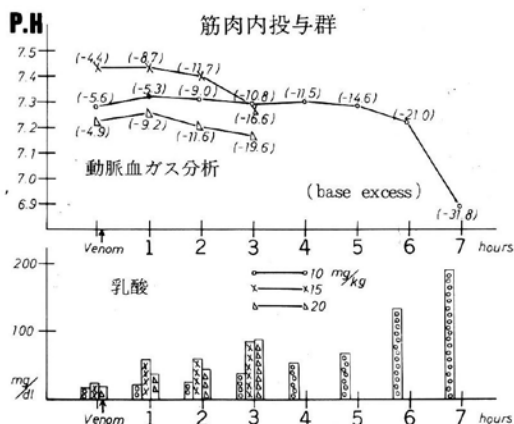


Fig. 5 Progressive lactic acidosis in intramuscular envenomation. (Base excess corresponds to metabolic acidosis.)

Table 2. Increasing metabolic acidosis with hypocapnaemia and high arterial oxygenation.

動脈血ガス分析

10mg/kg I. M.							
hours	0	1	2	3	4	5	6
PH	7.28	7.32	7.31	7.29	7.30	7.28	7.22
PCO <sub>2</sub>	48	39	31	31	25	18.5	15
PO <sub>2</sub>	105	91	91	98	107	107	117
B. E	-5.6	-5.3	-9.0	-10.8	-11.5	-14.6	-21.0

15mg/kg I. M.			
hours	0	1	2
PH	7.43	7.43	7.40
PCO <sub>2</sub>	27	18	16
PO <sub>2</sub>	88	85	91
B. E	-4.4	-8.7	-11.7

20mg/kg I. M.			
hours	0	1	2
PH	7.23	7.26	7.20
PCO <sub>2</sub>	55	39	35
PO <sub>2</sub>	73	91	92
B. E	-4.9	-9.2	-11.6

5mg/kg I. P.				
hours	0	1	2	3
PH	7.47	7.35	7.34	7.30
PCO <sub>2</sub>	28	38	30	28
PO <sub>2</sub>	77	78	88	88
B. E	-0.7	-3.8	-7.7	-11.0

10mg/kg I. P.		
hours	0	1
PH	7.37	7.28
PCO <sub>2</sub>	31	27
PO <sub>2</sub>	98	92
B. E	-5.9	-12.5

15mg/kg I. P.		
hours	0	1
PH	7.43	7.30
PCO <sub>2</sub>	32	26
PO <sub>2</sub>	103	107
B. E	-2.0	-12.0

b) 腹腔内投与群  
 ほぼ筋肉内投与群と同様の現象が観察された  
 (Fig 6, Table 2).

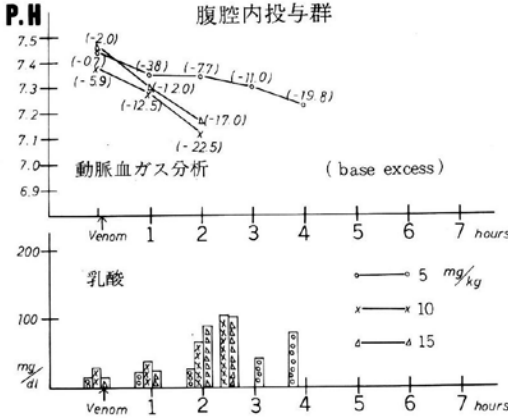


Fig. 6 Progressive lactic acidosis in intraperitoneal envenomation.

2, 血清カリウムおよび血清ヘモグロビン

a) 筋肉内投与群

血清ヘモグロビン値でみる溶血度は回復相で著明であるが徐々に消失し、衰亡相ではほとんど溶血はみられなくなった。一方、血清カリウムは終末相で10mg/kg投与例では8.5mEq/L, 15 mg/kg投与例では9.4mEq/L, 20mg/kg投与例では6.1mEq/Lと異常高値を示した (Fig 7).

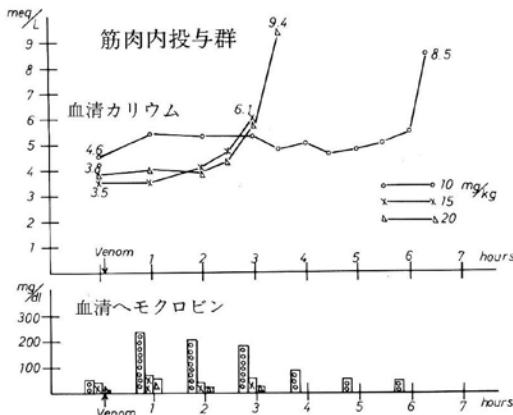


Fig. 7 Hemolysis and hyperkalemia in intramuscular envenomation.

b) 腹腔内投与群と同様、溶血は回復相で著明であるが徐々に消失し、血清カリウムは終末相で高値で示した (Fig. 8).

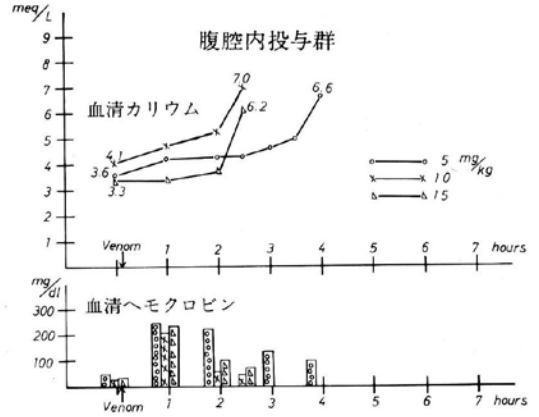


Fig. 8 Hemolysis and hyperkalemia in intraperitoneal envenomation.

3, クレアチニンおよびクレアチニン・ホスホキナーゼ

a) 筋肉内投与群

クレアチニンの上昇およびクレアチニン・ホスホキナーゼの著しい上昇がみられた (Fig 9).

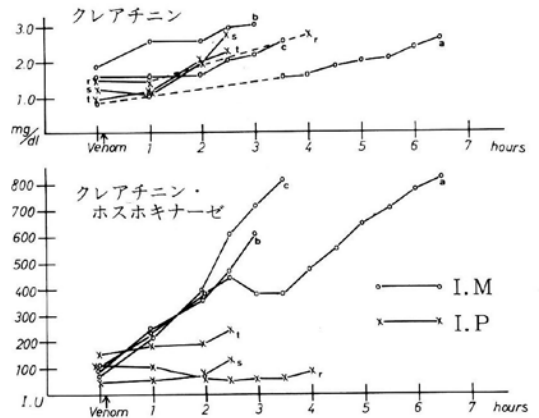


Fig. 9 Creatinine phosphokinase (C.P.K) increases only in intramuscular envenomation.

a, 10mg/kg I.M    b, 15mg/kg I.M  
 c, 20mg/kg I.M  
 r, 5mg/kg I.P    s, 10mg/kg I.P  
 t, 15mg/kg I.P

b) 腹腔内投与群

筋肉内投与群とはやや異なりクレアチニンの上昇はみられるがクレアチニン・ホスホキナーゼの上昇はごくわずかであった (Fig 9).

4, ヘマトクリットおよび血清総蛋白



a) 筋肉内投与群

ヘモグロビン値の増減はヘマトクリットと平行していた。ヘマトクリットの上昇すなわち血液濃縮はおもに回復相，進行性血圧低下相でみられた。しかし，15mg/kg投与ではこのようなヘマトクリットの増減を示さなかった。

血清総蛋白は全ての例で徐々に低下した(Fig 10)。

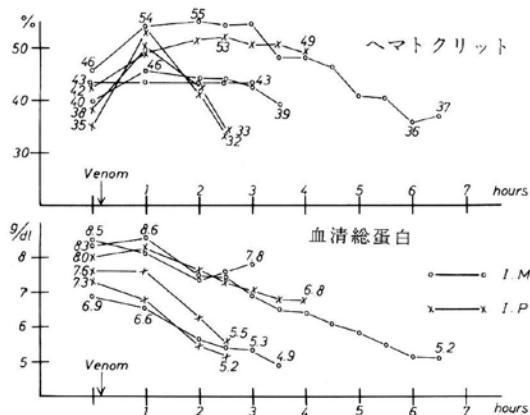


Fig. 10 Hemoconcentration and decrease of serum total protein in intramuscular and intraperitoneal envenomation.

b) 腹腔内投与群

著明な一過性の血液濃縮が5 mg/kgおよび10 mg/kg投与でみられた。血清総蛋白は徐々に低下した(Fig.10)。

5. 血糖と遊離脂肪酸

a) 筋肉内投与群

血糖および遊離脂肪酸は明らかに増加するものとそうでないものがあつたが，増加するパターンは血糖では漸増し，遊離脂肪酸では一過性の上昇がみられた(Fig.11)。

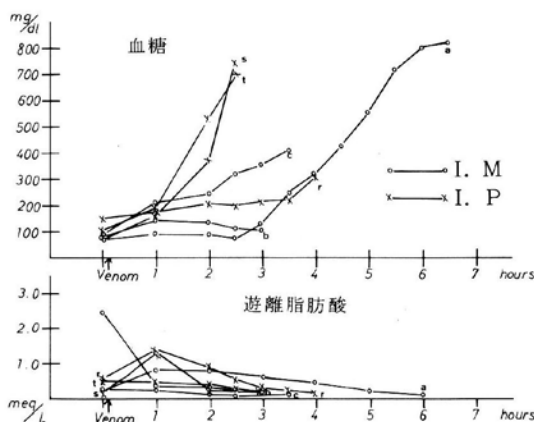


Fig. 11 Hyperglycemia and transient hyperlipidemia.

凝固機能検査

		Platelets	clotting time	P. T	P. T. T	Fibrinogen	F. D. P μg/dl	D. I. C ?
筋肉内投与群	10mg/kg	↑	→	→	→	↘	—	No
	15mg/kg	↘	↑↑	→	↘	↘	10~40	?
	20mg/kg	↘	↑↑	→	↘	↘	40~80	?
腹腔内投与群	5mg/kg	↘	↑↑	→	↘	↘	—	?
	10mg/kg	↘	↑↑	↑	↑	↘	1000	Yes
	15mg/kg	↘	↑	→	↘	↓	40~80	Yes
		less than 1/2 ↓		2 times ↑				
		no change →		4 times ↑↑				
				8 times ↑↑↑				

Fig. 12 Coagulation tests

P. T (Prothrombin time)

P. T. T (Partial thromboplastin time)

F. D. P (Fibrinogen degradation products)

D. I. C (Disseminated intravascular coagulation syndrome)

b) 腹腔内投与群

筋肉内投与群と同様の現象が観察された(Fig. 11).

6, 血液凝固機能検査

a) 筋肉内投与群

凝固時間は15mg/kgおよび20mg/kg投与で著しく延長し、フィブリン崩解産物(F. D. P)も出現したが血小板の減少は少なく血管内凝固症候群(D. I. C)とはいえなかった。10mg/kg投与ではとくに凝固異常を来していない。

b, 腹腔内投与群

凝固時間は全ての例で著明に延長し、血小板の減少、プロトロンビン時間(P. T)および部分トロンボプラスチン時間(P. T. T)の延長があり、血管内凝固症候群の出現を疑わせたが、5 mg/kg投与ではフィブリン崩解産物は出現しなかった(Fig. 12).

7, 尿検査

a) 筋肉内投与群

いずれも尿量は著しく減少し、全経過中数回の検査を行ったが、尿糖、ケトン体は検出されなかった。潜血反応は10mg/kgおよび15mg/kg投与では陰性であったが、20mg/kg投与ではハブ毒投与後約2時間で陽性であった。また、沈査で無数の赤血球を認めた。

b) 腹腔内投与群

経過時間も短いので尿量はさらに少なく、かつ、軽度の血尿を呈した(Table 3).

Table 3. Decreased urinary output. Positive occult blood test was due to hematuria.

尿検査	Intramuscular			Intraperitoneal			
	mg/kg	10	15	20	5	10	15
Urinary Output		16cc	20cc	4 cc	4 cc	3 cc	5 cc
Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Keton		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Occult blood		-	-	+	+	+	±

考 察

ハブ毒の犬における50%致死量は筋肉内投与で8.2mg/kg<sup>6)</sup>とされているが、本実験では数時間で死亡する設定にしたため毒量は相対的に多く投与した。したがって、やや多量のハブ毒による病態生理ということになるが、短時間に死に至るまでの経過を観察できる利点があると考えた。

貫<sup>5)</sup>は犬におけるハブ毒の静脈内投与実験を行い、投与量において2つの病態のあることを報告している。すなわち、①2~10mg/kgでは一過性の血圧低下を来すが一度回復し、その後数時間で死亡する。②15mg/kgでは急速な血圧低下とともに呼吸麻痺により短時間で死に至る。

①の病態については著者らの筋肉内および腹腔内投与実験の結果とも符合していた。その経過を心電図、動脈圧および中心静脈圧の変化よりさらに検討し、死に至る全経過を5相に分けたが、臨床的にもハブ毒による中毒状態の詳細を知る上で有意義であると考えた。例えばハブ咬傷後一時的に血圧は回復するも進行性の血圧低下を来すことは危険な徴候であり、さらに心室性期外収縮が出現すれば重篤な中毒状態を意味し、また房室あるいは心室内伝導障害がおこれば死は免れないと考えられる。また②の病態の実験は行っていないが毒量が多ければ初期血圧低下相あるいは回復相より直ちに衰亡相あるいは終末相に移行する可能性もある。

初期血圧低下相および回復相はハブ毒による一過性のショックを意味するが、ハブ毒投与直後より血圧が低下することから栗原<sup>4)</sup>、貫<sup>5)</sup>らの報告のごとくこの一過性のショックはハブ毒による直接の心臓抑制作用であると考えられる。しかし、中心静脈圧の上昇がみられずむしろ下降したことは通常の心原性ショックとは異なる可能性があり、今後の研究課題である。

進行性血圧低下相はハブ毒による進行性のショックの病態であり、著者らはハブ毒による心筋抑制作用、乳酸性アシドーシス、低血液量状態などがこの原因であると考えた。一方、溝越<sup>9)</sup>、幸泉<sup>10)</sup>らはハブ毒が直接組織呼吸を抑制すると述べている。もし、ハブ毒が直接組織呼吸を抑

制するならば、ハブ毒投与後早期より乳酸の異常な蓄積がおこるはずである。この点、本実験でも乳酸性アシドーシスは早期より観察されており溝越、幸泉らの考えを肯定する結果のように思われるが、血圧の低下、低血液量状態が長く続いたための二次的な組織呼吸抑制による乳酸性アシドーシスも否定できない。今後組織呼吸レベルでのアプローチが必要と考えられる。

中心静脈圧が筋肉内投与群ではとくに持続的に下降し、陰圧にまでなったことは低血液量状態が常に存在し、末期にはさらに著明になったことを意味する。その原因はハブ毒投与部を中心に広範な筋壊死を生じ、筋壊死部を中心に著しい浮腫が発生したが、これが低血液量状態をひきおこすものと考えた。しかし、腹腔内投与群ではハブ毒による腹水の貯留を来したにもかかわらず中心静脈圧の低下が少なかった。このことはハブ毒により貯留した腹水のために腹腔圧が上昇し中心静脈圧カテーテルが留置されている下大静脈を外から圧迫したためと考えられるが、実際には筋肉内投与群と同様に低血液量状態が進行していたものと思われる。

衰亡相と終末相は非特異的なショック状態の末期像であり、心室性期外収縮の出現は重篤なショック状態に陥っていることを示す警告であると思われた。

一般ショック状態では酸素分圧が低下することが多いのに比し、ハブ毒による不可逆性ショックの特徴は酸素分圧が終始正常以上に上昇していること、特徴的な過呼吸による炭酸ガス分圧の低下がみられることでこれは乳酸性アシドーシスに対する生体反応と考えられた。

本実験でみられた末期の高カリウム血症を来す原因を考えてみるとハブ毒投与直後より溶血がみられるにもかかわらず高カリウム血症を呈さず、末期には溶血がみられないにもかかわらず高カリウム血症がみられるので溶血のみが原因とは考えにくい。また、筋肉壊死のおこらない腹腔内投与群でも末期には高カリウム血症がみられ、筋肉壊死が高カリウム血症の原因とも考えにくい。実験中、著明な尿量の減少と尿尿がみられ急性腎不全の状態を呈したが、本実験

の数時間の経過で腎不全による高カリウム血症を来した可能性は少ない。したがって高度のアシドーシスのもとで酸塩基平衡のため細胞内のカリウムが細胞外液に移行し高カリウム血症を呈した可能性がもっとも考えられる。<sup>12)</sup>

血液濃縮作用の原因について原田<sup>11)</sup>はマウスにハブ毒を少量皮下投与し、脾重量の減少および小赤血球増加をとまなう血液濃縮が有意にみられたことにより、血液濃縮作用はハブ毒のストレッサーとしての非特異的作用としている。本実験でもヘマトクリットの上昇(筋肉内投与群では最高9%、腹腔内投与群では最高18%上昇)すなわち血液濃縮がみられたがその程度は脾臓の容量をはるかに越えるものであり、また、血液濃縮が咬傷部への細胞外液の漏出による脱水現象とするならば咬傷部の腫脹が最大になる後半期にみられるはずである。したがって著者らはストレスによる一時的な血漿のthird space<sup>13)</sup>への移行を考えている。

高木<sup>14)</sup>らはハブ毒がストレッサーとして作用しアドレナリンの分泌を高め、高血糖が惹起されることを報告しているが、本実験でも高血糖を呈し、かつ、血中、尿中のケトン体は出現しないことからアドレナリンによる高血糖と考えられる。また、遊離脂肪酸もストレスにより反応性に上昇するが、本実験では上昇する場合でも一過性であり、また全く上昇しない場合もあるので個体によりストレスに対する反応がかなり異なるものと考えられる。

桜川<sup>7)</sup>らは家兎にハブ毒5mgを静注すると血管内凝固症候群(D. I. C)がおこることを報告したが、本実験では10mg/kg筋肉内投与では全く凝固異常を来さず、15、20mg/kg筋肉内投与では凝固障害を来したが、血管内凝固症候群は来さなかった。このことは実際のハブ咬傷では静注された場合と異なり、局所にハブ毒が停滞し相対的に注入毒量が少ないため、典型的なD. I. Cはまれであると考えられる。

以上よりハブ毒による中毒死の原因は心筋への直接抑制作用あるいは乳酸性アシドーシス、低血液量状態などの総合作用によるものであると考えられた(Fig. 13)。

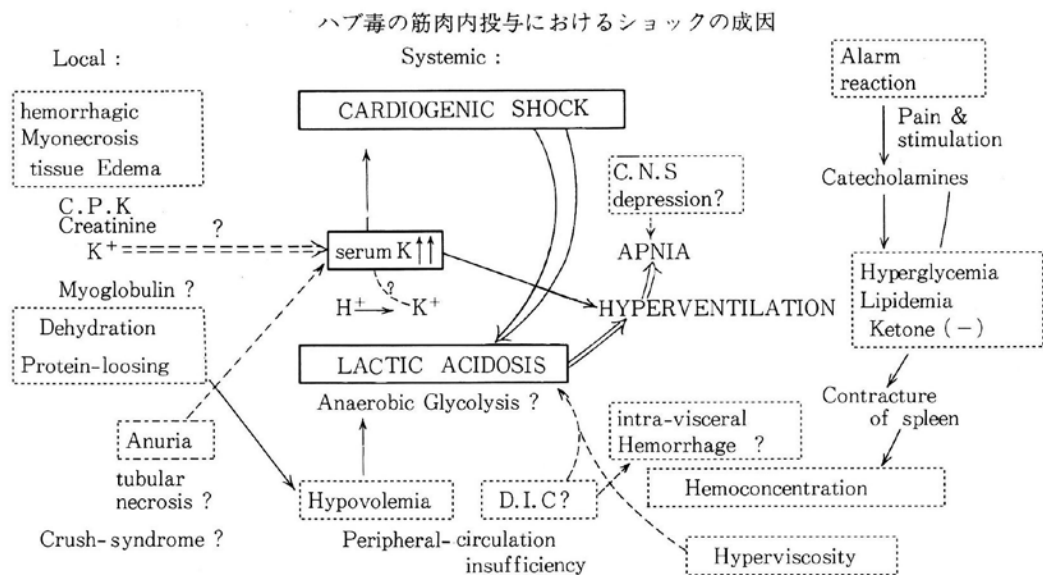


Fig. 13 Interrelation of fatal factors and physiological reactions.

結 論

成犬を用いハブ毒の筋肉内投与および腹腔内投与を行い、心電図、動脈圧、中心静脈圧のモニター下に経時的検血、検尿を行い、数時間で死に至る不可逆性ショックの病態生理を追求した。

A) ハブ毒の筋肉内投与と腹腔内投与とで死に至る病態生理は本質的に差はなく、進行性の血圧低下、乳酸性アシドーシス、低血量状態などの総合作用が死因に関与していた。

B) 数時間で死亡する毒量では、ハブ毒投与数分後には急性のショック状態になり一過性の血圧低下がおこる。その後血圧は回復するが投与されたハブ毒量に相応して回復の程度は異なる。一過性の血圧低下が回復した後は徐々に血圧は低下し不可逆性ショックに陥る。乳酸性アシドーシスの進行とともに著明な中心静脈圧の低下で示されるごとく低血液量状態も進行し、ついには房室伝導障害および心室内伝導障害のために心停止を来す。

この死に至る全経過は初期血圧低下相、回復相、進行性血圧低下相、衰亡相および終末相の5相に分類するのが妥当と考えた。

C) 乳酸性アシドーシスの進行とともに過呼吸を呈する生体反応がみられた。

D) ハブ毒によるショック状態は一般のショックと異なり末期まで動脈血酸素分圧は良好であった。

E) 末期の高カリウム血症は主に高度の乳酸性アシドーシスによるものであり、溶血と筋肉壊死はおそらく関与していないと考えられた。

F) ハブ毒の筋肉内投与では凝固障害を来しても血小板の減少は著明ではなく、血管内凝固症候群は出現しなかったが、ハブ毒の腹腔内投与では血管内凝固症候群様の凝固障害を来した。

G) 一過性の血液濃縮、高血糖および一過性の高脂血症が観察された。

参 考 文 献

- 1) 沢井芳男：はぶ毒と死。東京医事新誌 77, 501-505, 1960.
- 2) 沢井芳男：アジアにおける毒蛇咬傷の現状。The SNAKE 5, 29-75, 1973.
- 3) 館野功：他：はぶ咬傷の重症例の治療に対する一考察。東京医事新誌 77, 559-563, 1960.

- 4) Kurihara, N : Pharmacological action of habu snake venom. 群馬医学雑誌 13, 135~170, 1964.
- 5) 貫文三郎：他：蛇毒（ハブ毒，マムシ毒，コブラ毒）についての薬理学的研究。日薬理誌 59, 323~334, 1963.
- 6) 佐藤八郎：他：新内科学大系 60A, 312~320. 中山書店，東京，1977.
- 7) 桜川信男：他：ハブ毒の凝固，線溶および血小板におよぼす影響について。The SNAKE 10, 136~142, 1978.
- 8) 真栄城優夫：毒蛇咬症。救急医学, 3, 1378~1383, 1979
- 9) 溝越将城：他：鹿児島大学はぶ毒研究会報告集 34~38, 増田兄弟活版所，広島 1959.
- 10) 幸泉 爾：ハブ毒の各種臓器組織呼吸に及ぼす影響に関する研究。鹿児島大学医学雑誌 31, 13~63, 1958.
- 11) 原田逸郎：ハブ毒に関する研究。医学研究, 27, 223~283, 1957.
- 12) Scribner, B. H : スクリブナー体液電解質バランス, 95~116 中外医学社，東京，1972.
- 13) 越川昭三：輸液, 21-24. 中外医学社，東京，1970.
- 14) 高木茂男：ハブ毒の化学的性状並びにその生体作用について。鹿児島大学医学雑誌II, 168~207, 1959.

## **Pathophysiological Study of "Habu-bite Death" (Comparative Study of Intramuscular and Intraperitoneal Envenomation in the Dog)**

Osamu Inoue, Kunio Ibaraki, Hiroaki Takara, Munetoshi Kayo,  
Masaru Oshiro\* Hisako Taira\* and Seiki Sakumoto\*\*

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus.

\*Department of Central Laboratory, Ryukyu University Hospital.

\*\*Department of Internal Medicine, Naha City Hospital.

The aim of this experiment is to elucidate the pathogenesis of "Habu-bite" by analyzing the cardiovascular changes and complex phenomena elicited by Habu-venom in dogs.

Adult mongrel dogs were anesthetized with pentobarbital, and the effects of intramuscular and intraperitoneal injections of Habu-venom, such as 10, 15, 20mg/kg intramuscularly and 5, 10, 15mg/kg intraperitoneally, were studied. Cardiovascular monitoring of E. C. G, arterial pressure, and central venous pressure, were recorded on polygraphsystem. Arterial blood gas, electrolytes, lactic acid, serum hemoglobin, coagulation tests etc. were analysed periodically throughout the experiment.

Progressive decrease of arterial blood pressure supposedly induced by myocardial depression by the venom, hypovolemic shock by drop of central venous pressure, lactic acidosis, hyperkalemia and D. I. C. were the systemic pathological reactions occurred after the injection of Habu-venom in the dogs.

In conclusion, several causes of deaths are suggested from those pathophysiological phenomena induced by the experimental envenomation which indicated the the pathogenesis of "Habu-bite" is not unitary.