

毒蛇咬傷（総説） NEJM, Jan. 6, 2022

付けたり：平家物語足摺

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院 早朝カンファ 2022. 1

Snake Envenomation (Review Article)

著者

Steven A. Seifert, M.D.

The New Mexico Poison and Drug Information Center, University of New Mexico

James O. Armitage, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha

Elda E. Sanchez, Ph.D.

The National Natural Toxins Research Center, Texas A&M University-Kingville

NEJM、2022年1月6日号の総説（Review Article）が毒蛇咬傷でした。当院でもマムシ咬傷は夏に数件はあります。この総説の著者のいる The New Mexico Poison and Drug Information Center を調べたところ、あらゆる中毒情報を 365 日 24 時間無料で対応するセンターでした。

NEJM 総説で以前、最後に毒蛇咬傷が扱われたのは 20 年前の 2002 年 8 月 1 日号です。毒蛇咬傷の治療は RCT (randomized control trial) を組みにくく、一般に科学的根拠を欠きエビデンスが低いのです。その為、各種ガイドラインも異なり、専門家の意見も様々です。それでも最近、特にその治療には大きな進歩がありました。特にペプシン処理抗毒素の有用性（国内の乾燥はぶウマ抗毒素も、まむしウマ抗毒素も豚ペプシン処理です）とエピネフリン併用の安全性（アナフィラキシー68%減！）です。

世界の毒蛇は地方によって異なり抗毒素も違いますから、この総説で全てが理解できるわけではありません。海外でのヘビ咬傷ではその国の中毒センターに連絡してください。

NEJM 総説「蛇咬傷」最重要点は下記 14 点です。

- ① 毒蛇のペット飼育は稀でなく医師が突然、外来性毒蛇に遭遇することも。
- ② 蛇を同定、咬傷部緩く固定、心臓と同じ高さ、指輪外す。駆血・切開・吸引不可！
- ③ 咬傷近位に弾力包帯（指 1 本入る位）の可否不明。緊縛は四肢壊死助長し不可。
- ④ マムシは血液毒、コブラは神経毒だがオーバーラップありマムシでも複視あり。Dry bite は 2-50%
- ⑤ マムシ：疼痛腫脹↑, 血小板↓, 出血, DIC。ヤマカガシ：疼痛腫脹なし, fibrinogen↓, 出血, DIC。
- ⑥ マムシ咬傷の Grade 分類。Grade III (前腕、下腿以上の腫脹) 以上ではマムシ抗毒素有用。
- ⑦ ヤマカガシは初期腫脹疼痛なし, 線溶亢進, DIC。fibrinogen < 100 で抗毒素。その入手先。
- ⑧ phospholipase 等で細胞毒性（疼痛浮腫水疱）、筋融解、MMP で凝固障害・血栓。
- ⑨ コブラ毒はヘビのみの神経毒 3-finger toxin (3FTx) family であり Ach に結合。

- ⑩ バイタル、ライン、破トキ、洗浄、異物探し、血算、CK、BUN、Cr、myoglb、BT、Fibg、fibrin、FDP、APTT、尿。
- ⑪ 根治治療は抗毒素。ペプシン処理のF(ab')₂がFabより半減期長く有効。罹患↓、死亡率↓
- ⑫ 抗毒素アナフィラキシー：マムシ2.4-9.0%、ハブ11%、ヤマカガシ0%。エピネリン前投与で68%減！
- ⑬ 血清病（1-3週後発熱・発疹・関節痛・リンパ腫脹）はPSL60mgで開始。
- ⑭ 蛇咬傷鑑別：<https://www.snake-center.com/>（ジャパン・スネークセンター）tell10277-78-5193
外来性蛇鑑別治療：https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1 WHO

1. 毒蛇のペット飼育は稀でなく医師が突然、外来性毒蛇に遭遇することも。

2021年5月6日、横浜でペットとして飼育されていた3.5mのアミメニシキヘビが自室のケージから逃げ出した事件がありました。伊豆河津の両生類爬虫類専門動物園、iZooの園長、白輪剛史氏が「5月で外は寒いからヘビは家にいるか、外に出たとしても近くにいる。おそらく建物内に潜伏している。」と推論しました。iZooではアミメニシキヘビを室温28℃で飼育しておりこれを下回ると体調を崩すのだそうです。5月7日の最高気温は20度でした。5月22日に推論通り、ヘビは天井裏で白輪剛史により発見、捕獲されました。白輪氏は動物商ですが日本爬虫類両生類協会理事長です。

この総説によると毒蛇がペットとして飼育される事は稀でなく医師が突然、外来性毒蛇咬傷に遭遇することも十分あり得るというのです。

今回このような大蛇を自宅で飼育している輩がいるということに驚きました。コブラのような毒蛇も飼われているのかもしれない。

このNEJMの毒蛇咬傷の総説を読んで、本物の海外の毒蛇を見たいと思い伊豆河津のiZooに行ってきました。ここの歌い文句は「ライオンいません、キリンいません、ヘビヘビ、ワニワニ、カメカメ・・・」です。マムシ、ハブ、キングコブラ、カパーヘッドなどを見してきました。各国の毒蛇抗血清や、捕獲用具も展示されていました。

家内も誘ったのですが「そんなもの絶対見たくない」と断固拒否されました。

入場料は大人2000円、小学生1000円、なんと東京ディズニーランドみたいに年間パスポート6500円もありました。怖いもの見たさの小学生で結構賑わっていました。

園長の話だと意外に女性の方がヘビを怖がらず平気で触るとのことです。

ニシキヘビを首に巻いたり、子供ならゾウガメの背中に乗って記念写真を撮る（1000円）こともできます。

長女が2歳の時、テレビで初めてヘビを見た途端、後ずさりをしました。

「恐怖」は学習して覚えるものだと思っていたのですが、本能的に怖いと思うのだなあと思いました。サルの天敵もヘビです。小さい頃、楳津かずおの「へび少女」という、それはそれは恐ろしい漫画がありました。

なお、この総説によると外来のへびを「nonnative snake!」と言い、土地固有種は「indigenous(土着の) snake」と言うのだそうです。

小生、nonnativeの英語はとてもよくわかるけどnativeの俗語だらけの英語は未だによくわかりません。多分一生わからないだろうなあと思います。

次男が外務省に出向して来年から在インド日本大使館勤務となりインド式英語を習得できることになりました。西伊豆にいたALT (assistant language teacher) の米国人が

「Whenever I hear Indian English, I can't help laughing.」とか言っていました。

2. 蛇を同定、咬傷部緩く固定、心臓と同じ高さ、指輪外す。駆血・切開・吸引不可!

毒蛇咬傷の治療はRCT (randomized control trial) を組みにくく、一般に科学的根拠を欠きエビデンスが低いのです。その為、各種ガイドラインも異なり専門家の意見も様々です。

病院前処置で明らかなエビデンスのあるものはなく、ある程度のコンセンサス (同意) が得られているのは次のようなものです。

【病院前処置】

- 1) へびから安全な距離を取りへびを同定。
- 2) 浮腫に備え指輪を外し窮屈な服を脱げ。
- 3) 咬まれた四肢を機能的肢位でゆるく固定せよ。
- 4) 咬まれた四肢は心臓と同じ高さに (neutral position with regard to the heart) 。
- 5) 搬送は極力、救急隊員が同乗し仰臥位で嘔吐、低血圧に備えよ。
- 6) 有害な処置：動静脈駆血帯、切開、吸引、冷却、電気ショック等を避けよ。

以前、海岸の遊歩道にマムシがいて東京からの観光客が近づいてスマホでその写真を撮った瞬間に咬まれて来院しました。しかしその写真があったことでマムシと確定でき抗血清を投与しました。写真撮影の重要さを知りました。マムシは五円玉のような斑紋があり一目でわかります。ただマムシも地方によっては黒っぽくて斑紋がはっきりしないものもあるようです。

以前、布団の中にマムシがいて足を咬まれたという身の毛のよだつようなことを言う患者さんがいました。そう言えば先週、山の中の家で独居、数匹の猫を飼っているお年寄りが炬燵に入ったところ中にいたムジナに咬まれたと救急外来に来ました。

猫の餌を狙って家の中にいたようです。

長男が奄美の病院で以前勤務していて、家内と奄美大島を訪ね長男夫婦と飲み屋で過ごしました。奄美観光ハブセンターというのがあり翌日、小生是非行ってみたかったのですが、それよりも奄美大島のすぐ東の喜界島 (鬼界島) の方が個人的には興味があったので飛行機で単独、喜界島に行きました。そしたら午後から雷雨となり帰りの飛行機が欠航、喜界島で1泊するはめになり、結局ハブセンターには行けませんでした。

下記論文によるとハブ抗毒素の投与基準は明確でなく沖縄、奄美地方の医師でそれぞれ対応が異なります。大規模観察研究、RCT ありません。

ハブ抗毒素製造以前の 1965-1969 年には 1770 例の咬傷に対し 24 例の死亡がありました。2004-2015 年にかけては 603 例のハブ咬傷例で死亡例がなく ハブ抗毒素は死亡率を減少させる ようだとのこと。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/25/4/25_25_235/_pdf/-char/ja

血清療法（総説） 一二三亭 日集中医誌 2018; 25: 235-42

鬼界島は平家物語で俊寛が流されたところ。

京都東山鹿ヶ谷、俊寛の山荘（現在も俊寛の山荘跡があります）での平家討伐の陰謀が露見し平清盛により俊寛、平判官康頼、丹波少将成経の 3 人が鬼界島へ流されます。

鹿児島市内には俊寛が船出したところに「俊寛碑」があり小生感動しました。

鬼界島の康頼と成経はささやかな熊野神社を建てます。謡曲「足摺」では、酒などないので谷川の水を酒に見立てて三人で酌み交わします。板で千本の卒塔婆（そとば）を作り、それに生年月日、名前と次の 2 首の歌を書いて海に流します。

「さつまがたおきの小島に我ありと親にはつげよ八重のしほかぜ」

「思ひやれしばしと思ふ旅だにもなほふるさとはこひしきものを」

（平家物語 卒塔婆流）

そして何と、このうちの 1 本が平家の氏神、広島厳島に流れ着きこれは京都紫野の康頼の母に届けられ、その噂は清盛にまで達します。京中の人々も皆、この歌を口ずさみました。清盛も岩や木ではありませんからさすがに憐れに思い俊寛を除く康頼と成経に京に帰る赦しが出ます。

使者、丹左衛門尉（たんざえものじょう）基康が 2 ヶ月かけて鬼界島に到着、清盛のゆるし文を三人に渡します。

「『鬼界島の流人、少将成経、康頼法師、赦免』とばかり書かれて、俊寛と云ふ文字はなし。礼紙（らいし、封筒）にぞあるらんとて、礼紙をみるにも見えず。

奥より端へ読み、端より奥へ読みけれども、二人とばかり書かれて、三人とは書かれず。

夢にこそかかる事はあれ、夢かと思ひなさんとすればうつ（現）なり。うつつかと思へばまた夢のごとし。そのうへ二人のもとへは都よりことづけ文どもいくらもありけれども、俊寛僧都のもとへは、事問ふ文一つもなし。」

二人は基康に俊寛も京に連れて行って欲しいと懇願しますが叶わず、ついに二人は鬼界島に俊寛を残して京へと旅立ちます。

俊寛は背が届く限り沖まで舟に取り付きませんが船頭はその手を取り払います。

「僧都せん方なさに、渚にあがり倒れ伏し、をさなき者の、めのと（乳母）や母ななどをしたふやうに、足摺りをして『是のせてゆけ、具してゆけ』と、をめきさげべども、漕ぎ行く舟の習いにて、跡は白浪ばかりなり。（平家物語 足摺）」

俊寛は鬼界島で一生を終え、現在も俊寛が埋葬されたと伝わる墓が空港近くにあります。ここから白骨が発掘され京都で頭蓋骨から人相模型も復元されました。

しかし小生、鬼界島で思ったのはこの島はサンゴ礁でできた平らな島なのです。平家物語では鬼界島には噴火する高い山があり硫黄があると書かれています。どうも鬼界島は現在の喜界島ではなく鹿児島県三島村の硫黄島のことのようです。と言う訳で、小生、奄美大島観光ハブセンターに行く千載一遇のチャンスを逃してしまいました。ただ朝、喜界島のホテルで頂いた鶏飯（けいはん）は超美味でした。

まとめると、蛇咬傷では、蛇を同定、咬傷部緩く固定、心臓と同じ高さとし指輪を外します。駆血・切開・吸引は不可です！

3. 咬傷近位に弾力包帯（指1本入る位）の可否不明。緊縛は四肢壊死助長し不可。

ラットの実験では下記のようにラット後肢からリンパ流により全身に拡散しました。ただしヒトでは確認されていません。

【蛇毒はラット後肢からリンパ流で全身に入る】

Vergara I et al, Biodistribution and lymphatic tracking of the main neurotoxin of micrurus fulvius venom by molecular imaging, Toxins (Basel) 2016;8:85

<https://www.mdpi.com/2072-6651/8/4/85>

米国南東部固有種のハーレクインサンゴヘビ（赤、黒、黄色の横縞の繰り返し）。蛇毒 β -neurotoxins (β -NTx) に放射性 Gallium-67 をラベル（有効率 60-78%）してラット後肢に接種し PET-SPECT-CT で追いかけた。ラットで膝窩部、腰部リンパ節、腎に取り込みあり。蛇毒侵入部に初期量の 10% が留まり 48 時間ほど depot（貯留所）として働いた。体内の分布にはリンパ管系が関与した。

蛇毒のほとんどはリンパ流により拡散するようなのでリンパ流を阻害することは全身への影響を遅らせるかもしれません。弾力包帯を蛇咬傷部分の近位から近位四肢へ巻いても良いかもしれません。血圧計で上肢は 50mmHg、下肢では 70mmHg 程度、弾力包帯なら指 1 本入る位で巻いてもよいかもしれません。

ただし下記の論文では、そのエビデンスの程は IIa(矛盾した意見があるがどちらかというよりやった方がよいかも) というよりも III (効果がないか有害かもしれない)

くらいでガイドラインに入れることに反対しています。

強く緊縛すると四肢壊死を助長するかもしれないからです。ということでエビデンスのある病院前治療はないに等しいのです。

【ガラガラ蛇咬傷の病院前処置で弾力包帯 (pressure immobilization) は推奨しない】

Seifert S et al, Pressure bandaging for North American snake bite? No!

Clin Toxicol (Phila) 2011;49:883-5

<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/15563650.2011.626424>

北アメリカの Crotalinae snakebite (ガラガラ蛇：北米の毒蛇咬傷の 98%) では pressure immobilization を推奨しない。エビデンスレベルは III (効果がないか有害)。

その他、従来行われてきた動脈駆血帯、切開、吸引、温熱、電気などは推奨しないことになっています。

この総説によると「蛇は predators (プレデター：捕食者) であり獲物 (prey) を絞め殺したり (constriction)、咬んだり (biting)、咀嚼 (chewing)、蛇毒 (venom) を使ったり」します。

そう言えばシュワルツネッガー主演で「プレデター」という不気味な宇宙人と対峙する映画がありました。シュワルツネッガーはオーストリア出身で thousand をタウザントとドイツ語読みで発音します。

シュワルツネッガーと言えば映画「レッドブル (1988 年)」でソビエトの警察官イワン・ダンコの役を演じました。イワンは John のロシア語読みです。

シカゴでのロシアマフィアによる麻薬取引捜査にソビエトから派遣されます。

犯人に向かって米国捜査官が「あなたには弁護士をたてる権利があり・・・」と言い始めるとイワンはいきなり拷問を始め捜査官が止めると「この方が安上がりだ」と言います。シカゴの安宿で彼がテレビを点けると AV が流れ「カピタリズム (資本主義)！」と吐き捨てブチッとスイッチを切る場面があって笑えました。

映画は赤の広場で彼が敬礼する場面から始まります。アメリカ映画として初めてモスクワ市内、赤の広場でのロケを許可された作品だそうです。

小生、赤の広場を訪れたときこの場面を思い出しました。

軍事パレードがいつも行われる実際の赤の広場は想像していたよりずっと狭かったのに驚きました。レーニン廟でレーニンのミイラを見たかったのですが長蛇の列であきらめました。赤の広場入口にある 1812 年祖国戦争記念館を見学しました。

ナポレオンのモスクワ遠征時の戦いです。ベラルーシ (白ロシア) で見つかった、ナポレオンが実際に使った質素な馬車轎がありました。

へびは一般にヒトを避けますが防御機構を持つこともあり脅威とみなす相手を追い払う (ward off) のにガラガラ蛇の rattle (ガタガタ言う) やコブラのように衿を立てたり (hooding) します。

ガラガラへびの尻尾がなぜカタカタ (rattle) 音がするのか下記の群馬、ジャパン・スネークセンターの動画があります。尻尾の中には何もなく空洞で、芸能で使う「ささら」のようなもので、振るとカタカタ音がします。

<https://www.youtube.com/watch?v=FDz4L6-Yax8>

(ガラガラへびの尻尾に隠されたひみつとは youtube 7分36秒)

コブラが衿を立てることは hooding と言うのだそうです。

ニューデリーのインド門 (全インド戦争記念碑) の前にへび使いがいて本当に笛をふきながらコブラを躍らせていました。小生、コブラってエジプトとインドにいるだけだと思っていたのですがベトナムに行った時、ビンの中にコブラとサソリを入れた酒をお土産に売っていて東南アジア、どこにでもいるのを知りました。

まとめると蛇毒はリンパ流で拡散されるようですが、咬傷部の近位に弾力包帯で巻いてリンパ流を遮断することの可否ははっきりしません。

4. マムシは血液毒、コブラは神経毒だがオーバーラップありマムシでも複視起こる。Dry bite は2-50%。

一般にマムシは血液毒、コブラは神経毒とされますが、蛇毒を症状から神経毒、細胞毒、血液毒 (coagulopathy) に分類するのは単純すぎるとのことです。

神経毒はコブラ (elapidae) が典型的ですがマムシ亜科 (crotaline, マムシ、ハブ) でも時に見られ複視が起こります。へびは発生から死ぬまでの過程でも毒性は変化 (ontogenic change) していくのだそうです。

蛇咬傷の大半は四肢です。予期しない蛇咬傷 (unprovoked bites) は女性の下肢に多く、恣意的な挑発による蛇咬傷 (provoked bites) は男性の上肢に多いですが、恣意的かそうでないかと、重症度との間に関連はありません。以前、畑でマムシを見つけた婦人が焼酎漬けを作ろうと、泥を吐かせるためビンの中の水に入れ数日後、蓋を空けたところ咬まれて病院に来たことがありました。

毒蛇咬傷で全例毒が注入されるとは限りません。”dry” bites は2から50%であるそうです。症状はその毒の性状によりますが局所症状から全身症状、軽症から致命的まで様々です。また子供が咬まれた場合、注入毒量は成人とかわりません。

その他の症状としては嘔気、嘔吐、下痢、発汗が起こります。ただこれは恐怖による自律神経症状である可能性もあります。

時に Complex regional pain syndrome を起こしたり、前もって感作されていればアナフィラキシーも起こりえます。

まとめると、マムシは血液毒、コブラは神経毒ですがオーバーラップがありマムシでも複視が起こります。Dry bite は2-50%です。

5. マムシ：疼痛腫脹↑，血小板↓，出血，DIC。ヤマカガシ：疼痛腫脹なし，fibrinogen↓，出血，DIC。

マムシとヤマカガシ咬傷の詳細は下記ジャパン・スネークセンターのHP が素晴らしくまとまっています。蛇への限りない愛を感じます。

<https://www.snake-center.com/>

(ジャパン・スネークセンター)

この中の「毒蛇 110 番」にマムシとヤマカガシ咬傷の鑑別があります。

両者同じような出血毒ですが、マムシでは血小板低下、ヤマカガシは fibrinogen 低下(線溶亢進)が特徴のようです。抗血清は両者異なります。

マムシ咬傷を見ると指に 1つ、または1 cm位の間隔で2つの牙痕があり、たいてい指から腕が腫脹し皮下出血斑のあることが多く、見るからに細胞毒、出血毒であることが判ります。マムシは血小板減少による出血傾向や時にDIC、筋破壊によるCPK上昇、腎不全などを起こし輸液が必要です。時に神経毒による複視があります。

6. マムシ咬傷の Grade 分類。Grade III (前腕、下腿以上の腫脹)以上ではマムシ抗毒素有用。

下記にコブラがどのように毒を吐くのか動画があります。

その量の多さに驚きます。コブラの牙は前方にあり小さく、固定されていて神経毒を出します。

<https://www.photron.co.jp/mitaiken/snake2.html>

マムシの場合は牙は前方にあって大きく、牙が直立していると口が閉じられませんから普段は牙の根本で折り畳まれています。毒蛇腺が上顎にあり咬筋みたいな compressor muscle がこの腺に巻き付いて下顎骨に付着し、収縮して毒液を注入します。マムシのような毒蛇の頭が三角形であるのはこの筋肉の発達によるようです。

ヤマカガシの牙は口の奥にあり、歯型は数列あります。

【マムシ咬傷の Grade 分類】

ポイントは手首・足首までが II、肘・膝までが III、一肢全体が IV です。

- Grade I : 受傷局所のみ腫脹
- Grade II : 手首または足首までの腫脹
- Grade III : 肘または膝関節までの腫脹
- Grade IV : 1 肢全体に及ぶ腫脹
- Grade V : 1 肢を越える腫脹または全身症状を伴うもの

マムシ抗毒素の RCT やメタアナリシスは存在しません。

234 名のマムシ抗毒素投与で Grade III 以上（前腕・下腿以上の腫脹）ではマムシ抗毒素投与群がセファランチンと比較して有意に 1 週間以上入院する患者が少ないそうです。

（一二三亭、血清療法、日集中医誌 2018;25:235-42）

日本国内ではマムシ咬傷が年間 2000 から 3000 件発生、死亡 10 人程のようです。

7. ヤマカガシは初期腫脹疼痛なし、線溶亢進, DIC。fibrinogen<100 で抗毒素。その入手先。

ヤマカガシ咬傷は小生、見たことはありませんが、初期は腫脹や疼痛がなく、数時間から 1 日で出血傾向があるようです。1, 2 列ないし 4 列の歯型がありますが、牙は口の一番奥にあります。前の歯だけがひっかかる場合が多く、その場合 1, 2mm の間隔で 2, 3 個の傷がみられます。（ジャパン・スネークセンター）

【牙痕の違い、マムシ・ハブ、ヤマカガシ、アオダイショウ】

[9-d1.png \(900×346\) \(kango-roo.com\)](#)

小生の幼馴染はへびが平気でへびを見つけると必ず殺していました。

グルグル振り回しては自分の首に巻き付けていました。

彼に玩具のへびを手を持って見せたところ「おめえがへびを手を持てるわけがない」と一目で見破られました。

小生の父は小さい頃、カエルの肛門に麦わらを入れて息を吹き込み遊んでいた

とのことでしたが晩年、大腸ファイバーを受け、同じ事をされたとぼやいていました。

ヤマカガシでは血液凝固（プロトロンビン活性化）、フィブリノゲン減少による出血傾向、時に DIC、血栓により腎糸球体閉塞で腎不全が起こることがあります。

ヤマカガシの場合は線溶亢進型 DIC を起こすようです。ヤマカガシ抗毒素投与の目安は Fibrinogen<100mg/dl（正常値 150-400 mg/dl）です。

過去 40 年の国内、34 例のヤマカガシ咬傷で抗毒素投与群（19 例）と比投与群（15 例）との比較で、投与群で有意に死亡率が低く（0%vs. 26. 7%, P=0. 03）、また血液透析を必要とする腎障害の発生率も有意に低かった（5. 3%vs. 40. 0%, P=0. 03）そうです。

詳細は下記論文を参照してください。具体的ですばらしくまとまっています。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/25/4/25_25_235/_pdf/-char/ja

血清療法（総説） 一二三亭 日集中医誌 2018；25：235-42

ヤマカガシ抗毒素の入手はジャパン・スネークセンター（毒蛇110番：TEL0277-78-5193、堺先生）に問い合わせると研究所から上記論文著者の一二三先生に連絡が行き、最寄りの保管先を紹介してくれるようです。保管先の電話番号は上記論文にあります。重要だと思しますので下記に転記します。ジャパン・スネークセンターの先生方は医師ではないので具体的治療法には応じられないとのことでした。

マムシやハブの抗毒素はKMB-Meiji Seikaから普通に手に入りますが、特に手に入りにくいヤマカガシ抗毒素やセアカグモ抗毒素（セアカコケグモは疼痛に麻薬やステロイドが全く効果なく抗毒素が著効したそうです）の保管先の連絡先は下記の通りです。ここに直接電話して必要な血清とその量をお願いします。搬送ルートは決まっていないので皆様が独自に手配します。

ヤマカガシ抗毒素は溶解に185秒を要します。凍結乾燥剤は溶解しにくいので焦って攪拌することなく静置して溶けるまで待ちます。

ヤマカガシ抗毒素は2000年に製造されましたが2018年時点でその品質は問題ないとのことでした。

【国有ワクチン・抗毒素の保管連絡先（H29.4.1現在）】電話番号は何度も見直しました。

- ・ほくやく 北海道札幌 TEL011-665-0989, 夜間 011-665-0989, FAX011-671-0989
 - ・バトルネット 宮城県大和町 TEL022-344-7575, 夜間 022-344-7575, FAX022-344-7635
 - ・デンコ生研 新潟県五泉市 TEL0250-42-0712, 夜間 0250-43-4111, FAX0250-43-8811
 - ・北里第一三共ワクチン
埼玉県北本市 TEL048-593-3937, 夜間 048-511-6880, FAX048-593-3968
 - ・阪大微生物病研究会
大阪市吹田市 TEL06-6877-4807, FAX06-6877-4847
 - ・阪大微生物病研究会
香川県観音寺市 TEL0875-25-4161, FAX0875-25-4161
 - ・武田薬品工業
山口県光市 TEL0833-71-5629, 夜間 0833-71-5546, FAX0833-71-5593 (5665)
 - ・化学及血清療法研究所
熊本県熊本市 TEL096-345-6500, 夜間 096-344-1211, FAX096-344-9269

 - ・琉薬 沖縄県浦添市 TEL098-878-3314, 夜間 080-6491-3324, FAX098-870-1749
- 厚労省連絡先：健康局健康課予防接種室、直通 03-3595-3287, FAX03-3581-6251

まとめると、マムシは疼痛腫脹↑, 血小板↓, 出血, DIC。

ヤマカガシは疼痛腫脹なしで fibrinogen ↓, 出血, DIC です。

マムシは血小板低下、ヤマカガシは fibrinogen 低下（線溶亢進）がキモです。

8. Phospholipase 等で細胞毒性（疼痛浮腫水疱）、筋融解、MMP で凝固障害・血栓。

マムシ咬傷を見るとたいてい指が腫脹し、前腕が腫れる場合は皮下出血を起こしていることが多く、見るからに細胞毒、出血毒であることが判ります。

「細胞毒」により局所反応、炎症を起こしますが phospholipases、hyaluronidase、collagenase、proteinases 等によります。受傷部の疼痛、浮腫、水疱、皮膚壊死を起こし、また血管透過性亢進や凝固障害により斑状出血 (ecchymosis) が起こります。

特に phospholipase は殆どの毒蛇に共通しており phospholipase A2 inhibitors (Varespladib) は広範な蛇毒の中和に期待できるかもしれないとのこと。

また phospholipase A2 により筋細胞の原形質膜 (plasma membrane) が破壊されカルシウムの流入が起こり筋肉が破壊されます。

骨格筋の myokymia により横紋筋融解 (rhabdomyolysis)、CPK 上昇、呼吸不全が起こります。

Myokymia とは心房細動のような下記のような四肢の震えです。

[Diffuse Myokymia in the Lower Extremities - YouTube](#)

(JAMA network、youtube、1分4秒)

「細胞毒」は metalloproteinases によっても起こります。

関節リウマチで時折測定する MMP-3 (matrix metalloproteinase 3) は滑膜細胞、軟骨細胞から産生される蛋白分解酵素で滑膜の炎症を反映し関節リウマチでは軟骨破壊を引き起こします。

一方、蛇毒からの metalloproteinases では細胞外マトリックスが破壊されます。また微小血管障害により出血、骨格筋壊死、水疱、皮膚壊死を起こし炎症物質により疼痛、浮腫、白血球浸潤が起こります。また metalloproteinase は、prothrombin, factor V, factor X または thrombinlike enzyme (fibrinogenases) の活性化因子であり消費性凝固障害が起こります。

更に筋膜により囲まれた組織圧上昇で compartment syndrome をおこします。皮下組織圧上昇による皮膚緊満で compartment syndrome に似た症状を起こすことがあります。コンパートメント圧は正常です。

蛇毒の向凝固因子毒 (procoagulant toxin) により消費性凝固障害 (consumption coagulopathy) が起こり凝固因子が減少し出血を起こします。

蛇毒の metalloproteinase は prothrombin, factor V, factor X または thrombinlike enzyme (fibrinogenases) の活性化因子でもあります。

内因系 (XII、XI、IX) と外因系 (VII) が合流して X が Xa となり Va の仲介で II (prothrombin)、I (fibrinogen) と進行しますから metalloproteinase は内因系、外因系合流以後を活性化、凝固因子を消費することになります。

消費性凝固障害 (consumption coagulopathy) にともない 血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy) が起こり 血小板減少、微小血管性溶血性貧血、急性腎障害 を起こします。

中南米やアフリカの蛇咬傷では腎不全を起こすこともあります。

炎症性サイトカインにより糸球体変性、萎縮、Bowman's space に蛋白様物質沈着などによります。ガラガラヘビの蛇毒の直接的影響でも腎毒性が起こります。腎毒性は微小血管障害やそれによる溶血性貧血、横紋筋融解などにもよります。

蛇毒によりなんと 心筋梗塞、脳卒中 (脳出血より脳梗塞が多い) も起こります。蛇咬傷による 22 例の心筋梗塞が報告されているそうです。

その機序は hypovolemia, アナフィラキシー、冠動脈血栓、血管収縮、心筋障害、心筋壊死、酸素運搬能低下などです。

マムシも 血小板減少 が起こりますが、ガラガラ蛇 (Crotalinae) も出血毒で血小板減少が多く、単独でおこることも凝固障害と合併することもあります。

ただガラガラヘビの血小板減少の機序ははっきりしません。血小板減少、血小板分離 (sequestration)、血小板生産減少などによると言われます。

9. コブラ毒はベ`のみの神経毒 3-finger toxin (3FTx) family であり Ach に結合。

クレオパトラはコブラに自分の胸を咬ませて死んだことになっています。

トルコ西部イズミール近くのエフェソスに大規模なローマ遺跡が残っています。古代市街から海岸に向かって道の両側に円柱がズラッと並ぶ壮麗な大理石通りがあります。

クレオパトラはアントニウスとエフェソスに滞在しています。丘の上から見下ろしたこの大理石通りは素晴らしい景色で、クレオパトラが本当にここを歩いたのだなあと、小生感動しました。

しかしアクティウムの海戦でアントニウスが破れクレオパトラは自殺するのです。

しかし古代遺跡に立ってみるとこのような記録された歴史は記録されなかった

総体に較べたらほんの微小なことであることを実感します。記録されない歴史が本当の歴史でしょう。

2000 年前、この市街で無数の人々が生まれ恋愛し結婚し死んでいったのです。ひとつひとつの石造物に人々の思い出があったに違いありません。クレオパトラが来たことなんてほんの一瞬のことです。

青森の三内丸山遺跡は 5900 年前から 4200 年前の実に 1700 年間存在していました。そこでも同じ感慨に打たれました。

井上靖は伊豆湯ヶ島の出身です。自伝「しろばんば」に出てくる自宅の蔵跡が残っています。

100 年以上前の大正初期、井上靖（洪作）はまさにここの入り口で、おぬい婆さんと腰かけて氷に砂糖をかけて食べ、すぐ近くの谷の川原で、素っ裸で友人たちと遊んだのです。その谷の川原も昔のままで残っています。

是非、一読をお勧めします。良質な小説を読んだなあとしみじみ実感できます。なおここは研ナオコの実家のすぐそばです。

コブラ (elapids) の蛇毒は神経・筋麻痺ですので、クレオパトラは呼吸不全で死んだのでしょう。

神経障害を起こす場合、神経・筋接合部の節前性 (presynaptic) の場合と節後性 (postsynaptic) またはその両者とがあり両者とも下行性の弛緩性麻痺を起こし呼吸不全に至ります。節後性の neurotoxin は細胞外にあり抗血清で逆転 (reverse) できます。

一方、節前性の場合抗血清で阻止できることもありますが細胞内にあるので容易には reverse できぬことがあり呼吸補助が必要だそうです。

コブラ毒を調べてみるとヘビのみに見られる Three finger toxin family (3FTx) に属します。

これは 60 アミノ酸残基からなり 3 本の指を下に立てたような構造からその名前があります。3FTx の多くが神経毒でコリン性の細胞間シグナルに働きます。

アセチルコリンに結合するのです。

キングコブラ (Ophiophagus hannah) では蛇毒の 70% が 3FTx 蛋白でありとくに nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) の研究に欠かせません。

ジャパン・スネークセンターの HP にキングコブラの食餌風景がありました。

キングコブラはヘビしか食べないのだそうで別のヘビを頭からゆっくり丸のみしていくおぞましい動画がありました。

なお蛇咬傷が腹痛ではじまることがあります。

Bungarus (crait)、アマガサヘビは南アジア、東南アジアで見られる背中に鮮やかなラグビーシャツのような黒と黄色の横縞模様があるコブラ科のヘビで神経毒を持ちます。

アマガサヘビでは強い腹痛と共に筋麻痺が起こり眼瞼下垂、複視、嚥下困難で始まることが多いそうで呼吸不全により 6-12 時間で死亡します。
牙痕にはあまり痛みがなく過小評価されます。

10. バイタル, ライン, 破損, 洗浄, 異物探し, 血算, CK, BUN, Cr, myoglobin, BT, Fibg, fibrin, FDP, APTT, 尿。

先に述べたように蛇咬傷の治療は一般に科学的根拠を欠きエビデンスが低いのです。
その為、ガイドラインや専門家の意見が異なります。

来院したらバイタルをモニターし静脈ラインを取り、破傷風予防を行ないます。
蛇咬傷を洗浄し異物（牙、歯）を探します。異物を探すのは小生、今まで
やったことはありませんでした。エコーで牙や歯、浮腫（皮下脂肪織が
cobble stoneに見える）が見つかります。
毒蛇でなければ、症状が安定するまで6時間から24時間観察します。

ジャパン・スネークセンターで推奨する臨床検査は次の通りです。
検査は血算, CK, BUN, Cr, myoglobin, BT, Fibg, fibrin, FDP, APTT, 検尿潜血

11. 根治治療は抗毒素。ペプシン処理の F(ab')₂ が Fab より半減期長く有効。罹患↓, 死亡率↓

この総説によると、研究からは抗毒素が根治的治療（definitive treatment）であり
蛇毒による罹患、死亡率を減らすことができます。これは動物モデルで生存率、
生存時間が増加したことや症例報告に基づきます。とくに最近の（2015年）臨床研究
で実証されました。

乾燥まむしウマ抗毒素（Meiji Seika ファルマ）はブタ由来のペプシンで処理しています。
抗毒素 IgG は2つの Fab 領域（Y 型の IgG の上の部分で light chain と heavy chain が
ある）と Fc 領域（Y の下の部分、heavy chain）があります。
Fab には可変部と恒常部があり抗原（蛇毒）と接着します。

この総説によると IgG を乾燥まむしウマ抗毒素のようにペプシン処理すると
IgG は V（Y の上の部分）と I（Y の下の部分）の2つに分かれます。
一方パepsin処理すると IgG は V 字の Fab 領域も2つに分かれ3つのフラグメントに
バラバラに分かれます。
Fc 領域（Y の下の I の部分）は Fab 領域より免疫原性が高いので精製して取り除くのだそうです。

と言う訳で抗毒素は馬や羊から作りますが IgG（Y の字）、F(ab')₂（V の字）、
Fab（3つバラバラ）の3種類あります。
小さな抗体（Fab）の方が体内で広がる範囲が大きく半減期は短いのです。

体内に入った蛇毒の量は判りませんから抗血清の初期量で蛇毒に即時的に拮抗し、その反応をみて維持量を投与します。

小児でも蛇毒量は成人より多いかもしれませんから小児でも成人と同様の抗毒素量が必要です。あるいはもっと必要かもしれません。

下記 2015 年の論文は F(ab')₂ と Fab の効果を比較したものです。

結論は F(ab')₂ が Fab より半減期が長く有効でありまた初期量だけで十分だったのです。

つまり日本では現在の、ペプシン処理をした乾燥まむしウマ抗毒素やはぶウマ抗毒素で良いという事です。

【毒蛇咬傷の抗毒素は F(ab')₂ が Fab より半減期長く有効、凝固障害、出血減らす】

• Comparison of F(ab')₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation:

A prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. Clin Toxicol (Phila), 2015 Jan; 53(1):37-45

Crotaline (マムシ亜科、ガラガラヘビ)による蛇咬傷で半減期の長い F(ab')₂ antivenom は維持量の有無に関わらず亜急性凝固障害、出血を減らす。2007 年から Crotaline 治療は Crotalidae Polyvalent Immune Fab (Ovine) が唯一の抗血清だったが Fab が血清から消失すると凝固障害、出血が起こる。F(ab')₂ は血漿での半減期が長い。Endpoint は血小板 < 15 万、fibrinogen < 150mg/dl.

【結果】

Fab/Fab (初期量、維持量ともに Fab) で凝固障害は 11/37 (29.7%)

F(ab')₂/F(ab')₂ で凝固障害 4/39 (10.3%, P<0.05)

F(ab')₂/placebo で凝固障害 2/38 (5.3%, P<0.05)

と言う訳で F(ab')₂ が Fab より半減期が長く有効でありまた初期量だけで十分だったのです。

妊婦では特に妊娠 20 週以前では胎児死亡もあり得ますが、大抵は影響がありません。

妊婦での研究はなく非妊婦と同量の抗血清が使われ副作用は報告されていません。

蛇毒が体内に入ったことが確実なら早期に抗血清を投与すべきとのことです。

12. 抗毒素アナフィラキシー：マムシ 2.4-9.0%、ハブ 11%、ヤマカガシ 0%。E⁺ネリン前投与で 68%減！

国内で抗毒素の副反応は下記の通りです。

• マムシ：アナフィラキシー 2.4-9.0%、血清病 不明

• ハブ：アナフィラキシー 11%、血清病 24.2%

• ヤマカガシ：アナフィラキシー 0%、血清病 不明

(日集中医誌 2018;25:235-42)

抗毒素を投与するに当たりエピネフリン投与するとアナフィラキシーが実に RR0.32、つまり 68%減少するという 434 例での 2011 年の下記メタアナリシスがあります。
しかしその投与量は書かれていません。

【抗毒素投与前にエピネフリン投与でアナフィラキシーは 68%減少する！】

Effect of pre-medication on early adverse reactions following antivenom use in snakebite: a systematic review and meta-analysis,
Abdulrazaq G Habib, Drug Saf. 2011 Oct 1;34(10):869-80.

2010 年までの 12 のメタアナリシス。蛇の抗毒素使用前に、epinephrine 投与、抗ヒスタミンやステロイド投与の比較検討。計 434 例での summary risk ratio (RR)は 0.70 (95%CI 0.50, 0.99; P=0.041; I2=66.5%)。
epinephrine 投与だけに限ると RR は 0.32 (95%CI 0.18, 0.58; p<0.0001; I2=9.5%)。
抗ヒスタミンやステロイド群だけに限ると有意差なし。

13. 血清病 (1-3 週後発熱・発疹・関節痛・リンパ腫脹) は PSL60mg で開始。

この総説には抗毒素による血清病については書かれていません。

20 年前の NEJM の毒蛇咬傷総説 (Bites of venomous snakes, NEJM, Aug. 1, 2002) によると、血清病は抗毒素投与後 1-3 週後に 16~86%で起こり、発熱、発疹、関節痛、リンパ腫脹が起こりプレドニンによく反応し 60 mgで開始するとのことです。

14. 蛇咬傷鑑別：<https://www.snake-center.com/> (ジャパン・スネークセンター) TEL0277-78-5193
外来性蛇鑑別：https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1 WHO

国内ではマムシ、ヤマカガシの鑑別はジャパン・スネークセンターの HP

<https://www.snake-center.com/> TEL 0277-78-5193 が充実しています。

上記研究所の研究者は医師でないため、診断治療の最終判断は医師自身が責任を持って行います。

もし外来性 (nonnative) のへびに遭遇した場合は WHO のデータベースがあります。これは全世界の毒蛇のデータベースで、へびの鑑別や血清の有無の検索ができます。

https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1

WHO snakebite envenoming

WHO は 2019 年、蛇咬傷を「従来無視されていた熱帯病 Category A」に昇格し研究、血清開発に資金を供給、2030 年までに死亡を半減させることを目標にしています。

毒蛇は南極、北極以外の全地球に存在し、年間 8 万から 13 万人が死亡し薬剤耐性結核や骨髄腫の死亡に匹敵するのです。

蛇咬傷による死亡は米国では年間 7000 から 8000 の蛇咬傷のうち死亡は 6 人未満です。日本国内ではマムシ咬傷が年間 2000 から 3000 件、死亡 10 人程のようです。ヨーロッパで一番少なく、アフリカとアジアが多いのです。オーストラリアでは猛毒の蛇は多いのですが死亡は稀です。死亡は医療機関へのアクセス不良で抗蛇血清が手に入らず低収入の後進国が多いのです。

それでは NEJM 総説「蛇咬傷」最重要点 14 の怒涛の反復です。

- ① 毒蛇のペット飼育は稀でなく医師が突然、外来性毒蛇に遭遇することも。
- ② 蛇を同定、咬傷部緩く固定、心臓と同じ高さ、指輪外す。駆血・切開・吸引不可!
- ③ 咬傷近位に弾力包帯（指 1 本入る位）の可否不明。緊縛は四肢壊死助長し不可。
- ④ マムシは血液毒、コブラは神経毒だがオーバーラップありマムシでも複視あり。Dry bite は 2-50%
- ⑤ マムシ：疼痛腫脹↑, 血小板↓, 出血, DIC。ヤマカガシ：疼痛腫脹なし, fibrinogen↓, 出血, DIC。
- ⑥ マムシ咬傷の Grade 分類。Grade III (前腕、下腿以上の腫脹) 以上ではマムシ抗毒素有用。
- ⑦ ヤマカガシは初期腫脹疼痛なし, 線溶亢進, DIC。fibrinogen<100 で抗毒素。その入手先。
- ⑧ phospholipase 等で細胞毒性（疼痛浮腫水疱）、筋融解、MMP で凝固障害・血栓。
- ⑨ コブラ毒はベ`のみの神経毒 3-finger toxin (3FTx) family であり Ach に結合。
- ⑩ バイタル, ライン, 破トキ, 洗浄, 異物探し, 血算, CK, BUN, Cr, myoglb, BT, Fibg, fibrin, FDP, APTT, 尿。
- ⑪ 根治治療は抗血清。ペ`ン処理の F(ab')₂ が Fab より半減期長く有効。罹患↓, 死亡率↓
- ⑫ 抗毒素アフィラキシー：マムシ 2.4-9.0%、ハブ` 11%、ヤマカガシ 0%。エビ`ネリン前投与で 68%減!
- ⑬ 血清病（1-3 週後発熱・発疹・関節痛・リンパ`腫脹）は PSL60mg で開始。
- ⑭ 蛇咬傷鑑別：<https://www.snake-center.com/>（シ`ヤハ`ン・スネークセンター）tell10277-78-5193
外来性蛇鑑別：https://www.who.int/health-topics/snakebite#tab=tab_1 WHO