

から最大腫脹にいたるまでの時間を採用している。

検査データについては、GOT、GPT、CPK、BUN、Crなどに重症度に応じた変化が認められるが、植松ら<sup>(10)</sup>は特にCPK値が重症度判定に有用であるとしている。

マムシ毒素は、強力な出血壊死作用、血管透過性作用さらに溶血や抗凝固作用を持つため局所では疼痛、出血壊死、浮腫を認める<sup>(1)</sup>一方で、毒素が局所のリンパ系や静脈系を介して全身に広がると重症化し、複視、出血傾向、心筋障害、横紋筋融解による急性腎不全などの全身症状を引き起こし、時に致命的となる。死因としては急性腎不全が最も多く腎不全対策が重要とされてきた<sup>(2)</sup><sup>(3)</sup>が、呼吸不全、DIC、多臓器不全など全身的な重篤な合併症を併発することも少なくなく、全国の救命センターと連携した集中治療管理が必須である。

### C. 現行の治療と抗毒素血清の使用

治療の原則は、局所の切開・洗浄と吸引、咬傷部より中枢側の緊縛、抗生剤、破傷風抗毒素投与および毒素に対する治療薬投与で、毒素に対する治療薬としてはセファランチンとマムシ抗毒素血清がある。

セファランチンは、タマサキツツラフジの根茎から抽出されたビスコクラウリン型アルカロイドで、生体膜の安定化作用を有し、ヘビ毒による溶血を阻止すると言われている<sup>(9)</sup><sup>(11)</sup>。また、セファランチンにはほとんど副作用がない。セファランチンの出現により、これを第一選択とし、マムシ抗毒素血清を使用しない報告例が、長谷川ら<sup>(4)</sup>をはじめとして散見される<sup>(12)</sup><sup>(13)</sup><sup>(14)</sup><sup>(15)</sup><sup>(16)</sup>。

一方、マムシ抗毒素血清に関しては、各施設間で使用率が大きく異なる。星野ら<sup>(6)</sup>による最近の12報告の集計によれば、血清の使用率は全体で58% (359/616)。報告者によって6%から86%と大きくばらついている(表4)。

血清を使用しない理由として、1. 重症化する症例は極めてまれであること。2. 10%程度に発生する血清病を含めた副作用の出現率が高いこと。3. 皮内反応が必要で煩雑であること。4. 高価であること。5. 有効使用には時間的制約があること。6. 5にも関わらず常備していない施設が多く、入手が必ずしも容易でないこと。などがあげられている。

1.の「重症化する症例は極めてまれである。」について、マムシ咬傷の死亡率は従来0.1%程度と言われてきた<sup>(17)</sup>。しかし、星野ら<sup>(6)</sup>は616例の症例

を集計し、死亡率を1%(6/616)と算出、また、末広ら<sup>(18)</sup>は155例の自験例における死亡率を1.3%と報告し、いずれも従来言われていた比率より高いことを指摘している。

上記のようにマムシ抗毒素血清を使用せず、セファランチンのみで十分とする意見がある一方で、マムシ抗毒素血清による毒素の中和を治療の基本とする立場をとる意見も依然根強い。セファランチンは*in vivo*、*in vitro* いずれにおいてもマムシ毒素を中和しないことが証明されている。マムシ抗毒素血清こそが毒素の中和作用を有する唯一の薬剤である。牧野ら<sup>(8)</sup>は血清使用例が非使用例に比較し有意に全身症状の出現率が低く、治療日数も短いことを報告している。星野ら<sup>(6)</sup>も血清の使用が死亡例をなくし、治療成績の向上に寄与していると結論している。都築ら<sup>(19)</sup>は軽症例にはセファランチン単独でよいが重症例に対しては血清を使用すべきとしている。

血清を使用しにくい理由としてあげられている2.の、マムシ抗毒素血清の皮内反応の陽性率は41%と高く<sup>(6)</sup>、皮内反応が陽性であったため、重症例にもかわらず血清の使用を断念した例も報告されている<sup>(7)</sup>。血清に対する即時反応は真栄城らの報告<sup>(5)</sup>によれば、約5%に見られ、常にショックに対する準備が必要である。また、8%<sup>(6)</sup>~20%<sup>(5)</sup>の頻度で血清病が発症する。このため、血清の使用にあたっては、事前にその副作用を十分に説明する必要がある(インフォームド・コンセント)。末広ら<sup>(18)</sup>は皮内反応陽性例に対しては、ステロイド剤を併用しながら、序々に血清を静注するとしているが、皮内反応陽性例に対するマムシ抗毒素血清の投与についても公的なガイドラインが必要と思われる。

さらに血清を使用しにくい理由の5.にあるように、血清の有効使用時期には時間的制約がある。咬傷後1~2時間以内の投与が最も望ましいが、咬傷後3時間以内に使用すれば全身症状の出現率が低く、腫脹も軽度のものが多いとされる。できるだけ早期の使用が推奨され、24時間以内を投与の限界とされている。

マムシ抗毒素血清の使用量については、マムシは注入毒素が少ないため血清投与量は通常1バイアル、多くとも2バイアルまでで十分<sup>(5)</sup>とされている。

### D. 救命救急センターおよび高度救命救急センター

の連携とはたすべき役割

救命救急センターは、もっぱら搬送される重症患者の用に供するために定める病床を有し、重症患者の医療を行うために必要な高度の診療機能を有するもので、かつ24時間診療体制を確保するために必要な人員を配置するものと定義され、平成10年8月1日現在全国に142施設がある(表5)。

また、高度救命救急センターとは、従来の救命救急センターの診療に加えて、広範囲熱傷、指肢切断、急性中毒などの特殊疾病患者を専門的に治療するもので、地域の各医療施設、消防庁救急指令センターからの収容依頼に対応している。これは、厚生大臣が認定するもので、平成11年1月1日現在全国に7施設ある。

前述したように、ヘビ毒素が全身に広がると重症化し、急性腎不全のほか、呼吸不全、DIC、多臓器不全など全身的な重篤な合併症に発展することも少なくなく、全国の救命センターと連携した集中治療管理が必須である。この点からも、ヘビ毒に関する情報および抗毒素血清を備蓄し、これを広く医療施設に広報せしめ、とくに重症毒ヘビ咬傷の治療の拠点とすることは、適切かつ必要なことと思われる。

#### E. 参考文献

1. 玉城信光：毒蛇。救急医 12:1295-1297, 1988.
2. 湯浅繁一他：マムシ咬傷による急性腎不全。日臨 49:1347-1353, 1991.
3. 明石学他：マムシ咬傷に併発したDIC、急性腎不全の治療経験。ICUとCCU 2:663-669, 1978.
4. 長谷川秀二他：セファランチンによる毒蛇咬傷の治療。最新医 7:108-113, 1952.
5. 真栄城優夫：毒蛇咬傷。救急医 3:1378-1383, 1979.
6. 星野和義他：マムシ咬傷46例の検討。日臨外会誌 59:1754-1759, 1998.
7. 船越真人：マムシ咬傷症例の検討。日臨外会誌 59:1437-1440, 1998.
8. 牧野正人：マムシ咬傷114例の検討。日臨外会誌 49:1923-1928, 1988.
9. 崎尾秀彦他：当院におけるマムシ咬傷について。臨外 40:1295-1297, 1985.
10. 植松正久他：マムシ咬傷29例の検討。日臨外会誌 55:54-60, 1994.
11. 江藤高陽他：当院におけるマムシ咬傷41例の検討。救急医 20:737-741, 1996.

12. 矢埜正実他：マムシ咬傷後の高度腫脹に対する減張切開の効果。日臨外会誌 53:2243-2247, 1992.

13. 林良一他：マムシ咬傷の治療。長野赤十字病院医誌 4:27-30, 1990.

14. 中山均他：当院における蝮咬傷の実態。新潟病医学会誌 42:18-21, 1994.

15. 小玉寿輝他：マムシ咬傷の臨床的検討。大分医会誌 12:158-161, 1994.

16. 河内和宏他：マムシ咬傷50例の治療経験。日臨外会誌 56:186-189, 1995.

17. 館野 功他：マムシ咬傷。日医新報 2095:12-21, 1964.

18. 末広和長他：マムシ咬傷155例の臨床的考察。臨外 41:1819-1823, 1986.

19. 都築靖他：マムシ咬傷の治療経験からの考察。外科 43:1024-1027, 1981.

20. (財)日本中毒情報センター：1997年受信報告。中毒研究 11:159-178, 1998.

21. 川島四郎：香川修事。医学シンポジウム p439.

22. 館野 功他：マムシ咬傷。日本医事新報 2095:12-21, 1964.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

山口芳裕、島崎修次他：蛇咬。臨床スポーツ医学 15, 1998.

##### 2. 学会発表

後藤英昭、島崎修次他：当高度救命救急センターにおける急性薬物中毒の現状。第20回日本中毒学会総会。山口県宇部市。平成10年7月

後藤英昭、島崎修次他：急性薬物中毒患者に対する全自動薬物検査システム。第13回日本中毒学会東日本地方会。東京都。平成11年1月

表1.品目別受信件数（1997.1～12） （ ）：総受信件数のうち医療機関、その他よりの件数

咬刺傷	254 (160)
マムシ	17 ( 17)
ヤマカガシ	3 ( 3)
不明のヘビ	10 ( 8)
水生動物の咬刺傷	77 ( 72)
クモ、昆虫類	33 ( 22)
ムカデ、ヤスデ	37 ( 17)
ハチ	74 ( 22)

表2.マムシ咬傷のstage分類

- Stage 1：咬まれた局所のみ腫脹
- Stage 2：手関節または足関節までの腫脹
- Stage 3：肘関節または膝関節までの腫脹
- Stage 4：1肢全体に及ぶ腫脹
- Stage 5：1肢をこえる腫脹

表3.マムシ咬傷の腫脹のgrade分類

- Grade 0：腫脹なし
- Grade 1：手または足関節まで
- Grade 2：肘または膝関節まで
- Grade 3：1肢全体
- Grade 4：1肢をこえる

表4.マムシ咬傷に対するマムシ抗毒素血清使用率および死亡率

報告者	報告年	血清使用率 (%)	死亡率 (%)
1. 崎尾秀彦他	1985	22/49=45	0/49=0
2. 末広和長他	1986	133/135=86	2/155=1
3. 牧野正人他	1988	94/114=82	2/144=2
4. 林良一他	1990	3/11=27	0/11=0
5. 矢筈正実他	1992	1/10=10	1/10=10
6. 中山均他	1994	1/18=6	0/18=0
7. 小玉寿輝他	1994	17/54=31	1/54=0
8. 植松正久他	1994	12/29=41	1/29=3
9. 河内和宏他	1995	3/50=6	0/50=0
10. 石原政彦他	1995	30/39=77	0/39=0
11. 江藤高陽他	1996	9/41=22	0/41=0
12. 星野和義他	1997	37/46=80	0/46=0
計		359/616=58	6/616=1

表5. 全国救命センター一覧

都道府県名	施設名
北海道	旭川赤十字病院
	市立札幌病院
	国立札幌病院北海道地方ガンセンター
	市立函館病院
	市立釧路総合病院
青森県	総合病院北見赤十字病院
	青森県立中央病院
岩手県	八戸市立市民病院
	岩手県高次救急センター
宮城県	県立久慈病院
	県立大船渡病院
	国立仙台病院
秋田県	仙台市立病院
	古川市立病院
山形県	秋田赤十字病院
	山形県立中央病院山形県立救命救急センター
福島県	いわき市立総合磐城共立病院
	財団法人白楡会総合会津中央病院
茨城県	財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院
	国立水戸病院
	財団法人筑波メディカルセンター病院
栃木県	総合病院土浦協同病院
	栃木県立救命救急センター
	足利赤十字病院
群馬県	大田原赤十字病院
	国立高崎病院
埼玉県	防衛医科大学校病院
	総合病院大宮赤十字病院
	埼玉医科大学総合医療センター
	深谷赤十字病院
	川口市立医療センター
千葉県	独協医科大学越谷病院
	千葉県救急医療センター
	総合病院国保旭中央病院
	船橋市立医療センター
	成田赤十字病院
東京都	医療法人鉄蕉会亀田総合病院
	国保直営総合病院君津中央病院
	日本医科大学付属病院
	帝京大学医学部附属病院
	杏林大学医学部附属病院
	東京女子医科大学病院
	東邦大学医学部附属大森病院
	東京都立広尾病院
	武蔵野赤十字病院
	公立昭和病院
	日本大学医学部附属板橋病院
	駿河台日本大学病院
	東京医科大学八王子医療センター
	国立病院東京医療センター
	東京都立墨東病院
日本医科大学付属多摩永山病院	
東京都立府中病院	

神奈川県	国立病院東京災害医療センター
	北里大学病院
	昭和大学藤が丘病院
	横浜市立大学医学部附属浦舟病院
	聖マリアンナ医科大学病院
	東海大学医学部附属病院
	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
山梨県	国立横浜病院
	山梨県立中央病院
長野県	佐久総合病院
	昭和伊南総合病院
	長野赤十字病院
新潟県	長岡赤十字病院
	新潟市民病院
	新潟県立中央病院
富山県	富山県立中央病院
	厚生連高岡病院
石川県	石川県立中央病院
	福井県
岐阜県	福井県立病院
	岐阜県立岐阜病院
	大垣市民病院
	県立多治見病院
	総合病院高山赤十字病院
	静岡県
	静岡済生会総合病院
	県西部浜松医療センター
	順天堂大学付属順天堂伊豆長岡病院
	静岡赤十字病院
愛知県	愛知医科大学附属病院
	名古屋第二赤十字病院
	藤田学園保健衛生大学病院
	総合病院名古屋液济会病院
	国立名古屋病院
	市立岡崎病院
	豊橋市民病院
	小牧市民病院
三重県	山田赤十字病院
	三重県立総合医療センター
滋賀県	大津赤十字病院
	総合病院長浜赤十字病院
	済生会滋賀県病院
京都府	京都第二赤十字病院
	国立京都病院
	京都第一赤十字病院
大阪府	関西医科大学附属病院
	近畿大学医学部附属病院
	大阪府立病院
	大阪府立千里救命救急センター
	国立大阪病院
	大阪府三島救命救急センター
	大阪市立総合医療センター
	大阪府立泉州救命救急センター
	大阪府立中河内救命救急センター
	兵庫県
兵庫医科大学病院	

	公立豊岡病院但馬救急センター
	兵庫県立姫路循環器病センター
奈良県	奈良県立奈良病院
	奈良県立医科大学附属病院
和歌山県	日本赤十字社和歌山医療センター
鳥取県	鳥取県立中央病院
島根県	島根県立中央病院
岡山県	川崎医科大学附属病院
	岡山赤十字病院
広島県	国立呉病院
	社会保険広島市民病院
	県立広島病院
山口県	国立岩国病院
	山口県立中央病院
徳島県	徳島県立中央病院
香川県	香川県立中央病院
愛媛県	愛媛県立中央病院
	県立新居浜病院
	市立宇和島病院
高知県	高知赤十字病院
福岡県	北九州市立八幡病院
	久留米大学病院
	飯塚病院
	福岡大学病院
	済生会福岡総合病院
	北九州総合病院
佐賀県	佐賀県立病院好生館
長崎県	国立長崎中央病院
熊本県	熊本赤十字病院
大分県	大分市医師会立アルメイダ病院
宮崎県	県立宮崎病院
	県立延岡病院
鹿児島県	鹿児島県市立病院
沖縄県	沖縄県立中部病院

抗毒素の疫学調査研究報告書  
国内で抗毒素が製造されていない毒性生物への対応について  
－沖縄県の場合－

分担研究者 沖縄県衛生環境研究所 金城喜榮、野崎真敏

研究要旨

平成4年3月沖縄本島北部名護市のパイン畑でコブラが捕獲され周辺の住民を震え上がらせた。コブラは平成5年9月ゴルフ場のティーグラウンドで捕獲されたのを最後に見つかっていないが、コブラの生息調査中に本来国内に分布していないはずのタイワンハブが数匹捕獲された。タイワンハブはその後幼蛇やハブとの中間種も発見され、すでに同地域に定着しているようである。本島南部の糸満市では、十数年前に飼養施設から逃げ出したサキシマハブ（石垣島・西表島とその周辺の離島に分布）が繁殖し、すでにハブとサキシマハブの中間種も10個体程捕獲されている。また、平成7年11月に大阪府で発見され全国的な騒ぎになったセアカゴケグモに近い種類の毒グモ（ハイイロゴケグモ）も港や空港の周辺で生息が確認されている。

一方美しい珊瑚礁の海にはクラゲ・イソギンチャク・オコゼ・アンボンナなど多種多様な毒性生物が生息し、平成9、10年と2年続けてハブクラゲによる死亡事故が発生した。海洋レジャーが盛んになるにつれて多発が懸念される海洋生物刺傷事故に対処するために、県では本格的な海のシーズンを前に市町村職員やビーチ管理者を集めた「ハブクラゲ等危害防止対策連絡会議」を開き事故の予防体制の強化を図った。また万一の事故に備えて県立病院に専用の抗毒素を配布した。抗毒素の配備状況は下記のとおり。

コブラ抗毒素：平成6年 タイ赤十字社から乾燥コブラ抗毒素50本を購入、  
県立北部病院に備蓄している。

毒グモ抗毒素：平成7年 オーストラリア CSL 社より液状クモ抗毒素5本を購入、  
県立中部病院に備蓄している。

クラゲ抗毒素：平成10年 オーストラリア CSL 社より液状クラゲ抗毒素90本を購入、  
6つの県立病院（八重山、宮古、北部、中部、南部、那覇）に15本ずつ  
備蓄している。

オコゼ抗毒素：オーストラリア CSL 社に液状オコゼ抗毒素30本を発注しているが、現地に在庫がなく未だ配備していない。納品され次第5本ずつ配布する予定である。

タイワンハブ、ハブ・タイワンハブの中間種、ハブ・サキシマハブの中間種については、ハブ抗毒素で治療が可能であることが確認されているので特に専用の抗毒素は準備していない。

### 1. コブラへの対応

平成4年3月から5年9月にかけて、沖縄本島北部、名護市為又・中山地区（図1）のパイン畑や農道で、付近の蛇の飼養施設から逃げ出したと思われるコブラ7匹が目撃または捕獲され、周辺の住民を震え上がらせた。（表1，図2）

当該地域を所管する県立名護保健所では、名護市役所、衛生環境研究所、公衆衛生協会など関連する団体に呼びかけてコブラ対策班を組織し、飼養施設のスタッフや地域住民の協力も得て危険地域の草刈りや捕獲器の設置など駆除作戦を展開、また地域ごとに懇談会を開催し、急遽作成したリーフレットを配布して咬症事故の防止に努めた。

衛生環境研究所では捕獲された個体や飼養施設が自主的に処分した個体を回収して種を鑑定、すべての個体がタイコブラ（*Naja kaouthia*）であることを確認し、同コブラの抗毒素50本をタイ赤十字社に発注した。幸い当時タイ赤十字社の抗毒素の製造を担当している研究員がハブ研究室で研修を受けていたので、比較的スムーズに抗毒素を入手することができた。

患者の治療に使用する抗毒素は、使用する医師が個人で輸入すべきであるが、今回は緊急に入手する必要があったため衛生環境研究所が研究用として輸入し、担当医師の了解の下、コブラが発見された地域に最も近い県立北部病院に備蓄し万一の事故に備えた。

騒ぎの対象になったコブラは飼養施設が自主的に処分したものも含めすべてタイコブラだったが、

以前に台湾コブラ（*Naja atra*）が沖縄に輸入されたこともあるので、今回輸入された抗毒素が台湾コブラの毒にも効果があるかどうかを確かめるために交叉中和実験を行った。

中和実験の結果を表2に示す。



図1. コブラ出没の新聞報道

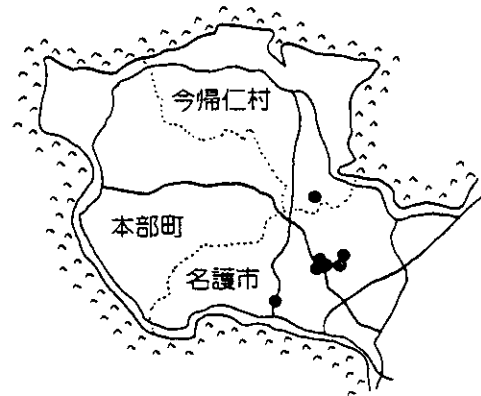


図2. コブラの目撃地点

表1 コブラの発見また捕獲状況

年月日	頭胴長 cm	尾長 cm	体重 g	性別	備考
平成4年3月19日					名護市為又、パイン畑で捕獲
5年5月8日					名護市為又、轢殺
5年5月9日					名護市為又、パイン畑で捕獲
5年5月24日					名護市為又、捕獲できず
5年6月28日	90	19.1	309.5	M	名護市中山、轢殺
5年9月15日	114	21.5	1,000.4	M	名護市旭川、轢殺
6年9月29日	132	26.0	1,396.5	M	今帰仁村嵐山ゴルフ場、殺蛇スプレーで殺す



試験管内中和実験 (in vitro) では、タイコブラ抗毒素 0.1ml は同種のタイコブラ毒を 27.0  $\mu$  g (12.9 LD<sub>50</sub>)、異種のタイコブラ毒を 13.5  $\mu$  g (6.4 LD<sub>50</sub>) 中和し、タイワンコブラ・アマガサ混合抗毒素は同種のタイワンコブラ毒を 11.5  $\mu$  g (2.8 LD<sub>50</sub>)、異種のタイコブラ毒を 13.5  $\mu$  g (6.4 LD<sub>50</sub>) 中和した。

両抗毒素を比較した場合、同種・異種のいずれの毒に対してもタイコブラ抗毒素の方が2倍程高かったが、タイワンコブラ・アマガサ混合抗毒素はバイアル当たり分注量がタイコブラ抗毒素 (10ml) の2倍量の 20ml になっているので、1バイアル当たりの中和量にはほとんど差はなかった。表中の ( ) 内の数字はバイアル当たりの中和毒量を示すが、タイコブラ抗毒素 1 バイアルは同種のタイコブラ毒 2.7mg、異種のタイワンコブラ毒 2.1mg、タイワンコブラ・アマガサ混合抗毒素 1 バイアルは同種のタイワンコブラ毒

2.3mg、異種のタイコブラ毒 2.7mg を中和することになる。

生体内中和実験 (in vivo) では、タイコブラ抗毒素 0.1ml は同種のタイコブラ毒 30.8  $\mu$  g (6.3 LD<sub>50</sub>)、異種のタイワンコブラ毒 26.1  $\mu$  g (2.1 LD<sub>50</sub>) を中和し、試験管内中和実験の時と同様に同種異種のいずれの毒もバランスよく中和した。しかしタイワンハブ・アマガサ混合抗毒素は同種のタイワンコブラ毒は 39.1  $\mu$  g (2.8 LD<sub>50</sub>) と非常によく中和したが、異種のタイコブラ毒に対する中和量はその約3分の1の 13.7  $\mu$  g (2.8 LD<sub>50</sub>) だった。

以上の結果から、より効果的な治療を行うには同種の抗毒素を使用する方が良いが、同種の抗毒素が準備できない時は、タイコブラとタイワンコブラの場合には異種コブラの抗毒素を使用しても特に支障は生じないものと思われる。

表 2. タイコブラ, タイワンコブラ毒の交叉中和実験

Injection	Antivenom (0.1ml)	Thai cobra ( $\mu$ g)			Taiwan cobra ( $\mu$ g)		
		V	V+AV	V : V+AV	V	V+AV	V : V+AV
<i>in vitro</i>	Thai AV	2.1	27.0 (2,700)	1 : 12.9	4.1	20.9 (2,090)	1 : 5.9
	Taiwan AV	2.1	13.5 (2,700)	1 : 6.4	4.1	11.5 (2,300)	1 : 2.8
<i>in vivo</i>	Thai AV	4.9	30.8 (3,080)	1 : 6.3	12.7	26.1 (2,610)	1 : 2.1
	Taiwan AV	4.9	13.7 (2,740)	1 : 2.8	12.7	39.1 (7,820)	1 : 3.1

ThaiAV : タイコブラ抗毒素 10ml/バイアル  
 蛋白濃度 : 26mg/ml  
 ( ) は 1 バイアルあたりの中和量

ThaiwanAV : タイワンコブラ・アマガサ抗毒素  
 20ml/バイアル、蛋白濃度 : 22mg/ml

表 3. ハブ抗毒素のコブラ毒に対する中和作用

Injection	Antivenom (0.1ml)	Thai cobra ( $\mu$ g)			Habu		
		V	V+AV	V : V+AV	V	V+AV	V : V+AV
<i>In vivo</i>	Habu AV	4.9	4.3	1 : 0.9	177	354	1 : 2.0

しかし抗毒素 1 バイアルが中和できる毒量は約 3mg と少ないので、コブラに咬まれた時の注入毒量がハブと同程度の 15 ~ 20mg とすると患者 1 人あたり 5 バイアル投与する必要がある。研修を受けていたタイ赤十字社の研究員も「タイでは患者 1 人あたり平均 5 バイアル使用する」とのことだった。

平成 5 年 9 月 29 日ゴルフ場のティーグラウンドで発見されて以降コブラの出没情報はなく、また幸い沖縄県では咬症事故も発生していないが、沖縄のコブラ騒動が収まりかけた平成 6 年 8 月 4 日の昼頃、福岡空港の貨物ターミナルビル内で貨物の下に隠れていたコブラに右手の甲を咬まれる事故が発生した。同日 15 時頃福岡市の救急隊からコブラ抗毒素を送って欲しいとの連絡があり、16 時 30 分沖縄発の定期航空便で抗毒素 10 本を空輸、19 時頃患者が搬送された九大病院で抗毒素 3 本が投与された。受症 4 日後に九大病院を訪ねる機会があり患者に面会したが、受症局所に異常はなくほぼ完全に快復していた。約 3 ヶ月後にハブ研究室に電話があり、受症した手に異和感があるとの事だったのでハブに咬まれた時と同じようにぬるま湯につけてマッサージをするようにアドバイス。その後は特に異常はない模様。

なお、沖縄全域の病院や診療所に配布されてい

るハブ抗毒素でも同様に生体内中和実験を行ったが、ハブ抗毒素はコブラ毒には全く効果は示さなかった(表 3)。

## 2. タイワンハブ、ハブ・タイワンハブ中間種、ハブ・サキシマハブ中間種への対応

名護市為又、中山地区でコブラの生息状況の調査中に、本来日本には分布していないはずのタイワンハブ (*Trimeresurus mucrosquamatus*: 中国・台湾に分布) が数個体捕獲され、同地域にはコブラ以外にタイワンハブも生息していることが確認された。タイワンハブについてはその後幼蛇やハブとの中間種も見つかり、世代交代も繰り返してすでに定着しているようだった。

一方沖縄本島南部では、十数年前に糸満市の飼養施設から逃げ出したサキシマハブ(石垣島・西表島に分布) が除々に生息範囲を拡大、最近では北隣の東風平町でも発見されるようになってい。また同地域ではハブとサキシマハブの中間種も 10 個体程捕獲されている。ハブとサキシマハブの中間種は、平成 5 年に為又・中山地区と名護の市街地を挟んで反対側に位置する許田区湖辺底でも 2 個体が捕獲されたが、その後同地域ではサキシマハブも含めて発見されていない。

県では、これらの地域には在来ハブとは別の

表 4. 沖縄県で捕獲された蛇の毒素の LD<sub>50</sub>

種類	LD <sub>50</sub> ( $\mu$ g)	採毒場所	分布地域
ハブ	35.0(31.8~38.5)	沖縄衛研	沖縄本島と周辺の離島
サキシマハブ	48.0(45.9~50.2)	沖縄衛研	石垣島と周辺の離島
中間種・1	19.0(17.6~20.5)	沖縄衛研	名護市
中間種・2	21.0(19.1~23.1)	沖縄衛研	名護市
タイワンハブ	30.0(26.8~33.6)	沖縄衛研	台湾、中国
タイコブラ	8.7( 7.9~ 9.5)	玉泉洞文化村	東南アジア
タイワンコブラ	11.1(10.1~12.1)	玉泉洞文化村	台湾、中国
タイコブラ(乾燥)	2.1( 1.8~ 2.4)	日本蛇研	東南アジア
タイワンコブラ(乾燥)	4.1( 3.7~ 4.5)	日本蛇研	台湾、中国
日本マムシ(乾燥)	29.7(27.0~32.4)	日本蛇研	日本全域(沖縄除く)

(LD<sub>50</sub>:  $\mu$ g/20g マウス静注)

毒蛇が生息していることを新聞やテレビで広報して咬症事故に合わないよう注意を呼びかけると共に、それぞれの蛇の毒の強さを測定し各医療機関に配布されているハブ抗毒素で治療が可能かどうかを調査した。

### 1) 各種蛇毒の致死活性の比較

沖縄県で捕獲された蛇の毒素の LD<sub>50</sub> を表 4 に示す。

出血毒に属する 4 種の中ではハブ・サキシマハブ中間種の致死活性が最も強く、続いて台湾ハブ、ハブ、サキシマハブの順だった。中間種の LD<sub>50</sub> は 20 μg/20g マウス静注とハブ(35 μg)とサキシマハブ(48 μg)の平均値(41.5 μg)の半以下の量で、交雑により中間種では致死活性が約 2 倍に上昇していた。

中間種は頭部がハブ、胴体部がサキシマハブの紋様で、体鱗の数も頭胴長も両者のほぼ中間であった。またヘモグロビンの電気泳動やミトコンド

表 5. 沖縄県で捕獲された蛇の最小出血量 (MHP)

種 類	1 MHD (μg)
ハ ブ	0.56(0.45~0.67)
サキシマハブ	1.80(1.53~2.07)
中間種-1	0.56(0.48~0.64)
中間種-2	0.51(0.41~0.61)
台湾ハブ	0.56(0.45~0.67)
タイコブラ	nd
台湾コブラ	nd

表 6. ハブ抗毒素の各種蛇毒に対する抗致死作用

毒 素	V(μg)	V+AV	V : V+AV
ハ ブ	35	162	1 : 4.6
サキシマハブ	48	99	1 : 2.1
中間種-2	21	49	1 : 2.3
台湾ハブ	30	120	1 : 4.0
タイコブラ	2.1	2.1	1 : 1
台湾コブラ	4.1	4.1	1 : 1

リア DNA の比較でも中間種は両種の特徴を持っていることが確認された。

サキシマハブと台湾ハブの形態的特徴が類似していることからハブと台湾ハブの中間種の可能性も否定できないが、同蛇が捕獲された地域は同じ名護市でも台湾ハブが捕獲された地域とは市街地を挟んで反対側に位置しているため、分布状況から考えてもハブとサキシマハブの中間種と考えた方が自然のように思われる。<sup>1)</sup>

コブラ毒については、輸入された個体から採集したフレッシュな毒液と日本蛇族学術研究所から分与された乾燥毒の LD<sub>50</sub> を測定し比較したが、いづれのコブラ毒もフレッシュ毒より乾燥毒の方が 3~4 倍程毒性が強かった。採毒の方法や採毒の時期が異なるためと思われる。

### 2) 各種蛇毒の出血活性

出血毒に属する 4 種の蛇の毒の出血活性を比較すると、ハブ、ハブ・サキシマハブ中間種、台湾ハブの 3 種はほぼ同じ強さでサキシマハブはやや弱めだった (表 5)。神経毒に属するタイコブラと台湾コブラ毒には出血作用は全く認められなかった。コブラ咬症患者の中には皮膚または筋壊死によって後遺症を残すケースもあるようだが、ウサギとマウスでは同様な症状は全く認められず、人間とは感受性が異なるようであった。

3) 各種蛇毒に対する沖縄ハブ抗毒素の抗致死作用

県内の医療機関に備えられているハブ抗毒素が、それぞれの蛇毒をどの程度中和するかを調べた。中和実験は *in vitro* で行った。すなわち毒素と抗毒素を試験管内で中和させた後、混合液 0.2 ml をマウスの尾静脈に注射、24 時間後の生死を観察した。

結果を表 6 に示す。

ハブ抗毒素 0.1 ml は沖縄ハブ毒 162  $\mu$ g (4.6 LD<sub>50</sub>)、サキシマハブ毒 99  $\mu$ g (2.0 LD<sub>50</sub>)、中間種毒 49  $\mu$ g (2.3 LD<sub>50</sub>)、台湾ハブ毒 120  $\mu$ g (4.0 LD<sub>50</sub>) をそれぞれ中和し、ハブ抗毒素はハブ属に属するすべての毒素に中和効果を示したが、同種のハブ毒に対する中和力が最も強く、異種のサキシマハブ毒を中和するには同種の約 1.4 倍、中間種の毒には約 3.3 倍、台湾ハブ毒には 1.4 倍の抗毒素が必要であった。

これをハブ抗毒素 1 バイアル (20ml) が中和できる毒素量に換算すると、ハブ毒 32.4 mg、サキシマハブ毒 19.8 mg、中間種毒 9.8 mg、台湾ハブ毒 24.0 mg をそれぞれ中和することになり、仮に中間種による咬症事故が発生した場合には、計算上は通常のハブ咬症の 3 倍量の抗毒素を投与する必要がある。

4) 各種蛇毒に対するハブ抗毒素の抗出血作用

ハブ抗毒素がそれぞれの蛇毒の出血作用をどの程度中和するかについて調べた。中和実験は *in vivo* で行った。あらかじめハブ抗毒素 0.1 ml を静注したマウスの大腿筋に毒素の希釈液 0.1 ml を注射、24 時間後の局所の状態を観察した。

結果を表 7 に示す。

ハブ抗毒素 0.1 ml はハブ毒とサキシマハブ毒はコントロールの 10 倍量 (2 希釈段階) 中和したが、中間種毒と台湾ハブ毒はコントロールの 3 倍量 (1 希釈段階) しか中和できなかった。

これをバイアルあたりに換算すると、ハブ抗毒素 1 バイアル (20ml) は、ハブ毒 6mg、サキシマハブ毒 20mg 以上、中間種毒 2mg、台湾ハブ毒 6mg の出血作用を完全に中和することになり、抗出血作用においても中間種に対しては同種の 3 倍量の抗毒素が必要であった。

5) ELISA によるハブ毒とコブラ毒の見分け方

ハブは出血毒、コブラは神経毒と生体に与える作用が全く異なるので、咬まれた蛇が確認出来ない場合でも局所の症状で区別ができると思われるが、加害蛇の種類を正確に特定する必要があるため、局所浸出液から両毒素を簡単に見分けることができる酵素免疫法 (ELISA) を考案し

表 7. ハブ抗毒素の各種蛇毒に対する抗出血作用

注射量 μg	沖縄ハブ		サキシマハブ		中間種-2		台湾ハブ	
	毒	毒+抗毒素	毒	毒+抗毒素	毒	毒+抗毒素	毒	毒+抗毒素
100	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	+ - -	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕
30	⊕ ⊕ ⊕	± ± -	⊕ + -	- - -	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	⊕ ⊕ ⊕	- - -
10	⊕ ⊕ ⊕	- - -	± - -	- - -	⊕ ⊕ ⊕	+ + -	- - -	- - -
3	+ - -	- - -	- - -	- - -	+ +	+ - -	- - -	- - -

(ハブ抗毒素の 1 ml が中和できる毒量 mg)

⊕ : 大腿部全域に出血を認む  
 ⊕ : 大腿部の 1/2 に出血を認む  
 + : 大腿部にわずかに出血を認む

- : 出血を全く認めず  
 ○ : 死亡

た。測定にはハブ抗毒素とコブラ抗毒素で別々にコーティングされた EIA プレートを使用し、標識酵素にはパーオキシダーゼ、基質には  $\alpha$ -フェニレンジアミンを使用してオレンジ色に発色させ 293nm の吸光度を測定した。酵素・抗体コンジュゲートの作製は Nakane の過ヨード酸法で行った。

その結果、ハブ抗毒素でコーティングされたプレートでは同種のハブ毒が定量的に発色し、コブラ抗毒素でコーティングされたプレートでは同種のコブラ毒が定量的に発色したが、異種毒を加えたウェルでは全く発色せず、この方法で局所浸出液中のハブ毒とコブラ毒を見分けることが可能であった。

10ng/0.2ml 以上毒素が含まれていれば定量も可能であるが、定性だけでよければ 1ng レベルまで検出が可能である。今回は基質に  $\alpha$ -フェニレンジアミンを使用した。もっと感度の高い TMBZ (Tetramethylbenzidine) を使用すれば更に低濃度の毒素の測定が可能になる。

今回の ELISA では検出する対象がハブ・コブラと性質が全く異なる毒素だったので、粗毒免疫で製造された治療用の抗毒素でコーティングされたプレートを使用しても非特異的な反応は起こらず比較的容易に両毒素を見分けることができたが、ハブとタイワンハブまたはニホンマムシとタンビマムシのように組成に共通する部分が多い毒

表 8. 平成 10 年の海洋生物刺傷の発生状況

加害生物名	1月	2月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	不明	総計	%
腔腸動物	1	0	0	3	17	88	51	12	1	173	72.4
クラゲ					6	18	7		1	32	13.4
ハブクラゲ				2	11	63	39	11		126	52.7
カツオノエボシ						5	2			7	2.9
アナサンゴモドキ							1			1	0.4
イソギンチャク						1		1		2	0.8
ハタゴイソギンチャク				1						1	0.4
ウンバチイソギンチャク						1				1	0.4
サンゴ	1						1			2	0.8
シロガヤ、クロガヤ							1			1	0.4
棘皮動物	0	1	0	2	0	2	3	0	0	8	3.3
オニヒトデ		1		1						2	0.8
ウニ						2	3			5	2.1
ガンガゼ				1						1	0.4
環形動物	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3	1.3
ウミケムシ							1	1		2	0.8
ゴカイ					1					1	0.4
魚類	0	0	1	1	2	6	7	0	0	17	7.1
オコゼ			1		2	3	3			9	3.8
オニダルマオコゼ				1						1	0.4
ヒメオニオコゼ							1			1	0.4
ヒメカサゴ							1			1	0.4
ミノカサゴ						2				2	0.8
ゴンズイ							2			2	0.8
ダツ						1				1	0.4
不明					5	11	19	3		38	15.9
総計	1	1	1	6	25	107	81	16	1	239	100
%	0.4	0.4	0.4	2.5	10.5	44.8	33.9	6.7	0.4	100	

素を見分ける場合には、それぞれの毒素を細かく分離して免疫学的に共通しない因子を見つけ、その因子に対するモノクローナル抗体を作製する必要がある。

### 3. 毒グモへの対応

平成7年11月、大阪府で毒グモ（セアカゴケグモ：Latrodectus hasseltii）が見つかったことが新聞やテレビで大きく報道され日本中が大騒ぎになった。

沖縄でも毒グモが海外から侵入したことを想定して、港や空港の周辺の生息調査を行った。沖縄では大阪で見つかったセアカゴケグモは見つからなかったが、セアカゴケグモと近い種類のハイイロゴケグモ（Latrodectus geometricus）が数十個体那覇新港や那覇空港の周辺で採集された。

毒の強さを調べるために、採集されたクモの頭胸部を切断し10個体分を乳鉢ですり潰して緩衝液で毒素を溶出、遠心分離後上清0.1mlをマウスの尾静脈に注射して24時間後の生死を観察した。その結果、沖縄で採集されたハイイロゴケグモは1個体あたり20gのマウス2匹を殺す毒素を持っていた。大阪府公衆衛生研究所が行ったセアカゴケグモ毒の実験（腹腔内注射）とは注射の経路が異なるので単純に比較はできないが、大阪衛研の結果でも1匹の半量で4匹中3匹のマウスが死亡しているの、両クモの毒素の強さには殆ど差はないものと思われる。

クモの毒力はそれ程強くはなかったが万一の事故に備えてオーストラリア CSL 社からクモ抗毒素（Red Back Spider 抗毒素）5本を購入し県立中部病院に備蓄した。毒力がそれ程強くなく、また大阪衛研でセアカゴケグモの毒を中和することが確認されていたので、沖縄では同抗毒素の中和実験は行わなかった。

### 4. 海洋性危険生物への対応

沖縄の島々を囲む美しい珊瑚礁の海には、クラゲ・イソギンチャクなどの腔腸動物、オニヒトデ・ガンガゼなどの棘皮動物、アンボイナなどの軟

体動物、オニダルマオコゼ・ミノカサゴなどの魚類など多種多様の毒性生物が生息し、毎年200件前後の刺傷事例が報告されている。平成10年の発生状況は表8のとおりで、最も多いのはクラゲの仲間（クラゲ・ハブクラゲ・カツオノエボシ）の165件(69.0%)、つづいてオコゼの仲間（オコゼ・オニダルマオコゼ）の26件(10.9%)、ヒトデ・ウニの仲間（オニヒトデ・ウニ・ガンガゼ）の8件(3.3%)の順だった。

沖縄県では衛生環境研究所を中心に平成2年から被害状況の調査や生息調査、毒素の研究などを行うと共に、ビデオやポスター、リーフレットを作成して広報に努めてきたが、今年は「注意報の発令」など更に対策を強化するよう準備を進めている。

#### 1) ハブクラゲへの対応

ハブクラゲは立方クラゲの仲間、沖縄近海からインド洋にかけて分布し、沖縄では夏休みの頃（6～8月）波が静かなビーチで多くみられる。傘の大きさは10-12cmで無数の刺胞が付着した32本の触手を持ち、それに触れると激痛が走り触手に添ってミミズ腫れができる。毒力が非常に強く、重傷の時はショックを起こし死に至ることもある。

特に子供の場合は危険で、平成9と10年に6才と3才の子供が死亡した。

表9、10、11にハブクラゲの刺傷例を示す。表9と10は死亡した例で刺傷後5～10分で心肺が停止したようである。表11の症例ではマウスツーマウスの人工呼吸で意識を回復した。以上のようにハブクラゲ刺傷の重症例では現場での対応が最も重要なので、呼吸が停止した時はマウスツーマウスの人工呼吸を行うこと。また皮膚の上に残っている触手はこすらずに食酢をたっぷりかけてから取り除くように呼びかけている。食酢には皮膚の上に残っている未放出の刺胞を壊れにくくする働きがあるようで、たっぷりかけると触手が取り除きやすくなるようである。

ハブクラゲの毒は不安定で壊れ易く試験管内で

食酢に触れるとすぐに毒性を失うが、実際の刺傷では毒液は刺胞から刺針を通過して皮膚に直接打ち込まれるので、応急処置の時に使用する食酢によって毒性が失われるかどうかは分からない。ハブクラゲ毒は、試験管内の実験では 20%のアルコールや 45℃の加温でも容易に失活した(図 3)。

医療機関ではミミズ腫れや、皮膚壊死などの局所症状には対象療法で対処し特に重篤な後遺症は発生していないようであるが、オーストラリア CSL 社のクラゲ抗毒素 (Box Jellyfish Antivenom) が沖縄のハブクラゲ毒にも中和効果のあることが確認できたので、クラゲ抗毒素 90 本を購入し県立病院 (八重山, 宮古, 北部, 中部, 那覇, 南部)

に非常用として配布した。

表 12 にクラゲ抗毒素の中和実験の結果を示す。

中和実験は *in vitro* で抗溶血作用と抗致死作用を測定した。その結果、クラゲ抗毒素 1 パリアル (20,000 単位) は、ハブクラゲ毒を溶血作用では 3,200 MHD (32  $\mu$ g)、致死作用では 1,802 LD<sub>50</sub> (9,190  $\mu$ g) を中和したが、同様な症状を示すウンパチイソギンチャクの毒は全く中和しなかった。

## 2) ウンパチイソギンチャクへの対応

カザリイソギンチャク科に属する熱帯性のイソ

表 9.

### ハブクラゲ刺傷事例

3 歳 (女) 1998 年 7 月 4 日 11 時頃受傷  
石垣市 (農林水産省栽培漁業センター八重山事業所  
約 500m の海岸)

11:30 砂浜から約 5 m、水深約 50cm のところで  
両足大腿部を受傷。  
浜辺で触手を払い落とし、炭酸飲料やビールをかける。

11:40 意識消失。  
県立八重山病院に搬送。

12:04 病院到着。  
心肺停止。蘇生術を施したが自力呼吸できず。

12:35 死亡確認。  
右足は全体が赤く腫れ、左足にはクラゲの触手か  
らみついた跡あり。

表 10.

### ハブクラゲ刺傷事例

6 歳 (女) 1997 年 8 月 13 日 16 時頃

16:00 金武町屋嘉の海岸、波打ち際から 10m、水深 40cm で  
左手甲・指・前腕・左大腿部を受傷。  
砂をかけて刺胞を払い落とす (食酢は使用せず)  
数分後に意識消失 (心音・呼吸なし)

16:24 マウスツーマウスの人工呼吸と心臓マッサージを繰り返  
しながら救急車で県立中部病院へ搬送。

16:46 病院到着。心肺蘇生術を施したが自発呼吸できず、機械  
による強制呼吸を実施。

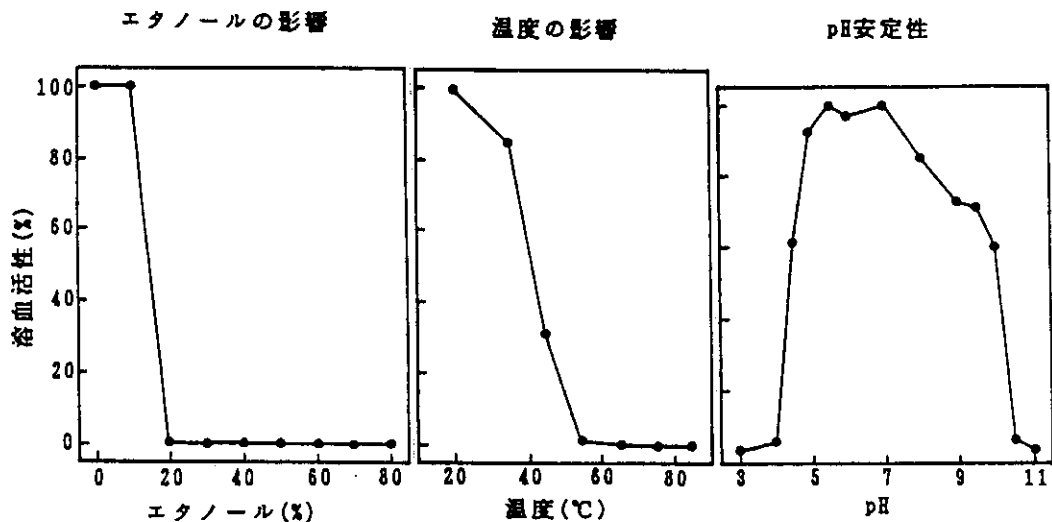
8月16日 死亡確認

表 11.

ハブクラゲ刺傷事例

7歳(女) 1993年8月25日 13時頃受傷  
 8/25 13:00 与那城町伊計ビーチで左手・左大腿部を中心に受傷。  
 刺胞を除き、食酢とモンパの木のエキスを塗布。  
 13:05 意識消失、顔面蒼白。マウスツーマウスの人工呼吸  
 を実施。自発呼吸が出現、顔色もピンク色に戻る。  
 14:00 県立中部病院救命救急センターへ搬送。  
 (来院時の状態) 意識不穏  
 血圧: 120/80mmHg、脈拍: 180回/分  
 呼吸: 32回/分  
 皮膚の病変部: 多数の段階状の腫脹認む。  
 (治療) コハク酸ヒドロコルチゾンNa (ソル・コテーフ) 100mg  
 ペンタゾシン 15mg (静注)  
 プロピオン酸クロベタゾール (デルモベート<sup>®</sup>軟膏)  
 の外用とコールドパック。  
 8/26 翌日からプレドニゾン 20mg/日を投与  
 8/27 刺傷部周辺の腫脹も軽減し退院・入院期間3日  
 刺傷部の一部は線状の潰瘍を形成。  
 9/12 受傷18日目からケロイドの予防目的でリザベン内服と  
 デルモベート軟膏の外用を行う。  
 ケロイドの形成が見られ、醜形の後遺症を残す。

図 3. ハブクラゲ毒のエタノール、温度、PH 安定性



ギンチャクで、沖縄県では昭和 61 年 6 月に本種による刺傷事故があり分布が確認された。これまでの調査で県内各地に生息していることが知られているが、浅いイノーの中に生息していることや海藻に似た形をしているため気付かずに刺される

人が多い。一般的なイソギンチャクとは形態が大きく異なり、珊瑚礁や岩に付着して生息し形は円形で足盤で移動することができる。体表は付属肢で覆われその先端部に刺胞がぎっしり詰った刺胞球が付着しており、それに触れると激しい痛みと



炎症を起こす。また 5~6cm に延びる触手の表面にも無数の刺胞が付着している。

イソギンチャクの抗毒素はオーストラリアの CSL 社でも造られていないので、刺胞球から毒を抽出してマウスに免疫し抗体が造られるかどうかを調べた。

溶血作用を抑える程度まで抗体が産生したので、同マウスから脾細胞を採集しモノクローナル抗体の作成を試みたがクローニングの途中でコンタミンが起こり中断した。次年度に再度試みたい。

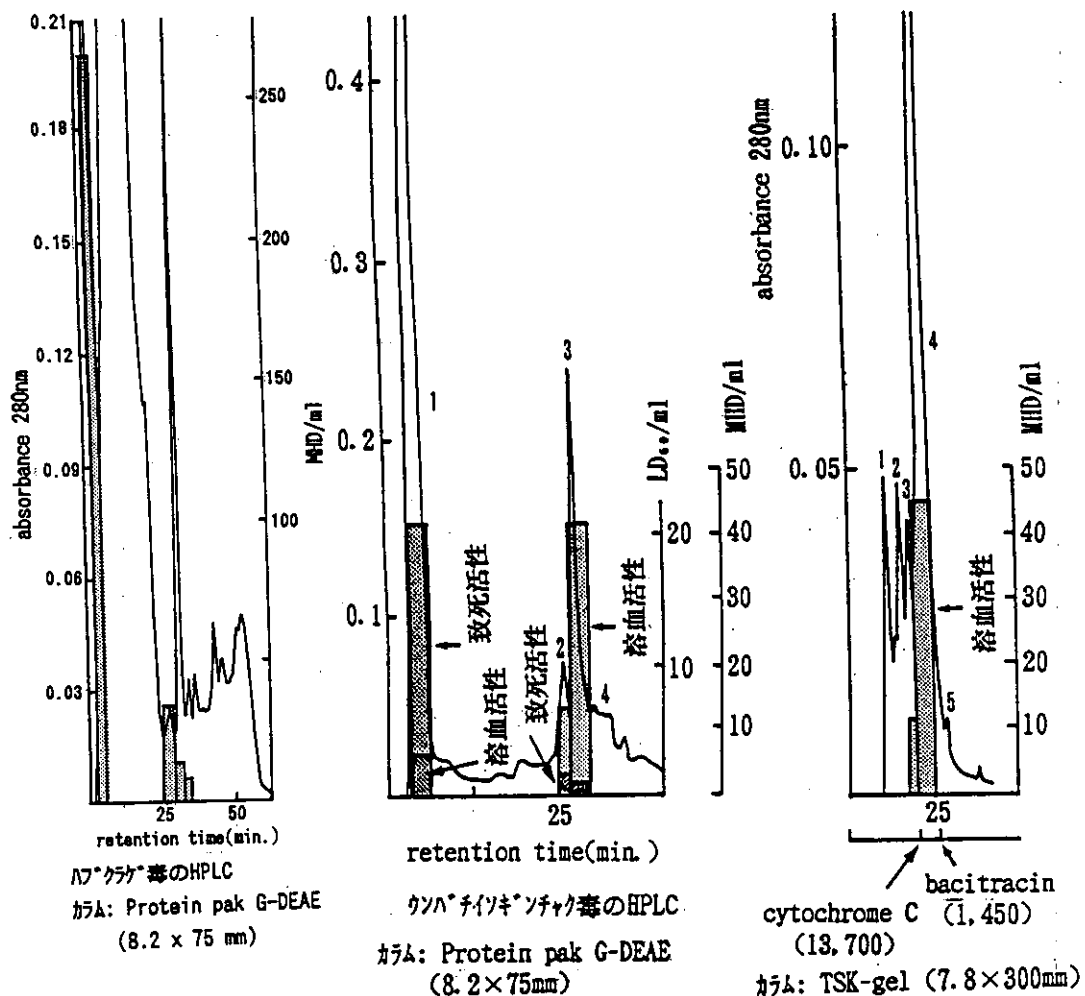
表 1.2. クラゲ抗毒素の中和実験

	溶血活性		致死活性	
	最小溶血量 ( $\mu\text{g}$ )	中和量 ( $\mu\text{g}$ )	LD <sub>50</sub>	中和量 ( $\mu\text{g}$ )
ハブクラゲ(粗毒)	0.010	32.0	5.1	9,190
"    (精製毒)	0.003		1.7	
ウンバチイソギンチャク(粗毒)	100.000	nd	279.0	nd
"    (精製毒)	11.200			

最小溶血量(MHD:Minimum Hemolytic Dose):50%溶血を示す最小量

中和量:クラゲ抗毒素(CSL社)1バイアル(20,000単位)当たりの中和毒量

図 4. ハブクラゲ毒、ウンバチイソギンチャク毒の精製

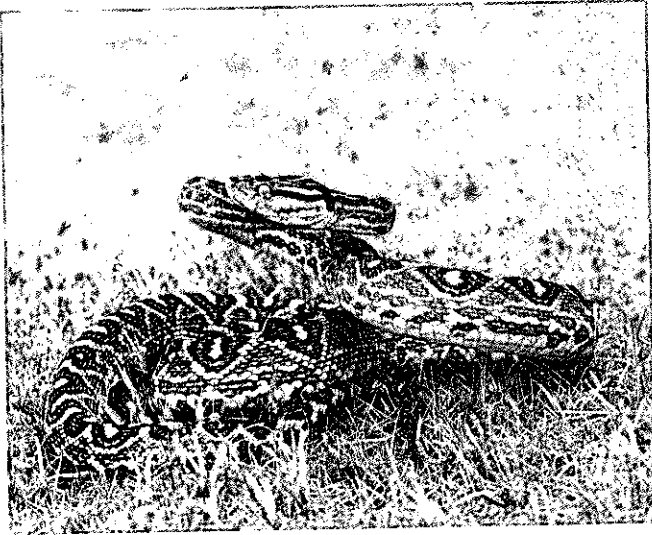


ハブクラゲとウンバチイソギンチャクの毒の性質を比較するために液クロ（HPLC）で精製を行った。

結果を図4に示す。

それぞれの fraction の溶血活性と致死活性を調べたところ、ハブクラゲ毒の中には酸性と塩基性の2つの溶血因子があり、溶血活性は塩基性蛋白の方に多く分布していた。両出血因子の分子量をゲル濾過法で測定したところ、いずれも分子量は約 30,000 と推定された。致死活性については分離しよって活性が低下する傾向を示すので再度検討したい。

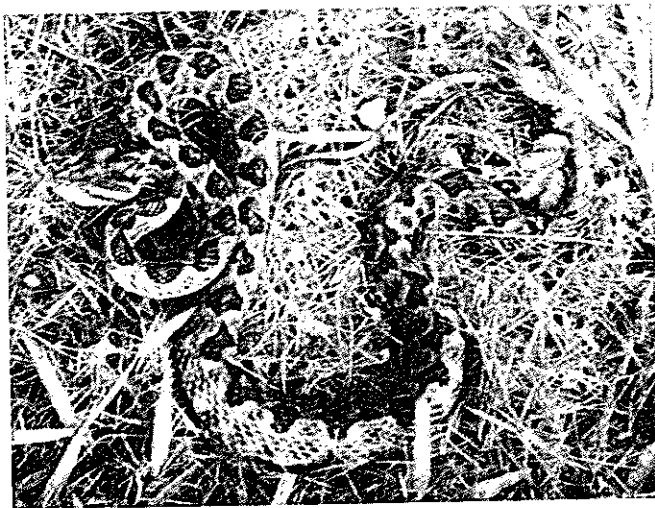
ウンバチイソギンチャクの毒にも酸性領域と塩基性領域に毒活性があり、酸性蛋白は溶血活性、塩基性蛋白は致死活性が強かった。両因子の分子量をゲル濾過法で調べたところ、いずれも分子量は 10,000 以下と推定された。ポアサイズ MW10,000 のメンブランフィルターで濃縮を試みたところ一部フィルターを通過した。



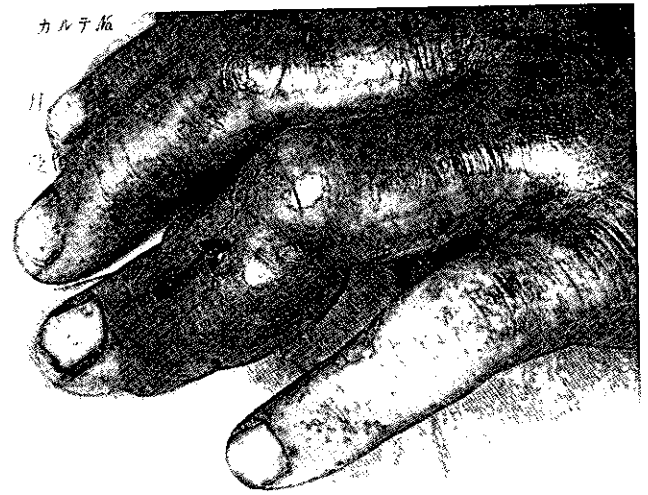
ハブ (T. flavoviridis)



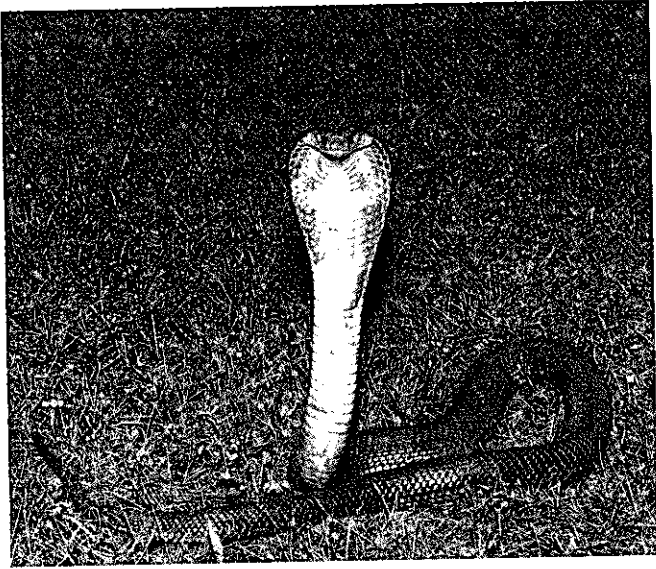
ハブ咬傷 (那覇)



サキシマハブ (T. elegance)



サキシマハブ咬傷 (石垣)



タイコブラ (*N. kaouthia*)



コブラ咬傷 (中国福建省)



ハブクラゲ (*C. quadrigatus*)



ハブクラゲ刺傷