

症状や血液等の検査結果について、比較のための簡単な表を添えた。

### 3) ヤマカガシ抗毒血清の力価測定

化学及血清療法研究所より供与された血清の力価を、ヤマカガシ毒の血液凝固活性に対する中和能として測定した。毒溶液 0.05ml を血清 0.05ml と混合し、37℃ 30分インキュベートする。CaCl<sub>2</sub>溶液 0.1ml と混合した後、ラット血漿 0.1ml に加えてその凝固時間を測定する。毒量と凝固時間を両対数グラフにプロットし、グラフから20秒で凝固する毒量の値を比較し、対照(毒のみ)との差から中和量を求めた。また、試作血清 Lot.3 (ヤギ血清、1987年)を比較として用いた。

## C. 研究結果と考察

### (1) ヤマカガシの採毒

まず、頭胴長と毒腺長、体重と毒腺重は直線的な関係を示した。頭胴長を (X, mm)、毒腺長を (Y, mm) で表したとき、その関係は

$$Y=0.002458X-5.028$$

となった。また体重を (X, g)、毒腺重を (Y, mg) で表したとき、その関係は

$$Y=1.0189X-67.47$$

となった。

当初は、大型の個体ほど毒腺が相対的に大きくなるのではないかと考えられたが、この結果より大型の個体の毒腺は確かに大きい、体に見合ったものであることがわかった。なお、これらの検討に使った個体数は、長さが26個体、重さが41個体だった。

毒の採取に使った個体は、毒成分の研究

に使ったもの、死亡したものを除き、総計で296個体だった。ヤマカガシの体重は40gから500gにわたり、平均178gだった。毒腺の平均重量は171mgで、これから採取された粗毒の乾燥重量は平均で20.9mg。全体で6.186gの粗毒が得られた。乾燥重量の毒腺重に対する割合は12.2%で、これは日本蛇族学術研究所で以前行った採毒の10.6%を上回った。丁寧に溶解と遠心分離の操作を繰り返したためと考えられる。

### (2) 毒蛇判別マニュアル

判別マニュアル作成に当たって、まず問題だったのは、ヤマカガシの色彩の地理的な変異をどう扱うかだった。地域別に別のマニュアルを作るのがベストかもしれないが、実際には困難なので、東日本、近畿、中国四国以西の3つに分けて記述した。これらの地域に境界線を引くのも、実際には困難であり、地域によってはこれらが混在する場合もあるので、煩雑をさけて、それは無視した。使用者があらかじめその地域のヤマカガシのチェックを行っておくことで、十分解決されることだと考えられる。

鑑別点としては、目の部分も非常に役に立つので、線図でカバーした。

黒化型についても触れておいたが、すべての特殊なケースについて言及するわけには行かないので、どうしてもわからない場合は日本蛇族学術研究所等に問い合わせてもらふこととし、研究所の電話番号を最後に入れた。

タンビマムシに咬まれる可能性は、基本的に飼育されている個体によるものなので、飼育下のマムシに咬まれたときだけ、考慮

すればよい。

また、患者やその関係者の目撃証言は、熟練者によるものであれば大変役に立つが、しばしば見当はずれであるので、基本的には症状など、他の判別点と組み合わせて、総合的に判断しなければならない。

一番問題なのが、へビに関する情報が全くなく、症状だけから判断せざるを得ない場合で、特に、咬んだマムシの牙が静脈に入り、毒の大半が筋肉内ではなく静脈内に入ったような場合で、この時には痛みや腫れは小さく、出血などの全身症状が大きく出る。ヤマカガシと間違えられやすいのもこのようなケースが多く、重症化もしやすいので、素早い対応が要求される。

このような症例を集めて分析して見ると、血小板とフィブリノーゲンの減少パターンに違いが見られたので、これを使って判別するのが、現時点では最も確実である。

### (3) ヤマカガシ抗毒血清の力価測定

ラット血漿 0.1ml が 20 秒で凝固する値を基準として、グラフから対照との差を中和量として求めると以下のようになった。

#### No. 1313 (現行免疫法)

採血日	1ml 中和量( $\mu$ g)
1 1月 1日	132
1 2月 20日	186
1 1月 4日	286
1 1月 24日	397
2 2月 14日	336
2 2月 28日	437
3 3月 7日	513
3 3月 14日	463

#### No. 1319 (リポソーム法免疫)

2月 7日	66.1
2月 14日	120
2月 28日	180
3月 6日	313
3月 13日	270
Lot. 3	1050

ちなみに試作血清 Lot.1, 2, 3 の 1989 年に測定した抗凝固活性(1ml 中和量)は以下の値であり、Lot.3 の力価が 11 年間で 1/2 に低下していることがわかった。

Lot.1 (ウサギ血清、1985 年製造) 708 $\mu$ g

Lot.2 (ウサギ血清、1986 年製造) 1048 $\mu$ g

Lot.3 (ヤギ血清、1987 年製造) 2028 $\mu$ g

### D. 結論

ヤマカガシから、毒腺を摘出する方法で、馬を免役するための粗毒を採集した。296 個体から、乾燥重量で 6.186g の粗毒が得られた。大型の個体から採集する方が効率はよい。しかし、主な毒成分は構造こそ決定されていないが、正体は分かっているので、将来的には cDNA を使って人工的に毒素を合成し、それで免役するのが望ましい。

毒蛇判別マニュアルを作成したが、実際にこれを使用するに当たって問題が出てくる可能性もあるので、今後必要に応じて改訂していくことも考えておきたい。重症例の判別については、いずれは ELISA を使った、鑑別キットの開発が望まれる。

ヤマカガシ毒の主な作用は、血液凝固活性(プロトロンビンの活性化)であり、致死活性とはパラレルであることから、抗毒

血清の力価を凝固活性に対する中和能として測定する方法が簡単であると同時に再現性が高かった。また、基準となる抗毒素ができれば免疫途中での力価測定にはELISAによる測定も可能である。

#### E. 研究発表

- 1：堺淳：ヤマカガシ抗毒血清による治療効果（第21回日本中毒学会総会、平成11年7月16、17日 東京）
- 2：堺淳：ヤマカガシ咬症と重症マムシ咬症判別における問題点（第14回日本中毒学会東日本地方会、平成12年1月29日 埼玉県）

# 毒蛇判別マニュアル

(北海道から九州)

ここでは、本州・四国・九州の場合をあつかう。北海道にはヤマカガシがないので、これに準拠すればよい。北海道にも、ヤマカガシがいるという情報はあつたが、確認されていない。トカラ列島から南では、生息するヘビの種類が全く変わってしまうので、これは適用できない。この地域で毒を持つのは、マムシとヤマカガシの2種であり、アオダイショウの子ヘビがしばしばマムシと間違えられるので、これら3種を見分けられるようにしたい。なお、ヤマカガシの色彩斑紋には、地域による違いがあるので、その地域のヤマカガシがどうなのか、あらかじめ知っておきたい。

毒蛇咬症が起こった場合、かまれた人、あるいはその場にいた関係者が確実にヘビを判別できれば問題はないのだが、しばしばそれは不正確で、全く誤っていることもある。したがって、患者本人や家族からの情報は重要ではあるが、常に症状を含めて総合的に判断する姿勢が大事である。以下、3つの場合に分けて、判別法を述べる。

## 1. 患者またはその家族が、かんだヘビを殺したり捕獲して持ってきた場合。

(最も確実に判別できる)

### 1) 色彩や斑紋の形で判別

A. 褐色ないし赤褐色で、中心に暗色の点がある、楕円形の大きな斑紋が左右に1列ずつ並ぶ ..... ニホンマムシ

B. オリーブ褐色で、背中の中心にそってはしご型の斑紋がある.....  
..... アオダイショウ子ヘビ(無毒)

C. [東日本] 赤と黒の斑紋が交互に並ぶ

[近畿] はっきりした斑紋はない

[中国・四国・九州] 赤と黒の大きな斑紋が交互に並ぶ.... ヤマカガシ

### 2) 目の色(虹彩の色)と瞳の形

A. 虹彩の下半分は黒っぽく、目の後ろの黒い線に続く

瞳は明るいところでは縦に細い楕円形 ..... ニホンマムシ

B. 虹彩は明るい色で、瞳は丸い .... アオダイショウ、ヤマカガシ

### 3) 鱗のようす

A. 鱗をなでるとざらざらしている .... ニホンマムシ、ヤマカガシ

B. 鱗はすべすべしている ..... アオダイショウ

注意1. 全身が黒い個体も、マムシやヤマカガシ、シマヘビでは出現するが、この場合は体つき(マムシは太くて短く、とりわけ尾が短い)や鱗の感触で判断する。

注意2. 飼育されているマムシにかまれた場合、中国産のタンビマムシによる可能性がある。タンビマムシは、胴体の斑紋が小さくてたくさんあり、中央の黒点がない。

## 2. 患者またはその関係者がヘビを目撃した

(誤っている可能性を常に念頭に置く)

1) 色彩については上記を参照

2) 大きさ (ヘビの長さを正確に見積もるのは難しいので注意)

60cm 以下 ..... ニホンマムシ、アオダイショウ子ヘビ

40cm くらいで体が細い ..... アオダイショウ子ヘビ

40cm 以上 ..... ヤマカガシ

3. どんなヘビだったか全く分からない。

1) かまれた傷口から判断

A. 1つまたは2つの針で刺したようなあとがある..... ニホンマムシ

(まれに3つないし4つ)

B. 1, 2列ないし4列の菌形がある..... ヤマカガシ、アオダイショウ

2) 症状から判断

A. かまれた局所を中心に、痛みと腫れが広がる..... ニホンマムシ

B. 痛みや腫れはない。観察を続けると、数時間から1日くらいあとで、傷口などからの出血が始まる。一過性の激しい頭痛を伴うこともある

..... ヤマカガシ

C. 特別な症状は出ない..... ヤマカガシ、アオダイショウ

(ヤマカガシ咬症の多くは、毒が入らず特別な治療の必要はない)

注意 3. タンビマムシでは、ニホンマムシの症状に加え神経毒による呼吸麻痺等が強く出る。

3) 痛みや腫れはなく、出血がひどい症例に、マムシ咬症の重症の場合がある。

この場合、見かけだけで判断すると誤ることがあり、早めに下記に示すような諸検査を開始し、4、5時間間隔で行ってデータを取る。これらの検査により、重症化するかどうか判断できる。

検査項目：血小板数、血液凝固系、腎機能、肝機能、ミオグロビン、CPK、  
CPKアイソザイムなど

A. 受傷後短時間で血小板が急激に減少する。

フィブリノーゲンの減少が見られる場合は一過性で、やがて増加する

..... ニホンマムシ

B. フィブリノーゲンが急激に減少する。

血小板が減少する場合は、そのあとになり、減少しない場合もある

..... ヤマカガシ

4. 手を尽くしても、マムシかヤマカガシか判断できないとき

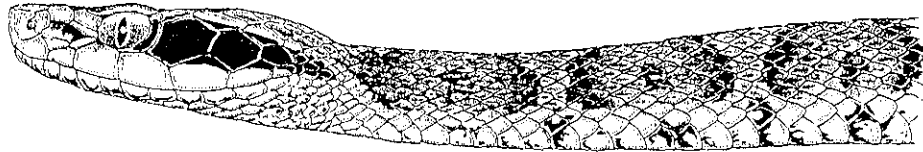
1) 重症で緊急を要する場合

ニホンマムシとヤマカガシの抗毒素を併用する

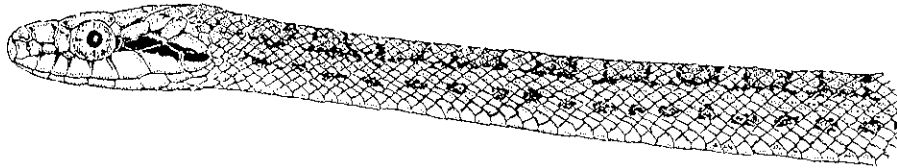
2) 色彩斑紋が上記に該当しなかったり、判断が困難で専門家の見解を必要とするとき

(財) 日本蛇族学術研究所に連絡を取る

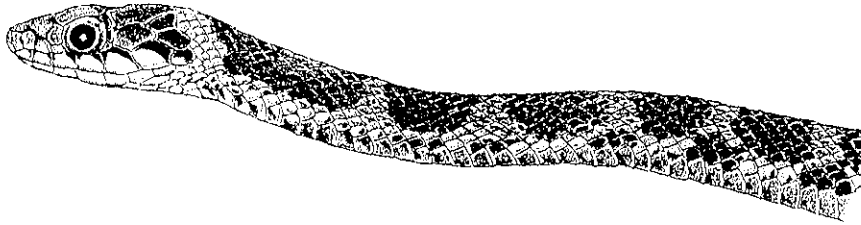
TEL: 0277-78-5193 (夜間でも留守番電話により連絡は可能)



ニホンマムシ



アオダイショウ  
(子ヘビ)



ヤマカガシ  
(九州型)

### 毒蛇咬症の判別

	ヤマカガシ咬症	重症マムシ咬症	
		Grade 0, I, II	Grade IV, V
腫 脹	—	Grade 0, I, II	Grade IV, V
痛 み	—	—～+	+++
出血傾向	+++ (歯肉、粘膜、注射痕、出血斑、消化管)	+++ (注射痕、出血斑、消化管)	—～+
凝固系など	フィブリンゲンが減少 血小板は後で減少 線溶活性が亢進	血小板が数時間で 急激に減少	血小板が腫脹に 伴って徐々に減少
血圧低下	—	急 激 (受傷後数時間)	稀 (腫脹が進行後)
尿	ヘモグロビン尿	ミオグロビン尿	ミオグロビン尿
その他	一過性の激しい頭痛 DIC 急性腎不全	複視 呼吸不全、心不全 急性腎不全、(DIC) 多臓器不全	複視 急性腎不全 (呼吸不全) (心不全)
死亡まで		2 日	1～2週間

## 分担研究報告書

### 健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄システムの開発に関する研究 —— ヤマカガシ抗毒素製剤の製造 ——

分担研究者 大隈 邦夫 財団法人 化学及血清療法研究所

#### 研究要旨

症状が重篤であるにも関わらず、我が国では極めて稀にしか発生しないことから企業における開発が進まず、その供給体制が整備されていない毒蛇や海洋生物等の咬刺傷に対する抗毒素が少なからず存在している。諸外国から輸入できない、又は我が国独自で開発する必要がある抗毒素のうち、本研究においては我が国でしか生息していないヤマカガシについて、緊急時の健康危機管理の観点から抗毒素の試験製造を行い備蓄することを目的として、ヤマカガシから毒を採取し、免疫動物としてウマを選択し、現在2頭のウマにヤマカガシ毒の追加免疫を行い、抗毒素価の上昇を待っているところである。

#### A. 研究目的

ヤマカガシは日本国内全域に生息し、かつては無毒蛇とされていたが、咬傷により血液凝固系に機能障害をおこし死に至る例も報告されている。以前、研究用としてヤマカガシ抗毒素が試作製造され、緊急措置として治療に用いられ、咬傷後早い投与であれば有効性が認められたとの報告がある。しかし、この抗毒素も在庫は枯渇しているため、国内で追加製造し備蓄することを目的とする。

#### B. 研究方法

##### 1. ヤマカガシ抗毒素製造における問題点

ヤマカガシ抗毒素の試験製造は過去において家兎及び山羊を免疫用動物として行われた経緯がある。抗原用のヤマカガシ毒ははぶ、まむしのように1匹の個体から繰返し採毒するのは異なり、毒腺を切除する方法のため多くの蛇を捕獲する必要がある。免疫用動物としては山羊とウマが候補に上っているが、国内製造の抗毒素は全てウマ製剤であり、人体への投与実績もあり人畜共通感染症の観点からより病気が少なく比較的安全なウマへの免疫を予定した。但し、採毒状況により採取毒量が少なかった場合には、少量で免疫可能と思われる山羊を用いることにした。

##### 2. ヤマカガシ毒の採取・調製

ヤマカガシの毒は、一般に毒蛇をシャーレ

の縁などに咬ませて採集する方法では収量が少ないので、毒腺であるヤマカガシドゥベルノイ腺を摘出し抽出して採取する方法によった。102匹のヤマカガシより203片のドゥベルノイ腺約40gを摘出した。摘出した毒腺は-80℃に凍結保管し、国立感染症研究所にて抽出、精製、不活化及び凍結乾燥等を行い、免疫用抗原を調製した。

##### 3. ウマへの免疫

2. で調製した免疫用抗原を用い、国内製造のはぶ又はまむし抗毒素と同じ方法、及びリポソームで処理した抗原による方法の2系列の免疫方法で、2頭のウマに実施している。

#### C. 結果及び考察

##### 1. ヤマカガシ抗毒素の試験製造

##### (1) ヤマカガシ毒又はヤマカガシトキソイドによるウマ免疫

ウマへの免疫は、次の2方法で行った。

##### 1) 現行免疫法(ウマNo. 1313)

ホルマリン不活化のヤマカガシトキソイド(Lot 2, 5 mg/mL)を同量の不完全フロイド・アジュバントと混合し免疫用抗原を調製した(2.5 mg/mL)。基礎免疫としてアジュバントを含む不活化毒10 mLを1週間隔で2回皮下注射し、1.5箇月後に追加免疫としてアジュバントを含まない不活化毒(Lot 2, 5 mg

/mL) 5 mLを1週間隔で3回皮下注射した。次に、20日後2回目の追加免疫としてアジュバントを含まない生毒を1 mgから5 mg、10 mg、20 mg、50 mg、250 mg、500 mgに増量しながら7回の皮下免疫を行った。免疫量はウマ個体の健康状態及び抗毒素価に応じて加減した。抗毒素価の測定は国立感染症研究所が実施した。免疫4箇月目に抗毒素価の上昇を認めたため、免疫6箇月後から1週間隔で5 Lずつ4回の部分採血を計画している。5 Lの血液より約2 Lの粗血清が得られる。

## 2) リポソーム処理抗原免疫法 (ウマNo.1319)

国立感染症研究所で調製したりポソーム処理ヤマカガシトキソイド10 mLを基礎免疫として1週間隔で3回皮下注射し、1箇月後に追加免疫としてアジュバントを含まない生毒を1 mgから10 mg、50 mg、250 mg、500 mgに増量しながら5回の皮下免疫を行った。免疫量はウマ個体の健康状態及び抗毒素価に応じて加減した。免疫1箇月目から徐々に抗毒素価の上昇を認めており、その程度を確認しつつ1週間隔で5 Lずつの部分採血を予定している。

## (2) ヤマカガシ抗毒素の精製

(1)で免疫中のウマ2頭のうち、どちらかでその抗毒素価が充分量上れば生産に導入する予定である。ヤマカガシ抗毒素の精製法は、現行ウマ抗毒素製剤の品質と同等を確保することを前提に、現行製造に準じ図1に従い実施する予定である。但し、後述のウイルス除去膜(BMM)濾過法導入の見込みがたてば、ヤマカガシ抗毒素の精製工程へのBMM濾過法の追加も考慮したい。

## 2. 現行ウマ抗毒素製剤とペプシン処理人免疫グロブリン製剤の製法の比較

「乾燥はぶウマ抗毒素」と「ペプシン処理人免疫グロブリン」の製法を図2に比較した。ウマの免疫グロブリンは人と異なり、IgG画分と人にはないIgT画分( $\beta_2$ -グロブリン)があり、どちらも特異抗体としての一役を担っている。IgG画分のみでは十分な力価が得られず、IgT画分も必須である。このようなウマ免疫グロブリンの特殊性より精製はより困難である。また、ウマ抗毒素製剤は精製の困難性とは対称的に人免疫グロブリンに比べ需要が低

いため、本格的な改善検討も出来ず精製度は現状のままである。

## 3. ウマ抗毒素のペプシン処理によるウイルス不活化の効果

ペプシン処理人免疫グロブリン製剤のC型肝炎ウイルス(HCV)感染に対する安全性を調べるため、Bovine Viral Diarrhea Virus(BVDV)をHCVのモデルウイルスとして、ペプシン処理によるウイルス不活化の効果調べた(表1)。その結果、 $10^{5.3}$  TCID<sub>50</sub>/mL以上のウイルスがペプシン処理工程で不活化された。故に、人免疫グロブリンと同一な条件でペプシン処理を行っているウマ抗毒素製剤においても、同等なウイルス不活化の効果があるものと考えられた。また今後の参考として、ペプシン処理人免疫グロブリン製剤のウイルス除去膜(BMM, 35 nm)濾過によるウイルス除去効果を調べた成績を表2に示した。

## 4. ヤマカガシ抗毒素製剤の検討課題

ウマ抗毒素製剤において、品質向上に向けたウイルス除去膜(BMM)濾過法導入の可能性を検討している。現在、35nm-BMMによる濾過を試みているが、精製した抗毒素でも殆ど通らず、良好な成績は得られていない。今後も検討を続ける予定である。

## D. 結論

諸外国から輸入できない、又は我が国独自で開発する必要がある抗毒素のうち、本研究では我が国でしか生息していないヤマカガシの抗毒素開発を目的に、ヤマカガシからのドウベルノイ腺を摘出し免疫用毒を採取・精製した。免疫用動物としてウマを選択し、現在2頭のウマへ2系列の免疫方法で強化免疫を実施している。免疫ウマの抗毒素価が上昇すれば採血し、現行ウマ抗毒素製剤に準ずる精製法で現行品と同等の品質を維持する製剤として完成させる予定である。

また、更なる品質向上に向けてウイルス除去(BMM)濾過法の導入も検討しているが、現段階では良好な成績は得られていない。

## E. 研究発表

なし。



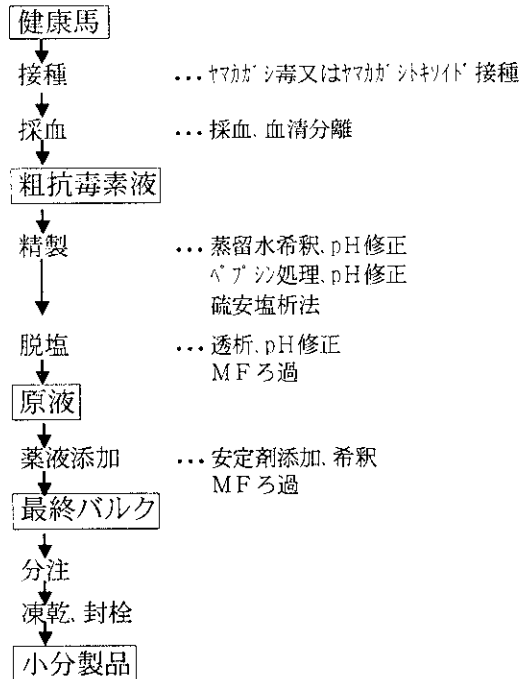


図 1. 乾燥ヤマカガシウマ抗毒素の製造(予定)

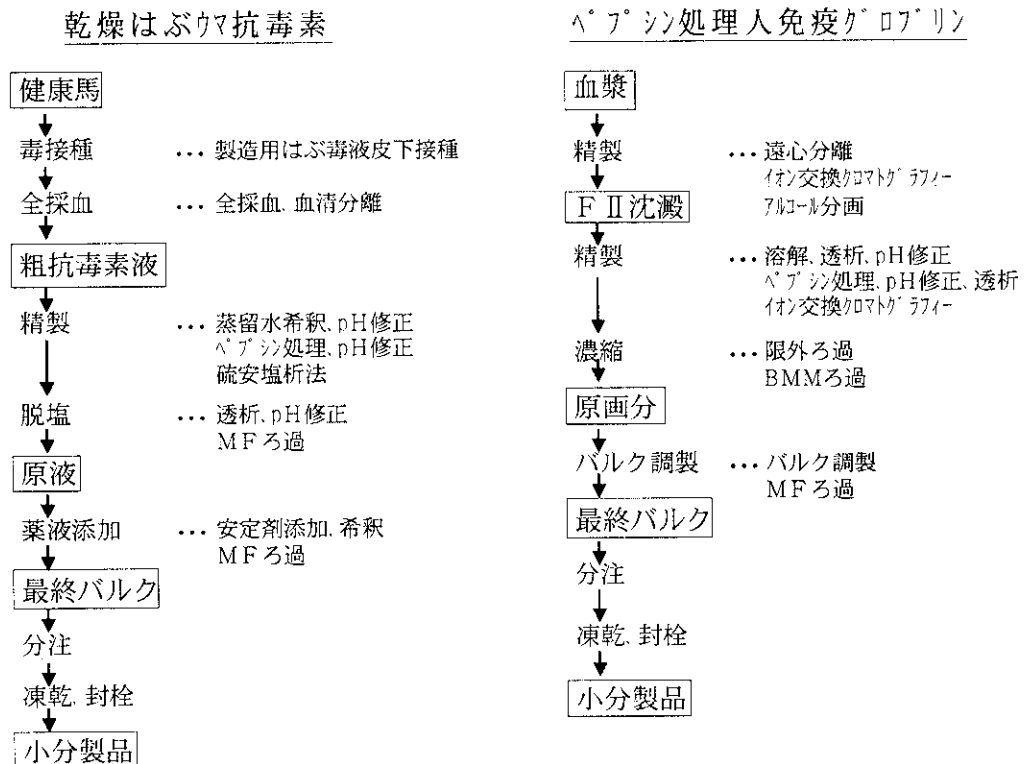


図 2. 現行ウマ抗毒素製剤とヘパリン処理人免疫グロブリン製剤の製法比較

表 1. 人免疫グロブリンのペプシン処理によるウイルス不活化の効果

添加ウイルス	ウイルス感染価 (TCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a</sup>			ウイルス不活化の効果 (TCID <sub>50</sub> /mL)
	ペプシン処理前 <sup>b</sup>	ペプシン処理後		
		イオン交換クロマト前	イオン交換クロマト後	
BVDV <sup>c</sup> (Bovine Viral Diarrhea Virus)	10 <sup>5.8</sup>	検出せず	検出せず	>10 <sup>5.3</sup>

a. 検出感度：10<sup>0.5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL。

b. ペプシン処理条件は、ウマ抗毒素製剤と同一条件。

c. HCVのモデルウイルスとして一般的なトガ科ヘルペス属のBVDVを選択。

表 2. ペプシン処理人免疫グロブリンのウイルス除去膜(BMM, 35 nm)濾過によるウイルス除去効果

	ウイルス感染価 (TCID <sub>50</sub> /mL) <sup>a</sup>		ウイルス除去の効果 (TCID <sub>50</sub> /mL)
	BMM濾過前	BMM濾過後	
BVDV <sup>b</sup> (Bovine Viral Diarrhea Virus)	10 <sup>5.8</sup>	検出せず	>10 <sup>5.3</sup>

a. 検出感度：10<sup>0.5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL。

b. HCVのモデルウイルスとして一般的なトガ科ヘルペス属のBVDVを選択。

## 班会議開催記録

厚生省 厚生科学特別研究事業：

健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄システムの開発に関する研究班

平成11年度 第1回 研究班会議

日時：平成11年 6月 14日（月） 15：00 - 17：00

場所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第2会議室

### 参加予定研究者

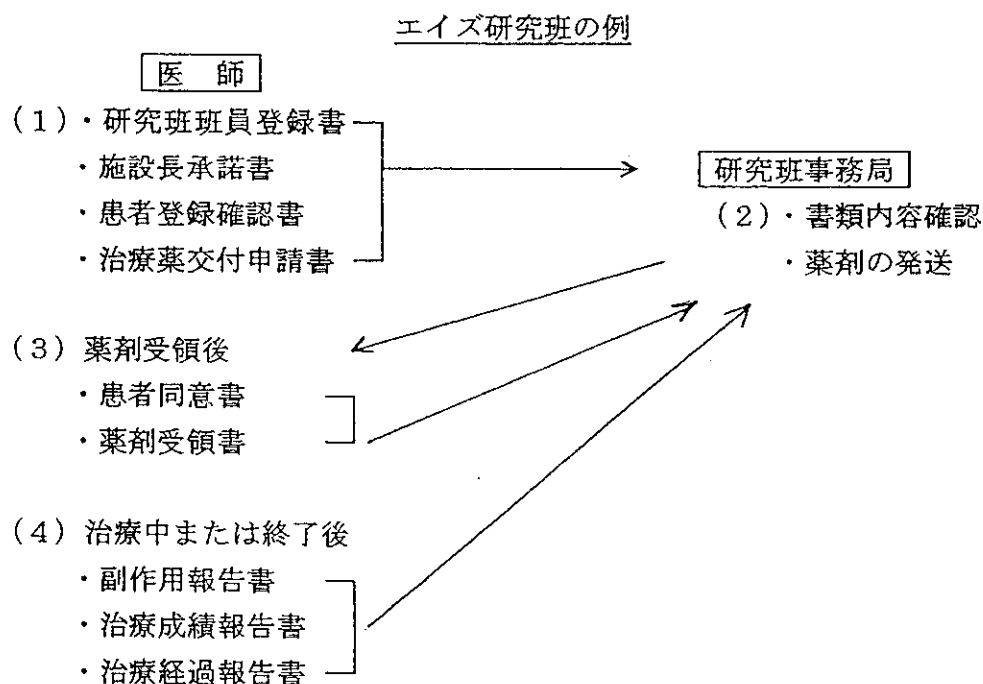
倉田 毅	国立感染症研究所	副所長
荒川 宜親	国立感染症研究所	細菌・血液製剤部 部長
高橋 元秀	国立感染症研究所	細菌・血液製剤部
村田 厚夫	杏林大学 医学部	救急医学教室
山口 芳裕	杏林大学 医学部	救急医学教室
八木橋 巖	杏林大学 医学部	救急医学教室
野崎 真敏	沖縄県衛生環境研究所	衛生科学部
鳥羽 通久	(財) 日本蛇族学術研究所	所長
堺 淳	(財) 日本蛇族学術研究所	主任研究員
大隈 邦夫	(財) 化学及血清療法研究所	第一製造部 次長
諸熊 一則	(財) 化学及血清療法研究所	第一製造部 第二課
中井 清人	厚生省 医薬安全局	血液対策課 課長補佐
鈴木 高太郎	厚生省 医薬安全局	血液対策課 情報企画係長

### 議題

1. 初年度 研究概要報告
2. 初年度 購入抗毒素の管理・備蓄方法
3. 今年度 購入抗毒素の品目確認
4. 今年度 免疫ヤマカガシ抗毒素の製造確認
5. その他 各分担研究者の研究項目確認

### 海外から購入した抗毒素の使用に関する事項

1. 医師の個人輸入（倉田先生）で輸入したため本人以外の使用には制限がある  
実際に使用する現場の医師は班員（研究協力者）となり倉田先生（班長）宛書類を提出する



2. 輸入元（国）での使用状況（治療体制、治療効果）の詳細情報収集
  - ・抗毒素投与の量、場所、実施者、血清病に対する準備
  - ・どのような症状に効果があるか（鎮痛、血圧、予後）
3. 特に海洋生物毒素に対する抗原性の確認
  - ・製造毒素と国内発生毒素の共通性—効果判定

### 国内で製造するヤマカガシ抗毒素に関する事項

- 研究班実施期間2年間内での終了は困難（最終報告書には中間報告）
- 製剤の配布、保管及および使用方法（研究班終了後の取り扱い）

1. 採毒状況（免疫用、品質管理試験用）蛇捕獲地方の本年気候変動による遅れ
2. 免疫時期と動物 基礎免疫—高度免疫—部分採血—精製・製剤化（ラベル）
3. 品質管理試験 安全性および有効性試験

#### d. 研究班供給薬剤の入手方法と治療成績の報告方法

この研究班が取り扱う薬剤の供給を受けることを希望する医師は、必ずFAXサービスまたはインターネットを通じて治療薬ごとに資料と文書書式を取得し、当該患者がこの研究班からの薬剤供給の対象となることを確認して下さい。

1. 当該患者が研究班供給薬剤の適応疾患に罹患していて、他の薬剤による治療が困難であるか、他に有効な治療薬がないことを確認したうえで、(1) 患者登録確認書、治療薬交付申請書を記載事務局へFAXにて送付してください。初めて患者登録を行う場合は同時に(2) 研究班班員登録書、(3) 施設長承諾書を送付してください。
2. 事務局では送付された書類の内容を確認の上、薬剤を担当医師へ宛てて発送します。
3. 薬剤を受領後、直ちに(4) 患者同意書 (5) 薬剤の受領書を書留郵便にて返送してください。
4. 治療が終了したら(6) 治療成績報告書と (7) 治療経過報告書：a & b & cを記載し郵便にて返送して下さい。
5. 治療経過中に、薬剤に起因する副作用を疑う事象が発生した場合は、直ちに(8) 副作用報告書を作成し、FAXにて研究班事務局へ送付してください。

#### 研究班事務局連絡先

東京都新宿区西新宿6-7-1  
東京医科大学病院臨床病理科内 エイズ治療薬研究班事務局  
TEL 03-3342-6111 Ex. 5086  
FAX 03-3340-5448

#### 担当医師へのお願い

この研究班は、日本で未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、代表研究者が医師個人輸入として輸入し、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。

従って、研究班の円滑な運営と存続のために報告書の返送をお願いいたします。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、担当医師による患者への十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知してください。

エイズ治療薬研究班書式一覧	
(1)	患者登録確認書、治療薬供給申請書
(2)	研究班班員登録書
(3)	施設長承諾書
(4)	患者同意書
(5)	薬剤の受領書
(6)	治療成績報告書
(7)	治療経過報告書：a
(7)	治療経過報告書：b
(7)	治療経過報告書：c
(8)	副作用報告書

BACK Ask

## 平成11年度研究計画

分担項目：抗毒素の疫学調査

沖縄県衛生環境研究所 金城喜榮・野崎真敏

1. 陸性生物（コブラ・タイワンハブ）
  - 1) 生息・分布調査（県）
    - 聞き取り調査、捕獲調査
  - 2) 広報啓発（県）
  - 3) 抗毒素の備蓄（県・研究班）
    - ハブ・タイワンハブの毒素・抗毒素交叉中和実験
    - 必要があればタイワンハブ毒を分画しハブ毒と比較
  
2. 海洋性生物（クラゲ・オコゼ・イソギンチャク）
  - 1) 生息・分布調査・生態調査（県）
  - 2) 広報啓発（県）
  - 3) 刺咬傷の発生状況調査（県・研究班）
  - 4) 応急処置の効果の検証（県・研究班）
    - ・食酢の刺胞発射抑制作用の観察
    - ・食酢または抗毒素の刺傷皮膚（刺針跡）からの浸透性の観察
  - 5) 抗毒素の備蓄（県・研究班）
    - ・クラゲ・オコゼ・イソギンチャクの採集（県）
    - ・クラゲ・オコゼ・イソギンチャクの毒素の採集（県）
    - ・クラゲ・オコゼ抗毒素の中和実験（in vitro, in vivo）（県・研究班）
      - （抗溶血作用・抗致死作用・抗膜透過性亢進作用）
    - ・クラゲ・オコゼ毒の溶血因子の分離精製（県）
    - ・クラゲ溶血因子に対するモノクローナル抗体の作成（県）
    - ・クラゲ刺傷時の注入毒量の検討（ELISA）（県）

# ハブクラゲ等関連資料

- |                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 1) 平成10年度ハブクラゲ等危害防止対策経過報告 ..... | 1頁     |
| 2) 今後のハブクラゲ等危害防止対策について .....    | 2頁     |
| 3) ハブクラゲ等対策連絡協議会設置要綱 .....      | 3～5頁   |
| 4) ハブクラゲ等危害防止対策事務処理要領 .....     | 6～16頁  |
| 5) ハブクラゲ等の生態及び被害の実態について .....   | 17～19頁 |
| 6) その他                          |        |

福祉保健部薬務衛生課

# 沖縄における抗毒素の状況調査

日 時：平成11年6月5日（土）～7日（月）

調査実施者：感染症研究所 高橋室長

血液対策課 中井

調査協力者：沖縄県衛生研究所 野崎ハブ研究室長

大城衛生動物室研究員

## 1. 県立南部病院

大嶺外科医長から以下のとおり意見聴取。

### (1) 年間症例数

ハブ 約10件/年

海洋生物 約30件/年

### (2) 大嶺医長からの意見

○当該病院は3カ所の海水浴場が近接しており、いずれも5-10分の距離

○オコゼによる刺傷の場合、温水に浸け（経験的に痛みが取れる。早くやればやるほど効くとのこと）、鎮痛剤の投与など、対症療法が中心。

○海の刺傷事故の場合、ヘビによる咬傷のように毒素の作用が全身的、また、長くは続かない。刺されたときは激痛であるが、局所的な作用（神経毒が主な毒素活性と考えられているが、その詳細なメカニズムは、ヘビ毒ほど明らかにされてはいない。毒素も比較的分子量の小さい蛋白、ペプチドが多い：野崎室長）であるので、抗毒素が効果があるかどうかは不明である。ただ、予後が悪くなる場合（痛みが一旦取れ、回復したと思われた後に、痛みや腫脹が出る場合）に、効果があると抗毒素療法のメリットがある。

○オコゼ刺傷は、比較的軽症であるが、激痛と共に血圧が下がってくる場合もある。過去に、かかとを刺されて、膝の上まではれて10日入院した小学生の重症例を経験している。

○抗毒素の利用について、ICを取り、症例を集めることから始めてはどうか。それで、抗毒素が有効であるかを判断すればよい。

### (3) 偶然見せていただいた症例

偶然、当日の朝にヒメオニオコゼに刺傷され、入院中の男性（60歳前後、漁師）からも意見を聞いた。

○温水（60度）に浸けて、点滴（ラノテック注）、鎮痛剤を投与。

○オコゼの刺傷による通院は2度目。刺し網にかかっていたオコゼ（10cm程度）を外そうとしたときに刺傷。週に数度は、引っかかるとのこと。今回は軽い方だが、約4年前にも受傷した時には、痛くて動けなかったことを経験している。

○ミノカサゴが良くとれるが、見た目がきれいなので、観光客が刺さされる可能性があ



るとのこと。観光客への啓蒙が必要だ。

- 一番怖いのはオニダルマオコゼ（非常に美味で、調理中に刺されることもある）で、砂の上にいると見分けがつかない。また、浅瀬にいたので、子供が踏んづける（しかも逃げない。上述の小学生の重症例がそう）。毒針は、ゴム草履程度（ダイバーブーツも）なら貫通する。刺されてパニックとなり溺死する例もある。
- オコゼは、棒で突つくと白い毒が出るので、血清が作れるのではと思っている。是非作ってほしい。

#### (4) 所感

大嶺医長は、比較的抗毒素を使用することに前向きな考えを持っていた。海洋生物では、ほとんど重症化しないので、あまり、使用頻度は多くないと予想している。重症化したとき、また、その恐れのあるときには、抗毒素を投与してみたいとの考えを持っている。その際には、ICをとって実施すれば良いだろうとのことで、患者の理解も得られるとのことであった。海洋生物に対する抗毒素の提供は、治療の選択肢が増えたという意味で、良いことと感じているように見受けられた。

また、偶然会った患者から、オコゼから毒が出るので、血清を作ってほしいとの意見が出されたことに対し、沖縄では、ハブの咬傷に血清を用いることが多いので、患者の抗毒素に対する理解というか、期待が大きいように感じた。

## 2. 大渡海岸（大城研究員のイソギンチャク観察地）

ウンバムイソギンチャク（海草が岩にくっついているしか見えない）の生息地。水深3メートルだが、岩場が岸辺まであるので、岸辺付近まで生息している。また、オコゼもかなりいる。

対策として、立て看板を立てて、県の作成した海の危険生物ポスターを掲示している。

## 3. ヘビ展示館（民間によって設立。群馬のヘビ研からも技術指導を受けて、ハブ酒などを作成している。観光的な要素（鍾乳洞も併設）もあるが、かなりまじめに、ヘビについての啓蒙を行っているとのこと。

- 年間コブラをマレーシアから約3,000匹ほど輸入。マングースとのショーに使うが、戦わせたものは、皮（三味線用）を取り、食用とする。過去に、コブラに咬まれた従業員がある。また、5年前に沖縄北部の観光園で粗悪な管理が原因で野外に逃亡し、約10匹が捕獲されたが、咬傷事例はない。

### ○ウミヘビによる咬傷

年間数例発生する。毒はハブの20倍の毒性（神経毒）を持ち、まともに咬まれ大量の毒素が注入されると死亡率は高い。しかし、毒線が奥歯にあるので、沖縄では、重症例は殆どない。

### ○マングースの導入

ハブ退治用に1910年に、マングースを導入した。しかし、実際には、マングースはハブを食べることはしないので直接的なハブ退治の役目はしていない。ただ、ハブ

の餌であるのネズミを食べるので間接的に、ハブ数が減少したことは考えられる。

#### 4. 沖縄県衛生研究所

##### (1) ハブ研究室

- 室員5名（うち4名が生態学を専門）。
- 2階建ての建物で、かなり立派な建物。また、屋外にも、野外での生態研究用の飼育施設（200匹飼育）もある。屋内では、採毒用に300匹飼育。
- ハブ捕獲器で年間400匹捕獲。ヘビは、1ヶ月に一度程度しか補食しない、また、自分から積極的に動こうとしないので、あまり効果が上がらないとのことであった。一方、ハブ取り名人による捕獲は、年間1万5千匹もある。
- 今までにハブの駆除法として、ハブの捕獲を進めてきたが、20年間続けたにも関わらず、ハブの激減は認められない。ヘビの駆除はもの凄く難しいと言うことが理解されてきた。今後は、生態学から、理化学・生化学的研究を中心に研究活動をおこないたい。また、ヘビの活用（産業、観光等）を上部から検討課題として与えられている。
- また、オーストラリアのハブクラゲの抗毒素と日本のハブクラゲとの毒素交差性を調査中。

##### (2) 衛生動物室

- ハブクラゲの飼育に挑戦中。ハブクラゲの生態が全くわかっていないので、フィールド調査に加え、飼育に挑戦。成体を捕獲して飼育すると数週間で死亡してしまうので、幼虫からの飼育を実施中。
- ハブクラゲの生態、分布および危害状況などの情報収集、基礎的実験をおこなっていた。

#### 5. 波の上ビーチ（人工ビーチ、那覇市中心部から最も近い）

##### (1) ビーチパトロールによる応急処置等について、キド氏から意見聴取（指導的立場にある者とのこと）

- 1つのビーチで刺傷事故は年間20から30名程ある。
- ほとんどは、軽症でビーチで食酢を塗布（経験的に効果があると思われる。毒素の産出を押さえるものと考えられている：野崎室長）、冷却等によって対処している。
- クラゲ対策のため、海底までネットを張っている。しかし、その外に出ってしまう者も多い。
- 水泳中には、クラゲは透明なので、まず見分けはつかない。小児の場合、触手が体の全体が巻かれて重症になるケースがある。
- ライフセービング協会が昨年設立され、救急処置について今年から講習会を行う予定である。

##### (2) 所感

現場での対応として、食酢による対応がなされているが、その根拠がよくわからず、もう少し科学的データの収集が必要であると感じた。どの毒素には、何が効くと言う

ことを明確にする必要があると感じた。沖縄は観光収入が減ることを懸念して、今まで、イメージが損なわれることを危惧し、あまり、海の刺傷事故の対策はとられていなかったとのことであったが、最近はかなり積極的に取り組んでいるとのことである。海の有害生物による刺傷の場合、重症化の措置は早期対応が求められ、5分間でほぼ生死が決まるので、ビーチパトロールに人工呼吸を指導しているとのことであった。

## 6. 県立中部病院

宮城地域救命救急診療科部長から以下のとおり意見聴取。

### (1) 年間症例数

ハブクラゲ 30～40名/年 (1位ハブクラゲ、2位オコゼ)

ハブ 30名/年

沖縄では、へびに咬まれると直ぐに病院に来るが、海の生物により刺傷ではほとんど病院に来ない。ある程度症状の悪い状態の方だけが来る。

### (2) 宮城医師の意見

- 最近、刺傷患者は増加している。おそらく、県のPRによるものだろう。
- 病院の重要掲示板に県配布の有害生物に関するポスターを掲示している。
- ハブクラゲの救急処置として、食酢をかけて冷やすことを指導している。病院では、痛みを取るための処置を行うだけ。
- 一昨年にハブクラゲで小児が1名死亡した。その原因は、アナフィラキシー出なく、注入された毒素量と深く刺された事による中毒死と考えている。他にも呼吸停止3例経験している。全て小児で、体重が小さいために中毒を起こすようだ。
- ハブで死亡することは殆どない。相当に処置の悪いときだけだろう。それは、中和抗体(抗毒素)があるからで、そういう意味では、ハブクラゲにも抗毒素はあった方がいい。例えば、心停止して、甦生した後に、血圧、脈拍が不安定な状態になったときに、投与することはあり得る。
- 血清の使い方は、①その場での救命、②予後の改善、重症化の改善の2つが考えられる。ただ、生命に関わる救命を目的に使うことはあるだろうが、どの様なときに使うべきかという判断は難しい(治療の指標)。
- ハブクラゲに刺された患者が福岡に帰った後に、遅延反応がでて発赤、腫脹が出現した例がある。なぜ血清を使わないのかとの問い合わせがあった(実際に症状が軽快化しても、後日患部の腫脹等が出現することもある)。
- 抗毒素が仮にあったとしても、衛生研究所で日本のハブクラゲの抗原を用いて作られたものであるのなら使うかも知れないが、オーストラリアの抗原を用いた製剤では不安だ。また、刺傷事故の現場で処置すべきものとされるものを使って、何か事故があった場合の責任を考えると怖いというのが本音である。しかし、どのような状態にどの様に投与すべきであるかという臨床データがあるので有れば使うかも知れない。
- ハブクラゲについて言えば、生命に危険を及ぼすほどの重症化は殆どないという点からも、積極的に使いたいという気持ちはない。

○皮膚に塗布するという形での抗毒素の使用については、抗毒素は臨床的に静注して神経作用をブロックするのが常識的な使用法と思うので難しい。ただ、動物実験等では有効性が確認される事が前提であるが、消炎作用を期待してステロイドに代わりうる薬剤として使用することは考えられる。

### (3) 所感

臨床の現場では、日本のデータもなく、海外で使われていると言うだけで用いるのは、何かあったときに誰が責任を取るのかという怖さが非常に強いようだ。しかし、一方で、一昨年に小児が死亡しており、さらに、治癒の遅れている患者からなぜ抗毒素を用いなかったのかという問い合わせがあるなど、患者側の意識として、重症化したときに抗毒素が用いられなかったことへの不信感が生まれる可能性がある。やはり、モデル動物の作成による有効性・安全性データの集積、臨床データの蓄積が必要と感じた。そして、気を付けなくては行けないのは、十分に精査されたデータをだけを出していかないと現場が混乱してしまう可能性を感じた。

## 7. 県立那覇病院

院長、副院長、砂川医師他数名より以下のとおり意見聴取。

### (1) 症例数

昨年は0例。一昨年は2例のハブクラゲによる刺傷事故があった。

### (2) 意見

- 症例数が少ないのは、那覇市の中心部にあり、近いビーチが人工のものしかないから。患者は今後も増えないだろう。
- 血清の使用については、非常に重篤な患者しか投与しない。それは、ハブによる咬傷も同じで出来る限り、血清は使用しない方針だ。海の有害生物による刺傷事故については、病院に運び込まれた段階では、生死の山を越えているので、使うことはないだろう。また、跡が残る可能性はあるが、生死に関わることは殆どないこともその理由。
- オーストラリアの症例が知りたい。ホントに使っているのか疑問。
- 離島ネットワークにおいても、ハブクラゲのことは載っていない。あまり問題ではないのではないか（実際には、2000以上の報告がある：野崎室長）。

## 8. 沖縄県の取り組み

### (1) 保健福祉部長

- ハブクラゲの研究（生態学的研究、治療法等）が必要と感じている。
- 基本的には、抗毒素を用いる必要はないと思うが、県として、抗毒素を持っていないと言うのは具合が悪いので、備蓄を行った。

### (2) 薬務衛生課

- ハブクラゲは、海の有害微生物の事故報告例の69%を占める。
- 1997、98年に1例づつ、小児が死亡したことを受け、対策協議会を設置（詳細は資料参照）。ポスターを3カ国語のものを作り、9000部配布した。