HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	熱中症・蛇毒・脂肪塞栓症候群
Author(s)	早川, 峰司
Citation	救急・集中治療, 22(11・12), 1557-1562
Issue Date	2010-12
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/48117
Type	article (author version)
File Information	22-11_12_1557-1562.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

熱中症・蛇毒・脂肪塞栓症候群

北海道大学病院

先進急性期医療センター

早川峰司

POINT

- 熱射病（Heat stroke）では、初期の高体温中は凝固亢進とともに線溶亢進も認めています（線溶亢進型 DIC）。
- 熱射病（Heat stroke）では、冷却とともに線溶が抑制されます（線溶抑制型 DIC への移行）。
- 蛇毒中の血小板凝集因子やトロンビン様酵素などは、血小板や各凝固因子に直接作用し血栓形成を来たします。
- 蛇毒中のプロテイナーゼはフィブリノゲンなどを直接分解し、凝固因子減少を来たします。
- 脂肪塞栓症候群を背景とする DIC は血管内皮障害が原因と推測されます。

熱中症

Q　　熱中症の定義と分類を教えてください。

熱中症は、高温環境への長時間暴露や長時間運動によって発症する全身性の疾患です。その重症度によって熱疲労（heat exhaustion）と熱射病（Heat stroke）

に分類されます。前者では意識障害を認めませんが、後者では意識障害を認めます。軽症～中等症を熱疲労（heat exhaustion）、重症症例を熱射病（Heat stroke）と理解すれば良いでしょう。また、塩類消失性脱水による筋肉の攣縮を伴う場合を、熱痙攣（heat clamp）と言います。表１に熱中症の臨床像をまとめます。

Q　　熱中症の病態について教えてください。

高温環境への暴露や過剰な運動・労働により深部体温の上昇があると、熱を体から放散させるために、血流が体の中心部から表面へとシフトしてきます（放熱反応）。これに、多量の発汗による脱水と電解質の消失が加わると、臓器血流の低下に拍車がかかります。また、熱による侵襲によって血管内皮や白血球が相互に活性化し、インターロイキン－6 を中心としたサイトカインが産生されます（急性期反応）。高温侵襲下の初期には、熱ショック蛋白（Heat-shock protein）と呼ばれる蛋白質の一群が発現し、細胞保護作用を発揮します（熱ショック反応）。しかし、この熱ショック蛋白の細胞保護作用も、熱による侵襲が遷延すると徐々に減衰していきます。熱による侵襲の遷延によって、過剰な臓器血流の低下や急性期反応、熱ショック反応の減衰が重なり、熱中症は重症化します。また、過剰な臓器血流の低下と急性期反応の相互作用により、腸管粘膜の透過性亢進が発生します。この腸管粘膜の透過性亢進が原因となり、バクテリアルトランスロケーションが発症し、熱中症の病態に影響を及ぼしている可能性も指摘されています。図１に、熱中症の病態についての模式図を示します[1)]。

Q　　熱中症による凝固障害・DIC はどのような機序で発症するのですか。

遷延する熱侵襲による、臓器血流の低下、サイトカイン等の過剰な急性期反応、腸管粘膜の透過性亢進からのバクテリアルトランスロケーションが複合的に作用し、血管内皮細胞障害や白血球の活性化が起こり、凝固の亢進が進展します[1)]。この凝固亢進は、組織因子（tissue factor）の発現をきっかけに外因系血液凝固が活性化し DIC へと発展します[2)]。組織因子の発現は、体温の上昇に比例して強くなることも報告されています[2)]。このような凝固亢進とともに、初期の高体温の状況下では傷害された血管内皮細胞から遊離した t-PA による線溶亢進も並存し、いわゆる線溶亢進型 DIC の病態を示しています[3)]。体温の正常化により線溶は抑制されますが、凝固亢進は遷延し、線溶抑制型 DIC へ移行することが報告されています[3)]。

Q　　熱中症に対する治療にはどのようなものがありますか。

熱中症の初期治療の基本は、高体温の改善、つまり全身冷却となります。しかし、重症熱中症では、意識障害、痙攣、低血圧、電解質異常、急性腎不全、DIC などの臓器障害を合併している事も多く、これらに対する対応も重要です。特に、熱中症における DIC は、初期の高体温の状態では線溶亢進型 DIC ですが、体温の正常化により敗血症と同様の線溶抑制型 DIC へ移行します[3)]。この線溶抑制型 DIC への対応を怠ると、微小血栓による虚血性の臓器障害が、熱中症の直接的な臓器障害に加わるため、積極的な DIC 治療が重要であると考えられます。

蛇毒

Q　　日本には、どのような毒蛇がいるのですか。

日本国内で自生している毒蛇は、マムシ、ハブ、ヤマカガシの 3 種類です。マムシは南西諸島を除く日本の各地に生息おり、蛇咬傷としては最も報告が多い毒蛇です。ハブは沖縄諸島と奄美諸島に限定して生息しています。ヤマカガシは本州、四国、九州、佐渡島、隠岐、壱岐、五島列島、甑島列島、屋久島、種子島に生息していることが確認されていますが、過去には毒蛇として認識されていませんでした。これは、ヤマカガシによる咬傷はマムシとは異なり、普通に咬まれただけでは毒液の注入が起こらないことが原因です。ヤマカガシの毒腺の開口部は口の奥にあり、浅く咬まれただけでは毒液の注入は起こりません。同様に、ハブでも無毒咬傷があることは認識されています。いずれにせよ、自分の地域に生息している毒蛇を把握しておくことは大切なことです。

Q　　蛇毒の特徴について教えてください。

蛇毒の中には、多くの種類の蛋白分解酵素が含まれていて、様々な作用を示します[4,5]。この蛇毒は大きく分けて、血液毒と神経毒に分類されています[4,5]。しかし、国内に生息している 3 種の毒蛇の蛇毒は、いずれも血液毒であり、呼吸筋麻痺などの神経筋接合部への強い影響は認めません[5]。特に、ヤマカガシは強い凝血毒でプロトンビン活性化作用を持っており、凝固線溶系の異常が前面にでます[6]。一方、マムシやハブは血管透過性亢進作用が強く、局所腫脹が症状の

中心となります[6]。強い神経症状を示す神経毒をもつ毒蛇は、国内には生息していません。

Q　　蛇咬傷の症状にはどのようなものがありますか。

蛇咬傷の症状は、その蛇の持つ蛇毒の特徴と毒液の注入量に依存します。局所の腫脹、血小板・凝固線溶系の障害、出血、など多彩な症状が様々な程度で出現します。マムシやハブでは局所腫脹が症状の中心です[6]。腫脹が高度/広範囲となると、コンパートメント症候群を合併する可能性もあり、その腫脹の進行には注意深い観察と適切な対処（減張切開など）が必要となります。また、局所腫脹は血管内から軟部組織への大量の水分漏出が原因です。このため循環血液量の減少や血圧低下が出現します。一方、ヤマカガシでは、マムシやハブとは異なり局所腫脹よりも凝固障害が臨床症状の中心といわれています[6]。血小板減少、プロトロンビン時間の延長、FDP の上昇を認め、咬傷部の出血、血尿、歯肉出血など著名な出血傾向を示します。重症症例では脳出血を来たすこともあります。

Q　　蛇咬傷による DIC はどのような機序で発生しますか。

蛇毒は血小板凝集因子やトロンビン様酵素やプロトロンビン活性化酵素などが含まれていて[4,5]、血小板や各凝固因子に作用し血栓形成からの消費性凝固障害の原因となります。また、プロテイナーゼはフィブリノゲンなどを直接分解し、凝固因子減少に拍車をかけます[5]。また、血管内皮障害を来たす物質も蛇毒には

含まれており、血管内皮細胞障害由来の凝固障害も重なります[4]。血小板や凝固因子の減少とは関係なく、蛇毒に含まれる出血因子と呼ばれる物質が血管内皮細胞間隙を開放するため、赤血球の漏出を来たし出血するとの報告もあります[5]。

Q　　蛇咬傷の治療について教えてください。

呼吸・循環の維持を中心とした全身状態の管理が最も重要となります。特に、局所腫脹を原因とした循環血液量減少に対しての輸液療法が重要になります。また、凝固障害に対しての補充療法も必要となってきます。

蛇毒に関しての特異的な治療としては、抗毒素血清の投与があります。日本国内では、マムシ、ハブ、ヤマカガシ、それぞれに対しての個別の抗毒素血清の臨床使用が可能です。しかし、抗毒素血清は異種蛋白であるため、アナフィラキシーを中心とした副作用が多いため、その使用に関しては多くの議論があります[6,7]。特に、マムシ咬傷の軽症例（咬まれた局所のみの腫脹）に対しての抗毒素血清使用に関しては否定的な意見が多いようです[6,7]。しかし、ハブ咬傷（有毒）や重症マムシ咬傷、重症ヤマカガシ咬傷では使用されることが多いようです[7]。抗毒素血清の効果は蛇毒を中和することにより、その毒作用を抑制させることにあります。抗毒素血清の投与により、局所腫脹や凝固障害の進行が抑制できないは抗毒素血清の追加投与を考慮します[4,7]。

抗 DIC 治療としては、蛋白分解酵素阻害薬などの出血性合併症の危険性が少ない薬剤を選ぶべきと考えます。

脂肪塞栓症候群

Q　　脂肪塞栓症候群の病態について教えてください。

脂肪塞栓症候群の多くは、骨折が原因となり脂肪滴が循環血液中に入り込むことにより、組織微小循環障害をきたす症候群です[8)]。そのため、肺、脳をはじめとする全身臓器の微小血管内に脂肪塞栓が生じ、低酸素血症、中枢神経障害、皮膚の点状出血斑が認められます[8)]。しかし、脂肪塞栓症候群の発症機序は不明確な部分が多く、脂肪塞栓そのものが循環障害を来たすという Mechanical theory と、塞栓脂肪から遊離脂肪酸が生成されることによる血管内皮細胞傷害が原因であるとする Chemical theory が考えられています[8)]。

Q　　脂肪塞栓症候群の診断はどのように行いますか。

外傷では説明のつかない急激な呼吸状態の悪化や中枢神経症状（不穏、昏睡など)、突然のヘモグロビンの低下をきっかけとして診断されます。ほとんど全ての症例で発熱と頻脈が認められます。特徴的な所見としては、皮膚や粘膜の点状出血があります。外傷では説明のつかない急激な呼吸状態の悪化や中枢神経症状、頻脈、発熱などで脂肪塞栓症候群を疑い、点状出血で確定するといった診断の流れになることが多いと思われます。脂肪塞栓症候群による呼吸状態の悪化は、血管透過性亢進型肺水腫（ALI/ARDS）が基本病態ですので、ALI/ARDS の診断基準を使用して判断します。脂肪塞栓症候群自体の診断基準としては、鶴田[9)]や Gurd[10)]の診断基準が有名です。

Q　　脂肪塞栓症候群による DIC について教えてください。

脂肪塞栓症候群の病態に不明な部分が多いため、凝固障害についても明確な病体は示されていません。しかし、ARDS を来たすことや、頻脈、発熱を伴うことから推測すると、血管内皮細胞障害が DIC の原因の中心と推測されます。なお、血小板減少に関しては、鶴田[9]や Gurd[10]の診断基準にも含まれています。

Q　　脂肪塞栓症候群の治療について教えてください。

脂肪塞栓症候群の治療法に関しては、現時点で確立された治療法はなく、ALI/ARDS などに対する呼吸循環管理などの対症療法が原則とされています[8]。しかし、対症療法の中でも、ステロイドが有効であったとする臨床報告は多いようです[8]。脂肪塞栓症候群に伴う DIC の治療としては、背景に外傷があることや高度の炎症が存在することなどから、出血性合併症が少なく抗炎症作用を持つ蛋白分解酵素阻害薬などの薬剤を選ぶべきと考えます。

図の説明

図１　**熱中症の病態**

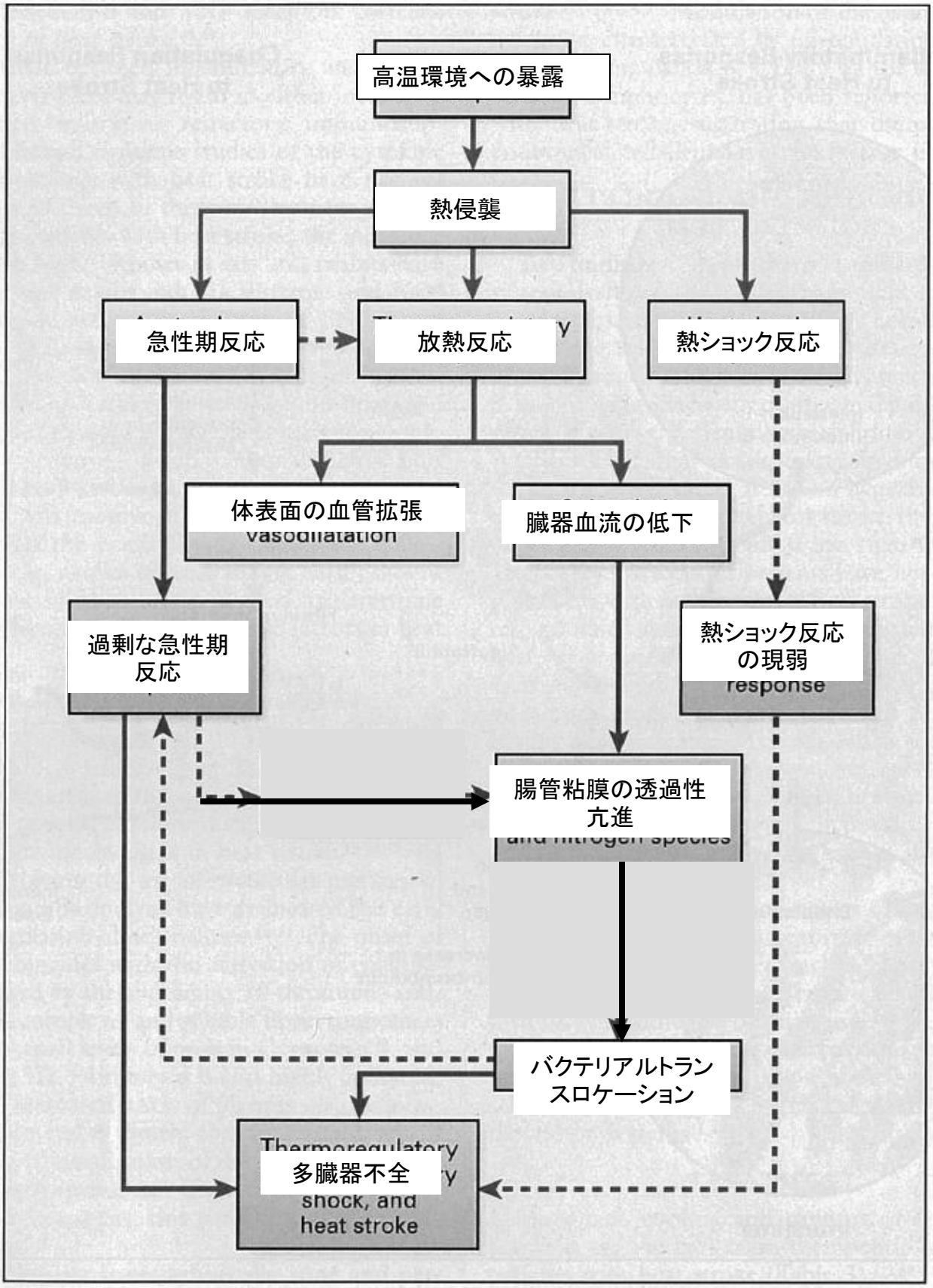
文献[1)]から引用し改変

文献

1) Bouchama A, Knochel JP: Heat stroke. N Engl J Med 346: 1978-1988, 2002
2) Huisse MG, Pease S, Hurtado-Nedelec M, et al: Leukocyte activation: the link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris. Crit Care Med 36: 2288-2295, 2008
3) Bouchama A, Bridey F, Hammami MM, et al: Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke. Thromb Haemost 76: 909-915, 1996
4) Warrell DA: Snake bite. Lancet 375: 77-88, 2010
5) 岩永貞昭, 森田隆司, 佐藤保: ヘビ毒－血液毒－ 医学の歩み 112: 815-825, 1980
6) 内藤裕史: ヘビ“中毒百科 改訂第2版”南江堂, 東京都, 496-503, 2001
7) 瀧健治, 岩村高志, 大串和久, 他: マムシ咬傷の治療法の変換 新薬と臨床 55: 177-192, 2006
8) Mellor A, Soni N: Fat embolism. Anaesthesia 56: 145-154, 2001
9) 鶴田登代志: 脂肪塞栓症候群 病態生理から診断,治療まで. 臨麻 10: 1357-1363, 1986
10) Gurd AR: Fat embolism: an aid to diagnosis. J Bone Joint Surg Br 52: 732-737, 1970

表1　熱中症の臨床症状

	熱痙攣	熱疲労	熱射病
	Heat clamp	Heat exhaustion	Heat stroke
体温	40℃以下	40℃以下	41℃以上
発汗	中等度	中等度～高度	高度～停止
臨床症状	筋肉の間欠的有痛性けいれん	口渇、倦怠感、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、低血圧	循環虚脱、意識障害、多臓器不全


高温環境への暴露
熱侵襲
急性期反応
放熱反応
熱ショック反応
体表面の血管拡張
vasodilatation
臓器血流の低下
過剰な急性期反応
熱ショック反応の現弱
response
腸管粘膜の透過性亢進
バクテリアルトランスロケーション
多臓器不全
shock, and
heat stroke