

法 医 解 剖 台 か ら (V)

— 薬 物 シ ョ ッ ク 死 —

昭和43年3月11日 受付

信州大学医学部法医学教室

(主任：野田金次郎教授)

沼 田 一 平 林 幹 夫 遠 藤 育 男

Some Views from Medicolegal Autopsy (V)

— Cases of Shock-death Caused by Medicines —

Hajime Numata, Mikio Hirabayashi and Ikuo Endo

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. K. Noda)

I. ま え が き

薬物過敏中、特にショック死に関する薬物事故は医療を取り扱う者にとっては勿論、法医学を学ぶ者にとっても最も関心を有する課題の一つとなっている。

法医学会では昭和39年度の調査課題として過去5ヶ年間にわたる薬物ショック死の事例調査を行なったが、全国で剖検に付されたショック死事例は278例、薬剤種別では麻酔剤136例(49%)、抗生物質59例(21%)、ピリン剤等解熱鎮痛剤41例(15%)であることを報告¹⁾している。

当法医学教室においても、我々は4例の剖検事例を経験しており、今回これに関する所見について報告し、大方の参考に供したい。

II 症 例

1. 臨床および剖検所見

第 1 例

事 歴 :

47才の女性。13才の時より慢性の骨髄骨髄炎に罹患、以前よりペニシリンを注射し、4~5年前からは注射経験の有する某に依頼し症状の悪化した時に年に一・二回市販のペニシリン注射を受けていた。昭和35年1月17日に転んで負傷した際には医師からペニシリン2ml 60万単位の注射を受け、この時は何ん等の異常を認められなかったが、全年1月31日具合が悪いので何時ものごとく某に依頼して懸濁水性ペニシリン1ml 60万単位の注射を受けたところ、直後に顔面蒼白となり約5分後に死亡したものである。

剖検所見(死後約16時間) :

体格中等、栄養良、身長146.5cm、左臀部、腸骨前

棘より約7cm下方に小指頭大の皮膚陥没部があり、その創の周囲を圧することにより膿を流出する。眼瞼・眼球結膜は蒼白で溢血点はない。軟脳膜の血管充盈および、軟脳膜下の浮腫は著明である。脳の重さ1,250g。

心嚢内面の血管充盈著明、胸腺の重さ20g、一部脂肪化し、殆んどは実質性である。

心臓の重さ260gで大きさは本屍手拳1.5倍大、心外膜下脂肪沈着豊で血管の充盈著明、大動脈・肺動脈の起始部の壁に溢血点を僅かに、左心房壁には小指爪面大の出血斑を認め、心臓内血液は暗赤色流動性である。

左肺の重さ380g上葉全体は表面が繊維性であり、葉間は癒着している。上葉脊側には胡桃大の硬結があり、其の部の中央に小豆大の数個の堅い乾酪性部分が集積している。肋膜直下の葉間脊部に米粒大の白斑を認め、その周囲に蚕豆大のうっ血出血部を認める。右肺の重さ420g、上・中葉の分葉不全であり脊面部は僅かに浮腫状である。

食道の表面に大豆大の出血斑数ヶあり喉頭粘膜は浮腫状、気管内は粘稠泡沫液で覆われて、気管支分枝部には沢山の淋巴腺を認める。

脾臓の重さ80g、左上部に拇指頭大の出血斑を認める。

左・右腎の重さ夫々90g、脂肪沈着は中等度で粘膜の血管充盈著明であるが、溢血点はない。膀胱内粘膜の血管充盈著明である。

第 2 例

事 歴 :

44才の男性。病気のため臥している母および妻の診療を受けるべく、昭和35年4月10日某医師の来訪を受

けた。丁度その時、自分も風邪がみで身体の調子が悪い旨申し出たところ、某は予防のためと持参した2.5%ザルソ・ブロカノン注射液(日局ザルソブロカ糖注射液)を右腕静脈中に約 $\frac{1}{4}$ 、5ml程注入したところ、突然苦痛を訴え苦悶しつつ死亡した。

剖検所見(死後約43時間):

体格、栄養共に中等度、身長151cm、眼瞼結膜は薄桃色で特に左側は強度で上眼瞼結膜に数ヶの蚤刺大溢血点が見られる。眼球結膜は蒼白である。

硬脳膜および軟脳膜の血管充盈は中等度で大脳半球は全般に軽度の浮腫状である。脳の重さ1,455g。

胸腔縦隔竇全面の組織間に腐敗気泡の発生をみる。胸腺は重さ15g殆んど脂肪化化するも一部実質を残存する。

心嚢内面は血色素の浸潤著明で溢血点はない。心臓の重さ263gで大きさは本屍手拳1.5倍大、心外膜下脂肪沈着は中等度で冠状溝後面に粟粒大の溢血点数ヶを認める。心臓内血液は暗赤色流動性である。

右胸腔全面に繊維性癒着を認める。左肺の重さ790g、右肺の重さ785gで葉間の癒着は強度である。気管内は暗赤色粘稠泡沫液で覆われ、粘膜は血色素浸潤著明である。肺門リンパ腺は小豆大のもの数ヶを認める。

舌根部淋巴濾胞の発育中等度、咽頭、食道粘膜は蒼白で、会厭・声門粘膜も同様に蒼白であるが少々浮腫状である。

左腎の重さ120g、右腎の重さ115gで脂肪沈着は中等度、粘膜の血管充盈著明で蚤刺大の溢血点数ヶを認める。

病理組織学的所見:

肺、肺動脈細枝は強く拡張し血液を充満し血行停止の像が見られる。諸所に限局性の出血が見られる。

肝、門脈小枝の軽度の拡張とうっ血があり、間質結合織も僅かに増加している。中心静脈周辺には血漿の滲出が見られ、軽度の結合織化もある。小葉中心部肝細胞には褐色萎縮が起っている。

腎、全般に死後変化が強いが、血管の充盈、拡張像が見られる。

心、心筋断裂が広汎に認められる。

副腎、皮質細胞の萎縮が著明で網状層細胞の褐色色素も増加し束状層細胞は強い萎縮とリポイドの溶解が起っている。

胸腺、実質の軽度の残存がある。リンパ球成分の急性崩壊は死後変化のため不明瞭である。

脳、脳膜血管の充盈もあるが、明瞭な病巣は認められない。小脳の一部に顕微鏡的な出血巣部がある。

第3例

事歴:

55才の男性。咽頭痛を感じたため昭和38年4月12日午後7時10分頃某専門医師を訪れ診察を受けた所「咽頭蓋膿瘍」の診断により塗布麻酔を施して膿瘍部を切開排膿をした。術後痛み止めとしてザルソグレン1管を静脈注射した後、化膿止め2日分6包と含嗽剤(重曹)、湿布薬をもらって帰宅した。帰宅後、時々うがいを繰り返し、午後8時30分頃化膿止め散剤1包(バイシリンG 0.8g、40万単位を3回に分包)を水を用いて服用した所、約10分を経過した頃から、ごろごろとのどを鳴らして異常を訴えはじめ、午後9時頃遂に死亡した。

剖検所見(死後約37時間):

体格、栄養共に中等度、身長158cm、眼瞼、眼球結膜は蒼白で、左右眼瞼に蚤刺大の溢血点数ヶが認められる。鼻腔内に血様粘稠液少許を容れる。

硬脳膜および軟脳膜の血管充盈は著明で、頂部を中心として軟脳膜に水腫が著明である。前頭部に極く軽度の蜘蛛膜下の出血が認められる。大脳半球に水腫はみられない。脳の重さ1,430g。

胸腺の重さ40g、広範に実質を残存している。

心嚢内面の血管の充盈著明、心臓の重さ355g、大きさは本屍手拳約1.5倍大、左心室前壁前縦溝に沿って心外膜下に大きな出血斑が二群、房壁外膜下米粒大の溢血点が多数で、左室心外膜下に斑痕が二ヶ所に認められる。心臓内血液は暗赤色流動性である。

左肺の重さ795g、表面の色暗紫紅色で全面に繊維性の癒着がある。肺尖部には鶏卵大の硬結がふれ、この部は石灰化した部が点在し、その周囲はうっ血並びに水腫が強い。右肺の重さ900g、上・中葉分葉不完全で、全体が膨隆している。左・右共に血管の充盈強く泡沫を含んだ血様液でみちている。肺門リンパ腺大豆大以下のもの数ヶを認める。

咽頭、喉頭内は軽く浮腫状である。気管内面充盈が著明である。口蓋垂は水腫が著明で、その水腫は周囲に波及している。会厭部の左側前面部は非常に粘膜が腫脹し、その先端に限局性の約0.5cmの手術による切開部がある。

左腎の重さ120g、右腎の重さ105g、左・右共に腎盂腔粘膜血管の充盈著明である。右腎に蚤刺大の溢血点数ヶを認める。副腎は自己融解が強度である。

第4例

事歴:

生後1年の男性。脱腸手術を行うため昭和38年12月10日午後3時頃、某専門医師を訪れた。手術にとりか

かろうとして麻酔剤チオバルMの静注を行ったところ鼻がつまった様になったため、手術を中止し帰宅させたが、その途中バスの中で4時頃死亡したものである。

剖検所見 (死後21時間) :

体格中等度、栄養は良、身長73cm、体重9kg。

眼瞼結膜は蒼白で溢血点はない。

陰嚢は暗紫赤色で特に右側は高度であり、皮下に小指頭大の出血を認め、右鼠径には示指頭大に塊大したヘルニアを認める。

硬脳膜および軟脳膜の血管は充盈している。大脳半球は軽度に充血し実質内は少々水腫状である。脳の重さ1,110g。

胸腺の重さ39g、圧を加えると黄褐色の膿汁様なものを多量に流出する。

心嚢内面は蒼白で溢血点はない。心臓の重さ55g。左室前面に粟粒大から蚤刺大の溢血点数ヶを認める。心臓内血液は暗赤色流動性である。

左肺の重さ82g、右肺の重さ115g、葉間と上葉に粟粒大の溢血点数ヶを認める。気管支内粘膜の充盈著明である。

喉頭気管内には粘稠泡沫液多量に容れ、粘膜の充盈は著明である。咽頭・食道内粘膜の上部は暗紫赤で下部は蒼白である。口蓋扁桃腺は小指頭大に肥大している。

左腎の重さ48.6g、血量多く精膜の充盈強度であるが溢血点はない。副腎の重さ1.5g、右腎の重さ17.2g、全体に萎縮し、上部は小指頭大の表顆粒状を呈してその部分は硬結として触れる。副腎の重さ1.2g。

十二指腸粘膜にピマン性出血を認める。腸間膜リン

パ腺は多数拇指頭大から小豆大に腫脹している。

2. 抗体および作用物質の証明

A. 抗体の証明

第1例 (血液型 ABMN型)

非動化した本屍の可検血清を0.2ml 宛稀釈系列を作り、これに2% ペニシリン感作O血球を加え試験管法により凝集反応を検した所、第1表に示したごとく血清中にペニシリン抗体の存在が証明された。

ペニシリン感作O血球は、数回洗滌したO血球0.2mlを結晶ペニシリンGカリウム (10万単位) の生理的食塩水5ml中に混和、浮游せしめ時々振盪しつつ37°C 2時間放置して感作し、生理的食塩水にて洗滌後2% 浮游液としたものである。

第3例 (血液型 BM型)

可検血球を用いて、直接クームス試験により、また可検血清について間接クームス試験で不完全抗体存在の有無を試み、また一方、第1例と同様ペニシリン並びにバイシリン感作O血球によりペニシリン抗体の検出を行ったが、第2表に示したごとく反応は何れも陰性であった。

B. 作用物質の証明

第1例

Procain は Procainase より生体内で速みやかに代謝されて p-Aminobenzoic acid と Diethylaminoethanol に変化する。柏木は前者を Bratton Marshall 変法により測定することにより Procain penicillin の微量定量法が可能なることを報告している²⁾。

本事例についても、同様な方法を用いて測定を行った結果、p-Aminobenzoic acid として資料血液中から0.174mg%を検出、これに対して対照の正常人及び

第1表

血球浮游液	可検血清稀釈				
	×1	×2	×4	×8	
ショック死資料血清	ペニシリン感作O血球浮游液	++	++	-	-
	ペニシリン非感作O血球浮游液	-	-	-	-
正常人血清 (AB型)	ペニシリン感作O血球浮游液	-	-	-	-

第2表

作用抗原	抗体稀釈				
	×1	×2	×4	×8	×16
直接クームス試験	(-)				
間接クームス試験	-	-	-	-	-
ペニシリン感作O血球	-	-	-	-	-
バイシリン感作O血球	-	-	-	-	-
バイシリン感作O血球間接クームス試験	-	-	-	-	-
対 照	-	-	-	-	-

犬血液中の含有量は夫々0.052及び0.056mg%と遙かに低く、資料中に Procain penicillin が存在し得る可能性が認められた。

第2例

サリチル酸の紫外部吸収は酸性溶液で270~330m μ にわたり第二の吸収帯があり、 α maxは295~310m μ にあることが知られている³⁾。よって、血液の酸性エーテル抽出液について紫外部の吸収スペクトルを測定したが特異的な変化を見出すことは出来ず、また、スタスオット抽出法第一族抽出物に対する塩化第二鉄反応も陰性を示した。

第4例

血液10ml及び肝5gのChloroform抽出液についてGoldbaum法⁴⁾即ち各pHにおける紫外部吸収スペクトルによりthiopentalの測定を行った。この結果0.45-N-NaOH溶液中では α min 248m μ 、H₃BO₃-KCl溶液中では α max 256m μ 、 α min 272m μ で両吸収曲線は235m μ 及び266m μ で交差するスペクトルが得られ、この吸収曲線はBaribital系催眠剤と異なり、特異的でありthiopentalのそれとは一致していた。255m μ における両曲線の吸収値の差から、その濃度を測定するとSodium thiopentalとして血液中4.5 μ g/ml、肝臓中22.2 μ g/gに相当した。

III. 考 察

当教室で昭和35年から40年の5年間に於いて、薬物ショック事例中剖検に付されたものは4例であり、またその感作原因となった薬剤は抗生物質(ペニシリン、バイシリン)2例、鎮痛解熱剤(ザルソプロカノン)1例、麻酔剤(チオペンタールソーダ)1例、内静注例3例、経口投与例はバイシリンの1例であった。

ペニシリン製剤によるショック死は最も恐るべきものとして内外共に多数の報告がなされ、先の法医学会の調査報告によれば抗生物質によるショック事例59例中43例72% (ストレプトマイシンとの混合製剤を含む)と大部分を占めていたが、この内複合バイシリンGは本県報告の1例のみであった。またチオペンタールソーダによる死亡例は麻酔剤中ベルカミン、プロカインに次いで多く136例中15例11%となっている。一方、ザルソプロカノン等ザルソ製剤は治療剤として一般に安易に用いられている薬剤であるが、調査報告によると解熱鎮痛剤31例中5例あり、アミノピリンとの混合製剤(ザルソグレルン、ザルピラ等)を含むと21例68%とその多くを占めていることは、その使用に当って細心の配慮が必要とされよう。

越永⁵⁾はペニシリンおよびストレプトマイシンのショック死9例の剖検所見について観察、これ等は肺臓のうっ血・水腫、門脈血のうっ血、粘漿膜下溢血点、暗赤色流動性血液等の急性死所見の他に、気管及気管支粘膜の分泌が多く、脳及脳膜の血管充盈及び浮腫が一般に強く、著明な声門水腫及び口唇・顔面の浮腫が著明であると述べている。また大村等⁶⁾もペニシリン注射のショック死10例に全く同様な所見を認め得ることを報告している。

当教室剖検の4例にみられる共通所見として、ペニシリンショック死例と同様に、心臓、肺臓、脾臓、腎臓等各臓器の血管充盈、溢血点或は出血斑、暗赤色流動性血液の急性死所見と共に、肺水腫、咽喉頭部の水腫、気管支内粘液分泌増加、脳膜の血管充盈及び浮腫が認められた。

一般に、薬物過敏症には抗体性素因に基づくアレルギー性のものと、特異体質による薬物異常反応とがあり、また薬物アレルギーに対する過敏性は自動的感作においては感作処置後より約10週で、他力的感作においては血清を注射してから約9日後に消退することが知られている⁷⁾。

剖検4例中明らかに原因物質により、先に感作され得る可能性を有した例は第1のペニシリン例で死亡約2週間前に使用しており、この場合当然、抗体産生が予想され、越永⁵⁾もペニシリンショック78例中6例に大村等⁶⁾も10例中6例にその使用歴があり、注射経験を有しないと認めた事例は僅か1例にしか過ぎないことを報告している。

一方、特異体質として剖検4例中この所見が明らかに認められた事例は第4の乳児例であり、右腎の發育不全(左48.6g、右17.2g)、扁桃腺の肥大高度(小指頭大、胸腺の肥大(39g)、腸管膜リンパ腺の腫大(拇指頭大から小豆大)等の所謂、胸腺リンパ体質が観察され、また第3例で心肥大(重量355g)及び胸腺の肥大(40g)、実質残存が認められた以外、他の2例には明らかな特異体質所見は見出されなかった。また、第1、2、3例に共通して肺の癒着、或は硬結等の結核性病巣がみられ、肺機能の低下が予想されたが、これと薬物過敏症との関係は明らかではない。然し、マイシリンショック死と疑われたが、死因は結核性乾酪変性物質が気管を穿孔して気道内を充填し窒息死した事例⁸⁾もあり、診療に当たりこれ等の点に関する既往歴についても、考慮しておく必要があらう。

体質異常と急死との関係について、松倉⁹⁾は医療事故死剖検86例中胸腺性(リンパ性)体質関与するものは48例56%を占めていると述べ、先の事例調査報告

の中でも同様ショック256例中胸腺(リンパ)性体質同傾向116例45%, 心臓固有の疾患37例11%, 心肝腎等の退行変性41例16%であることを報告している。

然しながら, 最近胸腺の遺残やリンパ腺肥大は必ずしも病的素質ではないという説もあり, 不測の内分泌異常又は自律神経調節障害が単独に起って, 急死した例もみている¹⁰⁾。

当教室剖検例中第1, 2例でも特異的な所見はみられず, 薬物過敏症に対して胸腺リンパ性体質なる語は絶対的な診断の論拠とはなり得ないものと考ええる。ただ, 最近胸腺は免疫学的能力のあるリンパ系の細胞の産生・蓄積・分配調節などを行なう器官であることが知られ, 免疫とくに自己免疫に重要な役割を演じていると考えられているため¹¹⁾, 更にこれ等と急死との関係については検討を必要としよう。

ペニシリンアレルギーの発生機序としては現今, 抗原抗体反応の考が最も有力であるが¹²⁾, ショック死した人からの過敏性抗体の検出は困難であり, 青木によると血清の感作赤血球凝集反応はペニシリンショック死で14例中1例が軽度陽性, 3例が微弱陽性その他は陰性であり, これはショック誘発に伴って抗体値が低下することによると考えており¹³⁾, 当教室剖検例でも第1のペニシリン例は微弱陽性, 第3のバイシリン例は陰性と同様な成績を示した。また, 感作物質の化学的証明として第1例でp-アミノ安息香酸として血液中0.174mg%を検出, 対照の0.052mg%に較べ3倍近く高い成績値を示し Procain 即ち Procain penicillin の存在が予想され, また, 第4例のチオペンタールMはチオペンタールソーダとして血液及び肝臓中から夫々4.5μg/ml, 22.2μg/gを検出した。なお, バルビタール中毒屍の生体内分布量¹⁴⁾は血液中54±12μg/ml, 肝臓125±26μg/gでショック死例より遙かに高い値を示している。

ザルソプロカノンショック死の第2例では, サルチル酸の存在は証明し得なかったが, サルチル酸中毒時の血中濃度量30mg%¹⁵⁾と異なって, ショックの場合極めて微量の薬剤によって惹起することが, これからも裏付けられよう。

IV. 結 語

当教室において, 昭和35年から5年間にわたり, 薬物ショック死4例(ペニシリン, バイシリン, ザルソプロカノン, チオペンタールソーダ)の剖検事例を経験, 法医学の立場から, これ等について観察を行った。

文 献

- 1) 日本法医学会課題調査 II, 日法医誌, 20(3): 289, 1966
- 2) 柏木久五郎: Journal of Antibiotics, Ser. B. 6: 443, 447, 1953
- 3) 化学の領域, 増刊号, No. 33: p. 145, 昭33
- 4) Goldbaum, L. R.: Analytical Chemistry 24: 1604, 1952
- 5) 越永重四郎: 日法医誌, 10(3): 222, 1956
- 6) 大村得三・他: 日法医誌, 12(1別): 285, 1958
- 7) 石川光昭・青木利彦: 実験的アレルギー, 杏林書院, 1960
- 8) 大村得三・他: 日法医誌, 12(1別): 291, 1958
- 9) 松倉豊治: 日法医誌, 18(1): 89, 1964
- 10) 上野 佐: 日大医学誌, 13(12): 2257, 1954
- 11) 阿部 薫・鈴木秀郎: 代謝, 1(6): 450, 1964
- 12) 山下正雄: 日法医誌, 11(3): 357, 1957
- 13) 青木利彦: Minophagen Medical Review 10(7): 1, 1965
- 14) 外山英典: 日法医誌, 8(4): 365, 1954
- 15) 矢野良一: 綜合臨床, 14(4): 603, 1965