

(本稿の要旨は第236回整形外科集談会東京地方会
に於て発表した)

文 献

- 1) Beer : J. Med. a. Surg **37**; 224. 1924 2) Fr-
indenberg : J. Bone & Jointsurg. **32A**; 924. 19
50 3) Götzen & Baeminghaus : Zbl. Chir. **78**;

1. 1953 4) Hock & kartz : J. Urol. **65**; 419.
1951 5) Kessler : Brit. J. Surg. **37**; 272. 1947
6) Lavalle & Hamm : J. Bone & Jointsurg. **29**;
785. 1947 7) Rovelli : Bruns Beit. z. kl. Chir.
189; 138. 1954 8) Schauffer : Bone & Joint.
x-ray Diagnosis 321. 1955 9) Wheeler : J.
Urol. **62**; 660. 1949

油性ペニシリン製剤注射による動脈栓塞の2例

大阪市立大学医学部外科学教室 (指導 沢田平十郎 教授, 白羽弥右衛門 教授)

専攻生 佐 野 信 雄
助 手 梅 山 馨
研 究 生 井 上 喬 之

(原稿受付 昭和31年7月6日)

TWO CASES OF EMBOLIC GANGRENE CAUSED BY FAULTY INTRA-ARTERIAL INJECTION OF PROCAINE-PENICILLIN IN OIL

by

NOBUO SANO, KAORU UMEYAMA and TAKAYUKI INOUE

Department of Surgery, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. Dr. HEIJIRO SAWADA and Prof. Dr. YAEMON SHIRAHARA)

Adverse effects are caused by procaine-penicillin in oil more frequently than by aqueous one, although the effects by penicillin itself are the same in both preparations. Some special effects caused by oil as a solvent, which is used for procaine-penicillin in oil, are responsible for the formation of local induration and aseptic abscess as well as allergic changes.

Very few reports have been made in Japan on the serious effects caused by penicillin preparation injected erroneously into the artery as presented in the authors' previous paper. But two digital gangrene cases were recently encountered which seemed to be due to faulty intra-arterial administration of procaine-penicillin in oil.

One was a 73-year-old woman. She received an injection of 300,000 units of procaine-penicillin in oil on the left upper arm. Immediately after the injection, peripheral circulatory disturbances developed, resulting in the gangrene of the second, third and fourth fingers of left hand complicated with severe pain and local edema. Pathologic changes appeared most severely on the third finger.

The other was a 17-year-old girl who had almost the same symptoms and clinical course as the first patient. Her gangrene of the third finger required am-

putation.

Etologically effects of penicillin itself may be considered, but it is most probable that the oil used as solvent for both cases might have been injected faultily into the artery, resulting in the occlusion at the arterial bifurcation. In the second case, both arteriographic and clinical signs and symptoms suggested that the embolism might have been at the bifurcation of common volar arteries and superficial volar arch. A review has been made on literatures reporting similar cases of embolism due to faulty techniques of administering penicillin preparations.

緒 言

ペニシリン〔以下 Pe と略記する〕の副作用についてはすでに Morginson⁷⁾をはじめとする諸家による多数の報告と精細な研究とがあり、なかでも Wilensky (1946), Waldbott (1949) のアナフィラキシーショック死例や石山氏⁷⁾ (1950) のアナフィラキシー例など重篤な症状に至るものが経験、報告されている。

しかしわれわれは最近誤つて Pe 製剤を動脈内に注射し、末梢に壊疽を来すに至つたと思われる2症例を治療する機会をえたので、これを報告するとともに、その発生機転、発生部位、治療法についても考察を試みた。

症 例

第1例：土〇ト〇，73才女。

初診：昭和27年3月26日。

主訴：左手指の疼痛および皮膚変色。

既往歴：心疾患、腎疾患、糖尿病、梅毒等の脈管系に関係のある疾患はない。

現病歴：来院20日前に急性左顎下リンパ節炎の疑いで、その孫にあたるインターン生から、油性プロカイン Pe 30万単位の注射をうけた。注射部位は左肘関節から10cm 近側の上腕外側で、筋肉内に深く、筒を吸引することなく、急速に注射されたとのことである。すると2分位して注射部位より指先に至るシビレ感と灼けるような疼痛があらわれ、手指の皮膚は蒼白となり、冷く感ぜられ、2時間後には左示指、中指、環指は掌指関節までチアノーゼを呈して紫藍色になつた。その10日後某病院を訪れ、ブドー糖液の動注、交感神経遮断断(ニューロギン)の皮下注射などをうけたが、さらに15日後には中指末節手掌面に小水疱を生ずるに至つたので、これに切開をうけたとのことである。

来院時の局所所見：左中指末節手掌面は壊疽性とな

写 真 1



第1例 73才女

り暗紫色を呈し(写真1)、示指の中節、末節は紫藍色を帯びて腫脹し、環指末節手掌面も紫藍色を呈して小水疱が認められる。これら3指はいずれも冷くて、運動制限があり、知覚の鈍麻が証明された。なお小指尖端にも軽度の変色がみられたが、拇指にはなんらの異常も認められない。左橈骨動脈の搏動は右側に比べて弱く、尺骨動脈には左右差を認めえない。

経過：アネステジン軟膏を局所に貼布し、アドボンの服用をすすめたが、その後患者は来院せず、初診後70日目に当方より乞うて再来した時には、左中指、環指は萎縮して尖形を呈し、末節は蒼白で、光沢を帯び、冷く、爪にも変形を認められた。

第2例：林〇恵，17才女，高校生。

初診：昭和31年1月16日。

主訴：左手の有痛性腫脹。

既往歴：脈管系に関係のある疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患を識らない。過去に Pe の注射を4～5回うけたことがある。

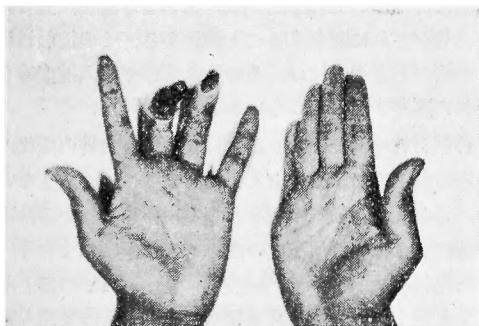
現病歴：来院の12日前、某病院で急性扁桃腺炎の診断のもとに、油性プロカイン Pe (ツバキ油に結晶プロカイン PeG と2%アルミニウムモノステアレートとを混えたもの)30万単位の2回目の注射を左上腕にう

けたところ、たゞちに左前腕および左手のシビレ感、疼痛、筋痙攣がおこり、チアノーゼがあらわれ、翌日には同側中指、環指のみに激痛があり、肘関節から指先まで浮腫状に腫脹してきた。

来院時一般所見：胸腹部内臓に理学的異常がみられず、胸部レ線像、心電図、尿にも異常の所見がない。赤血球数 439×10^4 、白血球数8,700、白血球像にはエオジノフィリーも認められない。Pc アレルギーの有無を皮内反応、乱切試験によつてしらべたが、いずれも陰性であつた。

来院時局所所見：左中指、環指は紫藍色を呈して腫脹し、とくに中指末節はMumificationに陥り、その背側には小水疱がみられ、左示指も多少貧血状である(写真2)、かつ以上3指はいずれもその知覚が鈍麻

写真 2



第2例 17才 女

し、冷く、屈曲位をとり、自動運動ができず、他動に際して激しい疼痛を訴える。左小指、拇指には変化を認めない。左橈骨、尺骨、上腕各動脈には左右差を認められないが、左中指の指根部では搏動を触知できず、左環指根部で辛じてこれをふれ、示指でもやや弱い。左拇指では正常の搏動をふれ、小指においてはかえつて強くふれる。なおPcを注射されたと思われる部位は左肘関節から8cm近側の上腕内側、筋間溝に一致し、こゝにかかる硬結を触知できる。1月19日、左上腕深動脈枝からポリエチレン管を挿入し、70%ウロコリン液を用いて動脈撮影を行つたところ、浅掌動脈弓は中、環指部でその陰影が中断し、総掌側指動脈が現出されていない(写真3)。

経過：左上腕深動脈の分枝に挿入留置したポリエチレン管を通じて1日に2～3回、5%ブドウ糖液とアセチルコリン0.1gとを混合注入し、熱気浴などをあわせ行うとともに、局所の感染を予防する目的でPcの

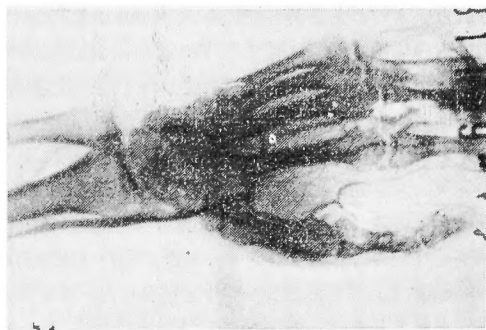
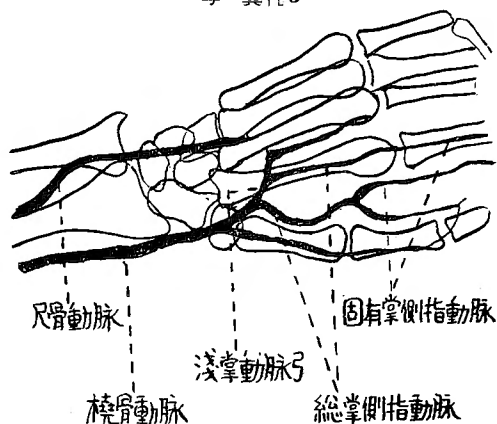


写真 3



全身性投与を行い、局所に軟膏を貼用して、極力温存につとめた。しかし1月29日頃から、同液を注入中、頭痛、呼吸困難、心悸亢進などを訴えるに至つたので、これを中止し、その後は毎日1～2回、Imidalin 20mgの皮下注射を行つた。その後、中指中節壊疽部の分界線が次第に完成したので、2月24日、この分界線上に環状の切開を加えて左中指を中節中央部から切断した。

考 按

油性Pc製剤による動脈栓塞例のこれまでの報告は稀である。わが国においては、油性プロカインPc 30万単位を左大腿内側に注射された結果、11ヵ月男子の左足関節以下に壊疽を生じ、下腿下部で切断せられ、病理学的には閉塞性動脈内膜炎を証明された野口氏の1例、56才男子の左第1～3趾の壊疽を来した岩間氏の症例、66才男子の足趾5本に壊疽を来したために、関節離断術が行われた1例について荒川氏の報告がみられるのみである。しかし上田氏のべている通り、かゝる重大な過誤と思われる症例は実際には発表

されないものがあるかも知れない。Courty等⁹⁾は64才の婦人の化膿性湿疹に対するPc療法中に急性血栓性動脈炎がおこり、両足の切断を要した1例と亜急性静脈炎性敗血症のPc治療中に、やはり急性閉塞性動脈炎をおこして死亡した1例を報告しているが、これらの症例は本質的には、われわれのえた症例とその趣を異にしている。すなわち氏等はこれらの動脈障害はPcが不純なためにおこつたショックか、または脈管運動への影響によつておこつたものと想像した。そのほか特異な例としては、Axelrod¹⁾、Frankland、Bondy等が油蠟Pc 60万単位を誤つて静注した結果、著明なエオジノフィリーを伴う肺栓塞を招いた症例をそれぞれ1例づつ報告している。このうちAxelrodはレ線像および喀痰中に油の小滴を認めたことなどからみて、Loeffler's Syndromeとは異り、油蠟による両肺下葉の栓塞例であるとした。Bondy等はこの可能性を確認するため、兎において油性プロカインPc、油蠟Pcなどを静注したところ、油蠟Pcの方がその粘稠度の高いために、肺動脈に栓塞し易いが、Pcおよび油製剤はいずれも毛細血管を通過しうることを立証した。Waldrott¹¹⁾の例ではPcが静脈内に入つた可能性が強調されており、また塩田助教授もアレルギー性現象は抗原の静脈内注入によつて最も速かに、かつ最も激烈にその症状をあらわすとのべて、Pc注射時の注意を喚起している。Broodbent等¹²⁾が油蠟Pcを誤つて末梢神経内に注入した例では、尺骨神経支配下の小指、環指または橈骨神経支配下の拇指、示指に限局した障害を認めた。これはわれわれの例がいずれも心臓から最も遠い末梢部である中指を中心に変化を来していることと著しく相違している。なお氏等の1例では3ヵ月後の手術に際して、神経鞘内に油か蠟の如き多数の小滴を発見した。

Pcは組織障害作用がすくなく、末梢血液や造血臓器に対しても障害を与えないものとされている。しかしCourty等はPc自体によつて動脈に変化を来したのではないかと疑われる例を報告したが、Pcアナフィラキシーショックの剖検所見では、著しい血管の拡張、新鮮な線維素血栓形成、浮腫、出血の傾向が特徴である。また三浦氏¹³⁾は誘因なくあらわれた四肢血栓性静脈炎が抗生剤の普及とこれによる体質のアレルギー性変化に関係があるのではないかと考えている。

油脂は物理化学的にきわめて複雑な物質であるが、他方血管も生理学的に微妙な器管であるため、脂肪栓

塞に関しては17世紀以来幾多の論文が発表されて来た。しかしその発生機転、臨床的意義や治療法については大きな意見の相違がある。

Glas等¹⁴⁾は実験的に10匹の家兎にとうもろこし油2ccを静注したところ、致死的な肺栓塞はおこらなかった。脂肪の物理学的性状が肺栓塞の発現に關与することを指摘した。またMoser等¹⁵⁾は猫の腸間膜よりえた脂肪をさらに猫の動脈内に注射し、脂肪は毛細血管を通過しうるが、低血圧の存在下においてはこれにひつかゝることを実験的に証明した。さらに白石氏¹⁶⁾も実験的に脂肪は四肢の毛細血管を通過しうることを認めた。他面子宮卵管造影術に際してみられるLipiodolによる肺栓塞は異常に大量の薬剤が用いられた時を除けばその症状は軽いものであつて、その使用量が關係することも知られている。それゆゑ脂肪栓塞の発生には油脂の物理学的性状、量および血圧、血管の変化等がこれに關与することがわかる。その他われわれの例の如き場合には、その注入部位や注入速度等もこれに關与するのではないかと考えられる。

われわれの例ではPc自体による末梢血管の変化、血圧の低下等の影響を全く否定することはできないが、しかもPc製剤の溶媒として用いられている油は充分精製されて、粘稠度の高いものが選ばれており、また注射部位からみて、油性プロカインPcのほとんど全量が上腕動脈内に直接相当の速度をもつて注入されたと考えられる。また症状発現がきわめて迅速な点などからも、やはり溶媒である油が分散することなく、一塊となつて動脈のなかを流れ、その分枝部にひつかゝり、栓塞を来したものであると考えるのが至当なように思われる。

手指の背側は橈骨動脈からの弱い分枝が精々基節に達する程度に分布しているにすぎない。それで主な栄養動脈としては浅掌動脈弓から分枝する総掌側指動脈と深掌弓から分枝する細い掌側中手動脈の合流した固有掌側指動脈をもっている。われわれの第2例ではその動脈像およびかような解剖学的關係、壊疽の程度の強い点、また浅掌弓はもともと諸屈筋の上で掌腕膜の下層にあるため、これらから圧迫されて栓塞がおこりやすいこと、注射部位が尺骨側であつた点などの諸理由から、尺骨動脈の大きな終枝と橈骨動脈の小さな浅掌枝との吻合によつて形成されている浅掌弓の分枝部に栓塞がおこつたと考えても強ち無理でないと思う。なおかような閉塞動脈は勿論血管としての機能を失つ

てはいるが、しかもその壁にある交感神経線維は機能を保持しているため、閉塞部位から発する刺激がさらに反射性に末梢の血管の収縮をおこし、これがさらに壊疽を強くしたとも考えられる。

第1例では動脈撮影を行っていないので、その栓塞部位の決定が困難である。Wessler 等¹²⁾は動脈の閉塞性疾患のために切断された四肢について、広範囲な副行枝の形成されることを認め、壊死の程度と閉塞の範囲との関係はすくないと述べている。しかしこの度のような油剤による栓塞が突然におこる場合には副行枝の形成に要する時間を欠いているので、壊疽部位と栓塞部位とが比較的近接する傾向を示すものと考えてよい。それゆえ尺桡動脈分岐部の栓塞よりも、これが掌動脈分岐部におこったと考える方が可能性がより多いように思われる。

栓塞の治療は早期(10時間以内)に栓塞を剔出し、動脈内吸引、retrograde milking 等を行うのが理想的である。しかしわれわれのもとに患者が訪れた時には、すでにこの時期を逸していたし、また解剖学的関係からみて、これを実行することはほとんど不可能と考えられた。

つぎに動脈血行の増進法としては温電法、マッサージ等の他に薬剤による治療が考えられる。すなわち血管運動中枢に作用して血管を拡張させる酒精、Rauwolfia serpentina 等、交感神経節遮断剤、交感神経末梢に作用しアドレナリンに拮抗する Benzazoline 等、副交感神経刺激剤、血管平滑筋を直接麻痺させる Papaverin, Histamine 等の応用がある。

さらに栓塞である油剤を融解させる目的で、Herrman は脂肪栓塞に対して5%ブドウ糖液にといた5%アルコールを1日に2~31静注することを賞用したが、これによつて脂肪の物理学的性質をかえ、毛細血管を通過できるようにし、またこの方法には鎮静効果もあると述べている。最後の手段として十分な分界線の完成をみてから、壊死部の切断ないし関節離断が行われる。

結 語

- 1) 油性プロカイン Pc の副作用のうちで Pc 自体

に起因するものは水溶性 Pc の場合とかわらないが、しかもその頻度はやゝ多いといわれている。とくにその溶媒に起因する副作用としては局所の硬結、無菌膿瘍形成ないしは油によるアレルギー性反応などがある。

- 2) われわれは油性 Pc 注射に伴つて指尖に壊疽を惹起した2症例をこゝに報告した。

- 3) それで油性 Pc はその注射方法を誤つて、これを動脈内に注入すると意外な副作用をおこすことを強調し、使用時の注意を喚起したい。

(稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜つた大阪市立大学医学部外科学教室沢田平十郎教授ならびに白羽弥右衛門教授に深甚なる謝意を表する。

なお本稿の要旨は昭和27年6月21日日本抗生物質学術協議会関西支部第20回研究会ならびに昭和31年2月11日第74回大阪外科集談会において発表した。)

主 要 文 献

- 1) Axelrod, M.: Pulmonary Embolism Following Injection of Pc in Oil and Wax, J. A. M. A., 142; 802. 1950.
- 2) Broodbent, J. R. etc: Peripheral Nerve Injuries From Administration of Pc, J. A. M. A., 140; 1008. 1949.
- 3) Courty, A. & A. Biscaye: Arterial Accidents in Pc Treatment, J. A. M. A., 136; 505. 1948.
- 4) Glas, W. W. etc: The Source of Fat in Fat Embolism, Archives of Surgery, 71; 600. 1955.
- 5) 石山俊次: Pc の副作用, 日本臨床, 13; 60. 昭30.
- 6) 三浦義一: 血栓性静脈炎, 日, 外, 誌, 56; 1249. 昭31.
- 7) Morginson, J. W.: Toxic Reaction Accompanying Pc Therapy, J. A. M. A., 132; 915. 1946.
- 8) Moser, Hans & Peter Wurnig: Ergebnisse Experimenteller Untersuchungen und Klinischer Beobachtungen bei Fettembolie, Langenbeck's Arch., 278; 72. 1954.
- 9) 野口好之: 油性Pc動脈栓塞の1例, 日, 外, 誌, 53; 199. 昭27.
- 10) 白石貞男: 沃度油による脂肪栓塞の研究, 日本外科宝函, 24; 237. 昭30.
- 11) Waldbott, G. L.: Pc Anaphylaxis, J. A. M. A., 151; 1023. 1953.
- 12) Wessler, S. etc: Studies on Peripheral Arterial Occlusive Disease, Circulation, 7; 641. 1953.