

臨床医の立場から

たかまつ いはむ
高松 勇



大阪府立羽曳野病院小児科医

専門は小児結核、小児喘息の治療等。
医療問題研究会（医問研）の一員として、日本の
医療の科学性、社会性を問い続けている。

はじめに

引き続き、高松の方から発言させていただきます。今の天野さんのお話を聞かせて頂いて、アメリカが市民運動に押された形で行政が動き出したということで、市民の側からの緊張関係というのがなければなかなか学会内部や行政内部から動くことが困難であるというのは、日頃から私たち痛感していますが、そういう関心を持ってそういうことに関わっていくことの力というのを感じました。

私の方は、アスピリンとライ症候群との関連がアメリカでどういうプロセスで確定されていき、日本でどうであったかを振り返るとともに、日本で繰り返される原因不明の急性脳症についての私どもの考えている一つの調査を、大阪の小児科学会ともう少し幅広い団体を入れてこの冬から開始することにしたいと是非思っているんですが、そのことについてもお話をさせていただきたいと思います。

解熱剤はたくさんありますが、アスピリンはアセチルサリチル酸（ASA）のことですね。それ以外にもポンタールやボルタレンですね、それからインダシンなどの非ステロイド系抗炎症鎮痛剤（NSAIDs：Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugsの略称）が未だに子どもに使われています。

私どもの2年前の調査でも、任意の10ヵ所ほどの医療機関で冬のカゼが流行する時期に調査いたしましたら、アセトアミノフェン、これは今のところアスピリンとライ症候群とのような

関係はないと言われている弱い解熱剤で、たいていこれを屯用で使うんですが、この使用が半分ぐらい。後は強力な、アスピリンよりも強力な解熱鎮痛作用を持っている非ステロイド抗炎症剤：NSAIDsでした。半分はアセトアミノフェンになっていますが、一方で非ステロイド系抗炎症鎮痛剤が使用されているということなんです。その中で、まずアスピリンとライ症候群について、お話したいと思います。

アスピリンとライ症候群

ライ症候群という病気についてまず説明します。宮田医師と天野さんの著書『こわいカゼ薬』（三一書房）から引用します。最初、カゼウイルスとか水疱瘡やインフルエンザにかかって、いったん治ったような時期が来て、患者さんも楽になったような時期が来て、その後に頑固な嘔吐が来て、少し意識障害が起こる。それ以外に中毒を起こすような原因はないんですが、肝機能の異常、肝臓に脂肪が蓄積されるんですが、そして急激に意識障害がきて亡くなっていく。それこそあっと言う間の経過の中で。私ども臨床をやっております、脳症は非常に怖い。こちらが治療する対応の間もなく、患者さんが亡くなっていく。私どもが調査を始めなければならないのではないかと思いついた症例などは、1日の経過で亡くなっていかれたという、非常におそろしいものなんです。

今のところ、ミトコンドリアという、細胞の

中にエネルギーを体から引き出す組織があるんですが、通常はブドウ糖からそういうエネルギーをとっているんですが、ブドウ糖からうまく取れなくなってくると脂肪を分解してとるという非常に役に立つものなんですが、そこに解熱剤とか色んな形のものが害になってそれを妨げるところで、急性のミトコンドリア障害から脂肪が蓄積されこういふことが起こるんだろうと言われております。その中で解熱鎮痛剤がひとつ大きな危険因子として働くとされています。

日本では、先ほど天野さんがおっしゃたように、急性脳症であれば、急激な経過で意識がなくなって亡くなれば全てライ症候群というようにおっしゃる先生が未だに一部にはいらっしゃる。そうでなくて、他の中毒や先天性疾患や他の病気を除外した中で診断される病気ではありません。

日英米における対応の違い

日本とアメリカ、イギリスにおける行政の対応についてお話しします。詳しくは、TIP誌創刊の86年5月号（著者：宮田雄祐）の「サリチル酸製剤アスピリンとライ症候群」をお読みいただくといいのですが。最初、Starkoという医師が1980年にアリゾナ州で、ライ症候群になった子どもさんと、同じようにインフルエンザや水疱瘡になったけれどもライ症候群にならずに良かった子どもさんを対照に置いて調査しました。一方日本の調査では、急性脳症で亡くなった子どもさんばかりに薬歴を聞くんですね。そしてどんな薬が多かったかということをするんですが、これではいつまでたっても何が原因であったかはなかなかわからない。

めずらしい病気の原因を調べるためには、例えばライ症候群の子と、同じような性と年齢で、最初は同じようにインフルエンザや水疱瘡にかかって、同じ程度に熱があったけれども、そのまま良かった子を対照として、薬を比べてみる。服用率に違いのある薬があれば、それが原因であった可能性を推察することが出来る。常に対照、つまりコントロールを置いた調査が大

切なんです、日本では未だにそれが一度もされたことがない。ですから、原因に一步も踏み込むことが出来ない。

1. アメリカの場合

でもアメリカでは、80年の頃から死亡した群と対照群とを比べている。表1はアメリカで行われた調査の一覧です（TIP誌Vol.1, No.5：1986から）。アリゾナ州以外の4つのスタディと、先ほど天野さんがお示しになった色々な条件を最も厳密におこなった1985年のパイロットスタディです。その結果、ライ症候群になった例では93パーセントか、100パーセント、アスピリンを服用していたけれども、対照群では41パーセントか最高でも71パーセントであった。この差は、統計学的に有意の差があり、ライ症候群にアスピリンが重要な危険因子であるということ疫学的に裏付けるデータであったわけです。

調査地域	報告年度	ライ症候群	対照群
Michigan	1980	96	65
Ohio	1980	97	71
Arizona	1980	100	50
Michigan (第2回目)	1982	100	63
CDC	1982	100	41
Pilot study	1985	93	46

表-1 サリチル酸製剤の服用率（%）

82年の4つの調査症例対照研究が出た時点で、アメリカでは保健省のシュワイカー長官が警告を出しました。先ほど天野さんの話で、警告ラベルの表示は85年まで引き延ばされたということでしたが、一応警告は出された。それは読んでみますと、「アスピリン系の解熱剤を水痘やインフルエンザ等に使用すると、ライ症候群になりやすい」ということです。それによって疑わしきは罰するという薬務行政の原則は守られて、事実上の準禁止措置が取られたということです。

そのことによってアスピリンの使用がすごく減ったんですね。78年から80年頃にはアスピリンは54パーセントから82パーセントぐらいで使われていたのですが、この警告の後では24パー

セントから54パーセント。アメリカでアスピリンをカゼに対して使用することが減ったということです。82年にアメリカ小児科学会は、「Pediatrics」という学会誌の6月号に臨床的勧告を出します。「臨床的、疫学的証拠に基づき、水痘の小児またはインフルエンザが疑われる小児に対しては、普通の場合アスピリンを処方すべきでない」ということです。そういう警告や勧告のおかげでアスピリンの使用が減るわけです。

その結果、ライ症候群の患者さんが、ぐっと減るんですね。アスピリンの使用が減ると、ライ症候群が減った。何よりもこのことがアスピリンとライ症候群との関与を裏付ける有力な証拠となっています。さらに医師に対する警告とか、製薬企業に対する勧告がありました。

一般の方に対するキャンペーンというのは、アメリカの保健省はキャンペーンポスターを全



写真-1

国の学校などに貼りまして、これ（写真-1）がそのポスターなんです。Fluというのはインフルエンザですね、Chicken Pox は水痘症です。つまり、インフルエンザや水痘症のkindness（思いやり）が必要だ。つまり、ジュースとか飲んで脱水に備えてリラックスしなさい、というわけで

す。日本では、カゼのイメージは寝ておくこと、氷枕を頭にして寝て安静にしておくこと、それで良くならないから薬に頼るわけです。そうではなくてリラックスをしなさいということで、日本よりは肩に力が入っていない対応なんだなと思います。すなわちジュースを飲んで、水気を十分にとってリラックスしなさいよ、そしてアスピリンは使ってはいけませんよ、安静がカゼには最も大切なんですよというポスターを全国に貼ったわけです。そのおかげで、減った。

同じようにイギリスでも、サーベイランスを行った結果、アスピリンを小児に使用する危険性について警告があり、それ以降ライ症候群が減ったということがありました。

その中で最終的には因果関係は全部は判明しませんが、危険因子として疑われればそれをはっきりさせるための疫学調査を、対照を置いて厳密に行い、さらに国民的論争の中で最も厳密な調査を行い、パイロットスタディでも結果が出れば公表して結論を出していく。そこに科学に基づく対応がなされた。その結果、アスピリンが減ってライ症候群が減ったという経過がアメリカの例からは見てとれると思います。

2. 日本の場合

それに対して日本での調査なんです。当時久留米大学の山下文雄という方が厚生省のライ研究班の調査をされています。調査の内容については何ら公表しないまま、アメリカはライ症候群と対照群でこれだけアスピリンの差があったけれども、日本ではライ症候群も対照群もアスピリンの服用において差がなかったという調査結果だったんですね。

それについてはレジュメにも書きましたが、アンケート調査を昭和56年10月から57年3月というインフルエンザの流行る冬の時期を中心に、46人のライ症候群の患者さんを集めて行った。対照群の設定が翌年の58年度以降に、先行感染のインフルエンザや水痘瘡の状況がよく似ている人に31例を合わせた調査だった。

ところがこれが患者さんとか対照群に面接調

査をしたという報告がありませんので、調査をしていないようです。しかし、パイロットスタディでも一番大切なのは、聞き取りなんですよ。患者さんに対して、どのときにどれだけ薬を飲まれたか。私どもこの冬から調査をするにあたって、患者さんに面接調査をすることの困難さというか、それも記憶がまだ1ヵ月ぐらいい間でない聞き取れないんですよ。そこが非常に問題になったということで、アメリカでは論争になりパイロットスタディも組んだんですが、そういう点への配慮が全くない。1年以上経って対照群を設定しなおしてどこまで信頼性があるんだろうか、そして重要な点は公開されないまま、私どもがこの資料を調べましたけれども厚生省の研究班などにあると言うんですが、それを目にするのがなかなか出来ない。どこに行ったらいいのか、図書館をかけずり回っても私ども臨床医でさえもなかなか目に届かないような所にちょっと報告されているだけで、なかなかそういう情報が入って来ない。そこらへんにも大きな問題を感じております。

日本では未だに明確な疫学調査はない

それ以降、日本ではアメリカの情報を伝達するという形で、ライ症候群の日本の研究班の結果は一切無視した形で、厚生省はアメリカのデータに基づいてアスピリンの使用にあたっては留意するように対応するわけです。実質このデータ（日本のライ症候群調査研究班のデータ）は信じないということで国も動いていたということなんです。そして最終的にはドクターズレターを配布したということだけです。

それ以降、91年に先ほど天野さんがおっしゃったように、確定ライ症候群と急性脳症と同じ脳症になった方どうして、アスピリンの服用が多かったという報告を出しますが、未だに対照群を設定した調査はない。そういうことで、結局明確な結論を得られる疫学調査は現在に至っても実施されていないというのが、一番の問題点であると言えます。

日本独自の急性脳症

そういう中で、私どもひとつの症例を経験したということなんです。簡単に申し上げますと、イブプロフェンとかスルピリン、これ全てNSAIDsですが、非ステロイド系鎮痛解熱剤が2種類使われて、その後急激な経過、1日の経過で意識レベルが低下し呼吸不全になり、18時間後に亡くなったという患者さんがいました。これは私の経験ではありませんが、私どもとともに解熱剤のことを考えておられるドクターが経験した症例だったんです。

やはりこれが日本独自の、ライ症候群よりもっと急激な形の脳症が日本にはあると現在言われております。すなわち脳幹部に点状出血と壊死を伴う急性脳症ということで、東大の水口という方がまとめていらっしゃるんですが、どうも日本と台湾にしかないとおっしゃるんですね。欧米にはない急性脳症が日本で多発している、未だに繰り返されている。それには日本独自の原因があるだろうと。水口氏は何もおっしゃっていないんですが、毎年のようにこのような経過があり、その前に多くの方が非ステロイド系の解熱鎮痛剤を使っておられるということで、そのことについての調査をすべきであろうと考えています。

発熱は生体防御反応のひとつ

いまだに例えば、大阪でも、大阪府医師会の勤務医部会の調査でも原因不明の急性脳症は毎年10人くらい報告されています。そして症例報告でこういう経過があります。解熱剤をそもそも使う必要があるんだろうかということですが、後で小船さんの方から有名なリンダペストウイルスの実験の結果の報告があるかと思いますが、私は水痘瘡のことについてお話をさせていただきます。

「Journal of Pediatrics」というアメリカの小児科専門誌の論文で、水痘瘡をアセトアミノフェンという解熱剤を使った群と使わなかった群で比較しています。水痘瘡というのはブツブツが赤くなって発赤して水をもってその後かさぶた

になって治るんですね。かさぶたが出来るというのは、水疱瘡が治ったということの意味です。かさぶたが出来て治るまでの期間を見ているんですね。

そうすると、偽薬で何も解熱剤を使わなかった群の方が、解熱剤を使った群よりも1日早く治るわけです。ということは、解熱剤を使うということは病気を余計に長引かせている可能性が十分にあるわけです。そういうことはいろんな経過で日常、私たちも印象をもってあります。解熱剤を用いると最初は熱が下がって楽ですが、その後また熱が出ますし、ジクジクと長引くような印象があります。熱が出ると最初は確かにしんどいんですが、熱を下げないで自然に下がるのを待った方が後を引かないですし、治りが良い、そういう印象があります。それを水疱瘡への解熱剤の影響ということで、原疾患が長引いてしまうということを言っている有名な報告

であります。

これらのことを考えていきますと、発熱は後で小船さんもおっしゃると思いますが、生体防御反応のひとつであると考えています。ここで私ども、お母さん方になんとか解熱剤の濫用を防ごうということで、診療の場でお渡ししているパンフレットにも書いているんですが(写真-2)、本来発熱というのは生体防御反応のひとつであると。ですからそれを押さえてしまうというのは、むしろ感染症や炎症反応から治っていくうえで生体にとって不利になる場合があるんだと。

実際熱が出てそれによる消耗や疲労、苦痛がありますので、それを緩和することは必要なことです。子どもはたとえ38度の熱があっても元気にしておりますし、ある程度熱があってもそこを1日~2日頑張ってもらうことの方が、治りもいいたらうと。むしろ熱が高い方がウイルス

の増殖を押さえ得る。そちらの方が様々な白血球から出る感染防御の物質は有利に働く。そういうことは実験データにも数多く出ております。発熱を安易に押さえてしまうことは戒めなければならない。

日本のライ症候群はNSAIDsが原因か？

日本で未だに原因不明の急性脳症が、また日本独自の急性脳症があるということは、日本だけが持つ何か原因があるはずなんですね。アスピリンがライ症候群の原因であったように、アスピリンよりももっと強い解熱作用を持つNSAIDs、非ステロイド系鎮痛解熱剤が原因として関与している可能性があるんだと考えています。それはまだ疑いですので、そのような危険因子を調査することが大事なんだろうと思います。

熱で死ぬことはない

そして通常、熱で死ぬことはありません。42度くらいの熱中症とかになれば頭のタンパクが変性するとか言われますし、熱が高いと脳膜炎を起こすのではないかと心配されることも多いですが、そういうことはないと言われております。むしろ熱で死ぬことはありませんが、解熱剤は低体温であるとかショックとか危ないことがよく起こります。解熱剤で死ぬことはあるのです。午後のセッションでもありますように、NSAIDs

には消化管出血などいろんな問題もあります。

解熱剤は原則として使用しない

解熱剤は使用しないのが原則です。使用するとしてもアセトアミノフェンの屯用というのが必要な対応ではないかと思っております。そのようなことを、お母さん方、お父さん方にわかっていただくために、さきほどご紹介したパンフレット(写真-2)を作ったのです。熱を出たときには十分な水分を与えて見て下さい。このパンフレットを出すのに大阪小児学会では、この当たり前のことを議論しコンセンサスを得るのに2年半かかりました。それが現状なんだろうと思います。でも、なんとかそういうことを一歩ずつ進めていきたいと思っております。

と同時に原因不明の急性脳症を解明するために、危険因子をある程度解明できるような調査を、対照を置いた調査ということで症例・対照の研究と、薬剤情報を十分に聞き取ることの出来る調査をこの冬から、大阪で取り組みたいと思っております。そのような調査にあたりましては、皆様のご協力をいただかなくては実際には不可能だと思っておりますので、色々な機会を借りてお願いさせていただきたいと思っております。少し時間がオーバーしましたが、これで報告を終わらせていただきます。

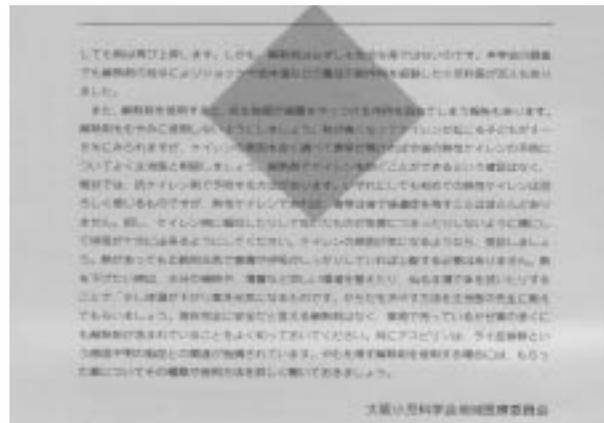
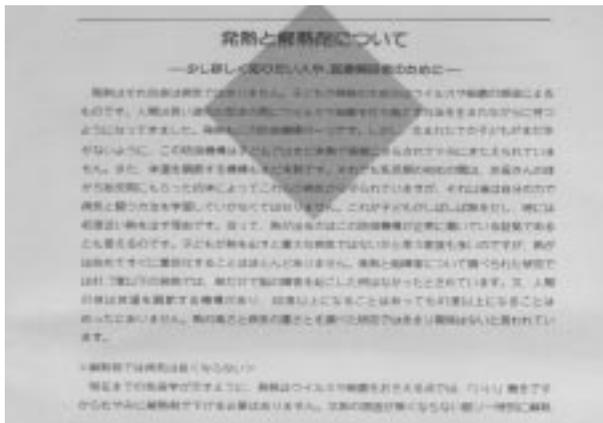
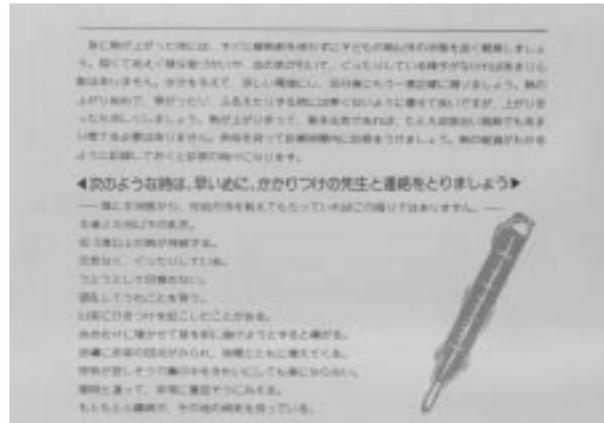
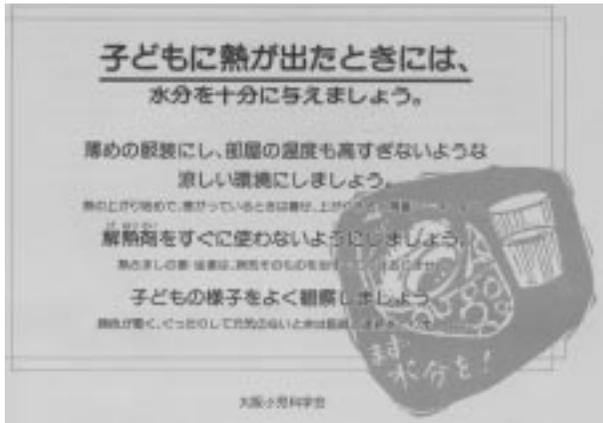


写真-2