

## 成人のライ症候群、インフルエンザ脳症とNSAIDs

浜 六郎\*

### 【1】はじめに

小児のライ症候群の発症への解熱剤としてのアスピリンの関与、インフルエンザ脳炎・脳症の発症には解熱剤として使用された非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)が関与していることが示唆され、すでに一般化してきている。感染症に対するNSAIDsの危険性、問題点については、すでに本誌やNPO医薬ビジランスセンターで詳細に扱ってきた<sup>1-10)</sup>。成人でもインフルエンザ脳症やライ症候群を起こしうることについても、本誌では症例をも紹介して警告してきた<sup>11)</sup>。

後述するように、成人のライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症は文献的にも多数の症例が報告され、厚生労働省の研究班でも把握されている。また、アスピリンやジクロフェナク、メフェナム酸以外のNSAIDsで生じたと思われるライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症も多数報告されている。

ところが、ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症が小児の疾患であり成人には起きないとの誤解や、アスピリンやジクロフェナク、メフェナム酸以外のNSAIDsでは生じないかのような誤解がなお根深いと思われる。

そのため、成人に対するNSAIDsの解熱剤としての使用が厳しく規制されていないし、小児に対しても、アスピリンやジクロフェナク、メフェナム酸以外のNSAIDs(イブプロフェンなど)が解熱剤として、いまだに規制されていないのが現状である。成人に対しては、ジクロフェナクやメフェナム酸をはじめ、さらに多数のNSAIDsは、解熱への使用が認められているのが実情である。

そこで、成人(15歳以上)のライ症候群、インフルエンザ脳症の症例を紹介し、NSAIDs使用との関連について考察を加えたい。そのうえであらためて、NSAIDsを解熱剤として使用することの危険性を指摘したい。解熱剤は基本的に不要であり、使用するにしてもアセトアミノフェンを少量のみとすること、成人でもNSAIDsを使用しないよう、ジクロフェナク、メフェナム酸以外のNSAIDsも、解熱剤として使用しないよう再度訴えたい。

### 【2】症例

#### 【症例1】

Aさんは、当時20歳男性(死亡時21歳)であった。身長179cm、体重60.4kg。

もともと卵アレルギーによるアトピー性皮膚炎があり7~19歳時には完治していたが学生生活を始めたところ再発し、ステロイド外用剤を使用中であった。

自宅で39~40℃の発熱、悪寒と関節痛あり。アセトアミノフェン入り総合感冒薬を服用し、翌日には37℃台に解熱したため、解熱剤を服用しながら1日5時間程度のアバイトに従事していた4日後も39℃の発熱があり、5日後には40℃となったためB診療所を受診。咽頭炎とのことで、メフェナム酸(ポンター)750mg、セフジニル(セフゾン)300mgが処方され2度服用したが、悪寒戦慄が出現し、40℃発熱したために、救急車にてC病院を受診。上気道炎の診断で入院した。

入院時の検査では、白血球数は4800/mm<sup>3</sup>(杆状核球17%)、プロトロンビン活性は62%と低下、CRPは1.54mg/dLであった。

入院後体温は38.1℃であったが、25%スルピリン注2mL(500mg:メチロン、以降すべてスルピリン注は1回500mg)1アンプル筋注。この日は、朝から、解熱剤として、メフェナム酸を2回分とスルピリン注1回分、合計3回分のNSAIDs解熱剤を使用したことになる。

入院翌日(2日目)はPL顆粒を3g/日の他、ケトプロフェン坐剤(75mg:エパッテック)を3回と、スルピリン注1アンプルを2回すなわち、合計5回のNSAIDs解熱剤を頓用で使用した。入院3日目には杆状核球が26%とさらに上昇し、CRPは10.59mg/dLと増加した。

時系列的に記載すると、入院日(夕方)38.1℃でスルピリン注を1アンプル使用した。夜中の0時には39.1℃に上昇し、クーリングにて様子を見たが1時間後には39.5℃とさらに上昇したため、ケトプロフェン坐剤を1個使用した。その後、38.6℃まで下がったものの、午前8時には39.9℃に上昇。スルピリン注を使用した。それにもかかわらず、午後2時には40.0℃と上昇した。結局、入院2日目には、PL顆粒とケトプロフェン坐剤、

スルピリン注とで、1日の解熱剤としては、ほぼ常用量の3倍に相当する量が使用された。なお入院2日目の夕方からファモチジン(ガスター20mg)1アンプルが500mL輸液と混じて点滴で開始された(1日2回)。

入院2日目の午後7:30、倒れかけて顔面蒼白となった。これは、PL顆粒のほか、ケトプロフェン坐剤をすでに2回(1:00, 16:00)、スルピリン注も2回(午前8時と午後2時)を使用した後であるため、一過性に血圧が低下した可能性がある。

入院3日目には、PL顆粒を2g/日(朝と昼のみ)の他、ケトプロフェン坐剤2回(6:30, 午後4時)とスルピリン注1回(午後2時)の合計3回、NSAIDs解熱剤を使用した。この日は、解熱剤が合計で、常用量の約2倍程度使用されたことになる。

母親の記録によれば、入院3日目の午後から発疹がみるみる悪化し、目のまわり、手のひらにも症状が出て、息子は「こんな手や足、オレのやない!」と悲しそうなお顔を、とのことである(この皮疹は、後に転院先となったD病院の皮膚科で肉眼的には紅皮症、生検をして、「血管炎」との所見を得ている)。

これら解熱剤使用中、午前11時半頃、やや黒っぽい不消化便が多量あり、暗赤色粘液状のものを混入(おそらく消化管出血)。その後午後2時頃にスルピリン注1回、さらには、午後4時頃ケトプロフェン坐剤が1回使用された。

午後8時45分には鮮血が混入した暗赤色泥状便を排出。本格的な消化管出血となった。

前後するが、3日目午後4時頃、医師は家人に「敗血症の疑いあり」と告げている。午後8時「何だよう、何なんだよう——」と繰り返す。表情かなり陰しく興奮状態となったため、ジアゼパム10mg(セルシン)1/2アンプルが静注された。さらに午後9時にはナースコールのコードを体に巻き付けていたり、近づくことと怯えたりするなど精神症状が出現したため、ハロペリドール5mg(セレネース)1アンプルが筋注された。

このときの意識障害の程度をJCSで表現すると、少なくともII-10程度よりは重症であり、GCS(Glasgow Coma Scale)E不明、V3、M5程度、ライ症候群で用いられたステージ分類では、ステージ2(せん妄状態、攻撃的)に相当する。したがって、入院時にはステージ0

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

(正常)であった意識状態が、ステージ2に進んだといえる。

4日目午前4時半頃には、四肢のピクツキが出現。「四肢振戦?」と看護記録には記載されている。その後も四肢の不随意運動が持続。これは痙攣であった可能性が大きい。

午前6時には目の焦点が合わず、コミュニケーション不可となり、四肢抑制が実施された。この状態ではJCSでII-30より重症、GCSでは少なくとも、E2, V1, M4 (coma score 7)。ライ症候群のステージ分類では、ステージ3に相当する。

さらにミダゾラム(ドルミカム)が使用され鎮静がはかられ、ケトプロフェン坐剤が挿肛された(明瞭な脳症が出現した後で、さらにケトプロフェン坐剤が使用されている)。

4日目9:25には、呼吸抑制が認められ、ベンゾジアゼピン拮抗剤フルマゼニル(アネキセート)が使用された。その後も、四肢のピクツキは持続。不安が増強した。呼吸抑制は、強力なベンゾジアゼピン剤であるミダゾラムによると考えられ、不安の増強は、ベンゾジアゼピン拮抗剤であるフルマゼニルによりジアゼパムおよびミダゾラムの作用に拮抗したための症状と考えられる。

10:00 ルンバルを施行。ペンタゾシン1アンブル筋注し、ミダゾラムを再開。髄液は、細胞数は正常(2/mm<sup>3</sup>)だが、タンパクのみ中等度の増加(234 mg/dL)があり、髄膜脳炎疑いで、D病院に入院した(C病院入院4日目)。

重篤な脳機能障害がすでに生じていたこの時点において、細胞数が正常であったことは、少なくとも、この時点では脳炎、髄膜炎というよりは、炎症反応の少ない脳症であったと考えられる。

入院4日目の検査では、血清中のGOT 84 IU/L, GPT 40 IU/Lであった(血清アンモニアは測定されていない)。

D病院では、これまでの経過を考慮し、全身性間代性痙攣や、髄膜刺激症状、チェーンストークス呼吸を認めたこと、脳波で前頭葉中心に、棘徐波を認めたため、髄膜脳炎を考えて、アシクロビル1500 mg/日、グリセオール400 mg、およびシメチジン(タガメット)1日2アンブルを使用した。

D病院入院翌日(D病院入院2日目Cから5日目)に実施した髄液所見では、圧は初圧が210mmH<sub>2</sub>O(正常70~150; 200mmH<sub>2</sub>O以上なら確実に上昇)、終圧

も210 mmH<sub>2</sub>Oであった(髄液採取が何mLか不明)。

髄液の性状は、淡黄色(C病院での髄液検査時の出血のためと考えられる)、日光微塵、細胞数233/3/ $\mu$ L(したがって77.7/ $\mu$ L、細胞の分類では、単核球80%、多核球20%)、蛋白は370mg/dLであった。C病院での髄液検査所見と比べて、蛋白はやや増加、細胞数が著明に増加していた(C病院では出血させているので、細胞数の増加は手技上の問題もありうる)。

D病院入院翌日髄液検査後より急に下顎呼吸となり、刺激に対して、除脳硬直姿勢をとるようになった。挿管しCTを実施。CT所見は、両側の脳浮腫著明。脳幹圧迫像、第4脳室閉塞、脳ヘルニア等の記載があった。脳ヘルニアを起こした原因は脳圧の亢進が基本にあるとしても、時間的な関係からして、午前中に実施したルンバル検査との関連は否定できない。

D病院入院3日目のCTでは、さらに脳浮腫が進行。中脳のみならず、橋部まで浮腫あり、延髄への影響が考えられた。血圧が低下し始め、昇圧剤を使用しはじめたが、徐々に必要量が増し、入院8日目に死亡した。

血清のEBウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、带状疱疹ウイルスなどが検索されたが、いずれも活動性のは認められなかった。また髄液の血清のEBウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、带状疱疹ウイルスもいずれも陰性であった。

この例は、筆者の意見書とともに医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に申請され、遺族に対して一時金・埋葬料等が支給された。その支給決定通知書では、医薬品の副作用による疾病等の名称を「急性脳炎・脳症による死亡」とし、副作用の原因と考えられる又は推定される医薬品として、「ポンタール錠250mg, メチロン注(25%), エパテック坐剤75, PL顆粒」をあげている。

本例に生じた病気が、広くは「ウイルス感染症に関連した脳炎・脳症」に属する疾患であり、それが、ポンタール錠250mg, メチロン注(25%), エパテック坐剤75, PL顆粒を原因として生じたと考えるのに特別の支障はない。

【3】文献にみる成人ライ症候群、インフルエンザ脳症例

#### 【症例2】<sup>12)</sup>

43歳男性、感冒で、点滴と投薬(プラノプロフェン、ジクロフェナクなど)を受け、2日後嘔気、嘔吐、意識障害、全身性强直性けいれんあり、CT、髄液検査で異常ないが、高度の肝機能異常あり。別の病院に転院。髄液細胞数増加なし。消化管出血あり。4ヵ月後、肝機能は正常化した軽度の意識障害が持続。

この例では、ジクロフェナク以外に、その他のNSAIDs(プラノプロフェン)(註)も処方されていた。

(註:本稿では、アスピリン、ジクロフェナク、メフェナム酸以外のNSAIDsを、「その他のNSAIDs」と呼ぶ)

#### 【症例3】<sup>13)</sup>

17歳女性。感冒に対してインドメタシン坐剤が用いられたところ、翌日けいれん重積発作が出現。ウイルス性脳症は髄液検査で否定された、と記載されている(おそらく、「ウイルス脳炎が否定された」の意味であろう)。

上記を報告した著者は、2例の成人発症例を経験したことから、「成人においても、難治性のけいれん、NSAIDs服用のエピソードのある場合、鑑別疾患にReye症候群を考慮すべきである。」と考察している。

#### 【症例4】<sup>14)</sup>

16歳男性。発熱が3日続き、3日目に受診し、スルピリン注射を受けて抗生物質等を処方された(この時の内服あるいは坐剤での解熱剤は不明)。その後、不穏状態となり、受診から2日後にけいれん発作出現、入院。髄液所見(細胞数3/ $\mu$ L, 蛋白14mg/dL)も含めてライ症候群の基準を満足した。CTでは入院第一日は異常なしであったが、その後脳萎縮や脳室拡大を認め、難治性てんかんと、全般的な精神的退行を遺した。

#### 【症例5】<sup>15)</sup>

28歳女性。心窩部痛があり、翌日近医受診。ロキソプロフェンが処方され、1錠ずつ2回服用した(抄録には記載されていないが、著者に直接確認した)。翌日深昏睡状態となり救急搬送された。インフルエンザ抗原陽性であり、インフルエンザ肺炎に細菌性肺炎も合併したが、脳低体温療法等を実施し、回復した。血中サイトカインの変動も参考にしてインフルエンザ脳症と判断された。

#### 【症例6】<sup>16)</sup>

59歳男性。発熱でインフルエンザと

診断され、オセルタミビルとともにスルピリンの投薬を受けた。症状が一時改善したが、3日目から40℃再度発熱後、意識障害出現し、4日目緊急入院。入院時JCSIII-100の意識障害があったが、後部硬直なし。髄液細胞数7/μL、蛋白37mg/dL、CT、MRIとも脳の異常認めなかったが、4時間後には自発呼吸停止、その後急速に肝機能異常が進行し、入院後6時間後にはAST 5560、ALT 2990、12時間後にはCT上脳浮腫を認め、第9病日に多臓器不全(腎障害、肝障害、脳障害等)にて死亡した。著者は、経過から、ウイルス感染症の後、NSAIDsであるスルピリン内服により生じた肝機能酵素上昇、脳浮腫から、Reye症候群と考えた。

【症例7】<sup>17)</sup>

23歳男性。感冒様症状に対して、ロキソプロフェンが処方され、5日間で発熱後痙攣が出現。肝機能異常、髄液蛋白上昇(191mg/dL)し、細胞数もやや増加(17/μL)。CTは当初正常で痙攣は難治性であり、13病日にはCT上脳浮腫。15病日に死亡。成人型Reye症候として報告され、ウイルス検査でアデノ2型抗体価が上昇していたことから、原因として、ウイルス感染症と、ロキソプロフェン内服が考えられた。

【症例8】<sup>18)</sup>

19歳女性。この例はB型肝炎、しかも初感染のB型急性肝炎であった。肝臓の組織には、B型肝炎では説明がつかない所見があったことから、ライ症候群と診断されたものである。

【4】ライ症候群、インフルエンザ脳症の診断基準

ライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症が提唱されたときには、その原因が不明であったこともあり、診断基準は、臨床症状や所見の組み合わせとならざるをえなかった。また、その症状や所見を用いた定義についても、CDCの基準ですら、その時々で異なっている。そこで、現在のインフルエンザ脳炎・脳症の基準、CDCのライ症候群の診断基準、日本の代表的なライ症候群および原因不明の脳症の診断基準を検討し、どのような病態であればライ症候群あるいは、インフルエンザ脳症(インフルエンザ脳炎・脳症)と診断すべきなのかについて考察する。

(1) 最新のインフルエンザ脳症の特徴  
森島はインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生労働省の研究班の現在の責任者

表1: 急性中枢神経ウイルス感染症の病態

- ◆ 急性脳炎: ウイルスが直接中枢神経内で増殖することにより、神経障害をもたらす(日本脳炎, 単純ヘルペス脳炎など)。
- ◆ 急性脳症: ウイルスの感染が契機となるが、ウイルスの中枢神経内での増殖はなく、炎症反応も認められないもの(インフルエンザ脳症, ロタウイルス脳症, HHV-6脳症など)。
- ◆ 自己免疫機序による脳炎(水痘脳炎, 麻疹脳炎の一部, 急性散在性脊髄炎など)。

表2: インフルエンザ脳症とは

- ◆ インフルエンザの感染に伴い急激に進行する脳障害であり、インフルエンザにおける熱性けいれんなどを除く。
- ◆ ウイルスの脳への感染は認められず、またリンパ球などの炎症細胞の集積もないため、脳炎ではなく、脳症と呼ぶべき病態である。

であるが、「インフルエンザ脳症の現状」と題して、現時点におけるインフルエンザ脳症について、以下のように述べている<sup>19)</sup>。

「ウイルスの感染に伴う急性の脳障害は、ウイルスが直接中枢神経内に侵入し増殖することにより、神経細胞の障害をもたらされる急性脳炎と、ウイルスの感染が引き金になるが、脳内でのウイルスの増殖は認められず、炎症反応も認められない急性脳症、および感染後の自己免疫学的機序による脳炎に大別される(表1)。」また、インフルエンザ脳症の定義としては、「表2に示したように、本症はインフルエンザの感染に伴い急激に進行する脳障害であり、インフルエンザにおける熱性けいれんなどを除く。ウイルスの脳への感染は認められず、またリンパ球などの炎症細胞の集積もないため、脳炎ではなく、脳症と呼ぶべき病態である。現在、厚生労働省のインフルエンザ脳症研究班として、国際共同研究が進行中であるが、この定義が国際的に広く用いられている。」としている。

ここで「インフルエンザ脳症」は、「炎症細胞の集積もないため、脳炎ではなく、脳症と呼ぶべき病態である。」とされている。しかし、「インフルエンザ脳症」では、「髄液中の細胞数増多」は、否定の根拠にはなっていない。10歳超(11歳以上)の年長児や成人の場合のインフルエンザ脳症の特徴として、髄液細胞数が8/

μL超を示す例が、半数以上(51.6%)存在するからである(表3)<sup>19)</sup>。

なお、森島は別の総説<sup>20)</sup>で、2000年までの症例中、15歳以上が16例と報告している。その後、2001年には2例<sup>21)</sup>、2002年には4例の成人例が追加された<sup>22)</sup>ので、1999年~2002年の4年間で、15歳以上のインフルエンザ脳炎・脳症例が22例となる。

インフルエンザ脳症の発症機序は、インフルエンザ感染に、何らかの原因で炎症性サイトカインの産生が高まり、血管内皮細胞に障害(傷害)を生じて透過性亢進あるいは血流の障害を来し、脳浮腫や脳の壊死性病変を来し、脳以外の臓器にも不全状態を起こすことになる<sup>19)</sup>。

ライ症候群との大きな違いは、ライ症候群では、解熱剤としてアスピリンが関与したが、インフルエンザ脳症では、その30%に非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)が関与していること<sup>20)</sup>である。

森島は指摘していないが、アスピリンやインドメタシンなどのNSAIDsは、エンドキシンで活性化されたマクロファージからのTNF-αの遊離を増加させることが報告されている<sup>7)</sup>。

(2) 米国におけるライ症候群の診断基準

1) ライ症候群とは

ライ症候群はもともと、小児のウイルス感染症が治癒傾向を見せたところに急に

表3: 年長児(10歳超)・成人のインフルエンザ脳症の特徴

	10歳超 N=51 *a	0~10歳 n=527	
◆神経症状の出現が遅い (発熱後3日以降の発症)	29.4	4.7	*b
◆けいれんの頻度が低い	43.0	74.0	*b
◆髄液細胞増多(細胞数>8/μL)	51.6	13.8	*b
◆致命率が低い	8.7	22.2	*b
◆その他			

\*a: うち15歳以上が22人

\*b: p<0.001

意識障害をきたし、特徴的な非黄疸性の肝障害をきたし、死亡率の高い疾患として、オーストラリアの病理医 Reye らが21例を報告した<sup>23)</sup>のが最初である。とくに米国 CDC ではこの疾患の流行を重視し、実態調査と原因究明のための調査が実施された。

多数の疫学調査でアスピリンの影響が大きいことが確認されたため、アスピリンの小児への使用が規制された。アスピリンの使用量減少とともにライ症候群は急速に減少した<sup>24)</sup>。

## 2) CDC が採用したライ症候群の診断基準 (1982年)<sup>25,26)</sup>

CDC が採用したライ症候群の診断基準がいくつかあり、日本においても紹介され用いられたものにもいくつか種類がある。日本で紹介されるにあたって、多少の誤解も生じている。

そこで、CDC が最終的な結論を出すことになった本格的な疫学調査<sup>27,28)</sup>で採用された基準を、原文<sup>25,26)</sup>どおりに正確に翻訳しておく(2つのものは意識障害のステージ分けの説明のし方が少し異なるが、同じ定義である。文献25の訳を掲載する)。

ライ症候群の例について CDC は以下のように定義する：

1. 急性の非炎症性脳症であることが、以下の情報により裏付けられていること：臨床像(すなわち、意識レベルの障害が出現する)があり、可能ならば、脳脊髄液の細胞数が  $8/\text{mm}^3$  以下、あるいは、脳組織で血管周囲や髄膜に炎症所見を伴わない脳浮腫を認める。
2. この脳症が、以下のいずれかで確認される肝障害を伴っていなければならない。
  - (1) 生検もしくは剖検で脂肪変性(fatty metamorphosis)、または、
  - (2) GOT, GPT またはアンモニアが正常上限値の3倍以上に上昇
3. 他には、脳症状や肝障害を説明できる、より妥当な成因がない。
4. この定義では、生検で確認する必要はなく、定義の特異性に欠ける面はある。しかしながら、これまでの報告によれば、肝機能検査で診断した場合と生検で診断した場合ではよい相関を示した。

なお意識障害の程度については以下のように記載され、ステージ1以上である

ことを要するとしている。

CDC は6段階のステージ分類を用いる。この分類では、  
 ステージ0：意識清明で、覚醒している(患者がステージ0で入院した場合には、経過中にステージ1以上に進展しなければならない)

- ステージ1：覚醒しがたく、傾眠傾向  
 ステージ2：せん妄状態、攻撃的  
 ステージ3：覚醒しない、屈曲運動反応が強い(脱皮質反応)  
 ステージ4：覚醒しない、伸展運動反応が強い(徐脳反応)  
 ステージ5：覚醒しない、完全弛緩性麻痺、神経反射なし、瞳孔反射なし

一般には、脳炎でなく脳症であるとの判断のために、脳脊髄液の細胞数  $8/\text{mm}^3$  以下 ( $24/3$  以下でありしばしば誤解されている  $8/3$  以下ではない) が用いられているが、上記の基準では、脳脊髄液の検査実施は必須ではない(これは、脳圧が亢進して脳脊髄液の採取が危険である場合もあるため、絶対条件としていないためである)。また、GOT, GPT またはアンモニアのすべてが正常上限値の3倍以上に上昇していなくても、いずれかが3倍以上に上昇していればよい。肝生検も必須ではない。

## 3) CDC が1977年に採用していたライ症候群の診断基準<sup>29)</sup>

1977年には以下のような定義が採用されていたが、その後上記のように改定されたものである。

### 症例の定義

ライ症候群の症例とは、以下の所見を伴う急性の非炎症性脳症であると定義される。脳脊髄液の細胞数が  $8/\text{mm}^3$  未満 ( $24/3$  未満)、あるいは、組織学的に血管周囲や髄膜に炎症所見を伴わない脳浮腫を認めること、そして、(1) 生検あるいは剖検で肝の脂肪変性(fatty metamorphosis)を認める、(2) S-GOT が正常上限の3倍以上かつ、血中アンモニア値が正常上限の1.5倍以上であり、(3) 他に、神経学的障害や肝障害を説明できるものがない(たとえば既知の毒素暴露など)。

## (3) 日本のライ症候群、急性脳症の診断基準

1) 厚生省研究班、ライ症候群、急性脳症の診断基準 (1999年以前)

1. 基本的にCDCの基準に準ずる

2. 確定ライ症候群：肝生検も含めすべて満足
3. 臨床的ライ症候群：肝生検以外を満たす
4. 急性脳症：それ以外(肝障害の所見を伴わないもの)

参考：大阪府医師会勤務医部会1986年<sup>30)</sup>(近畿医師会連合勤務医部会連絡協議会1995年も同じ)

1. 成因不明の急性意識障害が先行疾患に引き続き、または同時に起きて髄液に異常所見がない(細胞数  $8/\text{mm}^3$  以下)
  2. 血清 GOT, GPT が正常の3倍以上に増加し、黄疸がない
  3. 他疾患が除外される(最も似ているのは、ヘルペス脳炎、無黄疸性劇症肝炎、代謝異常症)
- 確定ライ：1+2+3+肝生検で中心核性脂肪肝証明  
 臨床的ライ症候群：1+2+3のみの時  
 急性脳症：1+3

(4) 日本のライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症診断基準(森島班)

1999年以降、森島班の調査に用いられたライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症および関連疾患の診断基準は、研究報告書には全く記載がない。調査用紙に記載されている診断基準は以下のようなものである。

### ① Reye 症候群

主として上気道感染症に引き続き、嘔吐、意識障害、けいれんなどの急性脳症の臨床症状を提示し、生化学的には、トランスアミナーゼの上昇、高アンモニア血症(正常値の3倍以上の上昇)、低プロトンビン血症、低血糖などが、極めて短期間に観察され、病態の中心には全身の急性ミトコンドリア機能不全が存在する。

肝および全身の脂肪沈着、とくに電子顕微鏡での確認は確定診断上有用である。

本症では肝臓の特異的な所見、すなわち炎症性所見を欠き、ミトコンドリアのアメーバ状の変形、クリステの消失、dense body の消失を伴う小脂肪滴の肝細胞内蓄積があり、核の変位を伴わないことを特徴とする。

### ② (小児) 急性壊死性脳症

小児急性壊死性脳症(acute necrotizing encephalopathy of childhood) は、乳

幼児期に好発する急性脳症で、多発性の浮腫性壊死性病変が、両側対称性に視床を中心に、大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、脳幹、小脳などに認められる。髄液では細胞増多は認められず、蛋白はしばしば上昇する。血清トランスアミナーゼの上昇(程度は様々)が認められるが、アンモニア値は正常である。水口らによって提唱された疾患群である。類似疾患の除外が必要。

### ③ Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) 症候群 臨床症状：

ショック、昏睡および痙攣、出血(あるいはDICの検査所見)、腎不全など検査所見：

ヘモグロビンの低下、血小板減少、PT・PTT・トロロンビン時間の延長、フィブリノーゲン低下、FDPの上昇、血漿BUN、クレアチニンの上昇、GOT・GPTの上昇(ただしアンモニア値正常)、代謝性アシドーシス

### 除外診断：

既知の感染あるいは代謝性疾患、Reye症候群、ブドウ球菌性中毒性ショック症候群、エンドトキシンショック、溶血性尿毒症症候群、薬物中毒など

### ④ いわゆるウイルス性脳炎・脳症

・上記の1～3にあてはまらないウイルス性急性脳炎・脳症の病像を示すもの

### 註：

病態が上記の4つに厳密に分類できない症例もあると思います。最も可能性が強いと思われるものに○を付けて下さい。どうしてもオーバーラップする場合は複数の項目に○を付けていただいても結構です。

以上の診断基準または概要は水口ら(1997)、神村ら(1997)、吉田(1999)、富樫ら(1998)諸先生の論文を参考にさせていただきました。

(以上、インフルエンザ脳炎・脳症研究班=森島班の調査票に記載された診断基準より)

### (5) 総合的にみたライ症候群の診断基準について

#### 1) 意識状態について

CDCの1977年の定義では意識障害についての定義があいまいであった。厚生省研究班による1991年の「Reye症候群、急性脳症=診断の手引き」<sup>20)</sup>で、「意

識障害は必ずしも必須ではない」とされているのは、CDCの1977年の基準を反映したものかもしれない。しかし、1982年の基準では、臨床像で、少なくともステージ1の意識障害が出現することが診断基準のひとつに取り入れられている。脳症の臨床診断として、意識障害を必須とすることは当然であろう。

#### 2) 髄液細胞数について

上記のように、髄液細胞数 $8/\mu\text{L}$ 未満については、当初は採用していたCDCもその後必須とはしなくなった。

日本において1980年代から実施されてきたライ症候群および原因不明の脳症の診断でも、基本的にはCDCの基準を踏襲したものであり、その意味では、髄液細胞数が $8/\mu\text{L}$ 以下であることは必須ではないが、厚生省研究班による1991年の「Reye症候群、急性脳症=診断の手引き」では、髄液細胞数 $8/\mu\text{L}$ 以下が必須条件とされ、一貫していない。また、髄液細胞数 $8/\mu\text{L}$ 以下を必須条件とする、との基準(大阪府医師会勤務医部会1986年<sup>20)</sup>、近畿医師会連合勤務医部会連絡協議会1995)もある。

インフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生労働省森島班の2001年度報告書<sup>21)</sup>では1999～2001年のデータがまとめられているが、細胞数のデータを欠く例が38%(148/389)あった。検査例中、細胞数増加例が17.8%(43/241)、死亡例ではこれが25.9%(14/54)であった。11歳以上では細胞数増加例が50%を超えていた<sup>20)</sup>。少なくとも現在厚生労働省の研究班で収集しているインフルエンザ脳炎・脳症については、髄液細胞数の増加例は除外の対象にはなっていない。

髄液検査を2回以上実施して見所見に違いがある場合の扱いについて記載した文献は検索した限りではなかったが、常識的に判断して、CDCの基準でステージ1以上に相当する意識障害が出現した時期に髄液中の細胞数が正常であれば、少なくともその時点では、脳炎というよりは脳症としてよいであろう。2回目の検査では1回目の検査時の手技(操作)による影響がありうるからである。

#### 3) 肝障害について

ライ症候群では、1977年の基準<sup>20)</sup>では(1)組織学的な脂肪変性と(2)S-GOTが正常上限の3倍以上かつ血中アンモニア値が正常上限の1.5倍以上が、並列的に述べられ、すべてを満たすことが条件

であるかのような誤解を生じうる基準であった。1982年の基準<sup>25,26)</sup>では、組織学所見があるか、GOT、GPT、血中アンモニア濃度のいずれかが正常上限の3倍であることが条件となり、相互の関係が明確になった。

日本では、意識障害があり、GOT、GPT上昇例を「臨床的ライ症候群」、そのうち、組織学的確認例を「確実ライ症候群」としているが、CDCでは「確実」例と「臨床」例の区別はしていない。

急性壊死性脳症では、トランスアミナーゼ値すら、種々であり、必ずしも高くはない。また、「出血性ショック-脳症症候群(Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome:HSE症候群)では、GOT・GPTの上昇」とあるが、その程度についての定義はなく、アンモニア値も正常であるとされている。

#### 4) 総合的に

CDCの基準そのものが、時とともに変遷してきており、また、日本のライ症候群の診断基準でも種々の基準が採用されているように、そもそも、ライ症候群は、ある種の臨床症状の組み合わせを特徴とした症候群であり、この基準に完全に合致していなければ、「ライ症候群」とは呼べないかというところではない。周辺には、同じ原因(アスピリン)でもやや非典型的な症状の患者がありうると思えるのが当然である。また、一方、別の原因(たとえば、アスピリン以外のNSAIDsや、先天性代謝異常)でも、典型的なライ症候群を呈する疾患もありうるのは、臨床症状の組み合わせを定義に用いた際の宿命として、当然である。

インフルエンザ脳炎・脳症では、その30%が、ジクロフェナクやメフェナム酸などのNSAIDsが原因とされている。重症例ではさらにNSAIDsの関与が高率である<sup>7,21)</sup>。

一方、ライ症候群と同様、ジクロフェナクやメフェナム酸以外のNSAIDsによっても、典型的なインフルエンザ脳炎・脳症が生じ、あるいは、ジクロフェナクやメフェナム酸でも、非典型的なインフルエンザ脳炎・脳症となる場合がありえてもなんら不思議はない。

### 【5】成人のライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症の報告例

#### (1) 成人ライ症候群、成人インフルエンザ脳炎・脳症の報告の困難性

そもそも、まず、医師の間には、ライ

症候群やインフルエンザ脳炎・脳症は小児の疾患というイメージがあり、ライ症候群あるいは、インフルエンザ脳炎・脳症と診断できる例であっても、そう診断されないケースが多いと考えられる。

厚生労働省の研究班によるアンケートは、全国の病院に配布されているが、主要には小児科を標榜している病院にアンケートが送付される。配布された病院に内科があっても、小児科医が中心となって回答することになる。したがって、小児科医以外からの報告はまれであろうと考えられる。熊谷は以下のように述べている。

「Reye症候群がなぜ成人において発症が少ないかについて、病因、病態の解明とともに明らかにされることが期待されるが、その原因の一部は、疾患の認識や重症度が小児とは異なるためかも知れない。Reye症候群には特異的マーカーがないことから、臨床診断せざるを得ないが、成人で広く認識されていない現状では、診断が必ずしも容易ではなく、他疾患として診断されている可能性があると思われる。Davisらは、過去にインフルエンザAと関連した脳症として報告された死亡例を検証した。その中では成人例も含めて、多くの症例がReye症候群である可能性を指摘している。」

## (2) 文献中のライ症候群あるいはインフルエンザ脳炎・脳症

ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症が成人にも生じたとの報告も少なくない。外国だけでなく日本でも報告されているので、日本の報告例について重点的に紹介する。

医中誌 Web Ver3 (1983年～2005年)を「(ライ症候群 OR インフルエンザ脳炎 OR インフルエンザ脳炎 AND (成人 OR 大人))」の検索語で検索した結果、80件の文献が検索できた。このうち、総説論文や、明らかに異なる病名の報告例、成人ライ症候群であるが抗痙攣剤による例や、術後の敗血症と考えられる例、あるいは、急性脳症の病理所見についての報告が主で、個々の症例の詳細が不明である例などは集計から除外した。

ライ症候群およびインフルエンザ脳炎・脳症に関する日本の文献上に報告された症例は、合計45例であった。男性23人、女性22人で、平均年齢30.3歳であった。

これらの症例のうち、原因薬剤として

アスピリンやNSAIDs (解熱剤坐剤を含む)があげられていたのが、22例であり、約半数を占めた。

このほか、筆者が相談を受け、カルテ等を参照することができ、NSAIDs解熱剤が関係したウイルス感染関連脳炎・脳症と鑑定した例が、上記の例以外に、33歳男性、42歳の男性、18歳男性、49歳女性があり、合計5人あった。

これら5人を含めると、合計50人が、ライ症候群ないしはインフルエンザ脳炎・脳症、ウイルス感染関連脳炎・脳症と考えられた。またその中で、NSAIDs解熱剤 (解熱剤坐剤との記載も含む) が関係したと考えられる例が27例 (54%)となった。

初期のころの成人ライ症候群の報告例<sup>33-34)</sup>では、解熱剤についての記載はない。これは、そもそもライ症候群の原因が不明であったので、当然であろう。

1985年以降では、アスピリンが原因であることは知られるようになった。成人のライ症候群としての報告に、アスピリンが初めて登場したのは、1986年の学会報告である<sup>35)</sup>。この当時はまだ、他のNSAIDsが原因になりうることは知られていなかった。

アスピリン以外のNSAIDs (ジクロフェナク) がライ症候群の原因薬剤としてはじめて文献中に登場したのは、1993年の学会である<sup>36)</sup>。

## (3) 1999年以降の厚生労働省(森島班)の報告

1996年以前の、厚生省の研究班(厚生科学研究「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤に関する調査研究」など)では成人の症例が何例であったかの統計を発見することができなかったが、99年以降の森島班の報告<sup>21,22)</sup>では、99年202人中12人が16歳以上であった。また2000年には4例、2001年に2例、2002年に4例報告されていた(いずれもグラフから読み取り)。

すなわち、2002年までの4年間で、少なくとも22人が、15歳以上の成人のインフルエンザ脳炎・脳症として報告されている。

この間の全年齢のインフルエンザ脳炎・脳症の報告例は616例であるから、成人例は3.6%に相当する。

## (4) 日本における成人ライ症候群、成人インフルエンザ脳炎・脳症例合計

上記のように、論文あるいは学会報告

された症例のうち、1999年以降の発症例21例は、森島班の報告と重複する可能性があるため、これらを除いて集計をすると、筆者が相談を受けた5例以外にも、日本でこれまでに、成人のライ症候群あるいは、成人のインフルエンザ脳炎・脳症が、少なくとも24例+22例、合計46例報告されていることになる。上記5例も含めると51例である。

重複がないとすれば、72例となる。

このほか、2001年5月に厚生労働省がジクロフェナクやメフェナム酸の規制をした際に根拠とした症例28例中12例は15歳以上の成人例であった<sup>37)</sup>。このうち、9例は1994年～1998年に報告された例である。この文献に記載された症例5 (35歳男性、アスピリン、ザルトプロフェン等を使用し、後遺症を遺した例)は、同一症例と考えられる文献<sup>38)</sup>があった (35歳男性、アスピリン、ザルトプロフェン等を使用し、後遺症を遺した例、との点が一致する)と考えられるが、他は重複していないと思われる。したがって、この明らかな重複を除くと合計80例となる。

なお、筆者は、上記の5例のほか、もう1例相談を受けていたが、すでに文献に報告されていたので、例数には算定しなかった。逆に言えば、文献に報告された例1例に対して、文献報告のない例が5例、合計6例存在することになる。したがって、文献に報告され、あるいは、厚生労働省研究班に報告された例は、まさしく氷山の1角ということである。当鑑定人に対して相談があった例ですら、氷山の一角に過ぎないであろう。

単純に6倍すると480例である。さらにその数倍、数十倍の例が存在しうるとすると、膨大な数に達するであろう。きちんとした調査をすれば、小児の例に劣らない例数になる可能性もありうるのではないかと推察する。

## (6) ライ症候群防止のため、NSAIDs使用に注意を喚起した論文

熊谷は当時の原因不明の脳症研究班の中心人物であるが、1995年の時点で「Reye症候群、成人Reye症候群」と題する総説<sup>32)</sup>で、成人にもライ症候群が生じうることと触れるとともに、アスピリンだけでなく、種々のNSAIDsがライ症候群の原因になりうることに注意を喚起し、さらに、「坐剤の形式で、急の解熱効果を期待した処方では避けたほうが

よい。」と述べている<sup>32)</sup>。以下にその部分を引用する。

小児期に比較的多く使用されている薬剤としては、アスピリン以外にも、アセトアミノフェン、メフェナム酸(ボクタール)、スルピリン、インドメタシン(インダシン)、ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)などがあるが、すべて安全な解熱剤というわけではない。注意して使用すれば比較的安全な薬剤としてはアセトアミノフェン(中略)。一般に解熱剤は40℃を超す発熱は危険とされるが、こうした事態はまれ(中略)。坐剤の形式で、急の解熱効果を期待した処方では避けたいほうがよい。特に新生児・乳児・病弱児には解熱剤、特に坐剤の使用は急な下降と、低体温や、まれにショックを起こすので慎重な使用が望ましい。

危険な解熱剤は、メフェナム酸(ボクタール)やジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)だけでなく、NSAIDs全般について、1995年の時点ですでに述べているのである。すでに、本誌でたびたび指摘してきたように、遅くとも1992年の時点ではNSAIDsを使用している場合に、ライ症候群・脳症罹患時の症例死亡率が高かったことから、主要な班員は、その危険性についてすでに気づいていたことがうかがえる。

参考文献

- 1) 宮田雄祐:サリチル酸製剤アスピリンとライ症候群, *TIP*, 1(5):31-33, 1986
- 2) 医薬品・治療研究会誌, コメント:鎮痛解熱剤の選択と使用, *TIP*, 2(2):14-15, 1987
- 3) 浜六郎:「かぜ」熱の処方をも一度点検しよう, *TIP*, 10(7/8):66-68, 1995
- 4) 浜六郎他:ライ症候群, 原因不明の急性脳症とNSAIDs, *TIP*, 12(2):13-16, 1997
- 5) 浜六郎:ライ症候群と解熱剤-NSAIDsとの関連につき疫学調査を, *TIP*, 14(1):1-4, 1999
- 6) 浜六郎:インフルエンザ脳炎・脳症予防にアセトアミノフェン以外の解熱剤の使用中止を, *TIP*, 15(1):3-7, 2000
- 7) 浜六郎, NSAIDsは解熱剤として使用中止を, *TIP*, 15(3):23-28, 2000
- 8) 浜六郎, NSAIDs解熱剤・ジクロフェナク「原則禁忌」は一步前進, まだ不十分, *TIP* 16(6):61-67, 2001
- 9) NPO医薬ビジランスセンター, 解熱剤情報 [http://www.npojip.org/jip\\_menu/jindex.htm](http://www.npojip.org/jip_menu/jindex.htm)
- (1)「メフェナム酸等の使用禁止」について 2001.05.31 a)一般市民向け b)医療従事者向け
- (2) 浜六郎, 別府宏園ほか, ライ症候群/インフルエンザ脳炎・脳症の原因の可能性の強い非ステロイド抗炎症剤の解熱剤としての使用中止を求める要望書(2000年12月4日)
- (3) 2000.11 発表の厚生省と日本小児科学会報告に対するNPOJIPの見解(小児の解熱にはアセトアミノフェンのみを徹底を)
- 10) 医薬ビジランスセンター, 解熱剤で脳症にならないために, NPO医薬ビジランスセ

- ンター, ブックレット No 1 第2版, 2001.11月
- 11) 発熱への非ステロイド解熱剤は成人でも危険, *TIP*, 18(2):19, 2003
- 12) 稲葉弘二他:成人発症のReye症候群と考えられる一症例. *肝臓*, 34:110, 1993
- 13) 尾前毅他:Reye症候群2症例の治療経験. *麻酔*, 47:1512, 1998
- 14) 堀内正浩他:難治性癲癇と精神的退行を遺し画像上脳萎縮を示した成人発症Reye症候群の長期生存例. *神経内科*, 48:457-462, 1998
- 15) 高橋均他:成人発症インフルエンザ脳症の1救命例-血中サイトカインの変動を中心として. *日救急医学会誌*, 13:533, 2002
- 16) 畑大他:成人発症Reye症候群の1例. *神経内科*, 60:539-542, 2004
- 17) 井口洋平他:成人型Reye症候群の1剖検例. *臨床神経学*, 44:400, 2004
- 18) 藤原弘道他:成人型Reye症候群と思われる1例. *日消誌*, 83:226-229, 1986
- 19) 森島恒雄:インフルエンザ脳症の現状. *神経進歩*, 48:837-842, 2004
- 20) 森島恒雄:インフルエンザ脳症. *臨床神経学*, 44:965-969, 2004
- 21) 森島恒雄:インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究(平成13年度厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業). 平成14年3月
- 22) 森島恒雄:インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究(平成12~14年度厚生科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業):平成15年3月
- 23) Reye RDK et al. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 2: 749-52, 1963
- 24) Belay ED et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1377-82.
- 25) Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, Morens D, Schonberger LB. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*. 1982 Dec;70(6):895-900.
- 26) Hurwitz ES, Goodman RA. A cluster of cases of Reye syndrome associated with

- chickenpox. *Pediatrics*. 1982 Dec;70(6):901-6
- 27) Hurwitz ES et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. *N Engl J Med*. 1985;313(14):849-57.
- 28) Hurwitz ES et al. Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA*. 1987 Apr 10;257(14):1905-11. Erratum in: *JAMA* 1987, 257(24):3366.
- 29) Corey L, Rubin RJ, Bregman D, Gregg MB. Diagnostic criteria for influenza B-associated Reye's syndrome: clinical vs. pathologic criteria. *Pediatrics*. 1977 Nov;60(5):702-8.
- 30) 鶴原常雄ほか, 大阪府におけるライ症候群調査, in「Reye症候群に関する調査研究」, 昭和61年度報告書(1987年)
- 31) 浜六郎, インフルエンザ脳炎・脳症の症例対照研究(佐藤班)では, 死亡例・重症後遺症例と非ステロイド抗炎症剤使用は有意の関連があった, *TIP*, 20(8/9), 2005
- 32) 熊谷公明, Reye症候群, 成人Reye症候群, 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズNo8「肝・胆道系症候群, 肝臓編(下巻)」, p265-271, 日本臨床社, 1995
- 33) 奥村英正 他:脳症を伴う急性脂肪肝. *最新医学* 28:785-792, 1973
- 34) 石田純一郎他:21歳女性に発症したReye症候群と思われる一症例について, *医療*, 36(増刊):144, 1982
- 35) 池田昭夫他:成人発症のReye症候群と考えられる1例. *臨床神経学* 27(4):530, 1987 (1986年9月第95回日本神経学会九州地方会で発表)
- 36) 稲葉弘二 他:成人発症のReye症候群と考えられる一症例. *肝臓* 34:110, 1993
- 37) 医薬局安全対策課, 肝臓のライ症候群等に関するジクロフェナクナトリウムの使用上の注意の改訂について, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0105/h0530-3.html>
- 38) 安井敬三 他:成人発症Reye症候群の一例-前障, 線条体, 辺縁系の画像所見と辺縁系痴呆に関する考察-. *臨床神経学* 39:920-924, 1999

スルピリンは使用中止を

「ピリン異常中毒」は「インフルエンザ脳症」による敗血症性ショック死

浜 六郎\*

(1) スルピリンについて

先に紹介した成人のインフルエンザ脳症患者<sup>3)</sup>に使用されたメチロン注は, 1アンプル(2mL)中に25%スルピリン(0.5g)を含有する注射用解熱剤である。

スルピリンは, アミノピリンのメタンサルフォン酸塩である。アミノピリンは難溶性であることから, 水溶性を高める目的で開発された。スルピリンは, 肝臓で代謝されて4-メチルアミノアンチピリンとなり, その後は, アミノピリンの代謝に類似する<sup>2)</sup>。

ピリン系の薬剤は毒性が強いため, 現在では殆ど用いられない。いわゆるピリン系の薬剤として, 現在でも使用されている解熱剤の注射剤は, スルピリンが唯一である(ただし, イソプロピルアンチピリンを含有する製剤が感冒の解熱に適応があるが内服剤であり, 偏頭痛用の鎮痛剤として使用されているミグレンに

はアンチピリンが含有されているが, これには解熱の適応はない)。

いわゆる「ピリンショック」としてよく知られたアンプル入り風邪薬の主成分がこのスルピリンであった。

欧米では, 無顆粒球症の頻度が高いとして, 販売されていない国が少なくない。また販売はされていても, 実質的に使用頻度は著しく低い。

上記今回文献検索した成人ライ症候群, 成人インフルエンザ脳炎・脳症の症例のうち, 2例でスルピリンが使用されていた。また, 厚生省研究班の症例報告中にもスルピリン使用例があった。

(2) 日本法医学会の調査より

法医学の分野ではいわゆるショック死例を多数扱う。昭和39年(1964年)日本法医学会はショック死・異常反応死亡例の全国調査を行い, 289例が収集され

た。このうち、解熱剤によるものが46例あった(ショック死41例、異常反応死5例)。内服剤(4例)のピリン剤かどうかの区別がないが、注射剤37例中、22例がピリン剤によるものであった。いわゆるショックとは異なり「異常反応」とされた5例はすべてピリン剤によるものであった<sup>3)</sup>。

同文献によれば、ショック例では、おむね注射直後から数分ないしは10分後程度で、呼吸困難やショックが発現し早い場合には、5分～10分で急死。処置がなされて1時間～4時間後に死亡している。

一方、異常反応とされた例<sup>3)</sup>では、おむね注射あるいは内服してからは数時間後頃ないしは2日後頃から症状が開始、24時間後ないし、遅い場合には4～5日後に死亡していた。

現在の知識からすると、後述するように、これらの多くは、多臓器不全を伴うインフルエンザ脳症と考えられる例であり、大部分の例(9例中8例)で肝臓障害を伴っていた<sup>3)</sup>。

### (3) いわゆる「アンプル入りかぜ薬」によるショック

#### 1) 事件の発生

松倉による文献<sup>4)</sup>を引用しながら、解説する。

昭和40年2月11日千葉県下で一農夫が当時某製薬会社から発売されていたアンプル入感冒薬を服用して間もなく急死したという例に始まり、つづいて同月20日までの間にさらに4人の死亡者が出た。このことから、マスメディアの注目を集め、大きく報道された。

このうち3例は、アナフィラキシーとは異なり、今日でいうインフルエンザ脳症あるいはそれに伴う多臓器不全の可能性がある例(感冒罹患後薬剤を服用しつつ、ある程度の時間経過の後に死亡した例)である可能性がある。以下に引用する。

#### 2) マスメディアで報道された例

[1] 千葉県, 15歳女性, 中学生。カゼで発熱し翌朝アンプル感冒薬を一本、同夜2本目を服用したが、その後数時間後より頭痛嘔吐あり12時間後に死亡した。

[2] 静岡県, 29歳女性, 主婦。死の4日前カゼで某社のアンプル薬を2本服用、翌日夕方他社のアンプル薬を1本、その8～12時間して同じく1本(以上計4本)を服用、その後精神状態変動を来し

2,3の医院の手当てを経て、結局最終服用から2日を経て死亡した(当時妊娠5カ月)。

[3] 千葉県, 22歳女性, 主婦。カゼのためアンプル薬を約9時間の間隔において2本服用、2本目の約1時間後で意識不明となり、その後約12時間半で死亡。

最初の服用から死亡までの時間は、1例目は、およそ30時間後、2例目は4日目、3例目は22時間後であった。そして、これらの例は、小児ではなく全例15歳以上であった。

#### 3) 剖検例

[剖検1] …京都府立医大法医学教室剖検。

17歳男性。カゼ気味のため休業しTN社製アンプル感冒薬を午前と夕方に各1本服用、その数時間後顔面および手に発疹あり入院治療を受けたが、発熱、血圧低下状態で悪化し、第1本目服用の約16時間後に死亡。

主要剖検所見として、全身多数の発疹、間質性心筋炎、肺水腫、脳肝腎の腫脹および肝細胞内脂肪沈着、副腎皮質内著明の出血が認められ、化学検査によりスルピリン1アンプルの2/3相当量が検出された。死因は急性スルピリン異常中毒と判断された。

【筆者解説】この症例は、今日報告されている、「多臓器不全を伴うインフルエンザ脳症」の所見と極めてよく似ている。剖検で、皮膚、心筋、肺、脳、肝、腎、肺、副腎等、きわめて多くの臓器に、発疹、心筋炎、水腫、腫脹、著明な出血などの多彩な病変を認めている。しかも小児でなく、17歳という本来なら最も健康な年齢であった。

[剖検2] …東京都監察医務院剖検。

55歳男性。カゼのためR社アンプル薬1本20mLを服用、約8時間後より容態悪化、翌日発疹、発熱(38.5度)あり、夕方(服用後約30時間)に死亡。

主要剖検所見として皮膚の多数発疹、肝臓の高度の混濁腫脹(間質性肝炎、肝細胞索の解離、変性、脱落)、腎臓の混濁腫脹(斑状出血合併)、副腎両質のびまん性出血あり、その他肺臓のうっ血水腫、脾のうっ血、脳腫脹がみられた。死因はピリン剤中毒と判定された。

【筆者解説】この症例も、今日報告されている、「多臓器不全を伴うインフルエンザ脳症」の所見と極めてよく似ている。剖検で、脳、肝、腎、肺、副腎等、多く

の臓器に、腫脹、うっ血、うっ血水腫、出血など多彩な病変を認めている。55歳の働き盛りである。

[剖検3] …同上。

33歳男性。カゼのためTS社のアンプル感冒薬を1本服用、当夜胸部重圧感あり、翌日(1本目より22時間後)2本目を服用、胸部圧迫感増強し呼吸促迫ありその26時間後全身発疹が出て入院したが、第2回服用後55時間で死亡(意識は保持、じんま疹の既往症なし)。

解剖により全身性黄疸、出血性肺炎(両肺に小膿瘍多発)、急性肝炎および脳腫脹を認め、肺より緑膿菌を検出、死因は出血性肺炎。

【筆者解説】松倉は、上記[剖検3]のように、たとえ、特異的な原因としての緑膿菌など細菌が証明された場合でも、アンプル薬(ピリン剤)の“毒性”からみて、「死の経過にかなり強い影響を与えたであろうことは容易に推定される」としている。ライ症候群の原因として、欧米でアスピリンが問題となったことに匹敵する日本における異常中毒の流行の原因として洞察したものであり、当時の知識からすれば、際立った賢察であるといえよう。

また、大学法医学教室や監察医務院での解剖例だけでなく、広くこうした例が存在する可能性を考慮して、松倉らが、大阪府医師会へのアンケート調査を実施したところ、重症例62件をふくむ、771件が報告された<sup>4)</sup>。この中で、意識混濁例が29件、痙攣が2件あったということは特筆すべきであろう。したがって、大学法医学教室や監察医務院で解剖された例は、ほんの氷山の一角であることが理解でき、ピリン剤(非ステロイド抗炎症剤)による異常中毒(脳症→多臓器不全)が成人にも多発しうることが示唆される。

#### (4) 医師処方注射剤スルピリンでは?

以上、松倉らが指摘した「ピリン異常中毒」の病態は、現在の知識で解釈すれば、多臓器不全を合併したインフルエンザ脳炎・脳症と考えられる。

アンプル入りかぜ薬による、「異常中毒」や「ショック」例の報告が多いことに比較して、医師が使用したスルピリン注射による報告例が少ない。

これは、アンプル入りかぜ薬は市販薬であり、医師が処方していないため、報告がしやすいという側面があったのであ



ろう。医師が処方した場合のスルピリン注では、自分自身の処方かあるいは他医の処方を批判する形となるために、報告がためらわれることが関係しているのではない。

(5) スルピリンに対する規制

いずれにしても、こうした事故が多いため、スルピリンには厳しい規制が1986年になされ、鎮痛には用いられなくなった。

注射剤のスルピリンの適応は、1986年以降「他の解熱剤では効果が期待できないか、あるいは他の解熱剤の投与が不可能な場合の緊急解熱」となり、また、警告として、「ショック等の重篤な副作用が発現することがあるので、効能・効果、使用上の注意に特に留意する」と記載されるようになった(なお、2000年の添付文書も1988年と同じである)。

一般的注意には下記の記載がある(1988年版も2000年版も同じ内容)。

- (e) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に用いる場合には、適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与する。
- (f) 他の解熱鎮痛消炎剤との併用は避けることが望ましい。

(6) 「他の解熱剤では効果が期待できないか、あるいは他の解熱剤の投与が不可能な場合の緊急解熱」とは

ウサギに細菌を接種し、生理食塩液(生食)を注射した場合とサリチル酸剤を注射した場合で比較した動物実験がある。生食群では、初日前半に発熱のピークがあり、2日目の最高体温は1日目よりやや低めで推移し2日目の終わりには解熱した。一方、サリチル酸剤群では、初日前半は生食群よりも体温が低いが初日の後半には生食群と同じ程度となり、2日目には逆に生食群の初日前半の体温よりもずっと高くなった。生食群は7羽中2羽死亡しただけであったが、サリチル酸群は9羽中9羽ともすべて死亡した(次の記事の文献8参照)。

したがって、「他の解熱剤を使用しても効果が無い」「効果が期待できない」状態とは、上記サリチル酸群のウサギのように、解熱剤を使用したために逆に高熱になっている可能性がある。そうした例に、さらに非ステロイド抗炎症剤であるスルピリンが使用されれば、先の症例のように、多臓器不全を起こすことにつ

ながるであろう。その意味で、最も危険な状態に対する適応である。

ちょうど、フェノテロールの適応症として「他のβ<sub>2</sub>刺激薬吸入剤が無効な場合に限ること。」とされているのと似ている(他の薬剤が無効なら喘息重積状態であり、そのときに心停止の危険性が最も高い)。

「他の解熱剤の投与が不可能な場合の緊急解熱」については、基本的に感染症の発熱を緊急に解熱しなければならない事態は想定できない。悪性症候群や悪性高熱、熱中症などでは、緊急の解熱を要するが、スルピリンは無効である。

したがって、いずれにしても、スルピリンの用途はない。どうしてもわずかでも解熱を図りたいが経口ができない例には、アセトアミノフェンの坐剤で対処することが可能であろう。

まとめ

- 1) スルピリンは、アミノピリンのメタンスルホン酸塩であり肝臓で代謝されて、網のピリンの活性成分4-メチルアミノアンチピリンとなり、その後もアミノピリンの代謝に類似する。
- 2) いわゆるピリンショックとしてよく知られたアンプル入り風邪薬の主成分がスルピリンであり、この「ショック」には、アナフィラキシーのほか、服用後半日～数日で急死する「ピリン異常中毒」が含まれていた。法医学の分野で知られていた「ピリン異常中毒」は、今日の知識で解釈すると、肝障害など多臓器不全を伴うインフルエンザ脳炎・脳症やライ症候群と同じか、きわめて近い病態と考えられる。また、ウイルス感染による重症敗血症(severe sepsis)で多臓器不全を生じた状態、な

いしは敗血症性ショック(ただし、ウイルス血症や脳中へのウイルス侵入を伴わない)と考えられる。

- 3) 医師へのアンケート結果から、剖検例や文献報告例は氷山の一角であり、潜在的な例、医師が処方したスルピリンでも多数の「ピリン異常中毒」すなわち「インフルエンザ脳症—多臓器不全」が生じていると推察される。
- 4) 現在のスルピリン注射の適応症「他の解熱剤では効果が期待できないか、あるいは他の解熱剤の投与が不可能な場合の緊急解熱」のうち、前半「他の解熱剤では効果が期待できない」状態は、非ステロイド抗炎症剤系解熱剤が最も危険な病態であり、むしろスルピリン注射も含めて非ステロイド抗炎症剤はすべて「禁忌」の病態である。

また、「他の解熱剤の投与が不可能な場合の緊急解熱」は、感染症の発熱を緊急に解熱しなければならない事態は想定できず、悪性症候群や悪性高熱、熱中症などでは、緊急の解熱を要するが、スルピリンは無効である。したがって、いずれにしても、「危険」かあるいは「無意味」である。

- 5) 成人も含め、解熱剤としても(鎮痛剤としてはすでに適応はない)、スルピリンは使用中止とすべきである。

参考文献

- 1) 浜六郎, 成人のライ症候群, インフルエンザ脳症とNSAIDs, *TIP*, 20(8/9): 99-105, 2005
- 2) 松本直人ほか, ヒトにおけるスルピリン代謝物の血中動態について, *中毒研究*, 1; 159-164, 1988
- 3) 松倉豊治: ピリン剤異常反応(1). *総合臨床*, 21:504-510, 1972
- 4) 松倉豊治: ピリン剤異常反応(2). *総合臨床*, 21:775-780, 1972

NSAIDsは適応外はもちろん、全て解熱目的で使用しないこと

浜 六郎\*

【1】はじめに

成人ライ症候群・インフルエンザ脳症についての先の記事<sup>1)</sup>で紹介した症例では、ケトプロフェン坐剤が使用されていた。ケトプロフェンは感染症の発熱への適応は承認されていないが使用され、消化管出血を生じた後も、脳症を生じた後でも使用された。1999年の森島班の報告<sup>2,3)</sup>以来、ジクロフェナクやメフェナム酸が危険であることが報道されたが、この例でケトプロフェンやスルピリン注が使用されたのは、その後であった。

ジクロフェナク坐剤でなく他の非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)でも脳症の危険性があることには変わりはないのだが、厚生労働省の発表がNSAIDs中の一部の種類が危険であるかのような誤解を与えており、一般にも誤解して受け止められている。

成人でも、解熱剤の種類として、ジクロフェナクからロキソプロフェンに変更した医師は少なくないようである。また、未だにインドメタシン坐剤が解熱目的で使用されている例を散見する。そこ

で、ケトプロフェンを中心に適応外 NSAIDs の解熱への使用の問題点、また、NSAIDs の感染に対する影響についても見当を加える。

#### 【2】ケトプロフェンについて

ケトプロフェンの最高血中濃度到達時間 (Tmax) は、内服剤と 50mg 坐剤が約 1 時間、75mg 坐剤が約 1.5 時間である、血中濃度の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は短く、内服・注射で 1.13 時間、坐剤で 1.29 時間である (いずれも添付文書)。

このように、ケトプロフェンの半減期が短く、したがって、作用持続時間が短時間である。感冒など感染症の発熱に対する解熱の適応はなく、もっぱら、「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛など」の「鎮痛、消炎、解熱」が適応である (添付文書)。

【3】解熱の適応が承認されている NSAIDs は限られている

非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) は一般に、プロスタグランジンの合成に必要なシクロオキシゲナーゼを阻害する作用があるため、鎮痛作用と解熱作用を併せ持っている。実際、どの NSAIDs も、適応外であっても解熱作用を強力に有している。

では、NSAIDs であってもなぜ解熱剤としての適応があるものとならないものがあるのか。基本的に NSAIDs は解熱剤として使用すべきではないが、現状におけるその差を考察することで、適応にない薬剤の問題点を知ることができよう。結論的には、解熱剤としての適応をもってはいない NSAIDs は、適応がとれない何らかの問題、何らかの理由あると考え、もちろん避けておかなければならない。

たとえば、インドメタシン坐剤は、以前は解熱剤として小児にも多様されたが、低体温やショックなど多数の害のために 1986 年の改訂で解熱の適応がなくなった<sup>9)</sup>。逆に、スルピリンはこのときに鎮痛の適応がなくなり、他の解熱剤で無効な場合の最終手段としての解熱のみ適応となった<sup>9)</sup> (実は最も危険な場合にのみ認められている矛盾した適応である)。

#### 【4】消化管出血の注意と NSAIDs

NSAIDs を使用すると、胃腸粘膜における血流不全が生じ消化管出血 (胃潰瘍・十二指腸潰瘍や腸粘膜の虚血) などを起

こしやすい。このため、NSAIDs の添付文書にはたいい消化性潰瘍に対する注意が記載されている。

ケトプロフェンは、胃粘膜におけるプロスタグランジン E2 合成阻害活性が特に強く、25 種類の薬剤中 2 番目の阻害活性が高かった<sup>9)</sup> (1 位はアスピリン)。

ピロキシカムの消化性潰瘍について本誌で警告をした際<sup>9)</sup>、ピロキシカム、ケトプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルニサルと比較で、ピロキシカムが 1 位の場合とケトプロフェンが 1 位の場合があり、半減期の極端に長いものと、極端に短いものが他の非ステロイド抗炎症剤よりも、圧倒的に消化管出血や、穿孔性胃潰瘍、出血性胃潰瘍、穿孔性・出血性潰瘍の頻度が高いことが判明した。

調査によっては、ケトプロフェンのほうがピロキシカムより高頻度な場合がある。

したがって、ケトプロフェンは数多い NSAIDs のなかでも、特に胃腸障害を起こしやすいといえる。

実際、このことを反映してと考えられるが、添付文書上でも、単に消化性潰瘍だけでなく、消化管出血 (胃腸出血全般) に対する注意が他の非ステロイド抗炎症剤より厳重である。

#### 【5】胃腸出血が生じれば「使用中止」—添付文書に記載

ケトプロフェンは他の NSAIDs より添付文書上の記載が厳しい

ケトプロフェンの添付文書中、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項には、0.1%未満の項に、「消化性潰瘍、胃腸出血」があげられ、それらの注釈に、「発現した場合には投与を中止すること。」とされている。

このように「使用上の注意」として、「消化性潰瘍、胃腸出血」が発現した場合には「中止すべき」との注意が記載されているのは、多くの非ステロイド抗炎症剤中、ケトプロフェン以外にはない。

他の NSAIDs ではこのような記載はないが、NSAIDs 使用中に「消化性潰瘍、胃腸出血、下血」などが出現した場合には、添付文書に記載はなくとも、中止すべきは当然である。

消化管出血は、消化性潰瘍によるだけでなく、プロスタグランジン合成阻害による血管収縮のために、消化管の虚血を生じ、特に虚血性大腸炎などを生じる

場合もあるからである。

【6】NSAIDs は感染症を悪化し死亡リスクを増す—数々の動物実験で証明済

動物実験ではウイルス感染や細菌感染を非ステロイド抗炎症剤が悪化させることが証明されている。

ウイルスを接種し、メフェナム酸を使用したウサギの方が、ウイルス接種しただけのウサギよりたくさん死亡し (5/7 vs 1/6)、リンパ節のウイルス量が平均 100 倍多く、インターフェロンもより多く出るようになった<sup>10)</sup>。

細菌を接種したうさぎにサリチル酸ナトリウムを使用した実験 (生理食塩液が対照) でも同様の結果となった<sup>8,9)</sup>。これらは、NSAID が感染症からの自然の治癒力を妨害していると考えられる実験である。

トカゲの実験では、細菌を接種し 34℃ の部屋で飼育した場合 4 日目にはすべて死亡したが、36℃ では 4 日目でも 20% 生存、38℃ では約 30% 生存、40℃ では約 70% 生存し、42℃ では 90% が 4 日目でも生存していた。解熱剤を使用して体温が低下したトカゲは全て死亡したが、解熱剤をしようしても体温が低下しなかったトカゲと、解熱剤で解熱させなかったトカゲは大部分生存した。

ヤギに *Tripanozoma vivax* を感染させて、フルルビプロフェン (註 1) を 1mg/kg を 1 日 2 回使用したところ、原虫数が有意に多くなった。また、コントロール群では 14 頭中死亡は 0 (註 2) であったが、フルルビプロフェン群では 9 頭中 9 頭全て死亡した (21 日未満に 5 頭、21 日以上経過後に 4 頭死亡)<sup>12)</sup>。

スプロフェン (日本では内服薬は販売中止となった) でも同様の結果が得られた。

この一連の実験<sup>12)</sup>では、原虫の種類や動物により (ラットでは影響が少ない)、解熱剤の感染に対する影響は異なっていた。

また、コクサッキーウイルス B3 (CB3) もしくはコクサッキーウイルス B4 (CB4) をマウスに接種してウイルス性心筋炎を起こさせ、アスピリンやインドメタシン、イブプロフェンとブラシーボを使用し心筋炎の程度、心筋壊死の程度、死亡率を比較した実験 5 件を収集し比較検討した総説論文がある<sup>13)</sup>。心筋炎や心筋障害は、ブラシーボ群よりも NSAIDs を使用した方が 2 倍から 3 倍強く、死亡率も NSAIDs を使用した群が有意に多い

か、有意ではない場合でも多い傾向が認められた。

感染10日目からNSAIDs使用群とプラシーボ群にランダムに割付けた実験が2つあった<sup>14,15)</sup>。1つはインドメタシンが悪影響を示すことなく、死亡率も差はないとされていたが、プラシーボ群では10匹中死亡はなく、インドメタシン群では10匹中3匹が死亡した<sup>14)</sup>。他の実験<sup>15)</sup>ではプラシーボ群の死亡12匹中2匹に対してインドメタシン群15匹中7匹であった。心筋炎の広さもインドメタシン群のほうが有意に大きかった。

合計すると、プラシーボ群83匹中7匹死亡に対して、インドメタシン群85匹中36匹死亡した。Mantel-Haenszel法による統合オッズ比は4.59(95%信頼区間1.94-12.34)であった。

急性期を過ぎてからの使用に限っても、22匹中2匹に対して、インドメタシン群では25匹中10匹が死亡した(同オッズ比6.91:1.08-68.86)。

これらの結果、ウイルス性心筋炎には非ステロイド抗炎症剤は使用すべきでないことが、欧米では常識となっている。

主に心筋炎を生じるコクサッキーウイルスだけでなく、他のウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症など、どの感染症についても、NSAIDsは感染症を悪化させ死亡率を高めた。

【7】添付文書の注意は「感染症を悪化させる」と改訂すべき

スルピリンやケトプロフェン、ジクロフェナクなどをはじめ、NSAIDsの添付文書の「一般的注意」には、

(e) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に用いる場合には、適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与する。

(f) 他の解熱鎮痛消炎剤との併用は避けることが望ましい。

と記載されている。

しかし、NSAIDsが、各種感染症を悪化させ、死亡率を高めることが数々の動物実験で確認されている。ヒトでは明確な臨床試験は実施されていないが、動物実験の結果をみれば、ヒトでも感染症を悪化させ、死亡率を増加させることは容易に想像される。

したがって、使用制限はすべての非ステロイド抗炎症剤、小児も成人も、すべての感染症の発熱を対象とすべきである。

ジクロフェナク坐剤以外のNSAIDs坐剤をジクロフェナク坐剤の代替剤として使用したり、ジクロフェナクやメフェナム酸以外のNSAIDsとして、ロキソプロフェンやフルビプロフェン、インドメタシン、スルピリンなどが経口で使用され、あるいはスルピリン注が使用されるなら、感染症の増悪、ライ症候群やインフルエンザ脳症-多臓器不全症候群が今後もなくなることはないと考ええる。

註1:日本での商品名フルベンなど。解熱の適応なし。人での常用量は1日フルビプロフェンとして120mg:体重60kgとして1日2mg/kgであるので、実験に使用されたフルビプロフェンは決して大量ではない。

註2:21日以前も21日目以降の観察例も全て含めて死亡は0であった。

参考文献

- 1) 浜六郎, 成人のライ症候群, インフルエンザ脳症とNSAIDs, *TIP*, 20(8/9):99-105, 2005
- 2) インフルエンザ脳症研究班, 「厚生省医薬安全局安全対策課御中」, 平成11年12月15日
- 3) 厚生省医薬安全局安全対策課, 「インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤の使用について」報道資料1999年12月20日
- 4) 医薬品・治療研究会誌, コメント:鎮痛解熱剤の選択と使用, *TIP*, 2(2):14-15, 1987
- 5) Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998. 104(5):413-21.
- 6) 森久美子, 浜六郎, ピロキシカムと消化管出血・穿孔・潰瘍—1日1回投与の危険性, *TIP* 「正しい治療と薬の情報」, 1(9):64-66, 1986
- 7) Kurosawa S and Kobune F et al. *J Infect Dis* 155: 991-7, 1987
- 8) Vaughn LK et al. *Brain Res Bull* 5: 69-73, 1980
- 9) Vaughn LK et al. *Brain Res Bull* 7: 175-80, 1981
- 10) Kluger MJ et al, *Infect Dis Clin North Amer* 10: 1-20, 1996
- 11) Kluger MJ et al, *Science* 188; 166 (1975)
- 12) Dwinger RH et al, Studies on the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs upon trypanosomiasis in goats and sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 1984; 7(4):293-301.
- 13) Meune C, Spaulding C, Mahe I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. *Drug Saf.* 2003;26(13):975-81. Review.
- 14) Rezkalla S, Khatib R et al. Effect of indomethacin in the late phase of coxsackievirus myocarditis in a murine model. *J Lab Clin Med.* 1988: 112(1):118-21.
- 15) Khatib R, Reyes MP et al. Focal ventricular thinning caused by indomethacin in the late phase of coxsackievirus B4 murine myocarditis. *Am J Med Sci.* 1992; 303(2):95-8.



アミオダロン(アンカロン)による気管支喘息

67才男性が、心室性期外収縮に対して、それまでメトプロロール、カルベジロールおよびメキシレチンを服用していたが、アミオダロンによる治療を開始した。最初の1週間はアミオダロン400mg/day, 次の3週間は200mg/day, 以後、100mg/dayを内服した。3カ月経って、進行する呼吸困難、喘鳴、乾性咳嗽を来して入院した。両肺にびまん性に喘鳴を聴取し、心不全の症状は見られず、アミオダロンによる気管支喘息と診断した。アミオダロンを中止して、ブデソニド、フォルモテロールの吸入と副腎皮質ホルモンおよびテオフィリンのIV投与を行った。2週間で症状は著明に改善し、6カ月後、症状はなくステロイド吸入を続けている。

Yavuzgil O et al. *Ann.Pharmacotherapy* 39: 385, 2005

カンデサルタン(プロブレス)による致死的肺萎縮

75才男性が1年以上前から、高血圧症に対してカンデサルタン32mg/day内服治療を受けていたが、激しい腹痛、悪心、嘔吐およびめまいで入院した。入院して10時間後に、血圧低下、呼吸困難を来してICUに移送された。血圧60/39mm Hg, 心拍数140拍/分, 体温38.2℃, O<sub>2</sub>飽和度87%であった。腹部は膨隆し、鼓腸を呈して圧痛があった。検査では、アミラーゼおよびリパーゼの上昇、代謝性アシドーシス、白血球増多、腎不全を認めた。肝酵素とビリルビンは正常範囲であった。輸液、カテコラミン投与を行ったが、代謝性アシドーシス、腎不全およびショック状態は悪化し、症状が出現して約36時間後に、心室細動を来して死亡した。

Gill CJ et al. *J.Pharmacy Technology* 21: 79, 2005

インフリキシマブ(レミケード)による致死的肺結核

82才女性が、関節リウマチに対してインフリキシマブ、プレドニゾンおよびアザチオプリンの内服を開始した。34カ月後に乾性咳嗽と発熱で来院, CRP 202mg/l, 血沈43mm/hrで、胸部X-p上、両側上肺に浸潤影を認め、結核が示唆された。喀痰検査で、結核菌を認め、isoniazid, ピラジナミド, リファンピシン, エタンブトールの投与を受けたが、まもなく二次感染か