

for colorectal cancer" *N Engl J Med* 2005; 352 (5):476-487.

5) Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Management of colorectal cancer" March 2003:47 pages.

6) National Institute for Clinical Excellence "Improving outcomes in colorectal cancers" May 2004: 128 pages.

7) Conseil scientifique de la Federation Francophone de Cancerologie Digestive "Que faire devant un cancer digestif en 2003? Cancer du colon metastatique". Website [http://www.u.b\(\)urgt\)gnp.fr/FFCD](http://www.u.b()urgt)gnp.fr/FFCD) searched on 15 October 2004.

8) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2002;11 (50): 190-191.

9) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 1999; 19 (199): 659-661.

10) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2001;10 (52):41-43.

11) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2002; 11 (58): 44-47.

12) National Institute for Clinical Excellence "The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer" 10 January 2005: 159 pages.

13) Kocha W et al. "Oral capecitabine (Xeloda) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer" 5 December 2003 Program in evidence-based care - A cancer Ontario program Practice Guideline Report # 2-15: 19 pages.

14) National Institute for Clinical Excellence "A review of the evidence for the clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegalur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer" 23 September 2002: 146 pages.

15) Folprecht G et al. *Oncology* 2004; 66: 1-17.

16) Cancer Care Ontario Program in Evidence-based care practice Guidelines initiative "Use of irinotecan (Camptosar, CPT-11) combined with 5-fluorouracil and leucovorin (5FU/LV) as firstline therapy for metastatic colorectal cancer" 19 February 2003: 20 pages.

17) Goldberg RM et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 23-30.

18) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 1996; 5 (26): 162-163.

19) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 1999; 19 (196): 423-425.

20) Tournigand C et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229-237.

21) FDA 審査報告書 2000年3月 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3592b1a.pdf>

かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分NSAIDs  
NSAIDsの感染症死亡増加は動物実験で確実(p < 0.00000001)  
「インフルエンザ脳症」という用語は不適切

浜 六郎\*

タミフル脳症(突然死, 異常行動死)を報告<sup>1-3)</sup>したが, その後, マスメディア等を通じて, タミフルとの因果関係を否定する様々な意見が述べられている. その一つに, 「インフルエンザ脳症が原因」とする意見は根強い<sup>3,4)</sup>. 本稿では「インフルエンザ脳症」をめぐって, 重要な3つの問題点を指摘する.

一つは, 厚生労働省(厚労省)の症例対照研究班(佐藤班)<sup>5-7)</sup>の研究結果では非ステロイド解熱剤(NSAIDs)は関連が確認できなかったとしているが, オッズ比47.4(95%信頼区間下限3.29; p=0.00195)という強い関連があったことである<sup>8)</sup>.

第2は, 感染症死亡に対するNSAIDsの悪影響が多数の動物実験により証明されていることである.

また, 第3は, 「インフルエンザ脳症」という用語が, インフルエンザ恐怖を人々に植え付けるために意図的に使用されているのではないかという疑惑である.

上記のうち第1点, 第3点については, 『薬のチェックは命のチェック』No21(2005年1月20日発行)でも取り上げた<sup>9,10)</sup>. 本稿は, それらに第2点を加えてTIP誌読者用には書き改めたものである.

厚生労働省の疫学研究班は, 解熱剤との関連を明らかにせず

1999年, インフルエンザ脳炎・脳症に

関する厚労省研究班(森島班)<sup>11)</sup>が, 脳症(症例死亡率)とNSAIDs使用との関連を指摘する前から, 厚生労働省の研究班(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)には, 多数の同様のデータが存在した<sup>12-13)</sup>.

厚生労働省(厚労省)のインフルエンザ脳炎・脳症の疫学研究班(佐藤班)<sup>5-7)</sup>は, 森島班<sup>10)</sup>の研究結果が脳症とジクロフェナクと関連を指摘したことから, 当初その研究班<sup>5)</sup>の名称が示しているように, 「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究」を行なうために組織された. そして, 2000年の予備調査を経て, なぜか, 「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関する要因解明のためのケース・コントロール研究」<sup>6,7)</sup>と改められ, その研究の名称から「解熱剤」が消えた. 結果編は, 3年半以上経過した現在でもまだインターネット上で公表されていないし, 医学論文としても公表されていない.

この研究班のもともとの研究目的は, 脳症と解熱剤との関連を明らかにすることであったにもかかわらず, 2002年報告書の結果編<sup>7)</sup>の研究要旨には, 「解熱剤」について何も言及されていない. ただ, インフルエンザの既往, 最高体温40℃以上が脳症発症との強い関連を示したことが述べられているだけである.

佐藤班の研究要旨

インフルエンザ脳炎・脳症の発症に関連する要因を解明するため, ケース・コントロール研究を実施した. 対象予定の

ケースは62名であったが, 最終的に強力が得られたのは35名(56%)であり, 外部ケース評価委員会による判定の結果, 26名がケースとして確定された. コントロールは84名である.

脳炎・脳症ケースの重症度内訳は, 後遺症なし15名, 介助が不要な軽症後遺症4名, 介助が必要な重症後遺症3名, 死亡4名と, 重症後遺症と死亡が7名であったため, 重症度別には記述するのみにとどめた.

性, 年齢, 最高体温などで調整したロジスティック回帰を実施した結果, アマンタジンの使用(オッズ比0.04:95%信頼区間0.003-0.40), インフルエンザの既往(オッズ比33.8:95%信頼区間2.42-470), 最高体温40℃以上(オッズ比10.9:95%信頼区間1.98-60.2)がインフルエンザ脳炎・脳症の発症と強い関連を示した.

解熱剤については, 本文最後の結論部分で, 「インフルエンザ脳症」の原因として, 非ステロイド抗炎症剤系解熱剤(非ステロイド解熱剤)を検討し, 要因の可能性が考えられたが統計学的には有意でなく, 確定的な結果は得られなかったとしているのみである. 結論部分の記載を報告書から引用すると以下のごとくである.

解熱目的でのジクロフェナクナトリウムの使用は, オッズ比は6.25(95%信頼区間0.48-81.1)と大きな値となり, リスク要因であった可能性が考えられたが, 両側5%水準で有意ではなく, 確定的な結果は得られなかった. メフェナム酸の使用はオッズ比1.34(95%信頼区間0.07-25.9)でありインフルエンザ脳炎・脳症の発症とは関連が認められなかった.

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

表1：解熱剤使用状況：後遺症の重症度別<sup>7)</sup>  
(度数の後のカッコ内はパーセント，軽症・重度・死亡はパーセントを省略)

	コントロール	後遺症なし	軽度	重度	死亡	合計
	84	14	4	3	4	109
ジクロフェナク ナトリウム	3 (3.6)	2 (14.3)	0	0	2*	7
メフェナム酸	2 (2.4)	0	0	1	2*	5
アセトアミノフェン	48 (57.1)	6 (42.9)	2	1	3	60
使用なし	31 (36.9)	7 (50.0)	2	1	0	41

\* 死亡ケースでジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸を同時に使用したのは1名のみ

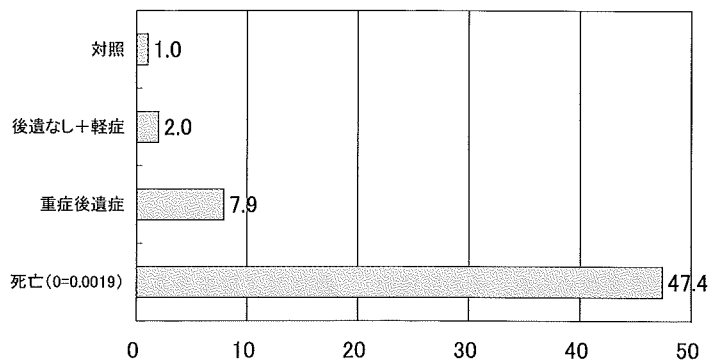
表2：インフルエンザ脳症死亡例と対照群における解熱剤使用頻度の比較

解熱剤	コントロール		脳症死亡例		オッズ比	95%信頼区間		p値 *a
	使用/n	%	使用/n	%		下限	上限	
ジクロフェナク(d)	3/84	3.6	2/4	50.0	27.0	1.84	484.2	0.0150
メフェナム酸(m)	2/84	2.4	2/4	50.0	41.0	2.41	1033.1	0.0091
NSAIDs(d,mいずれか)	5/84	6.0	3/4	75.0	47.4	3.29	1458.5	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	57.1	3/4	75.0	2.25	0.19	58.6	0.6359

表3：多変量解析と単変量解析の違い

	多変量解析		単変量解析	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
ジクロフェナク	6.25	0.48-81.1	5.14	0.88-32.01
メフェナム酸	1.34	0.07-25.7	5.59	0.70-51.71
NSAIDs	データなし		4.99	1.18-21.63

図1：脳症重症度とNSAIDs使用のオッズ比



非ステロイド解熱剤のオッズ比 47.4

ところが、その元となったデータ(表1)を再解析したところ、「インフルエンザ脳症」として収集された例死亡例に限って集計すると、オッズ比は47.4 (p=0.0019) という強い関連を示していたのである(表2)<sup>8,10)</sup>。

ジクロフェナク、メフェナム酸それぞれ単独でもオッズ比は27.0 (95%信頼区間:1.84-484.2;p=0.015), 41.0 (同2.41-1033.1;p=0.0091)であったが、いずれかのNSAIDsを使用していた場合のオッズ比はさらに高く、47.4 (同3.29-1458;p=0.0019)であった。

これらの再解析結果は、いずれも単変量解析によるオッズ比の計算であり、多変量解析によるものではない。そこで多変量解析の結果と比較し、単変量解析の信頼性を検討する。表3に、全ての脳症死亡例を用いた場合のオッズ比を多変量解析と単変量解析で比較した。

ジクロフェナクのオッズ比は多変量解析では6.25、単変量解析では5.14とほとんど一致した。メフェナム酸ではやや異なった(1.34と5.59)が、オッズ比の95%信頼区間は重なっており、著しく異なるというわけではない。したがって、単変量解析の結果は十分信頼できると考えら

れる。

後遺症のない例や軽症後遺症例も全ての症例で解析しても、いずれかの非ステロイド解熱剤の使用のオッズ比は、4.99 (95%信頼区間1.18-21.63)で有意な関連を認めており、多変量解析をしても有意の関連が認められたと思われるが、佐藤班報告書では、いずれかのNSAIDs使用については解析されていない。一方、アセトアミノフェンは、オッズ比2.25 (同0.19-58.6;p=0.6459)であり関連を認めなかった。

また、図1に示したように、重症度別に、NSAIDs使用のオッズ比を検討すると、有意の差はないが、後遺症なし+軽症後遺症のオッズ比2.0、重症後遺症例のオッズ比7.9であった。有意であった死亡に対するオッズ比47.4とともに傾向を検討すると、重症例ほどNSAIDs使用との関係が大きいことが示唆されよう。

脳症死亡とNSAIDsの間に、これほど明瞭なデータがありながら、佐藤班では重症度別の解析をしていない。佐藤氏は統計学者であり、臨床的な意味合いは医師、とくに森島氏の意見が取り入れられている。これが、森島班としての考え方なのであろう。

また、森島班では、インフルエンザ脳炎・脳症と細胞障害性サイトカインの増加の関連を重視している。また一方でNSAIDsのサイトカイン誘導増強作用が明らかであるから、感染後脳症とNSAIDsの関連は個別のNSAIDsとの関連を検討するのではなく、class effectとしての影響を検討すべきであるのに、相変わらずジクロフェナクとメフェナム酸とを分離して解析している。

解析結果からも明らかなように、死亡例だけを取りあげれば、個々のNSAIDs、つまり、ジクロフェナクとメフェナム酸を別に検討しても関連は有意となったと考えられる(ジクロフェナクは確実に有意の関連があり、メフェナム酸もおそらく、多変量解析をしても有意と考えられる)

また、一方、全例を取り上げて解析しても、NSAIDsのclass effectとして関連を検討した場合には、有意の関連を認めていたと考えられるのである。

結局、佐藤班(森島班)の行なったことは、死亡例に、後遺症も残らない軽症

表4：動物の感染症に対するNSAIDsの影響

実験文献	動物	病原微生物	NSAIDs種類	NSAIDsあり			NSAIDsなし			
				動物数(n)	死亡数	%	動物数(n)	死亡数	%	
1	14	マウス	コクサッキー-B4	インドメタシン	45	22	48.9	27	7	25.9
2	15	マウス	コクサッキー-B4	インドメタシン	15	7	46.7	12	2	16.7
3	16	マウス	コクサッキー-B3	イブプロフェン	30	4	13.3	10	0	0.0
4	17	マウス	コクサッキー-B3	インドメタシン	15	4	26.7	34	0	0.0
5	18	マウス	コクサッキー-B3	インドメタシン	10	3	30.0	10	0	0.0
6	19	ウサギ	Rinderpest virus	メフェナム酸	10	7	70.0	6	1	16.7
7	20	ウサギ	P.multocida(細菌)	サリチル酸Na	9	9	100.0	7	2	28.6
8	21	トカゲ	A.hydrophilia	サリチル酸Na	12	7	58.3	12	1	8.3
9	22	ヤギ	T.vivax(原虫)	フルルビプロフェン	5	5	100.0	5	0	0.0
10	22	ヤギ	T.vivax	フルルビプロフェン	4	4	100.0	9	0	0.0
11	22	ヤギ	T.congolense	フルルビプロフェン	3	3	100.0	6	2	33.3
12	22	ヤギ	T.congolense	フルルビプロフェン	4	2	50.0	4	0	0.0
13	22	ヤギ	T.brucei	フルルビプロフェン	6	1	16.7	10	0	0.0
14	22	ヤギ	T.brucei	フルルビプロフェン	5	0	0.0	4	0	0.0
15	22	ヤギ	T.vivax	スプロフェン	6	4	66.7	5	0	0.0
合計					179	82	45.8	161	15	9.3

統合オッズ比(Mantel-Haenszel) = 10.00(95%信頼区間 6.12-30.06, p < 0.00000001) T: Tripanozoma(原虫)

例や軽症後遺症の症例を多数(死亡例の4.5倍)加え、しかも、class effectとして解析すべきものを個々のNSAIDsを別々に解析して、関連が認められないという結果を出した、としか言えない。

途中から「解熱剤投与の関係に関する」という言葉が消えたことを考慮して、「NSAIDsと関連なしとの結果を出すことが目的であった」と言えば、言い過ぎになるであろうか。

非ステロイド解熱剤はウイルス感染の死亡率を確実に高める

表4は、動物に微生物を感染させ、種々の非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)を投与した場合と、微生物を感染させた

だけの場合とで、死亡率を比較した実験の結果をまとめたものである。これまでに9文献15件の結果が収集できた<sup>14-22)</sup>。

微生物は、ウイルス、細菌、原虫など様々である。また、動物は、マウス、うさぎ、とかげ、ヤギなどこれも様々である。また、非ステロイド抗炎症剤の種類も、インドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸、サリチル酸Na、フルルビプロフェン、スプロフェンなど様々であった。

15件中5件<sup>4,7-9)</sup>の実験で死亡率に有意の差が認められたが、有意の差が認められない実験でも、1件を除いてNSAIDsを使用した群の死亡率が高い傾向があった。死亡率に差がなかったのは、

NSAIDs使用の有無にかかわらず死亡が0であった実験のみである。

9文献中の15件の動物実験の結果をまとめると、微生物の感染を受けたただけの場合は、合計161例中15例(9.3%)が死亡しただけであったが、NSAIDsが使用された場合は、合計179例中82例(45.8%)が死亡した。Mantel-Haenszel法による重み付け統合オッズ比は10.00と高く、95%信頼区間の下限は6.12であった(6.12-30.06, p < 0.00000001)。

この結果は、非ステロイド解熱剤がウイルス感染の死亡率を確実に高めることを示している。

かぜ脳症がインフルエンザ脳症よりはるかに多い

—脳症の危険の点でも、かぜとインフルエンザは違わない—

「インフルエンザはふつうのかぜと違って肺炎や脳症になりやすく怖い」という印象が一般化している。感染力の強さは、ふつうのかぜより強く、A型インフルエンザの一部には高病原性のものがあるのも事実である。しかしながら、現在流行しているインフルエンザが、一般にも認識されているように、ふつうのかぜよりもはるかに強毒性かという、それは間違いである。

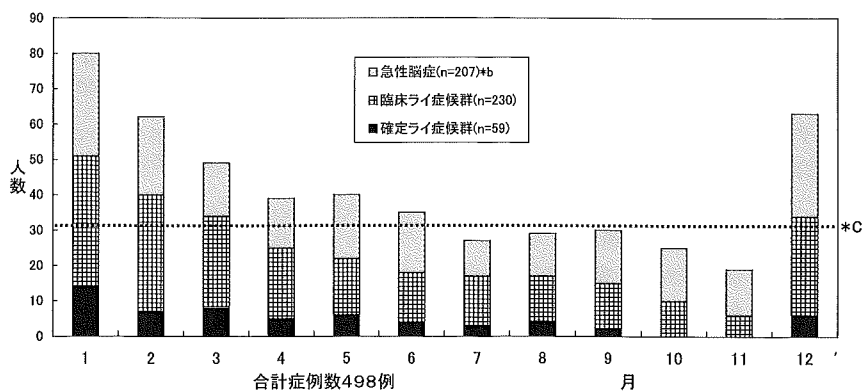
インフルエンザ以外のかぜなどの後でも脳症は起きるし、むしろ、インフルエンザよりもインフルエンザ以外のかぜのほうが多い程である。以下のデータを見ればそのことが理解できよう。

以下のデータを見つける前に、1999年以降のインフルエンザ脳炎・脳症研究班の報告書<sup>11,23-25)</sup>を調査した。しかし、1999年以降の研究班では、インフルエンザ後に脳炎・脳症を起こした例しか集計しておらず、月別でも1月から3月(B型が流行した年は5月頃まで)に発病した患者だけが集計されていた。

もともと脳症の一種であるライ症候群は、インフルエンザだけでなく水痘などの後でも起きていたし、以前の厚生省研究班の報告書には、感冒後の脳症例も収集されていた。そこで、厚生省時代(1998年まで)の脳症研究班のデータを検討した。

検討したのは、厚生省研究班のデータである。「Reye症候群に関する調査研究」の平成元年度報告書<sup>26)</sup>(1981-87年度発症の3次診断に基づく症例169例、ただし1978-80年発症の3例を含

図2：脳症発生月別分布(厚生省研究班：1981-1995年発症例\*a)



\*a: 1978-80年発症の3例を含む。94,95年症例は一次調査例による。92,93年症例は1次調査か3次診断例か不明、他は3次診断例。

\*b: 92,93年2月発症例中、その他の病型2例は急性脳症に含めた。

\*c: インフルエンザ非流行時期(4-11月)の脳症発生月平均人数 30.5人/月/15年

む),「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」の平成5年度報告書<sup>27)</sup>(88-91年発症の3次診断に基づく症例87例),平成6・7年度報告書<sup>28)</sup>(92,93年発症107例:註1),平成8年度報告書<sup>29)</sup>(94,95年発症136例:註1)の月別人数を集計した。

合計498例であった。インフルエンザがほとんど流行しない4月から11月に発生した脳症が,244例と,全体の49%であった。インフルエンザが流行している1月から3月にも,インフルエンザ以外の感冒は発生する。その点を考慮に入れると,全体の74%(約4分の3)はインフルエンザ以外で起きていたことになる。すなわち,脳症となる先行感染症として,インフルエンザ対非インフルエンザの比を求めると,約1:3であった。

また,1996年の厚生省研究班の報告書<sup>29)</sup>では,94年,95年の脳症例を集計し,先行感染症が判明している患者40人中,インフルエンザであったのは10人だけで,かぜ症状が20人,他は水痘や下痢などであった。この場合にも,インフルエンザ対,非インフルエンザの比は,1:3であった。

したがって,感染症後脳症になる原因の感染症は,インフルエンザだけではなく,むしろインフルエンザ以外の方が多いいことが明らかである。

厚生省時代のライ症候群など,「原因不明の脳症」研究班では,先行感染症として,インフルエンザ以外もとりあげ,月別の感染後脳症例を集計していた。ところが,1998年以降の研究班では,脳症発症例をインフルエンザ後の脳症に限定して集計し,先行感染症がインフルエンザ以外のものはそもそも集計していない。

それまでのライ症候群とインフルエンザ脳症とは,ほとんど同じ概念としてとらえるべきもので,ただ日本の症例ではライ症候群より急性の経過をとり,より重篤な例が多いという点が異なっているだけである。ところが,1998年以降の研究班では,インフルエンザ後の脳症しか集計していない。これは意図的に行われていないのであろうか。

「インフルエンザ脳症」は1997年以降

そこで,「インフルエンザ脳症」という用語が日本でいつから使われているかを調べた。医学中央雑誌(医中誌)(1983年~2005年)を,「インフルエンザ脳症」で検索したところ,349件の文献があっ

た。そのうち,1996年以前は2件だけであり,あとはすべて1997年以降である。1997年8件,98年13件,99年28件,00年51件とうなぎ登りに増加している。特に森島班がジクロフェナクとの関与を報告した2000年以降の増加が著しい。

森島班がジクロフェナクとの関与を報告した2000年以降,非ステロイド抗炎症剤の解熱剤としての小児への使用が激減し,それにとまって死亡するような脳症も激減しているにもかかわらず,「インフルエンザ脳症」という言葉が飛び交い,「インフルエンザ」恐怖症をおおることに一役も二役も買っている。

かぜ脳症-多臓器不全の大部分は薬剤性

感冒などウイルス感染症と後の脳症の大部分は薬剤性である。死亡するような重症例の大部分は多臓器不全で死亡している。その原因は大部分が非ステロイド抗炎症剤系解熱剤(NSAIDs 解熱剤)である。死亡しないが重い障害を残す脳症の大部分の原因は,テオフィリン,抗ヒスタミン剤,去痰剤など,けいれん誘発薬剤が関係している(抗ヒスタミン剤と去痰剤は低血糖を介して痙攣を誘発する)。しかも,大部分が不要な薬剤である。したがって,これらを使用しないようにすれば,大部分の脳症は防止できるはずである(註2)。

恐怖をおおる用語「インフルエンザ脳症」は使わないよう

『薬のチェックは命のチェック』No21のNPOJIPの提言で述べたが,筆者自身,ついこれまで「インフルエンザ脳症」を意識せず使っていた。しかし,この用語は「インフルエンザ恐怖症」を扇動する役割を果たしてきたといえる。インフルエンザワクチンの必要キャンペーンや「タミフル」の害の「否定キャンペーン」における「インフルエンザ脳症」の強調ぶりをみると,ますますその感を強く持つ。知らぬ間の用語への誘導は,「暴走するクスリ」<sup>30)</sup>に記されているとおりである。

註1:平成6・7年度報告書(92,93年の症例)では1次~3次調査の区別が示されていない。また,平成8年度報告書(94,95年の症例)は3次調査症例の月別例数のデータがなかったため,示されていた1次調査例の月別データを集計した。他は3次診断例を集計した。

註2:最近,フロモックス,メイアクト,

トミロンなど,ピボキシル基を有する抗生物質による低血糖に関する警告があった<sup>31)</sup>。紹介されている5人中4人が1歳,血糖値が11mg/dLという例もあり,障害を残す危険性がある。

参考文献

- 1) 浜六郎,オセルタミビル(タミフル)初服用後,睡眠中に突然死,TIP「正しい治療と薬の情報」20(2):21-25,2005
- 2) 浜六郎,タミフル服用後の異常行動,突然死を小児感染症学会で発表,『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No59(2005.11.12)  
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 3) 浜六郎,タミフルと死亡,関連を示す10の理由:『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No61(2005.11.18)  
<http://www.npojip.org/sokuho/051118.html>
- 4) 浜六郎,よくある質問への緊急回答:タミフルの害と利益;そのバランスをどう考える『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版,No62(2005.11.22)  
<http://www.npojip.org/sokuho/051122.html>
- 5) 佐藤俊哉ほか,「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究」(平成12年度),2001年3月 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 6) 佐藤俊哉ほか,「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関する要因解明のためのケース・コントロール研究(平成13年度),2002年3月 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 7) 佐藤俊哉ほか,「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関する要因解明のためのケース・コントロール研究-結果編(平成13年度),2002年3月(インターネットでは未公表)
- 8) 浜六郎,林敬次ほか,日本における薬剤性脳症のファーマコビジランス-NSAIDs脳症多臓器不全症候群およびオセルタミビル脳症,『薬のチェックは命のチェック』S50-S51,2005
- 9) 浜六郎,インフルエンザとタミフル-利益と害のバランスをどう考える,『薬のチェックは命のチェック』No21:51-59,2006(予定)
- 10) 浜六郎,NPOJIPの提言:「インフルエンザ脳症」という言葉を使わないでください,『薬のチェックは命のチェック』No21:74-75,2006(予定)
- 11) インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究,平成11年度報告書(主任研究者:森島恒雄) <http://webabst.niph.go.jp/pdf/1999/199904920001.pdf>
- 12) 浜六郎,NSAIDsは解熱剤として使用中止を,TIP「正しい治療と薬の情報」15(3):23-28,2000
- 13) 浜六郎/坂口啓子編集,解熱剤で脳症にならないために,2000,NPOJIP
- 14) Khatib R, et al. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med.* 1990 Jul;116(1):116-20.
- 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.
- 16) Costanzo-Nordin MR, et al. A nonsteroid

anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Nov;6(5):1078-82.

17) Rezkalla S, Khatib G, Khatib R. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Lab Clin Med.* 1986 Apr;107(4):393-5.

18) 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.

19) Kurosawa S, Kobune F, et al. Effects of antipyretics in rinderpest virus infection in rabbits. *J Infect Dis.* 1987 May;155(5):991-7.

20) Vaughn LK, Veale WL, Cooper KE. Antipyresis: its effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. *Brain Res Bull.* 1980 Jan-Feb;5(1):69-73.

21) Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. *Science.* 1975 Apr 11; 188(4184):166-8.

22) 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.

23) 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年度報告書(主任研究者:森島恒雄) 2001年3月 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>

24) 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年度報告書(主任研究者:森島恒雄) 2002年3月(インターネットでは未公表)

25) 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年度総合研究報告書(主任研究者:森島恒雄)2003年3月(インターネットでは未公表)

26) 「Reye 症候群に関する調査研究」平成元年度報告書,1990年3月

27) 「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」平成5年度報告書,1994年3月

28) 「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」平成6・7年度報告書,1996年3月

29) 「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」平成8年度報告書,1997年3月

30) Medawar C, Harden A 著, 吉田篤夫, 浜六郎, 別府宏園訳「暴走するクスリ?」-抗うつ剤と善意の陰謀, NPOJIP, 2005年

31) <http://www.shionogi.co.jp/med/tyui/img/pdf/FMXCG2G1.pdf>



カルピマゾール®による好酸球肉芽腫性血管炎

27才男性が、バセドウ病に対してカルピマゾール 60mg/day とプロプラノロールの内服を開始した。2カ月後には、カルピ

マゾールを 40mg/day に減量し、プロプラノロールは中止した。カルピマゾールを開始して約4カ月後、食思不振、悪心・嘔吐を来した。好酸球が $800/mm^3$  (normal 0~600) で、血清クレアチニン 1.7mg/dl、尿蛋白排泄量 4g/day であった。約6カ月経って、胃カメラで、胃体部から前庭部にかけてプラーク様の病変を認め、粘膜生検で好酸球浸潤を認め、腹部CTで、びまん性に胃壁の肥厚が認められた。約4カ月後、胃痛またはリンパ腫が疑われて、deep surgical biopsy を施行、粘膜および粘膜下に好酸球肉芽腫性血管炎が認められた。15カ月後、再び、悪心・嘔吐があり、Hb10.5g/dl、好酸球 $1400/mm^3$  となった。クロモグリク酸などの投与を行ったが、嘔吐は持続し、好酸球 $1570/mm^3$  となり、2カ月後、カルピマゾールを中止したところ、2週間後には、悪心・嘔吐が消失し、Hb、好酸球数も正常化した。2カ月後の胃カメラで、粘膜の異常を認めず、生検でも異常所見は認められず、腹部CTでも、胃壁の肥厚は消失していた。Seve P et al. *J.Internal Med.*258:191, 2005

デフェロキサミン (デスフェラル) による網膜症と視力障害

症例 1. 70才女性が、鉄過剰に対してSCデフェロキサミン 1g 1日2回の治療を11カ月間受けた後、色覚異常で来院した。視力は、右 20/30、左 20/25 であった。両眼の黄斑部の網膜色素上皮に顆粒状の変化が認められた。デフェロキサミンの副作用と診断し、SCデフェロキサミンの用量を 500mg/day に減量した。約4カ月後、血中フェリチンレベルが上昇したため、デフェロキサミンの用量を 1g 1日2回に増量したところ、7カ月経って、視力が、さらに低下し、1年後には、右 20/125、左 20/60 にまで低下し、両側黄斑部の病変が観察された。デフェロキサミンを中止したが、2年後も、視力低下は続き、黄斑部の病変が依然として見られた。症例 2. 70才の女性が、鉄過剰に対して、3年前からIVデフェロキサミン 2680mg 週5回の治療を受けていた。5カ月前から、進行性の視力障害が観察された。右 20/50、左 20/60 であった。両側網膜の色素上皮は、まだらで、黄斑部の病変が観察された。デフェロキサミンに起因する網膜症と診断し、デフェロキサミンを中止したが、1年後の視力は左右とも 20/100 であった。デフェロキサミンと黄斑部の病変との間に関連性が示唆される。

Gonzales CR et al. *Retina* 24:464,2004

Adalimumab®/エタネルセプト/インフリキシマブによる糸球体腎炎

関節リウマチに対して、adalimumab,

エタネルセプトまたはインフリキシマブによる治療を受けている途中で、5人が糸球体腎炎を発症した。3人に、腎障害の発症時に自己抗体の出現が新たに見られた。第1例は、30才女性で、リウマチ性血管炎の既往を有していたが、SCエタネルセプト 25mg 週1回の治療を開始して30カ月後に、呼吸困難、腎機能障害およびネフローゼ症候群が出現した。血清クレアチニン 4mg/dl で、尿蛋白 (4+) で、沈渣に赤血球円柱を認めた。尿蛋白排泄量は 7g/日、血清アルブミン 2.8g/dl で、生検所見は Class IV ループス腎炎に合致した。エタネルセプトを中止し、プレドニゾン投与を行い、漸減後、ミコフェノレート・モフェチルの投与を受けた。生検の16カ月後、血清クレアチニンは 1.6mg/dl で、尿蛋白排泄量は 0.6g/日であった。第2例は、52才女性で、以前にインフリキシマブ治療の途中で高血圧と血管浮腫を来したことがあったが、3回目のSC adalimumab 40mg 投与の3週間後に、肉眼的血尿と急性腎不全で来院した。血清クレアチニンは 1.7mg/dl、尿蛋白 (3+)、尿蛋白排泄量 3.8g/日、尿沈渣に多数の赤血球を認めた。血清クレアチニンは、2週間後には 3.7mg/dl に上昇し、生検所見は Class III ループス腎炎に合致した。adalimumab を中止し、副腎皮質ホルモンの投与を受け、4カ月後の血清クレアチニンは 1.1mg/dl、尿蛋白排泄量は 1.7g/日であった。第3例は、55才男性で、エタネルセプトを開始して4カ月後に、腎不全で来院した。入院時、斑状丘疹様の皮疹、脱毛および下肢のニューロパシーを認めた。血清クレアチニン 3mg/dl、尿蛋白排泄量は 1g/日、血清アルブミン 2.2g/dl であった。腎生検の所見は、半月体形成性糸球体腎炎に合致し、シクロフォスファミド投与を受けた。4カ月後、咯血を来し、肺生検で、肺血管炎を認めた。エタネルセプトを中止したが、いくつもの重篤な感染症が見られ、肺生検の8カ月後、血清クレアチニンは 2.3mg/dl で、1カ月後に死亡した。第4例は、64才女性で、以前にエタネルセプト治療の途中で皮疹を来したことがあったが、インフリキシマブを開始して10カ月後、顕微鏡的血尿が明かになった。5カ月後、尿蛋白 (2+)、尿蛋白排泄量は 1.8g/日、生検所見は半月体形成性糸球体腎炎と軽度の続発性アミロイドーシスに合致した。インフリキシマブを中止して、シクロフォスファミド投与を受け、プレドニゾン増量した。生検の8カ月後、血清クレアチニン 1.3mg/dl で、尿蛋白排泄量は、8.5g/日であった。第5例は、シェーグレン症候群の既往を有する53才女性で、エタネルセプト治療を開始して6カ月後に、脱力と末梢神経障害で来院した。帯状疱疹のエピソードがあり、下肢に浮腫を認めて、血清クレ