

# 敗血症-多臓器不全型ショック(2)

浜六郎 NPO法人 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)代表

## はじめに

前回<sup>1)</sup>、敗血症-多臓器不全型ショックの症例を紹介し、その発症機序についてごく概略を述べた。「ピリン異常中毒」<sup>2)</sup>と名づけられたショックの本態が「敗血症-多臓器不全型ショック」と考えられることも述べた。今回は、さらにさかのぼり「疫痢」<sup>3)</sup>についても言及する。「欧米の原因不明の急性脳症」は、日本における“原因不明の疫痢様症状”と同一としたい<sup>4)</sup>とさえ言われた理由にも触れつつ、この周辺にある多様な疾患とその診断基準の変遷なども交え、それらの類似性と差異について論じたい。

前回予告した、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)と脳症、敗血症-多臓器不全との関連に関するエビデンスは次回に詳しく述べる予定である。

## 感染に伴うSIRSとしての「敗血症」

今回は、「敗血症-多臓器不全型ショック」の「敗血症」が「感染による全身性炎症反応症候群(SIRS)」すなわち“sepsis”を指していることをまずお断りしておく。

細菌はもとより真菌、原虫、ウイルスなど病原体は何であって、また腠液や高度の外傷でも全身に炎症反応が生じる病態が、全身性炎症反応症候群(SIRS)である<sup>5)</sup>。(1)体温>38℃または<36℃、(2)心拍数<90/分、(3)呼吸数<20/分またはPaCO<sub>2</sub><32Torr、(4)白血球数>12,000/MIあるいは<4,000/ $\mu$ L、または未熟白血球>10%の4項目のうち2項目を満たせばSIRS、感染に伴って生じるSIRSが「敗血症(sepsis)」であると定義される<sup>5)</sup>。

これは、菌血症を伴わない重症感染症による死亡例が少なくないことから、菌血症を伴わずとも迅速に

対処する必要性に迫られ設けられた症候群である<sup>6)</sup>。

「重症敗血症」は、臓器機能障害や循環不全、低血圧(収縮期血圧が90mmHg未満または平時の値より40mmHg以上低下)を伴う状態であり、さらに、適切な補液でも低血圧が改善されず、臓器機能障害・循環不全(乳酸アシドーシス、乏尿、意識障害など)を伴えば「敗血症性ショック」と分類される。

ウイルス性感染症でも重症化すれば、高サイトカイン血症を招き、ウイルス血症や臓器におけるウイルス増殖の有無にかかわらず、SIRSを生じうる。さらに増強すれば、多臓器不全を伴う「敗血症性ショック」を生じうる。これが、このシリーズで取り上げた「敗血症-多臓器不全型ショック」の本態である。それを増強しうる薬剤は、「敗血症-多臓器不全型ショック」の原因薬剤となりうる。その代表が問題のNSAIDsである。

## 疫痢とライ症候群

疫痢は、明治時代の半ば(19世紀末)頃から1960年代半ばまでの約70年間、日本において小児の生命を脅かし毎年高い死亡率を示していた<sup>3)</sup>が、日本だけの疾患概念で、原因不明のまま66年以降は発生していないという<sup>3)</sup>。

一方、筆者は、感染動物にNSAIDsを使用した多数の動物実験をレビューし、ピリンショックの多くが「ピリン異常中毒」であり、その本態が「敗血症-多臓器不全型ショック」であることに気づいて以来、その周辺にある種々の病態がよく理解できるようになってきた。種々の病名が付けられていても、原因不明の急性脳症の多くが、表現型が少しずつ異なるだけで実は病気の本態は同じではないかと考えるようになってきた。筆者のその考えをさらに進めることになったのが、この「疫痢—ライ症候群説」である。

船津は「疫痢とReye症候群—小児の非特異的急激反応型—」<sup>3)</sup>と題する著書の冒頭で、「疫痢の病理所見は、今日注目を集めているReye症候群と極めてよく似ている。私は疫痢もReye症候群も、感染症ほか多様な引金で起きる非特異的急激反応と考える。特に急激な脳浮腫と、全身臓器とくに肝の微細な脂肪変性をきたし、急激な経過をとる」「わが国では古来、とくに幼児が夏季に超急性に高熱をもって発症し、最も印象的で重篤な脳症状と循環不全症状を呈し、粘膿血便性下痢を呈し、24～36時間前後の短時間のうちに鬼籍に入る例が経験されていた」と述べている。

疫痢において分離された病原体は赤痢菌が多かったが、他に病原大腸菌なども分離され、多様であった。そればかりか、「所謂疫痢様急性症状は、劇症赤痢のみならず熱性感冒、麻疹、猩紅熱、水痘などの急性感染症および(中略)軽熱性の非伝染性疾患においても発症しうる<sup>3)</sup>」ことが指摘されている。

いずれにしても、脳、循環器、消化器不全の症状を伴い、解剖で肝の微細な脂肪変性を認めている。「ピリン異常中毒」<sup>2)</sup>でも、肝臓の高度混濁腫脹や脂肪沈着などをはじめ、皮膚、心筋、肺、脳、肝、腎、副腎等、多くの臓器に、炎症反応や水腫、腫脹、うっ血(水腫)、出血など多彩な病変を認める多臓器不全が特徴的であり<sup>1,2)</sup>、ライ症候群や急性壊死性脳症などとほとんど異ならない。ただ、疫痢の場合は、その用語どおり、先行感染症が主に感染性腸炎であっただけといえよう。

## ライ症候群について

ライ症候群は、かぜや水痘あるいはインフルエンザ、水痘など軽い感染症に罹患し、1～3日後(あるいはそれ以後)にたいして重症にも見えないにもかかわらず、

表1 CDCのライ症候群の診断の基準(やや簡略化)

1.	急性の非炎症性脳症であることが症状(意識障害)から裏付けられ、できれば髄液細胞数が正常(<8/mm <sup>3</sup> )あるいは組織学的にも炎症を伴わない脳浮腫を認める
2.	肝障害を認める:組織学的に脂肪変性、あるいは検査異常(GOT/GPTあるいはアンモニアが正常上限の3倍以上)(生検で脂肪肝の確認は必ずしも必要でない)
3.	他にそれらをきたす妥当な成因がない

突然嘔吐、意識障害、昏睡に陥り、けいれんを伴ったりすることもある。呼吸が促迫となり、検査所見として、トランスアミナーゼ値が上昇し、解剖では脳の腫脹、脂肪肝を認め、死亡率が高い小児の病気である<sup>7)</sup>。このほか、発疹が出る例もあることが報告されている<sup>7)</sup>。Reyeらが報告した21人中17人が受診から平均27時間で死亡し、最長でも2.5日であった。

CDCのライ症候群の診断の基準<sup>8)</sup>を表1に示す。

厚生省(現・厚生労働省)研究班が99年以前に採用してきた「ライ症候群、急性脳症」の診断基準は、表2のように、CDCの基準を採用しつつ、確定ライ、臨床ライ、肝障害を認めないその他の急性脳症に分けてきた。

現在では「インフルエンザ脳炎・脳症」だけが「脳症」であるかのように変わってしまっているが、そもそも2000年にジクロフェナクやメフェナム酸などがインフルエンザに対して使用規制されるきっかけとなった「ライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症」の診断基準では、(1)ライ症候群(RS)、(2)急性壊死性脳症(ANE)、(3) Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome(HSES)、(4)その他のウイルス性脳炎・脳症(その他脳炎・脳症)に分類して該当する例を収集・調査したものである。先行疾患はインフルエンザに限っていない。

## 最近の急性脳症の分類

最近では、サイトカインストームを主病態とする脳症として(1)～(3)(RS,ANE,HSES)を分類し<sup>9)</sup>、これに、けいれん重積型急性脳症<sup>10)</sup>が区別されるとの提案が見られる<sup>9)</sup>。

この分類中「けいれん重積型急性脳症」は、NSAIDsが使用されず、けいれん誘発薬剤<sup>11)</sup>や、低血糖をきたす薬剤<sup>12)</sup>が関与して発症したと考えられる脳症、と筆者が分類・報告したことと共通する。サイトカインストームを主病態とする脳症は、その大部分がNSAIDsの炎症性サイトカイン誘導増強が関与していると考えられるものであり(詳細は次回)、かなりすっきりした分類となっている。

## 急性脳症の診断基準について

感染後の急性脳症の原因が不明で、種々の原因の疾患を含む症候群であるため、その分類も多様であり、診断基準も種々である。しかし、意識障害、脳炎・脳症と髄液細胞数、肝障害などについて、それぞれのライ症候群、脳炎・脳症での異同をみることで、これら周辺の疾患との違いやオーバーラップについて考えてみよう。

## 1)意識障害について

CDCは表2のように、6段階のステージ分類を用いた<sup>8)</sup>。

77年の基準<sup>13)</sup>では意識障害は必須としなかったが、82年の基準では、意識障害(ステージ1以上)が出現することが診断基準のひとつに取り入れられた<sup>8)</sup>。

なお、厚労省のインフルエンザ脳症ガイドライン(05年11月)<sup>14)</sup>では、「インフルエンザに伴う急性の意識障害」を「インフルエンザ脳症」と定義している。つまり、インフルエンザ罹患時に何らかの神経症状(意識障害、けいれん、異常言動・行動)が認められた場合は、すべて「インフルエンザ脳症」とする、という考えである。

## 2)髄液細胞数について

CDCは当初<sup>11)</sup>、髄液細胞数8/ $\mu$ L未満(24/3未

## 表2 CDCの用いた意識障害のステージ

ステージ0	意識清明で、覚醒している
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・瞳孔反射なし

## 表3 年長児(11歳以上)および成人のインフルエンザ脳症の特徴

11歳以上児・成人インフルエンザ脳症の10歳以下と比較した特徴	11歳以上 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/ $\mu$ L)	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

満)をライ症候群の診断に必須項目として採用していたが、その後必須とはしなくなった。

日本では、急性脳症を、「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」<sup>13)</sup>「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急性脳炎」と区別し、インフルエンザ脳症も「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」としている<sup>15)</sup>。しかし、その「インフルエンザ脳症」でも「髄液中の細胞数増多」は否定の根拠になっていない<sup>14,15)</sup>。

インフルエンザ脳症例で、髄液細胞が8/ $\mu$ L超を示す例が少なくなく、特に11歳以上の年長児や成人の場合は、半数以上(51.6%)に達するからである(表3)<sup>15)</sup>。

## 3)肝障害について

肝障害についても診断基準に変遷がある。CDCの77年の基準<sup>13)</sup>は、組織学的脂肪変性、GOT正常上限の3倍以上、血中アンモニア値正常上限の1.5倍以上、をすべて満たすべきとの誤解を生じうる基準であった。82年の基準<sup>8)</sup>では、血中アンモニア濃度正常上限を3倍以上とし、あとの2つは従来どおりで、いずれかを満たせばよいこととなった。

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」としていたが、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(ANE)は、トランスアミナーゼ値は高くなくてよい。また、HSE症候群(HSES)では、GOT・GPTの程度は定義されず、アンモニア値も正常である。その他脳炎・脳症は、肝障害を伴わないことが条件である。

## 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、日本のライ症候群の診断基準も種々である。さらに、日本では、ライ症候群より経過が早く劇症型脳症である急性壊死性脳症が多く、また、ことさらに先行感染症として「インフルエンザ」を強調した「脳症」の診断基準が作られ、臨床現場における感染後脳症への適切な対処方法に関する指針ができていないように思われる。

最近ようやく、ライ症候群(RS)、急性壊死性脳症(ANE)、出血性ショック脳症症候群(HSES)を「サイトカインストームを主病態とする脳症」とし、「けいれん重積を主体とするその他の脳症」が区別されるようになってきた。従来あった「疫痢」や「ピリン異常中毒」もサイトカインストームを主病態とする「敗血症-多臓器不全症候群」に含めることが可能である。

そして、サイトカインストームを主病態とする急性脳症のうち、ANEを主とする日本の急性脳症(インフルエンザ脳症)とライ症候群との大きな違いは、厚労省研究班責任者<sup>17)</sup>も指摘するように、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である。死亡例、重症例ではさらにNSAIDsの関与が大きい<sup>16)</sup>。

以上、これまでの筆者の論文<sup>11,12,16,18-20)</sup>をもとに、新たな情報を加えて再構成した。今回は、ライ症候群、原因不明の脳症、「インフルエンザ脳症」の疫学調査を示しつつ、NSAIDsのかかわりについて述べたい。

### 参考文献

- 浜六郎、敗血症-多臓器不全型ショック(1)、MediCon. 1(10):28-31, 2008
- a)松倉豊治、ピリン剤異常反応(1). 総合臨床、21:504-510,1972
- b) 松倉豊治、ピリン剤異常反応(2). 総合臨床、21:775-780,1972
- 船津雄一郎、疫痢とReye症候群－小児の非特異的急激反応型－、医学図書出版、1982
- 高津忠夫、欧米の「原因不明の急性脳症」は、日本における「原因不明の疫痢様症状」と同一としたい、小児科診療、30:1108-1109. 1967(文献3より引用)
- Bone RC, Balk RA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
- Bone RC, Fisher CJ Jr. et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med. 1989 May;17(5):389-93.
- Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera a disease entity in childhood Lancet. 1963 Oct 12; 2(7311):749-52.
- 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.
- 水口雅、急性脳症の分類とけいれん重積型、脳と発達、40:117-121、2008
- 塩見正司、インフルエンザ脳症－臨床病型分類の試み、小児科臨床、53:1739-46. 2000
- 浜六郎、NSAIDsが使用されていない脳症と痙攣誘発性薬剤との関連についての考察、TIP「正しい治療と薬の情報」、15:130-136、2000
- 浜六郎、感冒関連脳症と薬剤性低血糖症－とくにカルボシステイン、抗ヒスタミン剤との関連について、TIP「正しい治療と薬の情報」、16:112-118、2001
- 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.
- 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班、インフルエンザ脳症ガイドライン http://idsc.nih.gov.jp/disease/influenza/051121Guide.pdf
- 森島恒雄：インフルエンザ脳症の現状、神経進歩、48:837-842, 2004
- 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分NSAIDs、TIP「正しい治療と薬の情報」、20:147-151, 2005
- 森島恒雄：インフルエンザ脳症、臨床神経学、44:965-969, 2004
- 浜六郎、成人のライ症候群、インフルエンザ脳症とNSAIDs、TIP「正しい治療と薬の情報」20(8/9):99-105、2005
- 浜六郎、スルピリンは使用中止を、同:20(8/9):105-107、2005
- 浜六郎、NSAIDsは適応外はもちろん、全て解熱目的では使用しないこと、同:20(8/9):107-109、2005