

敗血症-多臓器不全型ショック(1)

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

薬剤性ショックの話題が続くが、今回と次回は、敗血症-多臓器不全型のショックについて述べる。ウイルスや細菌など、何らかの感染症があるところに非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)が用いられると、敗血症-多臓器不全型ショックを生じ、多くが死亡に至る。ライ症候群や、いわゆる「インフルエンザ脳炎・脳症」、急性壊死性脳症についても筆者は同様の病態として解釈できると考えている。

最近の若い医師はご存じないかもしれないが、1965年、スルピリン入りのかぜ薬(アンプル)による「ピリンショック」が社会問題となった。法医学の分野で詳細な検討が行われ、筆者も教養を受けた、元大阪大学名誉教授の松倉豊治氏によって、「ピリン異常中毒」と名づけられたショック例が、アナフィラキシーショック以上に問題視された¹⁾。この異常中毒の本態が、今回取り上げる「敗血症-多臓器不全型ショック」であると筆者は考えている。

「ピリンショック」の多くは「多臓器不全型ショック」

松倉の論文²⁾から、3例を紹介する。

【症例1】 17歳男性。かぜ気味のため休業し、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、1本目を服用後約16時間で死亡した。主要解剖所見としては、全身に多数の発疹、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、副腎皮質内の著明な出血が認められ、化学検査によりスルピリン1アンプルの3分の2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。

【症例2】 55歳男性。かぜのため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℃)あり、夕方(服用後約30時間)に死亡。主要剖検所見は、皮膚の多数発疹、肝臓の高度混濁腫脹(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、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。

【症例3】 33歳男性。かぜのため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、呼吸促進あり。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。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。死因は出血性肺炎とされた。

【筆者解説】 アンプル入りかぜ薬の多くは、スルピリン(1管中に300～500mg)が少量のエタノールとともに含有されていた。いずれも剖検で、皮膚、心筋、肺、脳、肝、腎、副腎など、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であることが分かる。しかも小児でなく、17歳や33歳という本来なら最も健康な年齢、あるいは55歳の働き盛りの普段健康な男性が、かぜ症状でピリン剤を服用後に急激に悪化している。症例3について、松倉は、たとえ特異的な原因として緑膿菌などの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、欧米ではアスピリンが問題となったが、松倉は日本における

異常中毒の流行の原因として、ピリン剤の影響について洞察しており、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、法医学的解剖例だけでなく、広くこうした例が存在する可能性を考慮して、松倉ら²⁾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件を含む、771件の報告があった。この中で、意識混濁例が29件、痙攣が2件あったことは特筆すべきである。法医学的に解剖された例は、氷山の一角で、ピリン剤(NSAIDs)による異常中毒(脳症-多臓器不全)が成人に多発していたことが示唆される。

敗血症-多臓器不全型ショックの典型例

40年前に提唱されたこの病態の重要性に筆者が気付いたのは、ごく普通のかぜから、メフェナム酸やスルピリン注射などが使用され、多臓器不全で死亡した21歳男性(後述)の死因を考察³⁾するため、検索して得た文献で見えて、その類似性に注目したからである。その例を紹介する。

【症例4】 当時20歳(死亡時21歳)の男性。身長179cm、体重60.4kg。幼児期のアトピー性皮膚炎は7～19歳時には完治していたが、大学生となり再発。ステロイド外用剤を使用中であった。悪寒と39～40℃の発熱。関節痛のため、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。解熱剤を服用しながら1日5時間程度のアルバイトに従事していたが、4日目も39℃の発熱があり、5日目には40℃となったためA診療所を受診。咽頭炎の診断で、メフェナム酸(ポンタール)750mg、セフジニル(セフゾン)300mgが処方され2度服用。悪寒戦慄と40℃の発熱のためB病院を受診。上気道炎の診断で入院した。入院時白血球数4,800/mm³(杆状核球17%)、CRP 1.54mg/dL。

入院後体温38.1℃のため、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。

入院翌日(2日目)はPL顆粒3g/日のほか、ケトプロフェン坐剤(75mg：エパテック)を3回、スルピリン注2回。合計5回のNSAIDs解熱剤が使用された。

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。

入院2日目の7：30、倒れかけ顔面蒼白。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(8：00と14：00)使用した後であった。入院3日目には、PL顆粒の他、ケトプロフェン坐剤2回(6：30、16：00)とスルピリン注1回(14：00)の合計3回、NSAIDs解熱剤が使用された。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。

入院3日目の朝から発疹が悪化(後に転院先病院の皮膚科で生検により「血管炎」との所見を得ている)、昼前から黒色便があった。その後もスルピリン注1回、さらには、16：00頃ケトプロフェン坐剤が1回使用された。医師は敗血症の疑いとした。夜になり鮮血が混入した消化管出血となった。

また、興奮状態となったのでジアゼパム5mg静注。ナースコールのコードを体に巻き付け、近づくとおびえるなど精神症状が出現した。このため、ハロペリドール5mgが筋注された。

このときの意識障害の程度をJCS(Japan Coma Scale)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(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4：30頃には、四肢のピクツキなど不随意運動が持続。6：00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。JCSでII-30より重症、GCSでは少なくともE2、V1、M4(coma score 7以上)。ライ症候群のステージ分類では、ステージ3に相当した。ミダゾラム(ドルミカム)静注、ケトプロフェン坐剤挿肛後、呼吸抑制が認められ、フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)が使用された。

髄液検査ではタンパク234mg/dLだが、細胞数は正常(2/μL)であった。重篤な脳機能障害がすでに生じていたこの時点でも細胞数が正常であったことは、脳炎や髄膜炎でなく、炎症反応の少な

い脳症であったと考えられる。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)ので、肝障害も始まりかけていたと考えられる。胸部レントゲンでも入院時心胸比35.0%が50.9%に心拡大し、肺野はすりガラス状で含気量が少なく(特に左肺)、随所に気管支透亮像のある典型例であり、ARDS(急性呼吸窮迫症候群)が始まっていたと考えられた。またCTで脳浮腫も認められている。紹介されC病院に転院。

C病院では、髄膜脳炎を疑われアシクロビル1,500 mg/日などの処方を受けたが、入院翌日に下顎呼吸となり気管内挿管。CTで両側の脳浮腫著明、脳幹圧迫像、第4脳室閉塞、脳ヘルニアの所見が認められた。入院3日目のCTでは、さらに脳浮腫が進行。延髄への影響も疑われた。血圧が低下し始め、昇圧剤でもコントロール不能となり、入院8日目に死亡した。

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、帯状疱疹ウイルスなどは、血清でも髄液でも、いずれも活動性のものは認められなかった。

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、副作用被害として認定された。医薬品の副作用による疾病等の名称は「急性脳炎・脳症による死亡」、副作用の原因と考えられる、または推定される医薬品は「ポンタール錠250mg、メチロン注(25%)、エパテック坐剤75、PL顆粒」であった。

まとめると、もともと軽度のおそらくウイルス感染であったが重症化し、感染によるSIRS(全身性炎症反応)、すなわちsepsisに進行し、皮膚(発疹)、消化管(出血)、心(拡大)、肺(ARDS)、脳(進行性意識障害、CT上脳浮腫、髄液細胞数正常、タンパク増加)、肝(GOT軽度上昇)など、多臓器不全の徴候を揃え、ショック状態となり急速に増悪し、死の転帰をとった例である。

本例に生じた病態が「ウイルス感染症に関連した脳炎・脳症」に属し、それが、ポンタール錠250mg、メチロン注(25%)、エパテック坐剤75mgなどNSAIDsを原因として生じたと考えるのに特別の支障はない。

文献にみる成人ライ症候群、「インフルエンザ脳症」の例

【症例5】⁴⁾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、全身性強直性痙攣があり、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カ月後、肝機能は正常化した軽度の意識障害が持続した。この例では、ジクロフェナク以外に、プラノプロフェンも処方されていた。

【症例6】⁵⁾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、翌日痙攣重積発作が出現。ウイルス性脳炎は髄液検査で否定された。

この著者は、2例の成人発症例を経験したことから、「成人においても、難治性の痙攣、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7】⁶⁾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日後に痙攣発作出現、入院。髄液所見(細胞数3/ μ L、タンパク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1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、難治性癲癇と、全般的精神的退行を示した。

【症例8】⁷⁾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回服用したとのことである(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9】⁸⁾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日目から再度40℃の発熱後、意識障害出現し、4日目緊急入院。入院時JCS III-100の意識障害があったが、後部硬直なし。髄液細胞数(7/ μ L)ライ症候群の基準範囲、タ

ンパク37mg/dL、CT、MRIとも脳の異常は認めなかったが、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6時間後にはAST 5,560、ALT 2,990、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。この著者は、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、ライ症候群と考えた。

【症例10】⁹⁾23歳男性。感冒様症状に、ロキソプロフェンが処方され、5日間で痙攣が出現。肝機能異常、髄液タンパク上昇(191mg/dL)、細胞数(17/ μ L)やや増加。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。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。

敗血症-多臓器不全型ショックと炎症性サイトカイン

それまでも、ライ症候群や、いわゆる「インフルエンザ脳症」による典型的死亡例が、感染による重症SIRSすなわち重症敗血症から敗血症性多臓器不全、あるいは敗血症性ショックに相当する病態を有していると筆者は常々思っていた。

多臓器不全を伴う敗血症性ショック例では、TNF- α など炎症性サイトカインが増加していることは、今日常識となっている。熱性痙攣患者20人中にTNF- α やインターロイキン-6が上昇していた子はいなかったが、急性脳炎/脳症例では23人中いずれかが上昇していた子が22人いたことが報告されている¹⁰⁾。このことは、重症脳炎/脳症では炎症性サイトカインが強く関与しているということである。

重要なのは、その炎症性サイトカインの誘導を、アスピリンやインドメタシンなどNSAIDsが増強するという事実である。すなわち、NSAIDsはエンドトキシンで刺激されたマクロファージからのTNF- α の誘導を増強する¹¹⁾。ただし、アセトアミノフェンは誘導増強がほとんどない¹¹⁾。これらのことを総合して、ピリンショックも実は敗血症-多臓器不全型ショックであったのか、との思いを筆者は強く持ったのである。

ライ症候群はインフルエンザのみならず、水痘にアスピリンを服用した後でも生じることが分かっている。感染は何であってもよいであろう。

さらに興味深いのは、コクサッキーウイルスによる心筋炎に対して、インドメタシンなどのNSAIDsが、欧米では禁忌と考えられていることである。しかもその理由はさらに興味深い。禁忌と考えた理由は、ヒトの臨床試験で確認されたからではなく、動物にコクサッキーウイルスを感染させた実験で、ウイルス性心筋炎の急性期にNSAIDsを使用すると、心筋炎が増悪するだけでなく、死亡率が高まるからである。

さらに決定的な事実は、コクサッキーウイルス以外のウイルスや細菌、原虫などの感染でも感染動物にNSAIDsを使用すると、ほとんどの実験で死亡率が高まることである。これら9論文15の実験を併合し、求めた統合オッズ比(Mantel-Haenszel法)は、10.0(95%信頼区間6.0-30)であった¹²⁾。

これらを考慮すると、NSAIDsを解熱剤として使用することが、敗血症-多臓器不全型ショックの原因としていかに大きく関与しているかが分かる。

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のかかりについて述べたい。

参考文献

- 1)松倉豊治:ピリン剤異常反応(1). 総合臨床,21:504-510,1972
- 2)松倉豊治:ピリン剤異常反応(2). 総合臨床,21:775-780,1972
- 3)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
- 4)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
- 5)尾前毅他:Reye症候群2症例の治療経験. 麻酔,47:1512,1998
- 6)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
- 7)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
- 8)畑大他:成人発症Reye症候群の1例. 神経内科,60:539-542,2004
- 9)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
- 10)Ichiyama T, et al. Neurology, 50: 407-411, 1998
- 11) Larrick JW, et al. Lancet, 2: 132-133, 1986
- 12) 浜六郎:TIP(正しい治療と薬の情報)20(12):47-151,2005