

# 敗血症-多臓器不全型ショック(3)

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

2回にわたって<sup>1,2)</sup>、ライ症候群、インフルエンザ脳炎・脳症、急性壊死性脳症(ANE)、出血性ショック脳症症候群(HSES)、さらには、ピリンショックの多くを占めたピリン異常中毒、疫病などが、サイトカインストームを主病態とする「敗血症-多臓器不全型ショック」に分類される病態であることを述べてきた。

今回は、この「敗血症-多臓器不全型ショック」に対する非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の害に関するエビデンスについて述べる。

## 熱の効用-自然が与えた外敵排除の原動力

「医術の父」ヒポクラテスらの古代ギリシャ時代、感染したときに熱が出るのは体にとって有益な兆候とみられていた<sup>3)</sup>。その後2000年間にわたり、この考え方は続いてきた。たとえば17世紀、英国の医師シデナムは「熱は、自然が与えてくれた外敵に勝つための原動力(エンジン)だ」と書いている<sup>3)</sup>。

サバクイグアナに病原菌を接種し、外気温を調節して死亡率を調べたKlugerら<sup>4)</sup>の実験結果は、34℃では24時間後75%、36℃では67%が死亡したが、38℃では50%、40℃では14%と死亡が減少し、42℃にした場合には24時間以内の死亡は全くなかった(なお42℃にした場合には1週間後には、感染させた実験群も感染させない対照群もある程度死亡したが、両群で差はなかった。それでもなお40℃群より死亡率が少ない傾向がみられている。他にも同様の実験がなされ、結果は一貫していた)。これらのエビデンスは、熱が「外敵に勝つための原動力(エンジン)」あることを示している。

## 考えを一変させた解熱剤

1800年代の終わりごろに解熱剤が導入された。ア

ンチピリン(84年)やアミノピリン、アセトアミノフェン(93年)、アスピリン(99年)である。これを契機に、熱に対するとらえ方が「外敵に勝つための原動力」すなわち「防御反応」から、感染の「有害性の象徴」に変化した。解熱剤を用いて熱が下がれば一時的に楽になることを医師も患者も「病気が軽快する」と錯覚するようになってきたようである。

## NSAIDs解熱剤への疑問

米国では1975年に、ライ症候群に関するまとまった疫学調査結果が初めて発表された<sup>5)</sup>。この報告では感染症との関係が注目されたが、それと同時に56人のライ症候群患者中53人がアスピリンを使用し、7人が過剰摂取しており、サリチル酸製剤が細胞性免疫を低下させる性質を有することなどから、アスピリンがライ症候群の原因の一つとして疑われた<sup>5)</sup>。Klugerらのグループが、発熱と解熱剤の影響について一連の研究を発表し始めたのもちょうどこの時期(74年)からである。

日本においても「水痘で入院した患児に解熱剤を投与すると熱が遷延する。逆に解熱剤を使わないで我慢すると40℃以上の高熱をだすが遷延せず予後は良好。解熱剤は使わないほうがいいのではないかとと思う」との印象を持った小児科医(黒澤サト子医師)がいる<sup>6)</sup>。この疑問から発して実施された黒澤と小船ら<sup>6,7)</sup>による実験結果は以下の通りである。

リンダーペスト・ウイルス(RV;麻疹ウイルスの近縁ウイルス)をウサギに接種。RVを接種すると、ウサギは40℃以上の発熱、下痢を示し、食欲は廃絶する。感染後4～5日にはリンパ組織に激しい壊死を伴う病変が起きるが、屠殺せずに観察すると自然に解熱し、それらの激しい病変も14日までには修復された(このウイルスは強毒性のため6羽中1羽が死亡)。一方、

10羽にはRVを感染させRV接種直後からメフェナム酸90mg/kgを1日2回(体表面積で換算、50kgのヒトの1日1,500mgに相当)、3.5日間(合計7回)投与した。2羽を除いて発熱したが、4日目には、普段の体温より1.5～2℃も低くなり、低体温となったウサギは5羽とも死亡した。その他2羽、合計7羽(70%)が死亡した。

別に実施した同様の実験では、腸間膜リンパ節のウイルス量はメフェナム酸群が対照群の平均100倍、中には1,000倍以上に増加していた例もあった。さらに、インターフェロンの分泌量が、メフェナム酸群で高かった。

ウサギに細菌を接種してサリチル酸ナトリウムを使用した群(S群)と電解質液を使用した群(対照群)の比較<sup>8)</sup>では、S群の体温は当初は低いが、途中で対照群の体温を上回り、ついには対照群の最高体温(41.3℃)より上昇して最高42.5℃まで達し、9羽全てが死亡した(対照群は7羽中2羽28.6%死亡)。ウサギは均等に割付られたので、41.3℃以上は、解熱剤により上昇したと考えられる。この実験でも4～5.5時間後の血液(5倍)や臓器(肺10倍、肝臓20倍)の菌量がS群で増加していた。

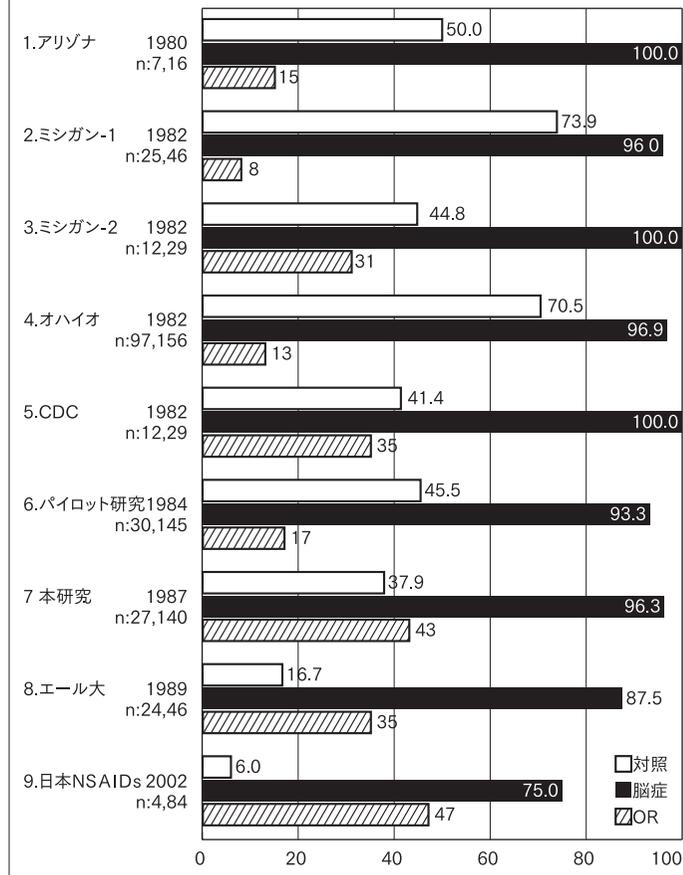
いずれの実験<sup>6,8)</sup>でも、低体温およびNSAIDsの抗炎症作用により病原体が増殖し、その攻撃のために体内でサイトカインが異常に増加し、自身の体を傷害・障害したと考えられる。

## NSAIDs投与で感染動物の死亡率が増加

同様の感染実験がこれまでに9論文、15実験あった<sup>9)</sup>。これらの結果のmeta-analysisによると、統合オッズ比は10.0(Mantel-Haenszel法:95%信頼区間6.12-30.06、p<0.0000001)であった<sup>9)</sup>。

これらの実験で、病原体は、ウイルス(RV、コクサッキーウイルスなど)、細菌、原虫などであり、対象となった動物も、イグアナ、マウス、ウサギ、ヤギなど種々ある。しかし、いずれも感染動物もNSAIDs群での

図1ライ症候群・「インフルエンザ脳炎・脳症」症例対照研究におけるアスピリン/NSAIDs服用割合とオッズ比の比較と推移<sup>13)</sup>



死亡率が増加した。NSAIDsの種類も、サリチル酸剤(アスピリン)、メフェナム酸、インドメタシン、イブプロフェン、フルルピロフェン、スプロフェンなど様々である。どのような動物にどのような病原体を接種していても、また、NSAIDsの種類はどれであっても死亡率が高まるということを示している。

変性や出血、壊死病変が、肺、肝臓、腎臓、消化管、リンパ節、心筋、筋肉、睪丸など広範な臓器に認められ、多臓器不全の様相を呈した。

## 脳症ではNSAIDsがサイトカイン誘導を増強

熱性痙攣患児20人において、炎症性サイトカインの値を調査したところ、腫瘍壊死因子(TNF-α)やインターロイキン-1(IL-1)、インターロイキン-6(IL-6)が上昇していた児はいなかったが、急性脳炎/脳症例では23人中いずれかが上昇していた児が22人(96%)いた<sup>10)</sup>。重症脳炎/脳症と炎症性サイトカイン

との強い関係を示している。

こ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が増強することは、先の動物実験 (in vivo)<sup>6-8)</sup>でも示されたが、in vitroの実験でも示されている<sup>1)</sup>。アスピリンおよびインドメタシンが、エンドキシンで刺激されたマクロファージからのTNF- $\alpha$ の誘導を増強した。しかもインドメタシンはアスピリンの10分の1の濃度でもアスピリンよりも強く増強した。アセトアミノフェンでは誘導増強がほとんどなかった。

## ウイルス性心筋炎とNSAIDsの関連性

上記9論文15実験中、5つの実験はコクサッキーウイルス(B3またはB4)によるウイルス性心筋炎に対するインドメタシンやイブプロフェンによる実験である。これらの実験では、急性期にNSAIDsを使用すると、心筋炎が増強すること、死亡率が増加することが共通して認められた<sup>12)</sup>。動物実験についてのmeta-analysisでは、ウイルス性心筋炎とNSAIDsとの関連はさらに明瞭である<sup>13)</sup>が、当時はまだmeta-analysisがなされたわけではない。また、ランダム化比較試験で害が証明されたわけでもなかったが、これらの動物実験の結果を重視して、欧米では「ウイルス性心筋炎に対してNSAIDsは禁忌」と考えられている<sup>12)</sup>。

## ライ症候群の症例対照研究

1980年以降、米国ではライ症候群とサリチル酸製剤(アスピリンなど)との関連性を検討するための症例対照研究が実施された。これまでの8件の症例対照研究のmeta-analysisの結果、オッズ比20.0(95%信頼区間10.5-37.4)という強い関連が認められている<sup>13)</sup>。図1に、米国で実施されたライ症候群の個々の症例対照研究結果、および日本で実施された解熱剤との関連を調査した症例対照研究の結果をまとめて示した<sup>13)</sup>。

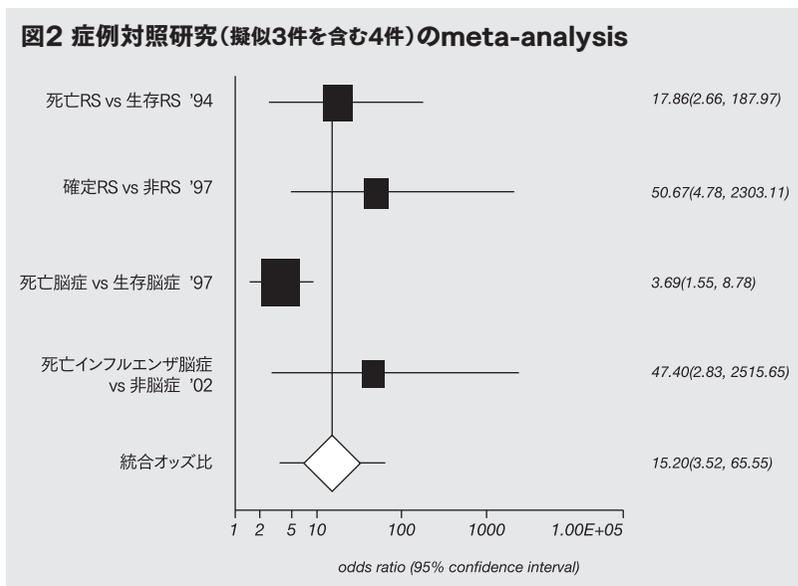
80年当初から高いオッズ比

が認められていたが、メーカーの強い反対があり、直ちに因果関係の確定と規制の実施というわけにはいかなかった。しかし、80年にアスピリンとの関連が指摘されてからライ症候群の発生は減少し始め、1985年に添付文書が変更されアスピリン使用の激減とともにライ症候群が米国から姿を消したとされている<sup>14)</sup>。

## 日本でも重症脳症の発症にNSAIDsが強く関係

日本でもライ症候群とアスピリンの関連が調べられたが明瞭でなかった。日本ではアスピリンの使用頻度はさほど多くなく、以前はスルピリンやインドメタシンなどが多用されていた。86年にこれらが規制された<sup>15)</sup>が、その後、2000年ごろまでは主にメフェナム酸やジクロフェナク製剤などいずれもアスピリンより強い抗炎症作用を有するNSAIDsが解熱剤として用いられてきた。これら強力なNSAIDsは感染に対する悪影響もアスピリンより強いことが当然予想される。

厚生省研究班(森島班)が'99年および'00年に連続してジクロフェナク製剤やメフェナム酸と脳症症例死亡率との関連を指摘し、'00年11月<sup>16)</sup>、ジクロフェナク製剤を「インフルエンザ脳炎・脳症」の患者に禁忌とし、'01年5月にはウイルス感染全般に禁忌となった<sup>17)</sup>(ただし、メフェナム酸についてはインフルエンザに対してだけは「原則禁忌」とされ、通常のウイルス感染には禁忌となっていないが、当然禁忌とすべき



である)。

これらのことからNSAIDsを解熱剤として用いた場合の薬害が、かろうじて広く知られるところとなった。しかし実は、同様の調査はずっと以前から存在していた。

'98年以前の厚生省研究班の報告書に明瞭に関連を示す調査結果が示されていた。図2にそれも含め、'99年の森島班の調査結果、'02年に公表された症例対照研究の結果を併合した結果を示す<sup>13)</sup>。'99年の結果が他の3件の調査に比べて異質な結果である。

日本で実施された症例対照研究<sup>18)</sup>では、明瞭な関連が認められなかったとされたが、死亡例に限り、ジクロフェナク製剤あるいはメフェナム酸いずれかが使用された場合をNSAIDs使用群として対照群と比較すると、対照群84人中5人(6.0%)に対して、死亡脳症は4人中3人(75%)で使用され、オッズ比は47.4(95%信頼区間3.29-1458、p=0.0019)であった<sup>9)</sup>。脳症重症度とNSAIDsの危険度とのトレンド分析ではp=0.0003で有意であった。また、脳症で死亡した場合のNSAIDsの寄与危険度割合は98%と計算された<sup>9)</sup>。脳症発症にいかにもNSAIDsが強く関与しているかがわかる。

なお、最後に、オセルタミビル(タミフル)によるインフルエンザへの治療効果を判定する臨床試験では、NSAIDsの使用が禁止されたことに触れておきたい。それにもかかわらず、臨床試験ではNSAIDsが少数例で用いられた。解析すると、タミフルとNSAIDs併用例は、プラセボ群のNSAIDs非使用例より、有意差がないとはいえ、症状の消失が平均で半日遅れた<sup>19)</sup>。'03年1月に厚労省はあらためてNSAIDsを解熱剤として使用しないように医師に対して求めた<sup>20)</sup>が、こうしたことが背景にあったと考えられる。

## まとめ

ライ症候群、急性壊死性脳症(ANE)、出血性ショック脳症症候群(HSES)、さらには、ピリンショックの多くを占めたピリン異常中毒や、おそらく疫痢までもが、サイトカインストームを主病態とする「敗血症-多臓器不全型ショック」に分類される病態である。これら重篤な感染症は、軽い感染症にNSAIDs

を解熱剤として用いることが、極めて強く関係している。感染症には、ウイルス疾患はもちろん、抗生物質治療の可能な細菌感染症といえども、NSAIDsの解熱剤としての使用は禁忌とすべきである。敗血症-多臓器不全型ショックの防止に最も重要なことと考える。

## 参考文献

- 1) 浜六郎、敗血症-多臓器不全型ショック(1)、MediCon. 1(10): 28-31, 2008
- 2) 浜六郎、敗血症-多臓器不全型ショック(2)、MediCon. 1(11): 26-9, 2008
- 3) Kluger MJ, et al. The adaptive value of fever. Infect Dis Clin North Am. 1996;10(1):1-20.
- 4) Kluger MJ, et al. Fever in the lizard *Dipsosaurus dorsalis*. Nature. 1974;252(5483): 473-4.
- 5) Linnemann CC Jr, et al. Reye's syndrome: epidemiologic and viral studies, 1963-1974. Am J Epidemiol. 1975;101(6):517-26.
- 6) 小島富美夫、ウイルス感染症と解熱剤、in 浜六郎ed「くすりのチェックは命のチェック」法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、1999、136-9. [http://www.npojip.org/jip\\_semina/semina\\_no1/pdf/136-139.pdf](http://www.npojip.org/jip_semina/semina_no1/pdf/136-139.pdf)
- 7) Kurosawa S, et al. Effects of antipyretics in rinderpest virus infection in rabbits. J Infect Dis. 1987;155(5):991-7.
- 8) Vaughn LK, et al. Antipyresis: its effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. Brain Res Bull. 1980;5(1):69-73.
- 9) 浜六郎、かゼ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」、2005;20(12): 147-51.
- 10) Ichijama T, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. Neurology. 1998;50(2):407-11.
- 11) Larrick JW, Kunkel SL. Is Reye's syndrome caused by augmented release of tumour necrosis factor? Lancet. 1986;2(8499):132-3.
- 12) Meune C, et al. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. Drug Saf. 2003;26(13):975-81.
- 13) 浜六郎ほか、ライ症候群および「インフルエンザ脳症」を含む感染後脳症と解熱剤との関連に関する疫学調査の批判的吟味、第14回日本薬剤疫学会総会(2008年11月)
- 14) Belay ED, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med. 1999;340(18):1377-82.
- 15) 医薬品・治療研究会編集部、日本における鎮痛・解熱剤の取り扱いの変更、TIP「正しい治療と薬の情報」、1987;2(2): 15.
- 16) 厚生省医薬安全局、インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について、医薬品・医療用具等安全性情報No163(2000年11月) [http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1130-1\\_a\\_15.html#9](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1130-1_a_15.html#9)
- 17) 厚生労働省医薬局、小児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、医薬品・医療用具等安全性情報No167(2001年6月) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0106/h0627-2a.html>
- 18) 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)
- 19) 浜六郎、インフルエンザ、NSAIDs解熱剤、オセルタミビル、TIP「正しい治療と薬の情報」、18: 129-33, 2003
- 20) 『薬のチェックは命のチェック』速報版2003.1.31「発熱に非ステロイド解熱剤は使用しないで」 <http://www.npojip.org/sokuho/030131-a.html>