

2006年4月14日

インフルエンザ脳症ガイドラインに関する意見

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表 浜 六郎
医療問題研究会 代表 林 敬次
医薬品・治療研究会 代表 別府 宏圀

「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究」班（主任研究者：森島恒雄）（「インフルエンザ脳症研究班」と略）により作成された「インフルエンザ脳症ガイドライン」（以下、脳症ガイドライン）[1]について意見が求められているので以下に述べる。

【意見のまとめ】

1. 脳症ガイドライン作成の趣旨・目的と、あいまいな疾患概念「インフルエンザ脳症」について：

**ライ症候群などウイルス感染後の重篤な脳症との異同を明確にし「症候群」
としての疾患概念を明確にすべきである。**

そもそも、「インフルエンザ脳症」は、感冒など他のウイルス感染後の重篤な脳症（ライ症候群や急性壊死性脳症など）と、その病像は病因について、オーバーラップや異同が議論されており、疾患概念そのものが未確立な「症候群」であり、確立された単一疾患ではない。ところがその「インフルエンザ脳症」が、あたかも確立された単一疾患であるかのように扱われ、その周辺にさらに多数存在すると考えられ、同様に重篤で対策が必要である「感冒など他のウイルス感染後の重篤な脳症」が無視され、インフルエンザ感染後の脳症だけに焦点が当てられて脳症ガイドラインが作られているのは極めて不適切である。

対策が講じられるべきは、広く「ウイルス感染後の重篤な脳症」であるにもかかわらず、インフルエンザ以外のウイルス感染は無視されている。

ライ症候群などウイルス感染後の重篤な脳症との異同を明確にし「症候群」としての疾患概念を明確にすべきである。

2. 診療ガイドラインの作成方法について：

EBMの手法を取り入れた診療ガイドラインとすべきである

趣旨・目的の項でも指摘したとおり、感冒などウイルス感染を先行感染症として発症する重篤な脳症（ライ症候群など）とインフルエンザ脳症との異同、解熱剤として用いられる非ステロイド抗炎症剤（以下NSAIDs）の発症危険因子としての重要性とそれを考慮した予防方法の重要性、オセルタミビルと死亡との関連、など、臨床的に重要な疑問がそもそも設定されておらず、疑問が設定されている場合でも適切ではなく、診断、治療方法の有効性や安全性、推奨の根拠が極めてあいまいである。到底EBMの手法による診療ガイドラインとはいえず、2001年の厚生労働省研究班による「診療ガイドライン作成の手順」にも則っていない。適切なEBMの手法と手順による

診療ガイドラインとすべきである。

3.死亡脳症の発症危険因子であり予防対策の中心であるべき「解熱剤として用いられるNSAIDs」が、単に予後不良因子としてのみ扱われている:

解熱目的でのNSAIDs使用は死亡脳症の発症危険因子と位置づけるべきである

日本で実施された症例対照研究などから、解熱剤として用いられたNSAIDsが、死亡脳症の発症危険因子であることが判明している。ところがそのことが、脳症ガイドラインに反映されず、単なる予後不良因子であるという間違った解釈に基づく判断が述べられている。解熱目的でのNSAIDs使用は、単に予後不良因子でなく、死亡脳症の発症危険因子と位置づけるべきである。

4.予防対策について全く述べられていない:

解熱目的でのNSAIDs不使用を、死亡脳症の予防対策の中心に据え、その他、防止可能な薬剤の使用規制を適切に行うべきである

診療ガイドライン、特に予防手段が明瞭に存在する疾患の診療ガイドラインでは、その予防方法は欠かすことのできない重要な柱の一つである。この脳症ガイドラインは、「治療および予防方法の確立に関する研究班」によって作成されたものでありながら、「予防」に関する項目が皆無である。

なかでも、「解熱剤として使用するNSAIDs」は症例対照研究などで発症危険因子であることが判明し、介入によってNSAIDs使用割合の減少に見合う死亡割合の減少が見られたことから、「NSAIDsをウイルス感染の解熱剤として使用しないこと」は、インフルエンザ脳症に限らず、感冒などウイルス感染後の重篤な脳症の最も有効な予防方法であることが判明したにもかかわらず、この「脳症ガイドライン」の予防対策として全く述べられていない。また、ケイレン誘発、低血糖誘発などを通じて脳症を生じうる薬剤、中枢抑制性脳症の原因としてのリン酸オセルタミビル(タミフル)に対する使用規制などについても全く触れられていない。

解熱目的でのNSAIDs不使用を、死亡脳症の予防対策の中心に据え、その他、防止可能な薬剤の使用規制を適切に行うべきである

5.タミフルの使用と脳症・突然死について:

タミフル使用後の中枢抑制に伴う異常行動や呼吸抑制に伴う死亡など重篤な反応をタミフルによる害反応(副作用)ととらえ、他のタイプの脳症との鑑別を明確にすべきである

タミフル使用後の中枢抑制に伴う低体温・意識障害・異常行動(言動)・呼吸抑制・睡眠中の突然死などは、すべて十分起こりうる中枢抑制に基づく害反応であるが、その可能性について何ら言及がない。これらを、タミフルによる害反応(副作用)ととらえ、他のタイプの脳症との鑑別を明確にすべきである。

6.ステロイドパルス療法について:

根拠のないステロイドパルス療法は推奨すべきでない

ランダム化比較試験ではなく、ケースシリーズのデータを並べただけのグラフ(し

かも例数の明示もなし)では、全く根拠にならない。このような不適切なデータで推奨されているパルス療法は、危険である可能性が高い。根拠のないステロイドパルス療法は推奨すべきでない。

7.利益相反について

研究者、脳症ガイドライン作成委員(専門家も市民も)の利益相反について、全く記載がない。企業などとの関係について明確に記載すべきである。

8.班員研究者の構成および患者・市民の意見の反映

研究班の班員および協力者など脳症ガイドラインの作成にかかわったと見られる人があげられており、市民・患者の代表も1人参加している。しかしながら、研究者や市民・患者の中には、ライ症候群や脳症の原因としてNSAIDs解熱剤など薬剤を重視する考えを持つ人物が1人も入っていない。ライ症候群や脳症の原因としてNSAIDs解熱剤など薬剤を重視する考えを持つ人物をも研究班に入れるべきである。

【意見の詳細】

1.脳症ガイドライン作成の趣旨・目的について:

**ライ症候群などウイルス感染後の重篤な脳症との異同を明確にし「症候群」
としての疾患概念を明確にすべきである。**

そもそも、「インフルエンザ脳症」は、感冒など他のウイルス感染後の重篤な脳症(ライ症候群や急性壊死性脳症など)と、その病像は病因について、オーバーラップや異同が議論されており、疾患概念そのものが未確立な「症候群」であり、確立された単一疾患ではない。ところがその「インフルエンザ脳症」が、あたかも確立された単一疾患であるかのように扱われ、その周辺にさらに多数存在すると考えられ、同様に重篤で対策が必要である「感冒など他のウイルス感染後の重篤な脳症」が無視され、インフルエンザ感染後の脳症だけに焦点が当てられて脳症ガイドラインが作られているのは極めて不適切である。

対策が講じられるべきは、広く「ウイルス感染後の重篤な脳症」であるにもかかわらず、インフルエンザ以外のウイルス感染は無視されている。

**ライ症候群などウイルス感染後の重篤な脳症との異同を明確にし「症候群」
としての疾患概念を明確にすべきである。**

(1) インフルエンザ脳症研究班の問題把握と脳症ガイドライン作成の趣旨について

今回公表され意見が求められた脳症ガイドラインは「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究」班(主任研究者:森島恒雄)(「インフルエンザ脳症研究班」と略)により、作成されたものである[1]。

「インフルエンザ脳症ガイドラインの作成にあたって」において、主任研究者の森島恒雄氏は、「インフルエンザ脳症」が主に5歳以下の小児に発症する予後不良の疾患であるためにこの診療ガイドラインを作成したとしている。

しかし、ライ症候群や急性壊死性脳症など、インフルエンザ以外のウイルス感染後(インフルエンザ後にも生じ得るが)の脳症も予後不良の疾患であり、インフルエンザ脳症と極めて類似(オーバーラップ)しているにもかかわらず、今回の脳症ガイドラインでは全く触れられていない。

(2) 「ライ症候群研究班」「原因不明の脳症と薬剤研究班」で解決しないまま「インフルエンザ脳症研究班」に移行した

米国においてライ症候群とアスピリン製剤との強い関連が認められ、日本においてもライ症候群をはじめライ症候群類似の原因不明の脳症は、1980年代から1990年代にかけて、日本の小児科領域における予後不良かつ対策を要する重大な疾患であった。

そのため、1982年から1998年まで、「ライ症候群研究班」(1982年度～1989年度)、あるいは「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤との関係に関する調査研究」班(1990～1996年度；「原因不明の脳症と薬剤研究班」と略)などにおいて調査研究が続けられてきた[2]。ライ症候群におけるアスピリン製剤と同様、日本の「原因不明の脳症」についても、薬剤の関与が疑われた。だからこそ、研究班名として、「薬剤との関係に関する調査研究」と、「薬剤」との関係を調査するとの趣旨が明瞭に盛りこめられたのである。

そして、「原因不明の脳症と薬剤研究班」が終了した1996年においてもなお、年間100人を越す「原因不明の脳症」の報告があった[3]。外国のデータなども参照しアスピリン製剤との関連の可能性を考慮して規制がなされたものの、NSAIDsとの関連を示唆する数々のデータ[4,5]がありながら1998年をもって調査が打ち切られた。予防対策につながる最大の要因であった解熱剤として使用されるNSAIDsとの関連を本格的に調査することなく、少なくとも年間100人を越す「原因不明の脳症」の発生を放置したまま、調査研究が打ち切られたのである。そして、1999年以降は「インフルエンザ脳症研究班」が発足した。

(3) 「インフルエンザ脳症研究班」は、当初ライ症候群なども調査対象とした

「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症」の先行感染はインフルエンザに限らなかった。先行ウイルス感染症の一つとして、インフルエンザはもちろん重要ではあったが、「原因不明の脳症」の先行感染症のうち、インフルエンザはむしろ4分の1程度を占めるに過ぎなかったのである[6]。

一方、1999年当初のインフルエンザ脳炎・脳症研究班(森島班)の調査に用いられた「ライ症候群」や「インフルエンザ脳炎・脳症」および関連疾患の診断基準として、以下のように、4つの症候群をあげて、解説していた。

- 1) **Reye症候群**
- 2) (小児)急性壊死性脳症
- 3) **Hemorrhagic shock and encephalopathy(HSE)症候群**
- 4) いわゆるウイルス性脳炎・脳症

すなわち、インフルエンザ脳症研究班が調査対象とした「インフルエンザ脳炎・脳症」とは、1)から4)の症候群を包含する、さらに広い範囲を包含する「症候群」であったといえる。

たとえば、1) **Reye症候群**については、つぎのように解説されていた。

「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)、低プロトロンビン血症、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。

上記の診断基準には、あいまいな点もあるものの、「主として上気道感染症に引き続き」とあるように、先行感染症を、インフルエンザに限定してはいない。

(4) 「インフルエンザ脳症」との疾患概念は確立しているとはいえない

そもそもインフルエンザ脳症という「単一疾患」があるのかどうか、全く明らかでない。世界的に認知された「疾患」であるのかどうかについての吟味が全くなされていない。

もともと、ライ症候群がそうであったように、現在インフルエンザ脳症と呼ばれている病態は、単一の疾患ではなく、「インフルエンザ後脳症症候群」ともいうべき「症候群」である。現在問題となる脳症の原因の一群としての先行ウイルス感染症は、ライ症候群がそうであったようにふうのかぜや他のウイルス感染症があり、インフルエンザだけではない。ライ症候群がアスピリン中毒ではなく「症候群」であることは、米国ではアスピリンが原因であったが、日本ではNSAIDsが大きく関与していたことから明らかである。

(5) 「インフルエンザ脳症」死亡にNSAIDsが70%以上寄与

日本の脳症の原因としてNSAIDsが重要であることは、再三にわたり、われわれが指摘してきたことである[4-7]。佐藤班が実施した症例対照研究のデータは、この点に関して明瞭な答えを提示している。

佐藤班が実施した症例対照研究のまとめでは、脳症全体では有意の差が認められなかったとされていたが、死亡した脳症例を対照群と比較した場合、NSAIDs使用のオッズ比は47.2（下限3.6）という高いオッズ比（と高い下限値）を示した。厚生省時代の研究班におけるライ症候群とその他の脳症との比較データにおけるNSAIDsとの関連とあわせて考察して、死亡するほどの重篤なインフルエンザ脳症とNSAIDsは関連があることが明らかである。

NSAIDsの寄与危険度割合を計算すると（相対危険の代わりにオッズ比ORを用い $OR/(1+OR) \times 100\%$ で計算）、死亡脳症全体に対しては73%、NSAIDs使用脳症死亡例に対しては98%と計算できる。これらのデータは、NSAIDsを使用していて死亡した脳症例の死因は、インフルエンザ感染症よりもNSAIDsの関与が大きいと考えるべきであることを示している。

実際、1990年代の厚生省の調査でも「原因不明の脳症」といわれていた「感染後脳症」（当時は脳症の先行感染症は、インフルエンザが4分の1であり、感冒など他のウイルス感染症が4分の3を占めていた）でもNSAIDsとの関連はずっと認められてきているし、ライ症候群とアスピリンとの関連が強固であることなども、死亡脳症とNSAIDsとの関連と一致している。また、動物に種々の病原体を感染させ種々のNSAIDsを使用した感染実験9編15実験の総合解析では、死亡に対するNSAIDs使用の統合オッズ比は10.0（95%信頼区間の下限6.12、 $p < 0.0000001$ ）であった。

さらには、ボルタレンやポンタールなどNSAIDs解熱剤が使用規制される前には、脳

症例におけるNSAIDs使用割合も、脳症例中の死亡割合もいずれも30%前後であったが、NSAIDs使用が規制された2001年以降は、NSAIDs使用割合が10%を切り（2002年は6.9%）、脳症中の死亡割合も10数%となり、2004年はNSAIDsの使用割合は不明であるが、脳症中の死亡者の割合は10%にまで減少した[8]。これは、発症との関連が疫学調査で指摘された危険因子を除くという、一種の介入がなされ、NSAIDsの使用割合が減少した結果（直後の年から）、その減少程度に見合った減少が、関連性が認められた「死亡する脳症」の割合でも認められたのである。したがって、介入した因子と、死亡脳症との因果関係があったことを強く示している。

佐藤班の死亡脳症例とNSAIDsとの有意な関連や、動物実験結果、またNSAIDs使用規制（介入）後の、死亡割合の激減（NSAIDs使用減少に見合った減少）の原因を、研究班では何とみているのであろうか。少なくとも2001/2002年冬季には小児用のタミフルは承認されていないので、この時までの死亡割合の減少にタミフルが関係していることはありえない。

インフルエンザ脳症のうち死亡脳症の少なくとも70%、NSAIDsを使用していて死亡した脳症の98%がNSAIDsが原因であるといえるのであるから、インフルエンザそのものが原因というよりは、少なくともこれらの例で、NSAIDs解熱剤が原因であったとすべきである。

いかにもインフルエンザそのものが原因であるかのような「インフルエンザ脳症」という病名自体不適切である。

したがって、インフルエンザ感染後の脳症だけに焦点があてられ、その周辺にさらに多数存在する感冒などウイルス感染を先行感染症として発症する重篤な脳症（ライ症候群など）、特にNSAIDsが関係したと考えられる脳症が無視されている脳症ガイドラインは、その作成の趣旨そのものからして、不十分・不適切なものである。

ライ症候群などウイルス感染後の重篤な脳症との異同を明確にし「症候群」としての疾患概念を明確にすべきである。

2. 診療ガイドライン作成方法について:

EBMの手法を取り入れた診療ガイドラインとすべきである

趣旨・目的の項でも指摘したとおり、感冒などウイルス感染を先行感染症として発症する重篤な脳症（ライ症候群など）とインフルエンザ脳症との異同、解熱剤として用いられる非ステロイド抗炎症剤（以下NSAIDs）の発症危険因子としての重要性とそれを考慮した予防方法の重要性、オセルタミビルと死亡との関連、など、臨床的に重要な疑問がそもそも設定されておらず、疑問が設定されている場合でも適切ではなく、診断、治療方法の有効性や安全性、推奨の根拠が極めてあいまいである。到底EBMの手法による診療ガイドラインとはいえず、2001年の厚生労働省研究班による「診療ガイドライン作成の手順」にも則っていない。適切なEBMの手法と手順による診療ガイドラインとすべきである。

（1）診療ガイドラインの作成とEBMの手法

ある疾患の予防、診断ならびに治療方法を推奨するための診療ガイドラインの作成にあたって、目的の明確化や適切な構成の作成委員会の設置はもちろんであるが、そ

の内容面について今日ではEBM (Evidence-Based Medicine) の手法により、以下のような手続きが必要とされている [9,10] (註a)

- 1) 臨床上の疑問を明確化し、
- 2) エビデンスを検索し、その科学的レベルを評価・決定したうえで、
- 3) 推奨レベル (勧告の強さ) を決定する

註a: エビデンスのレベルとして、エンドポイントの強さについて考慮が払われていないなど、問題はある。

(2) ウイルス感染後脳症 (ライ症候群, 「インフルエンザ脳症」) に関する臨床上の疑問

そこで、脳症ガイドラインに記載されていないが、ウイルス感染後脳症 (ライ症候群やインフルエンザ脳症) に関して重要と思われる臨床上の疑問について以下に示す。

1) 疾患概念は確立されているか?

- a) 「インフルエンザ脳症」は単一の疾患か、症候群か?
- b) 周辺類似疾患であるライ症候群、急性壊死性脳症との異同は?
オーバーラップは? 同じ点は? 異なるならその鑑別方法は?
- c) 死亡する重症脳症と後遺症を生じない軽症脳症の原因は同一か?
- c) 先行感染症をインフルエンザに限定する理由は何か?
— 原因不明の脳症やライ症候群では先行感染症は種々であったが、インフルエンザ脳症ではどうしてインフルエンザだけなのか?

2) 介入により予防可能な発症危険因子・増悪危険因子の解明と予防対策について

- a) NSAIDsは単なる増悪因子か?
NSAIDsは、発症危険因子ではないのか?
- b) テオフィリン、抗ヒスタミン剤などケイレン誘発性薬剤が、いわゆる「原因不明の脳症」「インフルエンザ脳症」の発症原因にはなっていないか?
(これらは、低酸素性脳症のため後遺障害を起こしうる)
- c) 低血糖を誘発しうる薬剤 (抗ヒスタミン剤、カルボシステイン、ピボキシル基を有する抗生物質など) は「原因不明の脳症」「インフルエンザ脳症」の発症原因にはなっていないか? (低血糖のためケイレンを起こし低血糖性および低酸素性脳症のため後遺障害を生じうる)
- d) リン酸オセルタミビル (タミフル) は脳症。突然死、事故死発症原因でないか? (脳中に移行し、中枢を抑制し睡眠中に低体温・呼吸不全による突然死、異常行動による事故死の原因となりうる)
- e) 上記の発症因子を考慮した場合、それらを避けることが発症予防対策になるのではないか?

3) 疑われる例の診断および初期対応について

- a) インフルエンザ感染に伴い意識障害を生じたものをすべて「インフルエンザ脳症」としているが、原因を考慮した早期診断が必要ではないか?
- b) ケイレンの原因を考える必要はないか? (ケイレン誘発性薬剤の使用は? 低血糖はないか? ケイレンの前に呼吸抑制・チアノーゼは無かったか?)

- c)異常言動・異常行動・意識障害の原因として、インフルエンザそのものの以外の原因（薬剤など）を考える必要はないか？
- d)意識障害を生じうる薬剤は使用されていないか？
- e)初期対応の判断についても、推定される原因別の対応が必要ではないか？

4)治療方法について

- a)タミフル使用後に幻覚、異常行動(言動)、低体温、行動抑制、呼吸抑制、睡眠時呼吸抑制から呼吸停止、チアノーゼや呼吸抑制後ケイレンを生じた例などタミフルによる影響の可能性が極めて大きい例ではタミフルは中止すべきでないか？
- b)メチルプレドニゾロンによるステロイド剤パルス療法はウイルス感染後の脳症に有効で安全か？

3.死亡脳症の発症危険因子であり、予防対策の中心であるべき「NSAIDs」が、単に予後不良因子としてのみ扱われている:

解熱目的でのNSAIDs使用は死亡脳症の発症危険因子と位置づけるべきである

日本で実施された症例対照研究などから、解熱剤として用いられたNSAIDsが、死亡脳症の発症危険因子であることが判明している。ところがそのことが、脳症ガイドラインに反映されず、単なる予後不良因子であるという間違った解釈に基づく判断が述べられている。解熱目的でのNSAIDs使用は、単に予後不良因子でなく、死亡脳症の発症危険因子と位置づけるべきである。

(1) NSAIDsは脳症の増悪因子ではなく、感染症の増悪因子である

脳症ガイドラインには、p 8の付記で「インフルエンザ脳症の予後不良因子」の、2)として、使用薬剤：ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸、があげられている。しかし、これらNSAIDsは脳症発症の危険因子ではなく、脳症重症化にのみ関与する因子と扱われているだけである。

先にもあげた感染動物実験の総合解析の結果[6,7]でも、感染症を増悪させ死亡割合を増加させる重要な原因となることは明らかとなっている。また、佐藤班の症例対照研究でも、従来の「原因不明の脳症」の調査でも、さらには森島班の1999年度および2000年度の調査でも、使用薬剤は、基本的には脳症発症前に使用された「薬剤」が調査され、比較されている。

このことから明らかであるが、脳症死亡例とNSAIDs使用との関連が認められたことは、脳症発症後の重症化に関与していたというよりも（それも加わっているが）、死亡するほど重篤化する脳症の発症に関係していたと考えるべきものである。NSAIDsが脳症には無関係で、発症後の予後に関係する（不良にする因子である）ことを検証するためには、死亡した脳症例を「症例」とし、死亡しなかった脳症例を「対照」とする症例対照研究によって、発症までのNSAIDs使用割合には差が無く、発症後使用されたNSAIDsの使用割合のみが症例(死亡例)に有意に高いことを確認する必要がある。しかしながら、そうした症例対照研究は実施されていない。

ただ、佐藤班が収集した症例対照研究の死亡脳症4例と、重症以外の脳症例（後遺症なし14例+軽症後遺症4例）とを比較してみればおよその見当がつく。死亡脳症は4人中3人にNSAIDsが使用され、重症以外の脳症例では18人中NSAIDs使用は2

人だけ（フィッシャーの直接確率法で、 $p=0.024$ ）であったからである。両群で、脳症発症前のNSAIDsの使用割合に差が無く、有意の差が出たのは脳症発症後のNSAIDs使用だけであれば、重症化にのみ関係したといえるであろうが、このデータから、その可能性をかんがえることは困難であろう。いずれも脳症発症前から使用されていることが圧倒的に多いと考えられるからである。

厚労省の最初の緊急安全性情報（2000年11月）[11]では、ジクロフェナクナトリウムが「インフルエンザ脳炎・脳症を悪化させるおそれのある」とされ、脳症罹患後にのみ使用禁忌とされたが、2001年5月には、「ジクロフェナクナトリウム製剤に係る使用上の注意の改訂」[12]がなされ、「重要な基本的注意」の項に『ジクロフェナクナトリウム製剤を投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効類薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告があるので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。[ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、CK（CPK）の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]』と記載され、ライ症候群についても解説が加えられている。この添付文書上の注意「原則禁忌」は、現在の添付文書にも記載されている。

ここで、ジクロフェナクはインフルエンザ脳症の発症要因としてだけではなく、ライ症候群の予防のために、ウイルス性疾患の発熱全般に使用しないことを原則とするむねの解説が明瞭になされていることに注目すべきである。またサリチル酸系医薬品と同効類薬と考えられていることも重要である。すなわち、NSAIDsとして認識されているのである。

また、メフェナム酸についても、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の場合において、日本小児科学会、研究者、製薬企業、さらに市民団体であるCOML東京も交えて意見交換を行い、『小児のインフルエンザにともなう発熱に対して、メフェナム酸製剤の投与は基本的に行わないことが適当である』との合意事項が得られ[12]、その後のメフェナム酸製剤の添付文書には、「小児のインフルエンザに伴う発熱に対しては、原則として本剤を投与しないこと。」との一文が加えられた。

さらには、2003年1月には、上記の改訂がなされたことを強調する通知が厚生労働省から日本医師会をはじめ、関係各団体に対してなされた[13]。

以上のような解熱目的で用いられるNSAIDs規制の結果、初めて規制された年（2000年）の翌年（2001年）から、NSAIDsの使用割合が減少し、その減少程度に見合っただけで脳症中の死亡割合も減少した。このことは、死亡するような重症脳症がNSAIDsによって生じていたためであろう。また、NSAIDsの使用の減少は、脳症発症後の使用が減少したのではなく、発症前からの使用が減少したものであろう。この点についても容易に推測できよう。

解熱目的でのNSAIDs使用は、単に予後不良因子でなく、死亡脳症の発症危険因子と位置づけるべきである。

4. 予防対策について全く述べられていない

解熱目的でのNSAIDs不使用を、死亡脳症の予防対策の中心に据え、その他、防止可能な薬剤の使用規制を適切に行うべきである

診療ガイドライン、特に予防手段が明瞭に存在する疾患の診療ガイドラインでは、その予防方法は欠かすことのできない重要な柱の一つである。この脳症ガイドラインは、「治療および予防方法の確立に関する研究班」によって作成されたものでありながら、「予防」に関する項目が皆無である。

なかでも、「解熱剤として使用するNSAIDs」は症例対照研究などで発症危険因子であることが判明し、介入によってNSAIDs使用割合の減少に見合う死亡割合の減少が見られたことから、「NSAIDsをウイルス感染の解熱剤として使用しないこと」は、インフルエンザ脳症に限らず、感冒などウイルス感染後の重篤な脳症の最も有効な予防方法であることが判明したにもかかわらず、この「脳症ガイドライン」の予防対策として全く述べられていない。また、ケイレン誘発、低血糖誘発などを通じて脳症を生じうる薬剤、中枢抑制性脳症の原因としてのリン酸オセルタミビル(タミフル)に対する使用規制などについても全く触れられていない。

解熱目的でのNSAIDs不使用を、死亡脳症の予防対策の中心に据え、その他、防止可能な薬剤の使用規制を適切に行うべきである

(1) 予防対策が述べられていない

およそ、重篤な疾患の流行に対して、介入可能な発症危険因子を特定し、その因子を減少させる介入を行うことは、診療ガイドラインの最も重要な使命とすべきものである。しかも、ライ症候群をはじめ、これまで原因不明とされてきた、種々のウイルス感染後の脳症のうち、死亡につながるほどの重症脳症（主にライ症候群）の発症要因として解熱目的で使用されるNSAIDsが重要であることが、いくつかの調査で明らかとなり、さらには、インフルエンザ後に限った感染後脳症のうち死亡例とNSAIDsとの間には、より強い関連が認められたのである。そして、解熱目的のNSAIDs使用を規制した介入後には、死亡する脳症の割合が顕著に減少し、その介入要因が真に死亡脳症の原因であったといえる状態まで確認できたのである。

そうした、確実に発症を予防できる要因を除くという、明確な予防対策があるにもかかわらず、予防対策について一言も述べていないのはなぜであろうか。不可解である。

(2) NSAIDsはライ症候群およびインフルエンザ脳症の発症原因であり、その使用規制をさらに徹底すべきである

解熱目的で使用したNSAIDsが、単に脳症になってからの重症化の要因とだけ考え、脳症の発症原因はインフルエンザそのものとの考えに基づく限り、予防対策は立てようがないであろう。

しかしながら、NSAIDsとくにジクロフェナクについては、厚生労働省自身が、ライ症候群との関連を部分的にしても認め、アスピリン製剤との薬効上の類似性を認め、インフルエンザだけでなく、本剤を小児の「ウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則」との注意書きを加えたのである。

アスピリン製剤との薬効上の類似物質(NSAIDs)で解熱剤としての適応がある薬剤はジクロフェナクに限らない。メフェナム酸をはじめ、イブプロフェンも同様である。また、ウイルス性疾患はインフルエンザに限らないし、ライ症候群はインフルエンザ以外の水痘や

ふつう感冒の後でも起こりうる(先述のように、むしろインフルエンザ以外が4分の3であり多い)。

したがって、サリチル酸製剤やジクロフェナク、メフェナム酸に限らず、解熱目的で使用するNSAIDsは全般に、ライ症候群およびインフルエンザ脳症等感染後脳症の発症原因と考え、「解熱剤としてNSAIDsを使用しないこと」を、予防対策の中心に据えた脳症ガイドラインが作られなければならない。

また、後述するオセルタミビル（タミフル）についても、詳細な検討を加えるまでもなく、低体温に顕著に現われているように、その未変化体は中枢抑制剤であるから、異常行動や呼吸抑制から突然死は十分にありうる。

タミフルによる死亡を防止するためには、基本的にインフルエンザはself-limitingな疾患であるから、普段健康な人には不要であることの徹底が必要である。

仮にタミフル使用中である場合には、低体温や頭痛、吐き気、嘔吐など脳圧亢進症状、異常行動やせん妄、呼吸抑制などの中枢症状抑制症状があれば、使用中止についての指針・勧告がなければならない。また、少なくとも、タミフルの関与が考えられる意識障害であるのか、関連が全くない意識障害であるかの鑑別が必要である。

痙攣を生じうる薬剤（により低酸素性脳症が生じうる）[14]、あるいは低血糖から痙攣を生じうる薬剤（により低血糖性低酸素性脳症が生じうる）[15]についても、適切な警告による予防対策が必要である。

これらについて、予防対策が述べられていない診療ガイドラインでは、医師も現場で混乱するであろうし、ひいては国民を危険にさらすことになることになるであろう。予防対策がとりわけ重要なウイルス感染後脳症の診療ガイドラインで、これほどまでに予防対策が無視されることは驚くべきことである。

解熱目的でのNSAIDs不使用を、死亡脳症の予防対策の中心に据え、その他、防止可能な薬剤の使用規制を適切に行うべきである

5.タミフルの使用と脳症・突然死について

タミフル使用後の中枢抑制に伴う異常行動や呼吸抑制に伴う死亡など重篤な反応をタミフルによる害反応(副作用)ととらえ、他のタイプの脳症との鑑別を明確にすべきである

タミフル使用後の中枢抑制に伴う低体温・意識障害・異常行動(言動)・呼吸抑制・睡眠中の突然死などは、すべて十分起こりうる中枢抑制に基づく害反応であるが、その可能性について何ら言及がない。これらを、タミフルによる害反応(副作用)ととらえ、他のタイプの脳症との鑑別を明確にすべきである。

(1) タミフルは中枢抑制剤で低体温・意識障害・異常行動(言動)・呼吸抑制・睡眠中の突然死などを起こしうる

私たちは、2005年2月以降、タミフルによる突然死[16-18]、異常行動からの事故死の危険性[17-18]について警告してきた。また、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）では、2006年2月20日と同年3月1日、厚生労働省、日本小児科学会会長、中外製薬社長に対して、「タミフルと突然死、異常行動死との因果関係は濃厚であり、被害拡大防止のため適切な措置が必要である」との趣旨の意見書[8-a]を「因果関係の考察」[8-b]とともに提出した。この中で詳細に述べたが、要点を以下にまとめる。

1. タミフル使用後の低体温現象が乳児以外（1歳以上の小児や成人）にも認められることを小児専門医も指摘しているが、この事実は、タミフルが脳中に

移行することを示すよい証拠である。

2. 低体温とせん妄、呼吸抑制、チアノーゼ、突然死などが一連の症状であることを示すヒトでの事例が少なくない。
3. 動物実験でも体温低下や行動緩徐、呼吸抑制、チアノーゼの後、呼吸停止し死亡していることは、ヒトの死亡例ときわめてよく似ている。
4. タミフル服用後死亡例の大部分は、睡眠中突然死、呼吸異常後突然死、突然の心肺停止である。中枢抑制剤（バルビタール）による呼吸抑制は死ぬ間際まで起きない。実際、低酸素性痙攣を生じながらも、かろうじて死を免れたと推測される人の例は少なくない。
5. 「熱せん妄」は、高熱時（ほぼ39°C以上）に生じるが、タミフル服用後のせん妄は大部分（80%）が解熱時や解熱の始まる回復期に生じている。
6. 死亡する感染後脳症（ライ症候群やインフルエンザ脳症）は、その原因の多くは解熱目的で使用するNSAIDsであり、その使用規制直後（小児用タミフル使用開始前）に脳症例の死亡割合は激減した（なお、NSAIDsが感染後の死亡率を顕著に高めることは多数の動物実験で証明済み）。
7. 併用薬剤や基礎疾患が全くなくても、タミフルだけでせん妄を生じている。
8. 重症例も少なくなく、症状が3か月以上続く人もおり、十分な注意が必要である。

（2）タミフル使用例における低体温、意識障害や異常行動(言動)、呼吸抑制後の低酸素性痙攣例には、タミフルを継続使用してはならない

タミフル使用例に生じた低体温や意識障害、異常行動(言動)、呼吸抑制後の低酸素性痙攣例は、タミフル（未変化体）が脳中に移行し、中枢を抑制した結果である可能性が大きく、タミフルの継続使用によって増悪する可能性が高い。一方、インフルエンザそのものは、NSAIDsを使用していなければ重篤化することは極めて少ない。

このように考えてタミフルを継続することによる害と利益ならびに、中止することによる害と利益を考慮した場合、中止による利益が害をはるかに上回ると考えられる。

したがって、タミフル使用例において生じた低体温、意識障害や異常行動(言動)、呼吸抑制後の低酸素性痙攣例、心肺停止後蘇生例などは、タミフルによる害反応（副作用）をとらえ、他のタイプの脳症との鑑別を明確にし、タミフルを継続使用してはならない。この点について何ら言及されていないこの脳症ガイドラインでは、医師も現場で混乱するであろうし、ひいては国民を危険にさらすことになることになるであろう。

6.ステロイドパルス療法について

根拠のないステロイドパルス療法は推奨すべきでない

ランダム化比較試験ではなく、ケースシリーズのデータを並べただけのグラフ（しかも例数の明示もなし）では、全く根拠にならない。このような不適切なデータで推奨されているパルス療法は、危険である可能性が高い。根拠のないステロイドパルス療法は推奨すべきでない。

（1）ケースシリーズのデータを並べただけのグラフでは根拠にならない

パルス療法の根拠とされているデータは、3日目以降にパルス療法が実施した例で

は重度後遺症/死亡例が80%であったが、1日目に実施された場合には、重度後遺症/死亡が0%であったというものである。

このことから、脳症ガイドラインは、「エビデンスは限られているが」と認めながら、「特に予後不良と予想される場合には早期のメチルプレドニゾロン・パルス療法が望まれる」と結論している。

しかしながら、脳症ガイドラインも「エビデンスは限られている」と認めざるをえないように、ケースシリーズのデータを並べただけのグラフでは根拠にならない。

その理由は、ランダム化比較試験でない点はもちろんであるが、そのために大きなバイアスが生じるからである。すなわち、早期にパルスを実施した例ではもともと、放置していても軽快する軽症例が多く、3日目以降にパルスが実施された例の多くは、ステロイドパルスの有無によらず、もともと重篤な例が多かったことが容易に推測される。

このような、もともと重篤度が著しく異なる例の比較では、そもそも比較にはなりえない。「エビデンスは限られている」というより、ビデンスにはなりえない集計方法である。

この脳症ガイドラインでは、死亡脳症とNSAIDsとの強固な関連を無視しながら、これほど根拠にならないデータをもって、推奨の根拠にするという大きな矛盾を犯している。

根拠のないステロイドパルス療法は推奨すべきでない。

7.利益相反について

研究者、脳症ガイドライン作成委員（専門家も市民も）の利益相反について、全く記載がない。企業などとの関係について明確に記載すべきである。

8.班員研究者の構成および患者・市民の意見の反映

研究班の班員および協力者など脳症ガイドラインの作成にかかわったと見られる人があげられており、市民・患者の代表も1人参加している。しかしながら、研究者や市民・患者の中には、ライ症候群や脳症の原因としてNSAIDs解熱剤など薬剤を重視する考えを持つ人物が1人も入っていない。

これでは、適切な診療ガイドラインにはならないと考える。**ライ症候群や脳症の原因としてNSAIDs解熱剤など薬剤を重視する考えを持つ人物をも研究班に入れるべきである。**

参考文献

- 1) 厚生労働省 「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究」班（主任研究者：森島恒雄）、「インフルエンザ脳症ガイドライン」
<http://idsc.nih.gov/disease/influenza/051121Guide.pdf>
- 2) 厚生省医薬安全局、医薬品等安全性情報No151, 1998年12月
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1012/h1224-1_a_15.txt
- 3) 「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

- 4) 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－調査しないなら、NSAIDsの規制が必要、TIP「正しい治療と薬の情報」、14(1):14、1999
- 5) 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
- 6) 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分がNSAIDs、TIP「正しい治療と薬の情報」20(12):147-151、2005
- 7) 浜六郎、林敬次他、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、薬剤疫学10(sppl)、s50-s51)、2005
- 8-a) 浜六郎、リン酸オセルタミビル(タミフル)の中枢抑制作用と突然死の因果関係に関する意見書 (<http://www.npojip.org/sokuho/060310.html>)
b) 同、別紙「タミフルと睡眠中突然死、異常行動事故死等に関する因果関係の考察」
<http://www.npojip.org/sokuho/no63-ikensho-kosatu.pdf>
- 9) 診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3,2001.11.7「EBMの普及のためのシラバス作成と教育方法およびEBMの有効性評価に関する研究」:研究代表者 福井次矢(京都大学大学院医学研究科臨床疫学)、「日本におけるEBMのためのデータベース構築及び提供利用に関する調査研究」:研究代表者 丹後俊郎(国立公衆衛生院附属図書館、疫学部理論疫学室) <http://mrad.iwate-med.ac.jp/guideline/files/glg1-4.3rev.pdf>
- 10) 中山建夫、診療ガイドラインをめぐる最近の話題、MCR・医療評価研究2005.6.13
http://ocw.kyoto-u.ac.jp/jp/gs_medicine/course03/contents/01.pdf
- 11) 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(ジクロフェナクナトリウム)の使用について
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1115-1_15.html
- 12) 厚生労働省医薬局、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>
- 13) 厚生労働省医薬局安全対策課、「インフルエンザ等による発熱に対して使用する解熱剤の慎重な使用についての注意喚起の依頼について」2003年1月30日
<http://npojip.org/sokuho/030131-a.html>
- 14) 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関する考察、TIP「正しい治療と薬の情報」15(12):130-136、2000
- 15) 浜六郎、前背戸公明、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(11):112-118、2001
- 16) 浜六郎、林敬次、オセルタミビル(タミフル)服用後睡眠中に突然死－安全性解明まで乳幼児への使用は禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」20(2):21-25、2005
- 17) 浜六郎、リン酸オセルタミビル(タミフル)と突然死、異常行動死との関連に関する考察『薬のチェック』速報版No59(2005.11.12) <http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>、
<http://www.npojip.org/sokuho/no63-ikensho-koro.pdf>
- 18) 浜六郎、タミフルによる突然死と異常行動死、TIP「正しい治療と薬の情報」20

(11) : 127-134, 2005