

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 解熱剤の使用について

平成11年12月20日
医薬安全局安全対策課

平成11年度厚生科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班」
(班長：森島恒雄 名古屋大学医学部教授)より以下の報告を受けた。(報告書別添)

平成11年1月から3月までにインフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した事例に対してアンケート調査を実施し、解析が行えた181例(うち小児170例)について解熱剤の使用の関連性について検討を行った。

その結果、ジクロフェナクナトリウム又はメフェナム酸が使用された症例では使用していない症例に比較して死亡率が高かった。

しかしながら、インフルエンザ脳炎・脳症においては発熱が高くなるほど死亡率が高くなることが知られており、ジクロフェナクナトリウム又はメフェナム酸はこうした重症例の解熱に使用される傾向にあることを踏まえ、さらに統計的な解析を行ったところ、これらの解熱剤とインフルエンザ脳炎・脳症による死亡について、わずかではあるが有意な結果を得た。

本研究は、今後更なる研究が必要であり、これらの解熱剤とインフルエンザ脳炎・脳症による死亡との関連については、結論的なことは言えない状況と考える。

私共は、平成 11 年度厚生科学研究（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班」として、近年多発が報告されている小児を中心としたインフルエンザに関連した脳炎・脳症の第二次全国調査を行いました。現在、今年 1 月から 3 月までに発症し、二次アンケート（7-9 月に実施）の回答を得た 202 例（その中の 190 例が 15 歳以下の小児）の解析を進めております。本症は致命率（死亡率）が約 30%に及ぶなど、その臨床的重要性が明らかになりつつあります。今回、アンケート調査結果（主治医に詳しく記入していただく形式）の検討を行う中から、以下の結果を得たので報告させていただきます。

1. インフルエンザ脳炎・脳症 202 例中、以下の項目（性別、年齢、インフルエンザ発症から脳障害発症までの期間、最高体温、予後、解熱剤の使用の有無とその種類）の記載があった 181 例（その中の 170 例が 15 歳以下の小児）で解熱剤と予後について検討したところ、解熱剤を使用しなかった 63 例中死亡 16 例（25.4%）、アセトアミノフェン使用例 78 例中死亡 23 例（29.5%）、ジクロフェナクナトリウム使用例 25 例中死亡 13 例（52%）、メフェナム酸使用例 9 例中 6 例（66.7%）、その他の解熱剤使用例 22 例中死亡 5 例（22.7%）でした。解熱剤単剤のみ使用された症例の死亡率は、アセトアミノフェン 25.0%、ジクロフェナクナトリウム 40%、メフェナム酸 40%でした。表 1 にその結果を示します。以上のごとく、インフルエンザ脳炎・脳症で一部の解熱剤を使用された症例で、死亡率の上昇がみられました。

2. この結果には、多くの因子が関与することが予測されたため、性別、年齢、インフルエンザ発症から脳障害発生までの期間、最高体温、複数の解熱剤の影響などを含めた Logistic Model による多変量解析を行い、解熱剤とインフルエンザ脳炎・脳症の死亡について、わずかではありますが有意な結果（ジクロフェナクナトリウム Odds Ratio : 3.05 , 95%CI : 1.01-9.21 , P=0.048 , メフェナム酸 Odds Ratio : 4.6 , 95%CI : 1.03-20.49 , P=0.045）を得ました（表 2）。

以上の結果から、解熱剤の一部について、インフルエンザ脳炎・脳症の重症化に何らかの関連がある可能性が示唆されました。ただし症例数が少なく、多変量解析における有意差もわずかであることから、今後さらなる調査が必要と思われれます。以上、ご報告させていただきます。

インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班

森島恒雄	(班長、名古屋大学医学部保健学科)
富樫武弘	(市立札幌病院小児科)
横田俊平	(横浜市立大学小児科)
奥野良信	(大阪府立公衆衛生研究所)
宮崎千明	(福岡市立心身障害者福祉センター)
田代真人	(国立感染研 ウイルス製剤部)
岡部信彦	(国立感染研 感染症情報センター)

表 1

解熱剤	生存 n=129	死亡 n=52
解熱剤の使用なし	47 (74.6%)	16 (25.4%)
アセトアミノフェン (単剤)	51 (75.0%)	17 (25%)
+	4 (40.0%) *	6 (60.0%) **
計	55 (70.5%)	計 23 (29.5%)
ジクロフェナクナトリウム (単剤)	9 (60%)	6 (40.0%)
+	3 (30%) a	7 (70.0%) aa
計	12 (48%)	計 13 (52.0%)
メフェナム酸 (単剤)	3 (60.0%)	2 (40.0%)
+	0 (0%)	4 (100%) #
計	3 (33.3%)	計 6 (66.7%)
その他の解熱剤 (単剤)	13 (86.7%)	2 (13.3%)
+	4 (57.1%) b	3 (42.9%) bb
計	17 (77.3%)	計 5 (22.7%)

*ジクロフェナクナトリウム 2
解熱剤その他 2

**ジクロフェナクナトリウム 2
メフェナム酸 2
ジクロフェナクナトリウム + メフェナム酸 2

a アセトアミノフェン 2
解熱剤その他 1

aa アセトアミノフェン 2
アセトアミノフェン + メフェナム酸 2
解熱剤その他 3

#アセトアミノフェン 2
ジクロフェナクナトリウム + アセトアミノフェン 2

b アセトアミノフェン 2
ジクロフェナクナトリウム 1
解熱剤その他 1

bb ジクロフェナクナトリウム 3

表2 Logistic Model による多変量解析

	Odds Ratio	95% C I
アセトアミノフェン	1.03	0.48-2.24
ジクロフェナクナトリウム	3.05	1.09-9.21 (P=0.048)
メフェナム酸	4.6	1.03-20.49 (P=0.045)
その他の解熱剤	0.71	0.21-2.48

(性別、年齢、最高体温、神経障害発症までの日数を調整)