

## インフルエンザ脳症と解熱薬

インフルエンザが例年になく早く流行しています。その理由の一つとしてサブクレードKという変異株が発生しているためとされています。インフルエンザは大きくA型とB型に分類されA型はさらにH1N1型とH3N2型に分かれ前年の流行具合によって、それぞれのワクチンが作られ接種されます。今流行しているサブクレードKはA型H3N2型の中での変異株に分類され特徴としては感染力が強いいため特に学校等への影響が大きくなっています。基本的な対応は従来の感染予防と変わりはありませんしH3N2型内の変異のためワクチン接種のある程度の予防効果はあるとされていますが詳細は厚生労働省健康・生活衛生局のホームページ等に記載されているのでそれらを参考にして頂くとしてここではニュースで話題となっている10歳未満で報告の多いインフルエンザ脳症と解熱薬についてです。

### 1) インフルエンザ脳症とは

インフルエンザウイルス感染によって起こる脳機能障害で、まだ十分に脳神経が発達していない**乳幼児から学童期の小児**で起こりやすく、原因はウイルス感染に対する過剰な免疫反応や代謝異常によって脳に炎症が起こるためとされています。症状としては高熱に引き続いて起こるけいれん、意識障害、異常言動、異常行動で今年も報告ありましたが急に外に飛び出したりマンションでは飛び降りたりするケースなどの事故例もありました。重症の場合は死に至る場合もあります。発症率は流行具合にもよりますが年間30～50例とされ致死率は10～30%との報告があります。脳症の症状別の対応については「インフルエンザ脳症の診療戦略2018年2月: 新型インフルエンザ等への対応に関する研究班編」をご覧ください。また2007年には治療薬タミフルとの因果関係が否定できないとして、タミフルには異常行動に関する警告が一時期発せられていましたが、今ではその警告は外されています。

### 2) インフルエンザ脳症に禁忌の解熱剤とは

もう四半世紀も前になりましたが2000年11月に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**製剤の使用に関する緊急安全性情報(いわゆるイエローペーパー)が発出されました。インフルエンザ脳炎や脳症患者に投与すると症状の重症化につながり**有意に死亡率が高くなる**というものでした。同イエローペーパーでは**アセトアミノフェン**と**メフェナム酸**もオッズ比で比較されています。それら2剤は正確にいうと死亡率が低いとも高いとも言えない比率でしたが、アセトアミノフェンで死亡率が最も低い傾向があり、次にメフェナム酸が低いという結果になっていました。

それは今でも添付文書に反映されており**ジクロフェナクナトリウム**製剤の禁忌には「2.9 インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者」とあります。ジクロフェナク製剤が禁忌となっている理由はインフルエンザ脳炎・脳症では脳血管の損傷が認められ、本来なら血管内皮の修復にシクロオキシゲナーゼ(COX)が関与するところをジクロフェナクがCOXを阻害するため脳血管障害の回復を遅らせるためとしています。一方の**アセトアミノフェン**にはインフルエンザに関連した注意事項はありません。アセトアミノフェンはCOXとはほぼ無関係な機序をもつため禁忌や注意事項がないといえます。

次にジクロフェナクと同様COX阻害作用をもつNSAIDsの**メフェナム酸**ですが禁忌事項の中にはありませんが「9. 特定の背景を有する患者に関する注意の9.7 小児等に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。**」となっていますからインフルエンザ脳炎・脳症に悪影

響を与える可能性はありそうです。では他のNSAIDsでインフルエンザの患者への注意があるかになります。SAFE-DIで「先発」、「先発・後発薬以外」、「解熱」、「インフルエンザ」を検索するとジクロフェナクとメフェナム酸以外にアスピリンとエテンザミドが出てきました。これら2成分とサリチルアミドはサリチル酸系と呼ばれ「15歳未満で水痘およびインフルエンザ患者にはライ症候群の発症のリスクがあるため投与しない」ことが原則になっており使えない根拠が違っていました。

次はジクロフェナク、メフェナム酸、サリチル酸系以外では、どのNSAIDsがインフルエンザ患者に適切かという問題になります。厚生労働省ホームページの「市販の解熱鎮痛薬の選び方」を見ると「お子さんのインフルエンザの解熱に使用する場合は有効成分がアセトアミノフェンのみの製品を使うようにしましょう」との記載があるので他のNSAIDsも避けるべきと読み取れます。インフルエンザ脳炎・脳症を悪化させる機序がCOX阻害であれば強弱の差は不明ですが、共通の機序をもつどのNSAIDsも何らかの悪影響を来す可能性があるため厚生労働省のホームページは示唆していると考えられますし、現段階では誰もがそう推測するのではないのでしょうか？

### 3) 解熱を目的とした一般用医薬品での注意：アセトアミノフェン製品にはいろいろあるぞ！

お子さんやお孫さんに高熱が出た際、医療機関へ行かずに薬局やドラッグストアで一般用医薬品の解熱薬を購入される人もいるはずですが。私が調べた限りではNSAIDsで一般用医薬品にも利用されている解熱成分の多くは医療用と同じになっています(下表)。しかし、そもそもインフルエンザ脳炎・脳症に関連するNSAIDs(ジクロフェナクとメフェナム酸)は一般用薬には使われておらず、かつ一部例外を除いて小児(15歳未満)への服用はしないとなっていますから小児へのNSAIDsの利用はないはずと言えます。ただ一般用薬にはアセトアミノフェンと他のNSAIDsの配合薬も多くありますから、一般の利用者さんが混同しないようにアセトアミノフェン単剤製品を選択する必要があります。また一般用医薬品のアセトアミノフェン単剤製品といえども年齢制限があり内服薬では7歳以上、坐薬では1歳以上となっていますから利用者の年齢確認も必要になります。ただし他の風邪症状の改善成分の配合薬でも良いのであれば生後6ヶ月以上対象のアセトアミノフェン製品もあります。(終わり)

成分名	医療用添付文書	一般用添付文書(複合薬含む)
ロキソプロフェン	インフルエンザ関連注意なし 小児対象の臨床試験実施せず	インフルエンザに関する注意なし <b>15歳未満は服用しない。</b>
イブプロフェン	インフルエンザ関連注意なし 4歳以下臨床試験実施せず	インフルエンザに関する注意なし <b>15歳未満は服用しない。</b>
アスピリン	15歳未満の水痘、インフルエンザ患者には投与しないを原則。投与する場合はライ症候群発症に注意	インフルエンザに関する注意なし <b>15歳未満は服用しない。</b>
サリチルアミド (PL配合顆粒の1成分)	2歳以上15歳未満の水痘、インフルエンザ患者には投与しないを原則。投与する場合はライ症候群発症に注意	インフルエンザに関する注意なし <b>15歳未満は服用しない。</b>
エテンザミド (薬局製剤等用)	15歳未満の水痘、インフルエンザ患者には投与しないを原則。投与する場合はライ症候群発症に注意。	<b>15歳未満の水痘、インフルエンザ患者は要相談。</b> <b>12歳未満は服用しない。</b>
イソプロピルアンチピリン(SG配合顆粒の1成分)	インフルエンザ関連注意なし 小児対象の臨床試験実施せず (唯一のピリン系)	インフルエンザに関する注意なし <b>7歳未満は服用しない。</b>