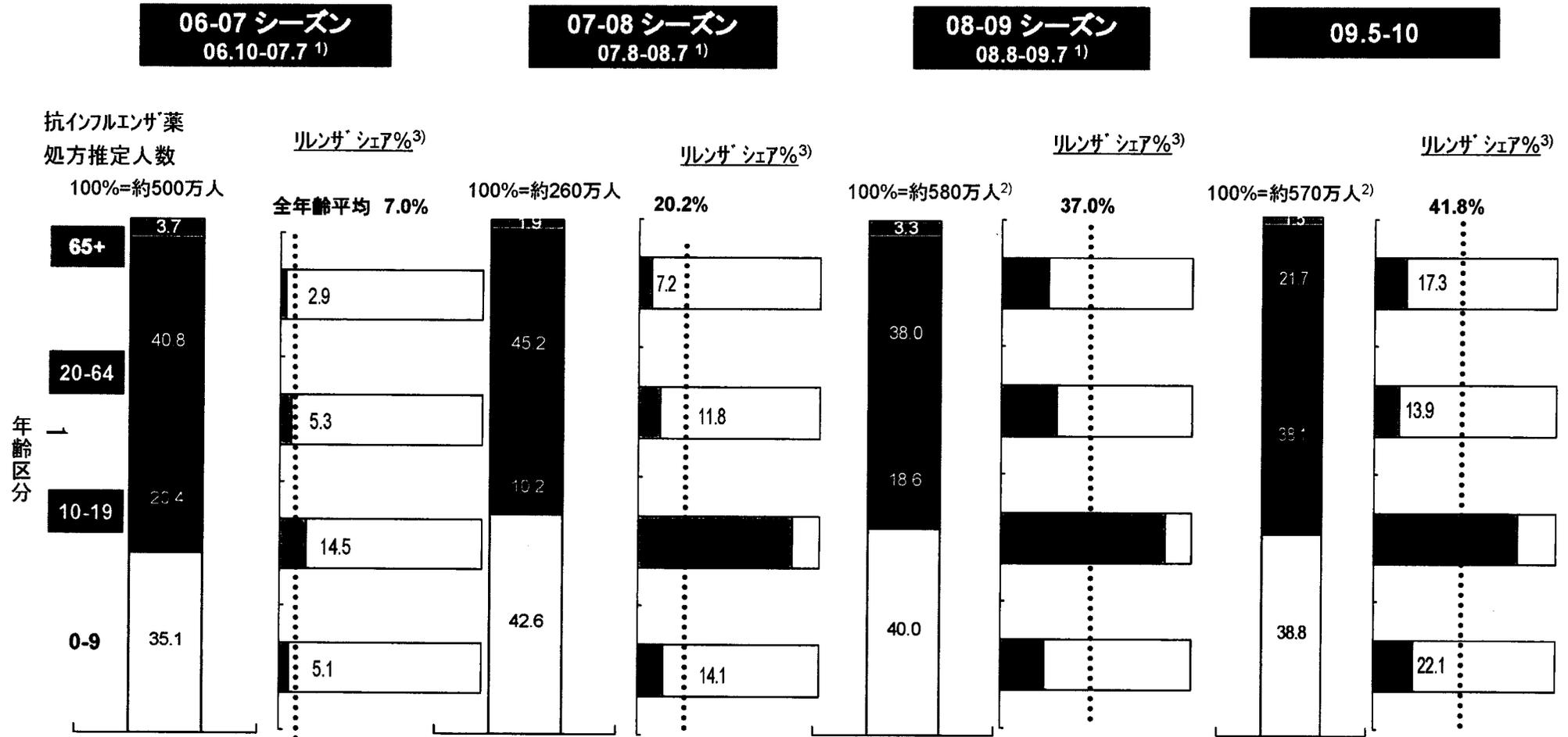


インフルエンザ患者における
抗インフルエンザウイルス薬
(タミフル及びリレンザ)の使用状況について

- ・ グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料・・・1
- ・ 中外製薬株式会社提出資料・・・2-5

抗インフルエンザ薬の処方状況とリレンザのシェア(推定)

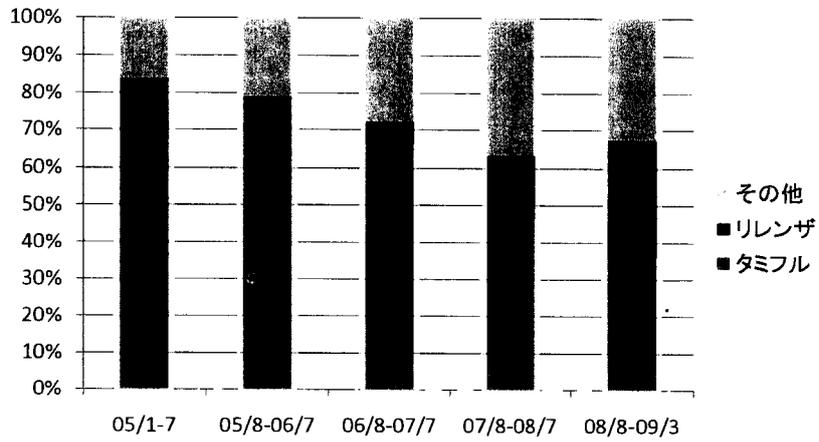
[患者年齢区分別]



- 1) 各シーズンは8月～翌年7月の12ヶ月で定義。ただし、06年8-9月の2ヶ月の処方分については、06-07シーズンの処方人数に含まれない
- 2) 08-09シーズンの580万人と、09-5-10月の570万人は、09年5-7月分が重複して数えられている
- 3) リレンザのシェア%は、各シーズン10月より翌年4月までの7ヶ月間の処方箋データより推定

インフルエンザ患者 抗インフルエンザ薬処方比率

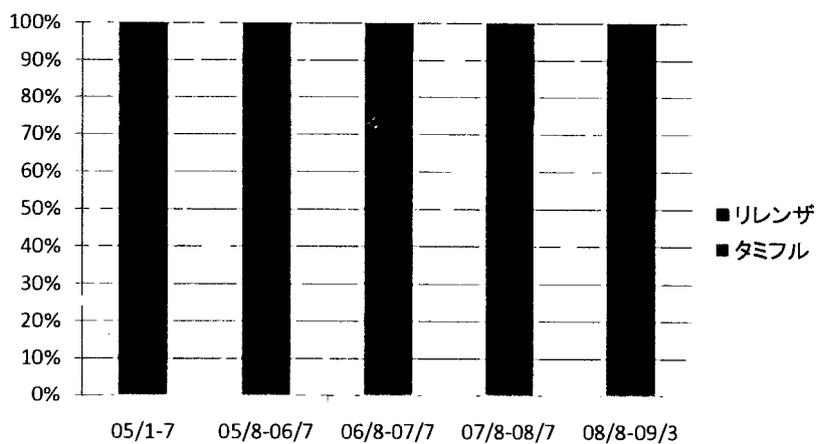
(インフルエンザ患者全体)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

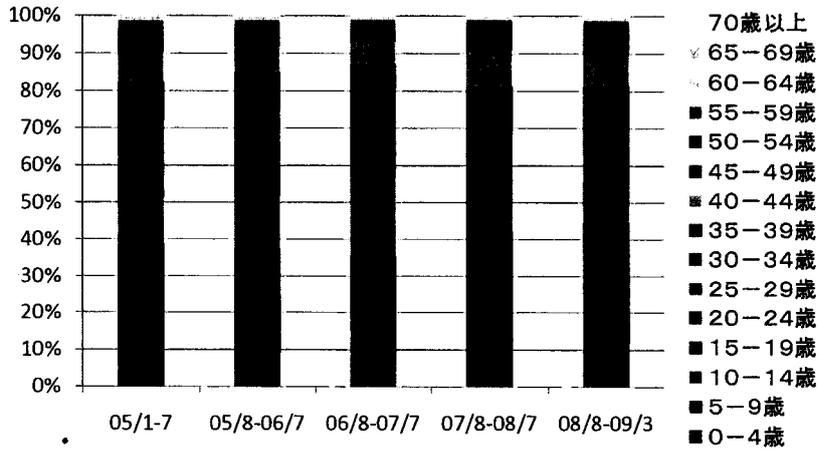
インフルエンザ患者 抗インフルエンザ薬処方比率

(タミフル、リレンザ処方患者)



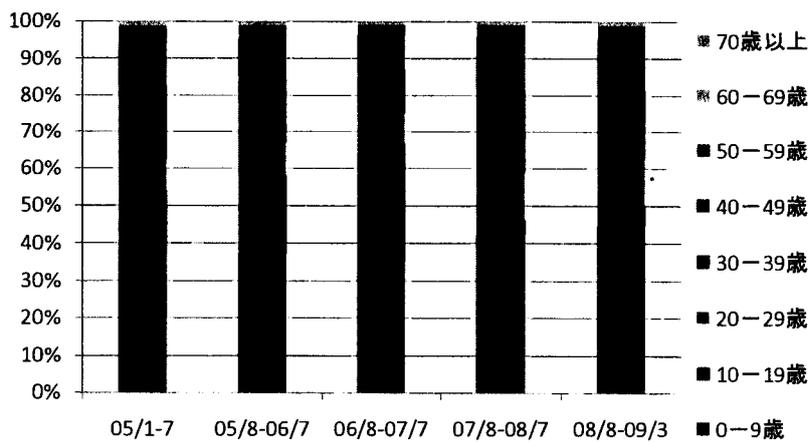
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

インフルエンザ患者 年代別タミフル処方比率 (5歳刻み)



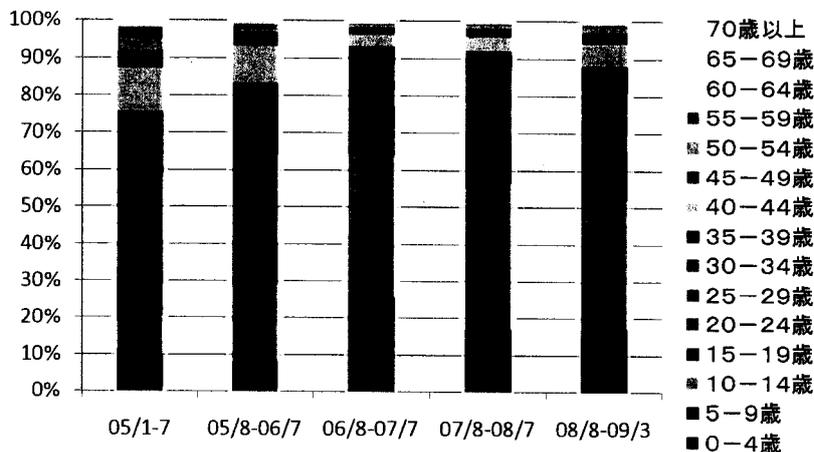
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

インフルエンザ患者 年代別タミフル処方比率 (10歳刻み)



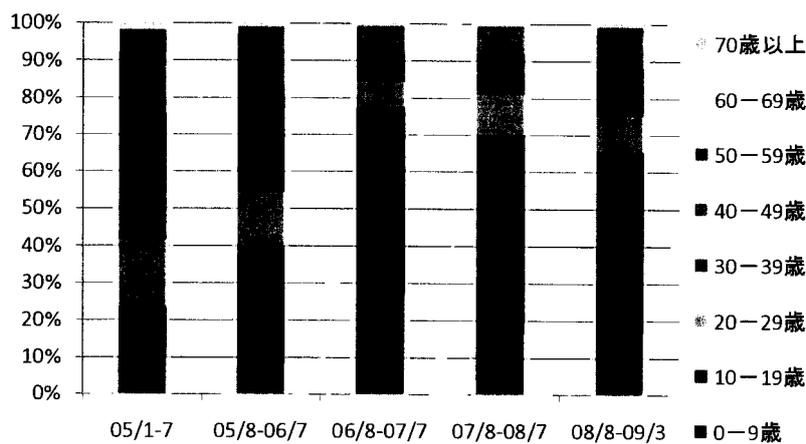
株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

インフルエンザ患者 年代別リレンザ処方比率 (5歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

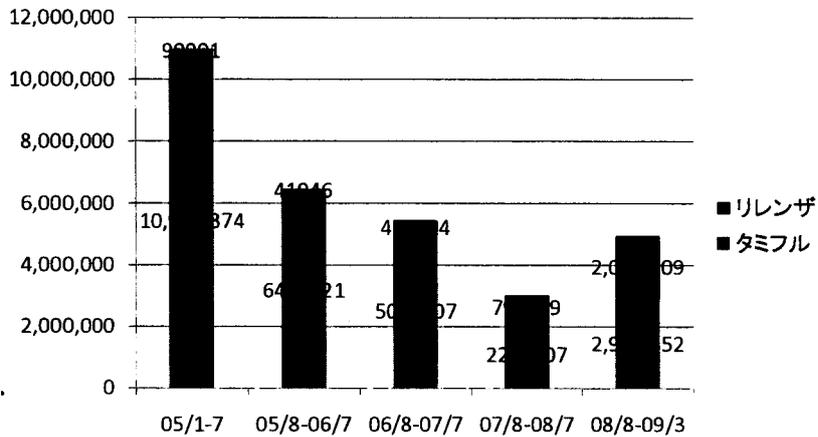
インフルエンザ患者 年代別リレンザ処方比率 (10歳刻み)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

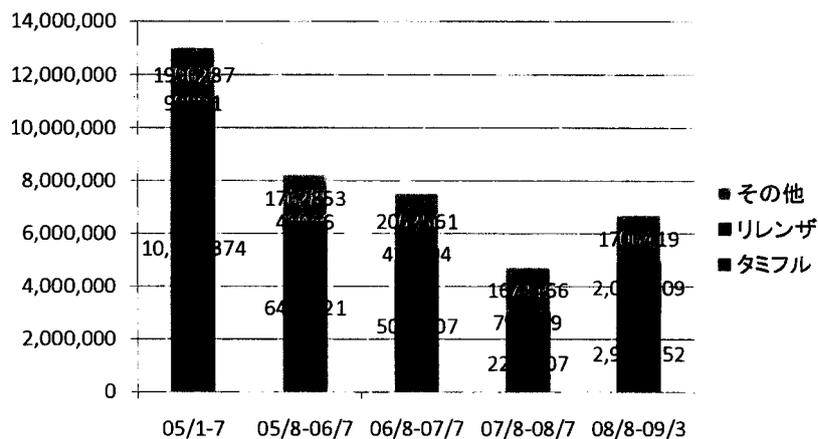
抗インフルエンザ薬使用推定患者数

(タミフル、リレンザ処方患者)



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

インフルエンザによる推定受診患者数



株式会社日本医療データセンターデータベースより算出

健感発第 0 2 2 8 0 0 2 号
薬食安発第 0228008 号
平成 1 9 年 2 月 2 8 日

別記 1 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについては、別添のとおりですので、貴会会員への御周知方よろしく
お願いします。

健感発第0228003号
薬食安発第0228009号
平成19年2月28日

別記2 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについて、別添のとおりですので、貴管下医療機関への御周知方よろしく申し上げます。

なお、医療関係団体に別途協力依頼を行ったので、御了知願います。

(別記1)

日本医師会会長
日本歯科医師会会長
日本薬剤師会会長
日本病院薬剤師会会長
日本看護協会会長
日本小児科学会会長
日本臨床内科医会会長
日本感染症学会

(別記2)

日本病院会会長
全日本病院協会会長
日本医療法人協会会長
日本精神科病院協会会長
全国自治体病院協議会会長

各都道府県衛生主管部(局)長

文部科学省高等教育局医学教育課長
文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課長
厚生労働省医政局国立病院課長
独立行政法人国立病院機構医療部医療課
防衛省人事教育局衛生官
厚生労働省労働基準局労災補償部労災管理課長
法務省矯正局医療分類課長
日本郵政公社人事部門厚生労働部長

(別添)

平成19年2月28日
厚生労働省

インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ
(インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い)

- 今月に入り、抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル（販売名：タミフル）を服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道されております。これら2例については、現在、情報収集を行っており、タミフルの使用との関係を含め専門家による十分な検討を行うこととしております。
- タミフルの使用と精神・神経症状の発現の関係については、別紙〔参考〕の2及び3に記載したように、これまで専門家による検討や調査を行ってきたところです。それらを踏まえると、タミフルの使用と精神・神経症状に起因するとみられる死亡との関係については否定的とされていることなどから、現段階でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えておりませんが、今シーズンは更に詳細な検討を行うための調査を実施しております。
- 以上のような状況の下において、現在のところタミフルと死亡との関係については否定的とされておりますが、インフルエンザウイルスに感染した場合、別紙〔参考〕の4のとおりタミフルの販売開始以前においても異常言動の発現が認められており、また、まれに脳炎・脳症を来すことがあるとの報告もなされていることから、以下の点について御配慮いただきたくお願いいたします。

万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、

- ① 異常行動の発現のおそれについて説明すること
- ② 少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮すること

が適切であると考えられます。

このため、インフルエンザ治療に携わる医療関係者においては、患者・家族に対し、その旨説明を行っていただきたい。

〔参考〕

- 1 タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記するとともに、医師、薬剤師等の医薬関係者への情報提供等を行うよう、製造販売業者（中外製薬株式会社）に対し指示した。

- 2 異常行動によるものを含め、平成18年末までに、タミフルを服用した16歳以下の小児16例（治験時の1例を含む。）の死亡が報告されているが、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における議論や、小児科、呼吸器科等の専門家からの意見聴取等によれば、これらについて、タミフルと死亡との関係は否定的とされている。
《平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成18年1月27日開催）参考資料4-4》
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d04.pdf>

- 3 また、平成17年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（主任研究者：横田俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授））の報告書によると、約2,800名の小児等を対象に、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかったと報告されている（より詳細な検討を行うため、今シーズンも調査が実施されている。）。
《厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」》
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>

- 4 さらに、タミフルの販売開始（平成13年2月）以前である平成11年1月から3月までを調査期間として行われた厚生省（当時）によるインフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告によると、脳炎・脳症の状況及び経過として、意識障害、痙攣、異常行動等の精神・神経症状に係る記載が認められる。
《平成11年6月25日付け「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について」》
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1106/h0625-2_11.html

(案)

事 務 連 絡
平成21年11月 日

日本医師会会長
日本歯科医師会会長
日本薬剤師会会長
日本病院薬剤師会会長
日本看護協会会長
日本小児科学会会長
日本臨床内科医会会長
日本感染症学会

） 殿

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

「新型インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについては、別添のとおりですので、貴会会員への御周知方よろしく
お願いいたします。

事 務 連 絡
平成21年11月 日

日本病院会会長
全日本病院協会会長
日本医療法人協会会長
日本精神科病院協会会長
全国自治体病院協議会会長
各都道府県衛生主管部（局）長
文部科学省高等教育局医学教育課長
文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課長
厚生労働省医政局国立病院課長
独立行政法人国立病院機構医療部医療課
防衛省人事教育局衛生官
厚生労働省労働基準局労災補償部労災管理課長
法務省矯正局医療分類課長
日本郵政公社人事部門厚生労働部長

殿

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

「新型インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」について（依頼）

標記のお願いについて、別添のとおりですので、貴管下医療機関への御周知方よろしく申し上げます。

なお、医療関係団体に別途協力依頼を行ったので、御了知願います。

(案)

平成21年11月 日
厚生労働省

新型インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ
(治療開始後の注意事項についてのお願い)

- インフルエンザ罹患時の異常行動及びタミフル服用後の異常行動等について、本年6月16日の安全対策調査会において、「リン酸オセルタミビル(タミフル)について」がとりまとめられ、
- 1) インフルエンザ自体に伴い、異常行動が発現する場合があることがより明確になった。
 - 2) タミフルについて現在講じられている措置(注1)は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当である。
 - 3) 同時に、他の抗インフルエンザウイルス薬についても、同様に異常行動等に関する注意喚起(注2)を継続することが適当であるとされています。
- また、本年9月から、リン酸オセルタミビル(タミフル)、ザナミビル水和物(リレンザ)、アマンタジン塩酸塩(シンメトレル等)においては、改めて注意喚起の徹底を実施しております。
- 一方、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する研究班(岡部班)において、新型インフルエンザが99%以上を占める現在のインフルエンザの流行状況に合わせ、異常行動の報告が急増しており、これには抗インフルエンザウイルス薬処方を受けた例並びに抗インフルエンザウイルス薬の処方を受けていない例が共に含まれるとともに、転落例も報告されています。
- また、抗インフルエンザウイルス薬の製薬企業からの副作用報告においても、異常行動の報告が流行に合わせて増加しており、この報告にも転落事例が含まれています。
- 以上のことから、**新型インフルエンザの罹患及び新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬処方に際しても、従来の季節性インフルエンザ同様に、異常行動発現のおそれがあることが異常行動の報告状況からも明らかであるため、以下の点について従来の季節性インフルエンザ同様に御配慮いただきたくお願いいたします。**

万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザ(新型インフルエンザを含む)と診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、自宅において療養を行う場合、

- ① 異常行動の発現のおそれについて説明すること
- ② 少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮すること

が適切であると考えられます。

このため、インフルエンザ治療に携わる医療関係者においては、患者・家族に対し、その旨説明を行っていただきたい。

(注1)平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(注2)平成19年12月26日のザナミビル水和物及び塩酸アマンタジンに対する服用・使用後の異常行動等に関する使用上の注意の改訂：

因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。」

老年者の突然死
(稲松委員提出資料)

老年者の突然死

まつ 下 哲

突然死の定義

突然死は英語の sudden death にあたるものである。言葉の本来の意味からいえば目の前で事故が起こり、直ちに死が確認される場合である。これを瞬間死といっている。しかしこれには目撃者、事故を直ちに確認する人が必要で、老年者では病院内、老人ホームなどを除けば、そのような場合は少なくなりがちである。事故の発生、ないしは元気だった時刻から死亡の確認までの時間をある程度区切って報告は行われている。WHO では 24 時間以内と定義している。

一般的な突然死という言葉は、日常生活上何の支障もなく無症状だった人がある時予想もされなかった突然死を遂げるという意味を含んでいる。医学的にみれば突然死は殆どが重症の疾患があり、または発生し、それが解っていれば、突然死がある程度やむを得ない、あるいは予測されるものである。

老年者の突然死の原因

突然死の大部分は器質的疾患、とくに心臓、動脈系、呼吸器系およびそれらの制御系つまり中枢に重大な異常があるものに生ずるもので、言い換えれば、これらに異常がなければ、老年者でも突然死することは極めて稀なようにでき

ている。この基本的器官の機能に何らかの障害があるからこそ突然死が起こるのであって、この器質的疾患、制御系の破綻の把握、同定が突然死の予防にあたってまず必要である。

突然死の研究資料としては、病院、あるいは監察医務院の剖検統計と医師の死亡診断書がある。医師の死亡診断書は法律上死亡前 24 時間以内の診察を要すること、診断について信頼性に劣る点があるので、誤診の少ない疾患、あるいは死亡時間に限定して利用される。老年者での突然死については藤井¹⁾が指摘しているごとく、臨床診断が難しく、剖検なくしては診断が信頼できない。

老年者は期待寿命も短く、死亡率は高く、当然突然死も絶対数として多い。青壮年者の突然死に比べてみると、従来老人病院での臨床と剖検の地道な努力によりこれまでにいくつかのまとまった報告がなされている²⁾ (図 1)。

老年者突然死の研究の生かし方

老年者では期待寿命も短くなっていて、突然死という形であっても天命という見方が一般的であるせいか、老年者突然死については原因、頻度の報告に続くべき予防、対策の見地からの論点が少ないくらいがある。一方乳幼児、学童、青年、成人の突然死については、長い期待寿命、家族、社会に与える影響が大きいこと、補償、

・ 東京都老人医療センター研究検査科

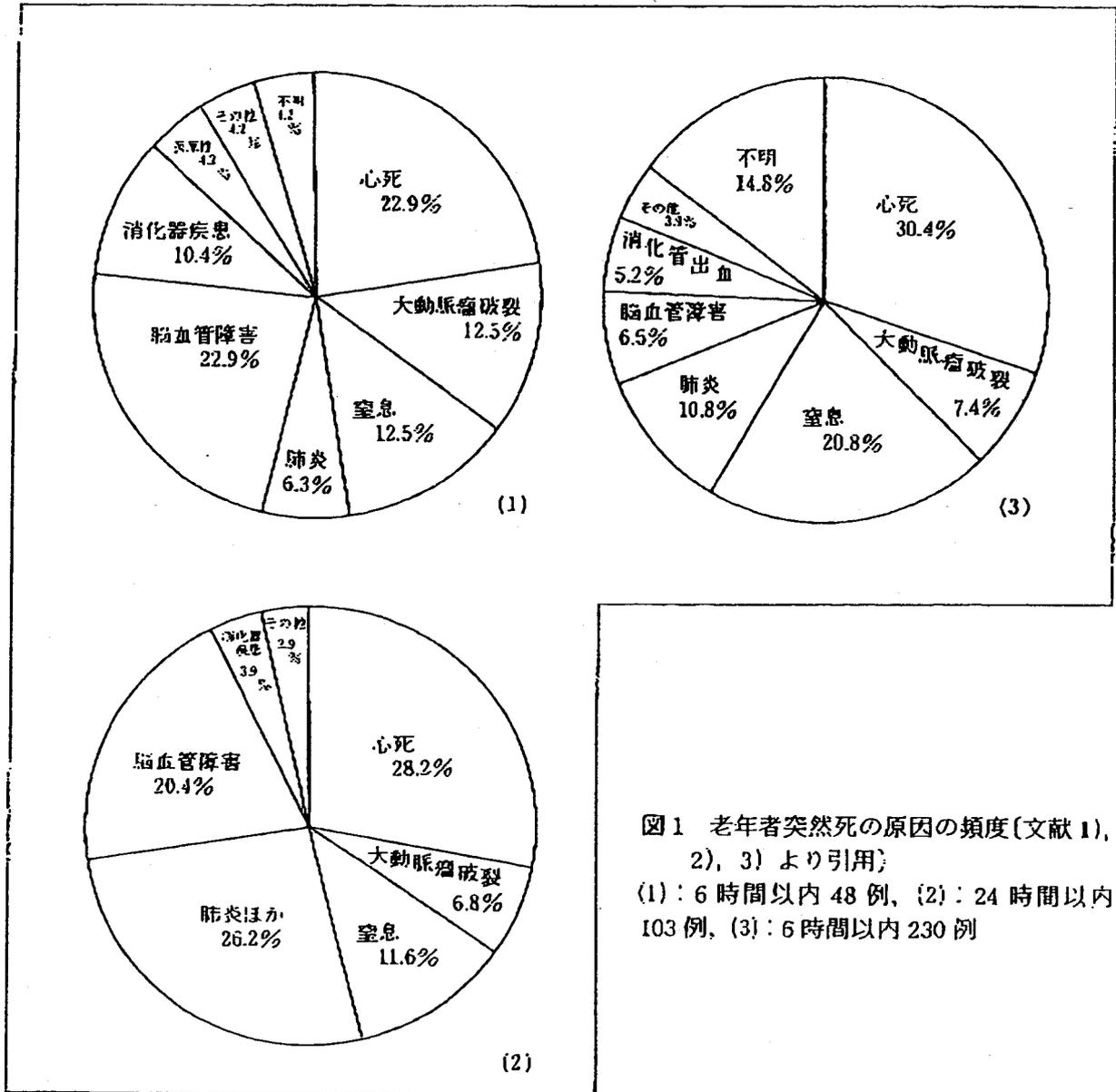


図1 老年者突然死の原因の頻度(文献1), 2), 3)より引用)
 (1): 6時間以内 48例, (2): 24時間以内 103例, (3): 6時間以内 230例

保険の面からも問題になることもあって、その解明、予防に力が注がれる意向がある。

突然死の機序、誘因を解明し、予防、対策を建てるにあたっては年齢の壁はない。広く乳幼児から老年者まで、器質的原因疾患の診断、ハイリスク者の同定、運動、安静、睡眠、温度、湿度、季節などの活動因子、環境因子の解明を行い、それに基づいて対策を普及させることが必要である。特に危険因子を減少させること、それに治療に寸刻の猶予のできない心臓突然死に対しては、関係者の心肺蘇生術を含む教育ま

で及ぶことが老年者突然死の研究を生かすことになる。

運動時の突然死については遺族に始まり、体育関係者、学校関係者、スポーツ医学者からの要請が強く、国によっては組織的に防止する体制ができているところがある。また壮年期における虚血性心疾患からの突然死が非常に多い米国では救急蘇生法の一般人への教育が、危険因子の減少と並んで力が入られている。

表1 突然死が老年者に多い原因

1. 老年者自身に内在する因子
 - i) 発症から死亡までが短い疾患の増加
急性心筋梗塞, 心破裂, 大動脈解離, 大動脈瘤破裂, 脳出血, 脳動脈瘤破裂
 - ii) 器官予備力の低下
代償能力低下, 免疫力の低下(感染の急激な進展)
 - iii) 自律機能の低レベル化
睡眠無呼吸, 圧反射の低下
 - iv) 自覚閾値の上昇(病初期の短縮)
肺炎, 無痛性心筋梗塞
2. 環境因子
 - 他人による認識の低下
核家族化, 一人暮らし
隠遁的生活, 交際範囲の縮小

表2 老年者突然死の特徴

- 心血管疾患死以外がかなりある。
- 急死する疾患でないのに突然死がみられる。
無熱性肺炎, 急性肝炎, 急性腎炎, 自覚閾値の上昇, 潜在性にみえる
- 心血管疾患では壮年と同じく虚血性心疾患が多いが, 肥大型心筋症, 一次性心室性不整脈の突然死は少ない。
- 大動脈瘤破裂, 大動脈解離が壮年より多い。
- 臨床正診率が低く, 剖検しないと分からない。
脳出血は例外
- 窒息が多い。
café coronaire, 餅を詰まらせる
- 剖検しても不明のものがある。機序の解明が必要。
例: 肺気腫, 高度亀背での突然死, 睡眠呼吸障害

老年者に突然死が多い理由, 特徴

老年者に突然死が多いという背景には, 1. 加齢に基づく老年者自身に内在する因子と, 2. 老年者の社会的役割から, 他人からの認識が低下して、突然死にみえるという環境の影響の二つがある(表1)。老年者自身に内在する因子には, 心筋梗塞, 大動脈瘤破裂など発症から死亡までが短い疾患の増加, 器官予備力の低下によって死亡が早まること, 自覚閾値の上昇によって自覚症状の出現が遅くなるものが挙げられ, それに他人が気がつくまでの時間が遅れる社会的要因がある。

この二つの主要な背景に基づいて起こる老年者突然死について従来いわれている特徴は表2に示した。若壮年者と比べて原因疾患は心血管疾患以外がかなりあること, 急死するべき疾患ではないのに急死がみられる, 臨床正診率が低い, 剖検をしないと判らない, 窒息が多いことなどが挙げられている。

老年者の心血管突然死

1. 原因疾患

老年者心臓突然死の原因は虚血性心疾患, 弁

表3 心血管突然死の内訳(文献3)より引用

	件数	(%)
急性心筋梗塞	41	46.5%
心破裂	15	
ショック	14	
不整脈	10	
心不全	2	
陳旧性心筋梗塞	4	4.5%
大動脈弁狭窄, 閉鎖不全	7	8.0%
心不全	5	5.7%
急性心死	4	4.5%
大動脈瘤破裂, 大動脈解離	18	20.5%
その他	9	10.2%
計	83	99.9%

膜症, 心不全があるが, 中でも虚血性心疾患はやはりトップである(表3)。欧米では壮年から虚血性心疾患が圧倒的に多く, 病院へ着く前に死亡する者も多く, 危険因子を減らすことと並んで, 病院へ着く前の除細動, リドカイン投与などを含み救急処置が熱心に試みられているほどである。しかし日本ではそれに比較すれば, 壮年者が心筋梗塞で急死するのは新聞に載って話題にはなるが, それは高い危険因子のために冠動脈硬化が早く進展したものであって, 虚血性心疾患自体は老年者にかけてピークをもつ疾

患である。

若壮年者の心臓突然死と比べると老年者では急性心死、いわゆるポックリ病と肥大性心筋症¹⁾による突然死、一次性不整脈死が少ない。その遠因の一つは老年者では高血圧が生前みられやすく、高血圧性心肥大とされたり、剖検で冠硬化があったりして、それに原因を求められ易いこともあろう。別の理由としては老年者に達するまでにポックリ病なる形態、あるいは肥大性心筋症、一次性不整脈が淘汰されてしまうか、治癒するか、あるいは急死し難くなるものが考えられる。

剖検統計には出ていなくても prospective にみると、老年者 WPW 症候群で副伝導路の不応期が短くて、心房細動時に心拍数が多くなるもの、また一般にペースメーカー植え込み患者は多少とも突然死のリスクがあり、注意しなければいけない。

老年者では上行大動脈と左室流出路が 90 度前後の角度をなし、左室流出路の中隔の肩が張り出し、これを sigmoid septum といっている。甚だしい場合はこれが流出路狭窄として働き、閉塞性肥大性心筋症を来すといわれる。筆者らがみる老年者の肥大性心筋症は、若壮年者と異なり、 β 遮断剤が効き難く、ジギタリスが効き、突然死を来しにくい印象があるが、断定的なことは prospective study を待たなければいけない。

若年者に比べて壮老年者にもう一つ特徴的なのは大動脈瘤の破裂、大動脈解離による突然死である。老年者では壮年者より増加する。前兆を示すこともあるが、心膜内に破裂、出血、心タンポナーデとなるものは典型的な瞬間死となる。臨床診断に至らないことが多く、治療は更に難しい。長期的には動脈硬化の危険因子を若壮年から減らすこと、短期的には安静、降圧療法、心収縮力を減らす β 遮断剤投与、運動負荷とくに怒責動作の回避が挙げられる。

2. 突然死の原因としての老年者虚血性心疾患の特徴

老年者の虚血性心疾患による突然死もまた老年者の性質をよく反映している。心筋梗塞は高齢ほど無痛性梗塞といわれるように典型的な症状を示さない。症状が全くないか、あっても非特異的症状で過ぎ、診断が下されずに突然死で終わり易い。75 歳以上では心脳卒中で発症することがある。高齢になるほど多枝病変が多く、陳旧性梗塞合併例が多く、心内膜下梗塞の割合が増す。心破裂、心不全、ショックが多く、高齢ほど予後が悪い。

高齢者ほど胸痛が少ないから、診断には胸痛が無くても、息切れ、めまい、疲労といった不特定の症状に対しても心電図を撮ることが必要である。心破裂は高齢者に特徴的に多く、梗塞が始まって 3-4 日以内に多い。心破裂は正常血圧だった左室肥大のない者に多い。加齢による大動脈硬化と心臓自体の弁などの結合組織の硬化によって左室駆出に対するインピーダンスが増加していることが最大の原因と筆者は考えている。

3. 虚血性心疾患による突然死の時間とその原因

狭心症、心筋梗塞発作が朝に多く、無痛性 ST 低下も午前が多いことは知られているが、心臓突然死も朝に多い²⁾。脳梗塞の発症は正午前に多く、クモ膜下出血は午後 6 時から深夜にかけて多いので同じ血管障害といっても明らかにリズム、従って原因も異なる。起立位をとること、日中の活動に入ることなどによる交感神経緊張の増加が関係していると思われる。 β 遮断剤はこの朝の心筋虚血、梗塞発作を減らす効果がある³⁾。心臓突然死の朝のピークも同様に β 遮断剤で減少させられる⁴⁾。心室性不整脈は朝に多いわけではないので、これは不整脈を予防したことによるとは限らないと思われる。朝に冠血栓を来しやすい因子として、覚

醒後の血圧上昇による脳腫の崩壊からの血栓形成、冠動脈の緊張の上昇、血小板凝集能の亢進、線溶能の低下などが言われている。血漿コラーゲン濃度は覚醒時最高に達し、以後午前中に低下する。血漿カテコラミン、心拍数、血圧は6時から正午にかけて上昇し、そのため左室駆出時間は短縮する。これらは朝に心筋酸素消費量の増加を来し、冠血栓の誘引因子の増加とともに朝の発症を来しやすくする。

朝の他に夕方にも心臓突然死のピークがみられる。この理由については、食事、飲酒、活動期から活動停止期に移行することが原因と考えられている。

4. 心臓突然死をどのようにして予防、発見し、治療するか

医師または看護婦が老年者に接する場合、以上のような特徴をよく知った上で診断に手抜かりのないようにすることは当然である。

しかし突然死の機会が多いのは病院外においてであり、発見された時は既にショック、心室細動がみられ、救命の第一条件は脳の不可逆的变化の起こらないよう、呼吸、脳血行を維持、回復させることである。従って老年者と限らずすべての年齢の患者にとって役に立つ心肺蘇生法を広く一般に普及させることが必要である。

心臓突然死が多い米国ではこの問題は切実である。米国では毎年1,500万人の心筋梗塞発症があり、54万人が心筋梗塞で死亡し、そのうち30万人は病院に着く前に死亡している。この死亡の1/4は突然死が最初にして最後の症状である¹⁴⁾。このため実に多大の研究と防止の努力が欧米では心臓突然死に向けて為されている。

心臓突然死を直ちに救急する目的で、救急蘇生法の普及運動が実際行われた米国シアトル市の例¹⁵⁾をみてみよう。シアトル市では救急蘇生法を組織的に20万人に教育した。その結果、1980年で心停止患者の40%はたまたま居合

せた人によって蘇生法が行われている。その場合の救命率は43%で、そうでない場合の救命率21%に比べて実に2倍の成績を得ている。また救命後の脳障害も少なくて済む。救命率をよくする因子は、1. 居合わせた人による蘇生、2. 若年、3. 心室細動の電位が高い、4. 救急隊が早期に到着する、5. 除細動を早期にけることであった。

次に突然死のハイリスク群を同定し、積極的に予防、治療することが必要である。突然死になるところを救命された患者は原因疾患によっては再び心室細動に陥る確率がある(この救命された場合をニアミスといっている)。その危険因子としては左心機能が低いもの、心不全の既往、陳旧性心筋梗塞、高度の冠硬化、男性、高齢、電気生理学的試験で不整脈が誘発され易いもの、運動負荷で狭心症や血圧低下が起こるもの、喫煙などがある¹⁶⁾。

心不全を prospective にみて突然死を検討した成績¹⁷⁾では危険因子は左室駆出率、心室性期外収縮の頻度、連発心室性期外収縮の頻度、心室頻脈の頻度、低心機能、トレッドミル運動負荷時間、非虚血性心疾患であった。ホルター心電図での心室頻脈の頻度は独立して急死と有意の関係があった。

陳旧性心筋梗塞の突然死を抗不整脈剤で予防する試みは成功していない¹⁸⁾。心室性不整脈は一部の群では突然死の危険因子であるが、突然死する冠動脈疾患を同定することは不可能である。心室性不整脈よりも左心機能低下と後電位 late potential のほうが突然死の危険因子としては有力である。late potential は reentry 再入を起こす遅い伝導路が心室の一部にあることを示している。抗不整脈剤自体の催不整脈作用が問題となっている。β遮断剤以外の抗不整脈剤については有効性が不明である。

心筋梗塞を伴わない一次性不整脈発作のニアミスはそれから1年間に30%と高い突然死の

確率がある。この患者をモニターしてみると、致死性不整脈は起きているのに、抗不整脈剤は無効で、軽症の不整脈のみを抑制しているのがみられる。電気生理学的検査ではこれら危険率の高い患者の不整脈の機序、持続性、血行力学への影響が把握でき、予後の予想ができる。副伝導路再入回路の切断焼灼、自動除細動機植え込み¹⁰⁾などの手術治療あるいは有効な薬剤の選択が可能であり、予後の改善が可能である。

スポーツにおける老年者突然死

近年スポーツによる健康の増進に関心が寄せられ、老年者も積極的に参加するようになっていく。老年者の運動中の突然死は比較的報告が乏しく、学童の突然死は圧倒的に運動中が多いのと対照的である。監察医務院の徳留¹¹⁾がスポーツ中の突然死剖検 103 人をまとめた報告では 60 代 12 人、70 代 11 人、計 23 人 22%であった。その 65 歳以上での死因は虚血性心疾患 9 例、その他の心疾患 1 例、大動脈瘤破裂 4 例、脳血管系 3 例であった。スポーツの種類は若年者と比べるとゴルフ、ゲートボール、ダンスといった軽スポーツがみられる。また同じく徳留がまとめた全国 5 年間のスポーツ突然死 624 例¹²⁾では 65 歳以上は 97 名 15.5%あった。老年者スポーツ時の突然死の死因は循環器系、中枢神経系に限られ、熱中症はみられない。壮年者のスポーツ突然死と比べると大動脈瘤破裂が相対的に多いほかは、なんら変わるところがない。老年者スポーツ突然死の予防には軽スポーツといえども若壮年と同じ注意、運動負荷を含めた医師のチェックを受ける、ウォームアップ、クーリングダウンを気をつけて行うことが必要である。

窒息、肺炎による突然死とその予防

窒息は咳反射が加齢、脳血管障害などの疾患で低下していることを背景として起こる。しか

し健康者でも café coronaire (料理屋での狭心症発作) といわれる誤嚥、あるいは正月に頻発する餅を喉に詰まらせる事故が起こる。フランスでは café coronaire に対して料理屋に誤嚥物を摘み出す大きなピンセット様の鉗子を用意しているぐらいであるから、窒息の可能性のある集団では心肺蘇生法の一環に加えて、家族、介護者、監督の立場にあるものの教育と用具の用意が必要である。乳幼児では逆さまにして背中を叩くなど母親が心得ているのを見習う必要がある。

肺炎による突然死を避けるためには、患者から何らかの訴えがなければ非常に困難である。何らか非特異的でも訴えがあつて肺炎を疑えば後は容易である。老年者では発熱、理学所見に乏しく、診断は白血球数、X線撮影に頼ることになる。

睡眠時低酸素血症、睡眠呼吸障害とその予防、治療

睡眠呼吸障害は、75 歳以上の男性に多い。睡眠呼吸障害は高炭酸ガス血症、低酸素血症、肺動脈圧上昇、不整脈の誘発から循環系の機能低下を起こし、呼吸器疾患患者、高度の亀背患者の突然死を起こし得る。原因不明の突然死には睡眠時低酸素血症があつた可能性がある。

睡眠中の無呼吸発作あるいは低呼吸により、低酸素血症がもたらされる。前者は睡眠無呼吸症候群、後者は慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症にしばしば認められる。

睡眠呼吸障害の原因となる疾患としては甲状腺機能低下症、扁桃腺肥大症、脳血管障害、心不全、肥満 (Pickwickian 症候群) が重要である。睡眠呼吸障害を増悪させる因子としてはアルコール、鎮静薬、鎮痛薬、睡眠薬、麻薬、男性ホルモンがある。

睡眠呼吸障害で肺泡低換気が起こると慢性閉塞性肺疾患、肺結核後遺症では低酸素血症が強

く起こる。肺結核後遺症では胸膜癒着や胸郭形成術のため覚醒時から肺泡換気量が低めでPaCO₂が高く、高炭酸ガス血症への換気応答が弱く、睡眠時の低換気により炭酸ガス蓄積が起こっても換気の亢進が起こらず、低酸素血症が増強する²⁴。このような器質的肺疾患がなくとも、老年者では心不全や高度の亀背、衰弱患者で睡眠中に肺換気量が低下し、低酸素血症、あるいは高炭酸ガス血症に悩まされることがある。

治療としてはまず増悪因子となる鎮静剤などを避ける。経口呼吸中枢刺激剤はtheophylline, acetazolamide, progesteroneが用いられる²⁵。

Theophylline (300～600 mg/日)はphosphodiesterase inhibitorでcyclic AMPを増加させる。気管支拡張とともに中枢全般、特に呼吸中枢刺激作用がある。theophyllineは覚醒しやすくし、REM睡眠をnonREM睡眠より多くする。また呼吸筋のcontractilityを高め、疲労の回復を促進する²⁶。治療域レベルまで十分血中濃度が達していることを確認しながら投与するのが良い。

Acetazolamide (Diamox 250～500 mg/日)は腎細尿管でcarbonic anhydraseを阻害し、炭酸ガス蓄積を防ぎ、代謝性アシドーシスを起こして呼吸中枢を刺激する。

Progesteroneは女性で内因性progesteroneが増加する黄体期や妊娠で肺換気量が増加することから、治療上用いられるようになった(medroxy progesterone acetate 60～100 mg/日, chlormedonon acetate 50 mg/日)。直接呼吸中枢を刺激するか、または男性ホルモンとの相対的關係もいわれている。

睡眠無呼吸症候群は興味あることに未熟児、乳幼児にもみられる。睡眠無呼吸症候群は乳幼児突然死症候群, sudden infant death syndrome, SIDSの一つの重要な原因とされている。この乳幼児における睡眠無呼吸症候群はよ

く研究されていて、老年者の睡眠呼吸障害の参考になる。乳幼児の無呼吸症候群では、無呼吸、睡眠時のチアノーゼがみられ、吸引、嚥下、呼吸の協調運動が巧くいかなく、異常呼吸曲線、胃、食道逆流現象がみられる。このような症状がある群では突然死は≤5%にみられ、症状がなく、無呼吸のみでは≤2%にみられる。

Bronchopulmonary dysplasia BPDは新生児呼吸不全で人工呼吸器、酸素吸入療法を受けた後にみられる心臓呼吸器系の異常を総称する。BPDの一部は急死するものがある。経過中に慢性の高炭酸ガス血症(50 mmHg以上)、重炭酸塩>30 mEq/L、左室および右室肥大、多剤投与、反復するチアノーゼ発作、不明熱が多くみられる。臨床的に安定、改善している時期に急死が起こる。徐脈から心停止に至り、直ちに救急処置を施しても救命できない。BPDで急死するものは生存するものと比べて有意に、1. 説明のつかない左室肥大と、2. xanthine誘導体(theophylline)とβ刺激剤の投与が多い²⁷。成人における肥大性心筋症に突然死が多いことと関係があらうと思われる。

睡眠無呼吸症候群のうちの突然死の確率が高い症例を脳幹聴覚刺激電位記録を撮って同定し、積極的に予防する試みは未だ満足すべき結果を得てない²⁸。Theophyllineは無呼吸症候群に効果があり、突然死を予防すると思われるが、これを確定する報告は未だない²⁹。

突然死の原因としての中枢神経疾患

中枢神経系が原因の突然死には脳とくに脳幹出血、クモ膜下出血(脳動脈瘤破裂)がみられる。心臓死と異なり、すぐには死亡に至らないので医師の診察する時間的余裕が比較的あり、特有の臨床所見から、臨床診断が為されることが多い。CTがあれば診断は容易であるが、CTのない時代でも、脳出血の診断は正確に為されていた³⁰。脳血管障害による突然死の鑑別

診断では心臓に原因が求められる心脳卒中に気をつける必要がある。

クモ膜下出血, 脳出血では心電図でQT延長, T波の平低, 逆転, ST低下, 上昇など再分極の異常がみられる。これらの変化は不整脈に先行することがあり, 交感神経系によって伝播されている。中枢神経系由来の不整脈は突然死の素地となる。島葉 (Insula) は心調律に関係しており, 脳出血, 脳卒中, てんかんでの急死に関係している可能性がある²⁾。

脳梗塞後症候の1割は抗凝固剤が無効で遷延することがあり, 急死の原因となり得る。てんかんでの突然死の頻度は年0.1~0.3%といわれる。症状のあるてんかんで高率である。しかし老年者では少ない。アルコール中毒, 抗凝固剤の服用が不規則なことがみられる。自律神経を經由する不整脈, 神経性肺水腫, 後方心不全が原因と考えられている³⁾。

まとめ

老年者に突然死の多い原因としては, 1. 心筋梗塞, 大動脈瘤破裂, 脳幹出血など発症から死亡までが短い疾患の増加, 2. 自律機能の低レベル化を含めた器官予備力の低下, 3. 無痛性心筋梗塞にみられるような自覚閾値の上昇が挙げられる。

老年者突然死の特徴としては 1. 窒息死, 呼吸器疾患死など心血管疾患死以外がかなりある。2. 急死する疾患でないのに突然死がみられる。3. 若年に多い肥大性心筋症, ポックリ病は少ない。4. 大動脈瘤破裂, 大動脈解離が壮年者より多い。5. 臨床正診率が低く, 剖検しないと判らない。6. 窒息, 急性心停止に対する救急処置の習熟, 教育が必要。7. 学童と対照的にスポーツ時の突然死は少ない。8. 剖検しても不明のものがあリ, 睡眠時呼吸障害など病態生理の解明が必要である。

●文 献

- 1) 藤井 潤・他: 老年者に於ける急死例の検討. 浴風会調査研究紀要 41: 65-71, 1965
- 2) 杉浦昌也・他: 老年者の死因と急死の分析. 日老医誌 7: 313-321, 1970
- 3) 岩崎 勤・他: 老年者における急死例の検討—連続剖検 1,564 例について—. 日老医師 18: 19-24, 1981
- 4) Maron BJ et al.: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy; A profile of 78 patients. *Circulation* 65: 1388-1394, 1982
- 5) McKenna W et al.: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy; role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 47: 532, 1981
- 6) Von Dohlen TW, Frank MJ: Current perspectives in hypertrophic cardiomyopathy; diagnosis, clinical management, and prevention of disability and sudden death. *Clin Cardiol* 13: 247-252, 1990
- 7) Willich SN et al.: Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population. *Am J Cardiol* 60: 801-806, 1987
- 8) Muller JE et al.: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 313: 1315-1322, 1985
- 9) Muller JE et al.: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 75: 131-138, 1987
- 10) Mintler MM et al.: When people die. Cause of death versus time of death. *Amer J Med* 82: 266-274, 1987
- 11) 林 千治・他: 発症2時間以内の突然死の発症時刻変動と季節変動について—新潟県における1984-1986年の突然死の死亡小票調査より—, 運動と突然死, 村山正博編, 文光堂, p. 43-59, 1990
- 12) Peters RW et al.: Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT study). *Am J Cardiol* 63: 1518-1520, 1989

- 13) American Heart Association "1988 Heart Facts", p. 2, 1988
- 14) Greene HL : Sudden arrhythmic cardiac death—Mechanism, resuscitation and classification; The Seattle perspective. *Am J Cardiol* 65 : 4 B-12 B, 1990
- 15) Gradman A et al. : Predictors of total mortality and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 14 : 564-570, 1989
- 16) Goldstein S : Mechanisms and prevention of sudden cardiac death in coronary heart disease. *J Clin Pharmacol* 29 : 413-417, 1989
- 17) Chan PS, Cervoni P : Current concepts and animal models for cardiac sudden death for drug development. *Drug Dev Res* 19 : 199-207, 1990
- 18) Paull DL et al. : Early experience with automatic implantable cardioverter defibrillator in sudden death survivors. *Am J Surg* 157 : 516-518, 1989
- 19) Hargrove WCIII et al. : Surgical decisions in the management of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias. Subendocardial resection, the automatic internal defibrillator, or both. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97 : 923-928, 1989
- 20) 徳留省悟 : スポーツによる急死の剖検. *Jap J Sports Sci* 9 : 85-89, 1990
- 21) 徳留省悟 : 最近5年間のスポーツ中の突然死の実態, 運動と突然死, 村山正博編, 文光堂, p. 67-85, 1990
- 22) 栗山喬之 : 呼吸不全—診断と治療の進歩 I, 病態と診断 6, 睡眠・運動負荷と呼吸不全. *日内誌* 79 : 727-731, 1990
- 23) 久野健史 : 呼吸不全; 診断と治療の進歩 II, 治療 8, 睡眠呼吸障害の治療. *日内誌* 79 : 782-786, 1990
- 24) Hunt CE, Brouillete RT : Methylxanthine treatment in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Ann New York Acad Sci* 533 : 119-126, 1988
- 25) Abman SH et al. : Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 143 : 815-819, 1989
- 26) Reiterer F et al. : Akustische evozierte Hirnstammpotentiale beim SIDS-Risiko-Saugling mit und ohne Aminophyllin-therapie. *Klin Padiatr* 201 : 382-386, 1989
- 27) Oppenheimer SM et al. : Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 47 : 513-519, 1990
- 28) Leestma JE et al. : A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 26 : 195-203, 1989

著者連絡先

(〒173) 板橋区柴町 35-2

東京都老人医療センター研究検査科

松下 哲