

そこで、

b)分子を

$$\text{タミフル使用例} = \text{既使用者中発症数} + \text{タミフル開始者中発症者数} \times 3 / 4 \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \text{未使用例} = & \text{当該区間終了時の未使用者からの発症数} \\ & + \text{タミフル開始者中発症者数} / 4 \quad (12) \end{aligned}$$

として再計算したところ、1日目の昼の統合オッズ比はいずれの症状についても、有意に高く、4を超えていた（データは割愛）。また、1日目朝昼を Mantel-Hanszel 法で統合すると、いずれも有意であり、医師情報による異常言動の統合オッズ比が 3.50 であった以外は、いずれもオッズ比が4を超えていた。

3) 開始区間の発症者はタミフル使用者：未使用＝4：1で解析すべき

そこで、

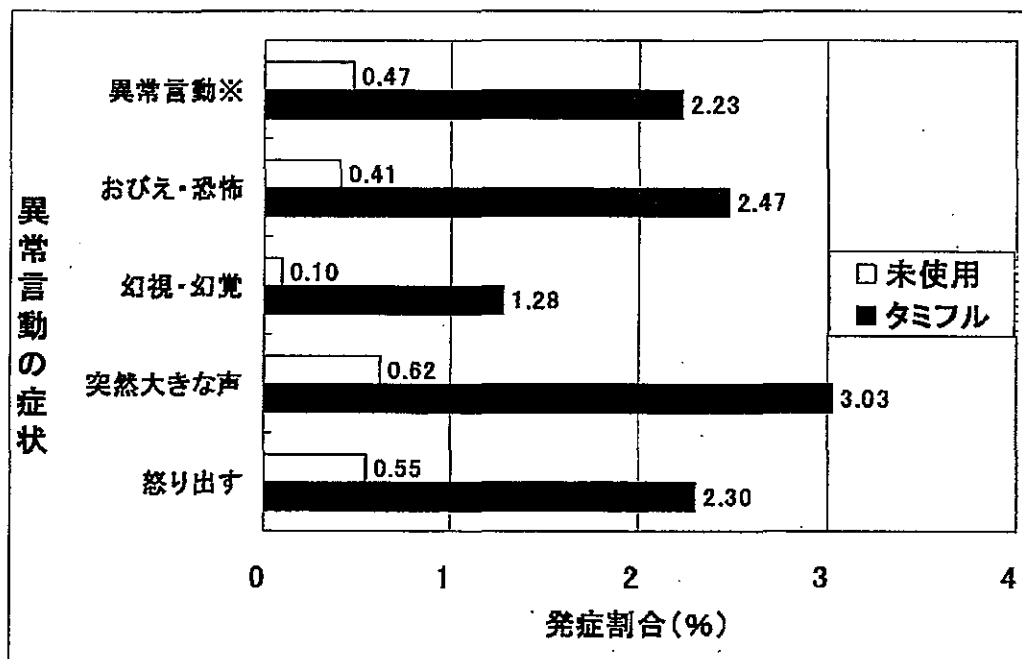
$$\text{タミフル使用例} = \text{既使用者中発症数} + \text{タミフル開始者中発症者数} \times 4 / 5 \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \text{未使用例} = & \text{当該区間終了時の未使用者からの発症数} \\ & + \text{タミフル開始者中発症者数} / 5 \quad (14) \end{aligned}$$

で再計算した。

図1は、この方法で計算した場合の初日昼の異常言動発症割合の比較である。患者・家族の訴えとはいえ、幻視・幻覚という症状が未服用では0.1%に対してタミフル服用後には1.3%報告されたことは、かなり重大なことと受け止める必要があるだろう。

図1 異常言動の割合の比較（タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼）
（5分の4がタミフル使用後発症したとして計算）



タミフル開始区間に異常言動が発症した場合の5分の4がタミフル服用後として計算すると、初日昼のオッズ比は4.3～13.1と、極めて高い値となった（表2および図2）。

オッズ比が4であれば、初日にタミフルを服用開始した区間における異常言動の発症者の5分の4以上がタミフル服用後であったと仮定したと矛盾しない。したがって、この仮定は妥当であったといえる。

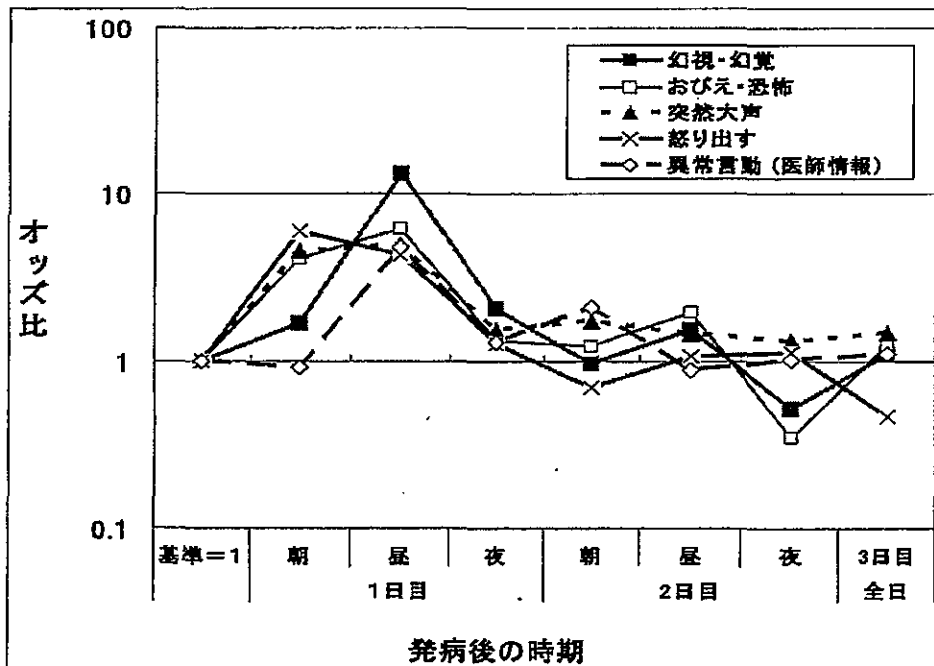
表2 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比
(5分の4がタミフル使用後発症したとして修正計算)

		幻視・幻覚	おびえ・恐怖	突然大声	怒り出す	異常言動 (医師情報)
基準=1		1	1	1	1	1
1日目	朝	1.67	4.07 *	4.51 *	6.00**	0.92
	昼	13.30***	6.18***	4.98***	4.30**	4.80***
	夜	2.07*	1.30	1.53*	1.26	1.29
2日目	朝	0.96	1.23	1.74	0.69	2.08
	昼	1.52	1.94	1.45	1.06	0.88
	夜	0.51	0.35	1.32	1.12	1.01
全日	3日目	1.10	1.25	1.47	0.47	1.10

A~D: 異常言動の個別情報 (A~D) は患者・家族の情報 (調査票) による

*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.00001 3日目は粗オッズ比

図2 異常言動オッズ比 (タミフル vs 未使用時) の推移
開始区間の症状の5分の4がタミフル服用後とした場合



3日目は粗オッズ比

4) 他の重大なバイアスを考慮すればオッズ比はさらに高くなる

—開始区間内タミフル使用者中の発症者は全て使用後とするのが現実的—

さらに、タミフル不使用でかつ異常言動の症状がなかった場合に調査票が回収され難い点をも考慮するなら、タミフル開始区間のすべてがタミフル服用後に発症したと考えることは過大評価とはならないと思われる。

また、タミフルを服用開始した区間における異常言動の発症がタミフル服用前であったか後であったか不明であれば、安全重視の見地からすればすべてがタミフル服用後に生じたと考えておくべきである。この点は前述したとおりである。

そこで、タミフル服用開始区間における異常言動発症者がすべてタミフル服用後に生じたと仮定して、計算したオッズ比の推移は、表3および図3のごとくなる。

特に幻視・幻覚の初日昼のオッズ比は約31.1 (95%信頼区間の下限は3.87) と極めて高かった (p=0.00005)。夜にもオッズ比2.46 (1.37-4.42, P=0.00098) と有意であった。この結果1日目全体としての統合オッズ比は3.08 (1.88-5.43, 0.000004) であった。

おびえ・恐怖についても、昼のオッズ比は8.34 (3.09-28.20) と高く (p=0.0000059)、1日全体でもオッズ比2.22 (1.61-3.36, p=0.000003)、

「突然大声」については、朝のオッズ比6.12 (1.60-21.48, p=0.009)、昼は6.56 (2.86-15.22, p=0.0000000)、夜にもオッズ比1.86 (1.32-2.62, p=0.00018)、初日全体としては、オッズ比2.30 (1.74-3.24, p=0.00000001) であった。

「怒り出す」は、朝のオッズ比8.39 (2.98-22.92, p=0.00013)、昼は5.37 (2.12-13.48, p=0.00016)、初日全体としては、オッズ比2.23 (1.63-3.90, p=0.000013) であった。

表3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比
(開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合)

		A 幻視・幻覚	B おびえ・恐怖	C 突然大声	D 怒り出す	E 異常言動 (医師情報)
基準=1		1	1	1	1	1
1日目	朝	2.15	5.49**	6.12**	8.39***	1.16
	昼	31.12****	8.34****	6.56****	5.37***	5.98**
	夜	2.46***	1.63 *	1.86***	1.45	1.53
2日目	朝	0.96	1.45	1.74	0.80	2.51
	昼	2.18	3.06	1.85	1.37	1.10
	夜	0.56	0.38	1.30	1.30	1.20
3日目※	全日	1.10	1.33	1.47	0.63	0.95

A~D: 異常言動の個別情報 (A~D) は患者・家族の情報 (調査票) による

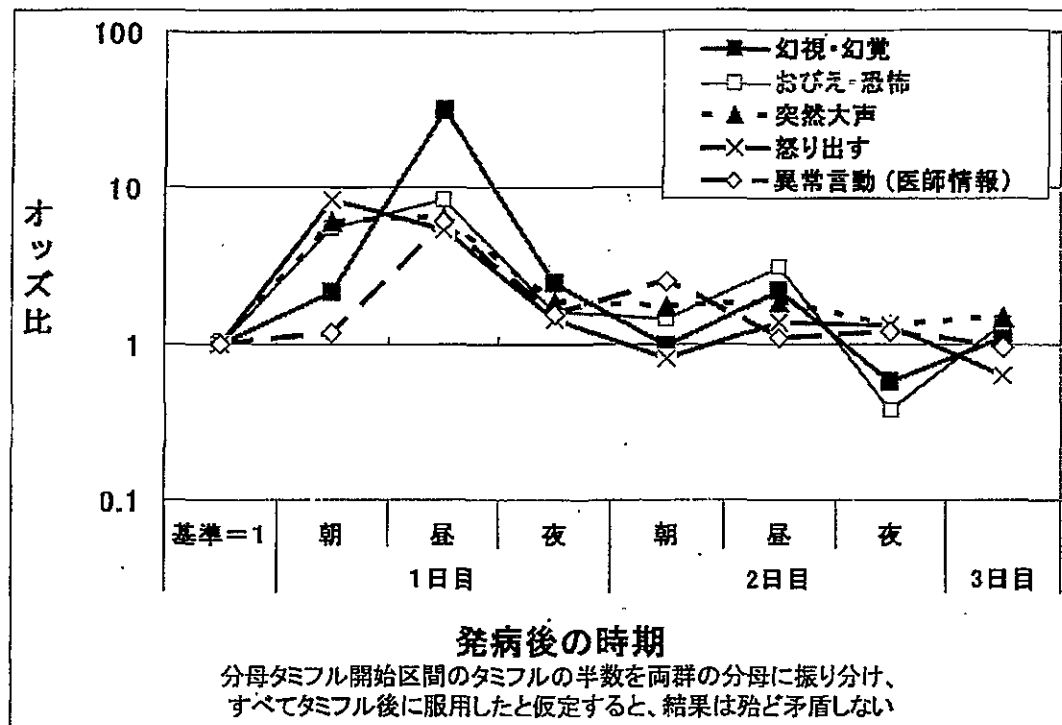
※: 粗オッズ比 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001 **** : p<0.0001

種々のバイアスを考慮すると、オッズ比はこれ以上になる可能性がある。

医師情報による異常言動については、昼のオッズ比は 5.98 (2.40-15.01、 $p = 0.000064$)、初日全体としては、オッズ比 1.80(1.30-2.54、 $p=0.00029$)であった。医師情報による異常言動の出現オッズ比を累積と初日の朝昼だけで比較すると、累積発症割合でみるよりも、はるかにタミフルが異常言動を起しやすいことが分かる。

また、2日目以降では急速に異常言動を生じにくくなっているため、累積でみると初日の特に初回使用後の高頻度の異常言動出現が、2日目以降の差がないことにより、目立たなくなったものと考えられる。

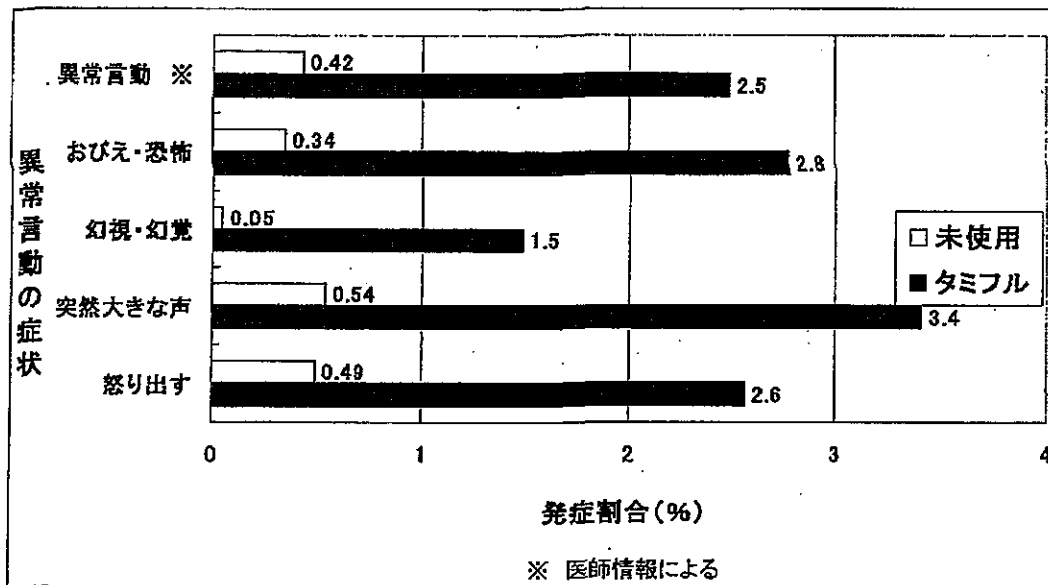
図3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比推移
開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合



症状別時期別オッズ比が有意かどうかについては、表3参照 3日目は粗オッズ比

図4は、初日の昼に生じた異常言動の発症割合を、タミフル使用例と、未使用時で比較したものである(オッズ比と有意性については表3参照。分母と分子のとり方は表3に同じ)。これをみれば、タミフル未使用時に比較して、タミフルを使用すると異常言動が著しく起こしやすくなることが一目瞭然である。

図4 異常言動の頻度比較 (タミフル使用後 vs 未使用時：初日昼)
すべてがタミフル使用後発症したとして計算



症状別オッズ比とそのp値については、表3参照

5) 報告書どおりの計算でも初日昼にはタミフルが異常言動を2倍以上に増やす

表4に、分母を報告書どおりとし、全てがタミフル使用後に発症したと仮定した場合、および、半数がタミフル使用後に発症したと仮定した場合の、初日昼における異常言動発症のオッズ比を示した。

表4 初日昼のタミフル使用と異常言動発症オッズ比
(報告書どおりの分母で計算して)

異常言動発症者中、タミフル使用後の割合	幻視・幻覚	おびえ・恐怖	大声・うわごと	怒り出す	異常言動 (医師情報)
全てと仮定	21.64***	5.78***	4.54****	3.72**	4.22***
2分の1と仮定	3.95*	2.79*	2.29*	2.13+	2.42*

+:p<0.1 *:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.0001

この表で明らかなように、分母を報告書どおりにとり、タミフル開始区間における異常言動発症の半数がタミフル使用後であったと仮定した場合でも、全てオッズ比は2を超え、「怒り出す」を除けば、 $p<0.05$ で有意であった。異常言動発症のオッズ比おおむね2を超え、有意であった。「怒り出す」に関しても、オッズ比が2.13であることから、3分の2がタミフル服用後に発症したとして補正すると、オッズ

比 2.57、 $p=0.023$ で有意であった。

このことは、報告書中、資料 4-7(1) (p20)、資料 4-15(1)~4-15(4) (p36,35) にも記載されている。

報告書中の、資料 4-7(1) (p20) の第 1 日目の部分を以下に示す。

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと異常言動

		薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用						
第 1 病日	朝	14	0.6%	1	0.3%	1	0.3%	15	0.5%	0.520
	昼	10	0.5%	12	1.9%	6	2.0%	22	0.8%	0.004
	夜	84	4.8%	54	5.1%	28	5.0%	128	4.0%	0.517

また、資料 4-15(1)~4-15(4) (p36,35) のうちの第 1 日目の部分を以下に示す。

資料4-15① 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルとおびえ・恐怖

		薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用						
第 1 病日	朝	14	0.7%	5	1.6%	5	1.6%	19	0.8%	0.105
	昼	7	0.4%	13	2.2%	7	2.5%	20	0.8%	0.001
	夜	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	101	4.2%	0.026

資料4-15② 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと幻視幻覚

		薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用						
第 1 病日	朝	7	0.3%	1	0.3%	1	0.3%	8	0.3%	0.992
	昼	1	0.1%	7	1.2%	5	1.8%	8	0.3%	0.000
	夜	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	52	2.2%	0.130

資料4-15③ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと突然大声・うわごと

		薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用						
第 1 病日	朝	10	0.5%	4	1.3%	4	1.3%	14	0.6%	0.108
	昼	11	0.6%	16	2.7%	9	3.1%	27	1.1%	0.000
	夜	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	153	6.4%	0.079

資料4-15④ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数 (%) : タミフルと怒り出す

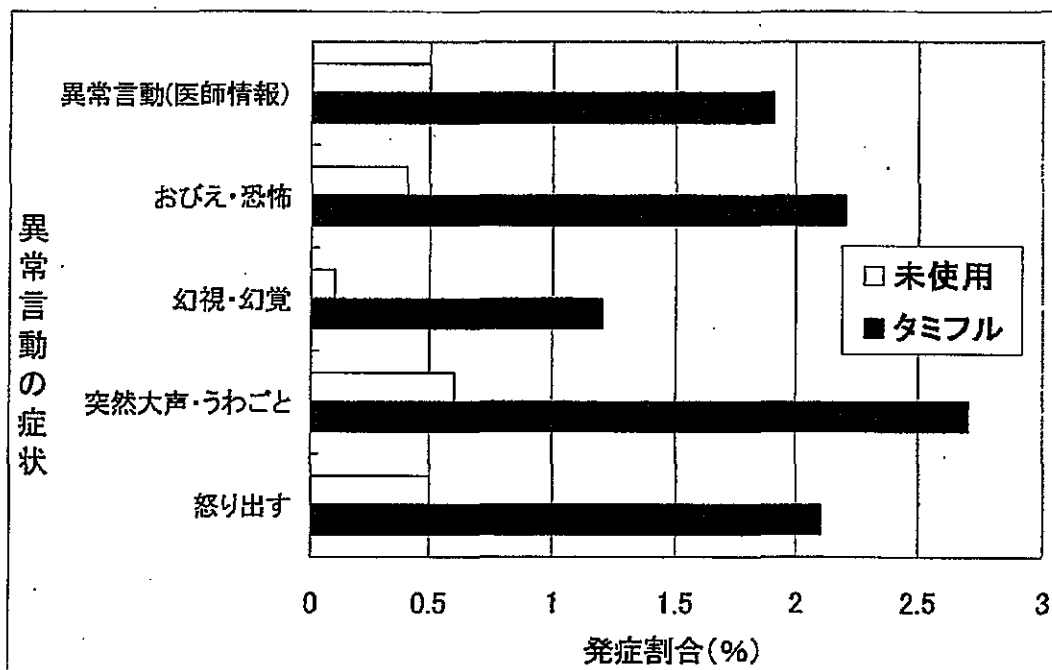
		薬剤未使用		薬剤使用				総計	χ ² 検定 p 値	
		計	使用開始	既使用						
第 1 病日	朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%	20	0.8%	0.009
	昼	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%	22	0.9%	0.009
	夜	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	61	2.6%	0.980

報告書に記載されている数字をそのまま用いて作成したのが表 5 と図 5 である。

表5 発病初日の昼における異常言動発症割合の比較 (タミフル未使用 vs 使用)
 報告書資料 4-7(1) (p20)、資料 4-15(1)~4-15(4) (p36,35) データより

	未使用		タミフル		χ ² 検定 p 値
	発症数	%	発症数	%	
異常言動(医師情報)	10	0.5	12	1.9	0.004
おびえ・恐怖	7	0.4	13	2.2	0.001
幻視・幻覚	1	0.1	7	1.2	0.000
突然大声・うわごと	11	0.6	16	2.7	0.000
怒り出す	10	0.5	12	2.1	0.009

図5 発病初日の昼における異常言動発症割合の比較 (タミフル未使用 vs 使用)
 報告書資料 4-7(1) (p20)、資料 4-15(1)~4-15(4) (p36,35) データより

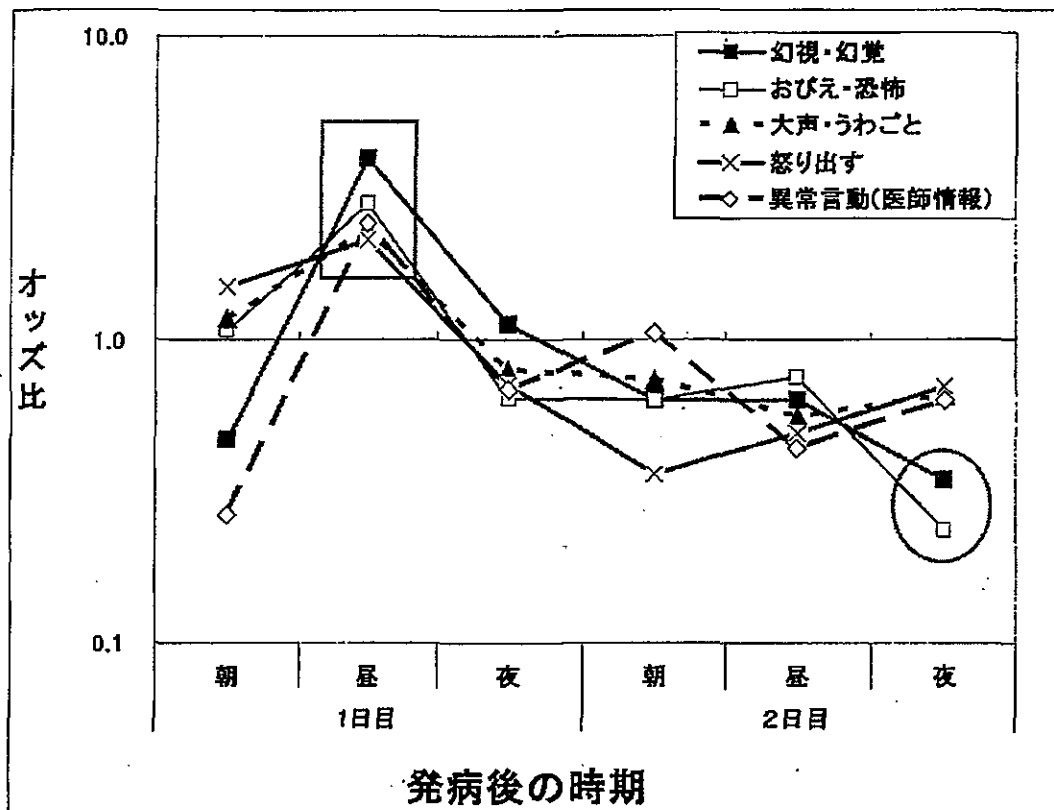


報告書のデータをそのまま使っても、発症初日の昼にはタミフル服用例が高率に異常言動を発症することがわかる。ただし、これでも過小評価であることは、上記で検討してきたとおりである。

6) 報告書どおりでは、タミフルが「はじめに異常言動を起し後に抑制」を示唆
 ——この矛盾するデータは、タミフルが精神に作用する極めて特別な物質で
 なければ起こりえない現象である——

図6は、分母を報告書どおりとし、タミフル開始区間発症者の半数がタミフル使用後であった仮定した場合のオッズ比の推移である。

図6 分母を報告書どおりにし、半数がタミフル服用後発症したと仮定した場合のオッズ比の推移



分母を報告書どおりとし、半数がタミフル使用後に発症したと仮定すると、初日の昼には有意に高率に発症 (□印)、初日夜 (おびえ・恐怖) や2日目夜 (幻視・幻覚、おびえ・恐怖、医師情報による異常言動) には有意に低率となる (○印)。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のとり方の誤りに基づくと考えられる。

このようにして計算すると、初日の昼には有意に高率に発症し、2日目以降は、オッズ比が軒並み1未満となり、初日夜 (おびえ・恐怖) および2日目夜 (幻視・幻覚、おびえ・恐怖、医師情報による異常言動) には有意に低率 (オッズ比の95%信頼区間の上限が1未満となり、 $p < 0.05$ で有意) となった。

この矛盾した現象が生じる薬剤 (物質) としては、ベンゾジアゼピン剤やバル

ビタール剤がありうる。鎮静作用とともに使用開始当初は、脱抑制による興奮や異常言動、せん妄を生じうる。また、神経遮断剤では逆に、鎮静と興奮を生じうる。

タミフルには中枢抑制作用があるため、そうした性質があったとしても不思議はない。報告書のとおり解析方法によれば、そうしたタミフルの中枢抑制剤としての性質を示しているかもしれない。

しかし、そのデータは、経時的に分析しなければならず、そうした性質のある物質に関して累積で見えてしまうと、その物質の本質的な性質を捕らえることにはならない。

報告書とおりの解析方法が正しいとするならば、逆にタミフルは極めて精神神経系に影響が強い物質であることを示している。

そして、タミフルは単にインフルエンザという、自然治癒する (self-limiting な) 感染症である。疾患異常言動を起し、かつ抑制する作用 (効果)、すなわち強力な精神神経作用を有する物質は不要、かつ不都合である。

ただ、これまでの症例の観察では、タミフルの中枢への作用は、大部分が開始初期に集中している。2日目以降に逆の作用が出現することは考え難い。その可能性を考えるよりは、報告書の分母のとり方の間違いによる可能性の方が大きいであろう。

7) その他の報告書の問題点

以上から考えて、ハザード比による解析方法によりタミフル使用時とタミフル未服用時で異常言動発症割合に有意の差は認めなかった、とした報告書の結果も疑問であることがわかる。

また、患者・家族の情報に基づき解析した「突然大声・うわごと」では、ハザード比 1.43 (1.11-1.85、 $p=0.005$) という有意であったデータを記載しながら、「突然大声・うわごと」については、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた (資料 4-15-3) とするだけで、その有意であった関連を述べていない。

これは、タミフル服用開始区間における異常言動の発症がすべてタミフル服用後であると仮定した場合には関連が有意であったが、症状出現後にタミフルを使用した、というあり得ない仮定でハザード比が 0.97 であったことをとりあげ、関連の有意性を否定しているのである。

IV. 報告書の長所と欠陥のバランス *Balancing of the paper*

長所とすべきことはわずかであり、欠陥が多い。タミフルの害を過小評価して、タミフル使用に必要な適切な情報としての「異常言動」「異常行動」「突然死」等の危険性を実質的に否定する役割を果すことになる。

このような欠陥のため、本来長所とすべきことが、欠陥となりうる。

V. 判定 *Judgment*

1. 報告書は、そもそもその計画段階からデザインに欠陥があり、用紙配布数の記

- 載がなく、したがって、回収率が不明であるという、根本的欠陥を有しており、解析方法もすべてタミフルの害を過小評価する方向での工夫がなされている。
2. このように欠点がある報告書が、異常言動との関連に「保留」をおいたとしても、当面は「関連なし」との情報が行きわたることになる。実際マスメディアでも早速、異常言動の報道に抑制がかかっている。
 3. 過小評価となる報告書どおりの解析方法を用いても、インフルエンザ発病初日の昼には、医師情報による異常言動、患者・家族情報による個々の異常言動の4種類の症状すべてで、有意にタミフル使用群が高く ($p=0.009\sim 0.000$) であった。NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)でオッズ比を計算したところ、3.7~21.6であった。さらに報告書どおりの分母を用い、タミフル開始区間の発症者の半数を未使用者からの発症としても、全ての症状でオッズ比は2を超え、全て有意であった(「怒り出す」は補正後)。この方法により求めたオッズ比は、2日目以降は軒並み1以下となり、有意に低値となる区間が多くなっていくという矛盾が生じた。
 4. 過小評価する方向に多数のバイアスが働き、解析方法も過小評価する方法が用いられているにもかかわらず、初日の昼のオッズ比はすべての異常言動の症状で有意であり(オッズ比 5.4~31.1、 $p<0.01\sim p<0.0001$)、タミフル使用との関連が示された。
 5. この報告書は、タミフル使用と異常言動との関連を否定も保留もするものではなく、逆にタミフルが異常言動を生じることを明瞭に示したものである。
 6. この報告書を適切に(批判的に)吟味して明らかになったタミフルによる異常言動発症の害を考慮して、タミフル使用に関する益と害のバランスを再考すべきである。

VI.報告書の取り扱いに関する勧告 Suggestion for improving the paper

1. 報告書は取り下げるべきである
2. 報告書のデータを適切に解析し直し、タミフルと異常言動発症との関連は濃厚であるとの結論に変更し、再提出すべきである。
3. 第三者によりデータを再解析すべきである。
4. 今後の研究の必要性については、そのデータの解析結果による。

※ :この批判的吟味の一切の解析責任と原稿の責任は浜が負うものである。

参考文献

- 1) 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」(主任研究者:横田俊平横浜市立大学教授) <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 2) 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 229
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>