

用後 15 時間ですっかり正常化した。

そして、高熱時に出現する熱せん妄 (90%超が 39°C以上の高熱時) と異なる点は、タミフル使用後のせん妄は、主に (80%が) 高熱のピークを過ぎて熱が下がり始めたとき、あるいは平熱近く、あるいはむしろ低体温になったときに発症していることである。

症状の重症度や後遺障害について、重篤度および後遺障害の順に並べ、A)せん妄・異常行動系反応と、B)呼吸抑制・心肺停止系反応に大きく分けて表7に示した。

表7 症状の重症度や後遺障害 (重篤度および後遺障害の順)

A)せん妄・異常行動系反応

- 1)一過性せん妄・異常行動 (極めて短時間な例~持続する例あり)。また、一旦治まりアセトアミノフェンを服用し、解熱後に増悪した例も：厚労省報告で指摘されたアセトアミノフェンとの関連は、タミフルとの交絡につき未調整であり言えない。
- 2)窓から飛び出そうとするなど危険な行為があったが事故に至らなかった例、
- 3)危険行為を遂行し、軽傷であった例、
- 4)危険行為を遂行、重傷を負い救命された例
- 5)事故死例であり、自殺とは考えられない例、
- 6)事故死例中、自殺が疑われる例 (中枢抑制剤の ADR)
- 7)精神症状の1週~3か月 (以上) 持続例 (入院を含む) など。

B)呼吸抑制・心肺停止系反応

- 1) 一過性呼吸困難
- 2) 一過性チアノーゼ
- 3) 呼吸異常 (不規則呼吸、チアノーゼ等) 後、低酸素性痙攣を生じながらも、完全に回復した例、
- 4) 呼吸異常・意識消失・痙攣回復後、1か月程度幻聴や幻視・異常知覚が続いた例
- 5) 生後 10 か月まで正常に発達していて、タミフル服用 20 分後ころに意識消失、痙攣。2 時間以内に意識回復 数日後から、発達の退行と遅延を認めた例
- 6) 呼吸異常を認め医療機関受診途中で呼吸停止した例
- 7) 睡眠中に呼吸停止・心停止し、医療機関に搬送し心拍は回復したものの、間もなく死亡、
- 8) 睡眠中の呼吸停止・心停止例 (多数) (注)

などである。

注：睡眠中突然死の解剖例 2 例中 2 例で肺水腫あり：動物実験の死亡 18 例中 9 例に肺水腫があったことと共通する (低酸素性肺水腫は、酸素供給再開とともに可逆的であるため、死亡しなかった場合には、基本的に可逆的で後遺症を残さず回復する。ただし、ごく一部には例外がある)。

1.4. タミフルによる毒性症状とヒトの症状の類似性

先の意見書でも述べたが、タミフルによる動物実験における死亡に至る症状と、ヒトで報告されている症状は極めて類似している (表 8)。

表8 タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状		ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット※)
一般症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動の低下、行動低下(※)
	睡眠	睡眠	睡眠(※)
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼吸と激しい呼吸、呼吸停止、	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白、チアノーゼ、顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱(※)
	死亡	死亡	死亡
病理組織学的所見		3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも肺水腫。突然死剖検2例で2例とも肺水腫	肺水腫が死亡例18匹中9匹に認められた。その他著変を認めず(脳の所見の記載はない)。
生死の分かれ目、症状発現時期など	生存と死亡の分かれ目	死亡しなければ、一部を除き可逆的MRI、CTなどで脳浮腫(軽度)。死亡例でも脳浮腫がある程度(一部に後遺症、3か月にわたり長期持続例)。	500mg/kgでは死亡や毒性所見はないが、700mg/kgで死亡。1000mg/kgで大部分死亡。死亡例でも病理学的変化が乏しい。
	発現時期	初回～1日目が多い。経過とともにインフルエンザが軽快してタミフルの脳への移行が減少するためと考えられる。ただし、ときには2～3日目でも起きている。	離乳前ラットでは、死亡例は大部分初回投与時。成長とともにBBBが発達しタミフルの脳中への移行が減少するためと考えられる。成熟マーモセットでは2～4日目の場合も。
精神・感覚系症状	せん妄、幻覚	せん妄、幻覚(幻視、幻聴)、異常行動など	タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(もともと動物実験による確認は困難であろう)タミフルの毒性試験では検討されていないもともと実験は困難。ただし、中枢抑制剤が脱制御でせん妄や異常行動をおこすことは常識である。
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見たり変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に大きく聞こえる。静かにするとうるさい。ガンガンと耳の中でなるので耳を塞ぐ	

※マーモセット 400g前後の雌雄核2頭に2000mg/kg使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡、他の3頭も4日目で屠殺(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。この場合のトキシコキネティクス(AUC等)のデータは示されていない。

15. タミフルによる精神・感覚系症状のまとめ

- 1) タミフル使用後の異常言動・異常行動、呼吸抑制死等の症状は、ヒトと動物のどちらも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤などの中枢神経抑制剤による中枢抑制所見として矛盾せず、極めて類似し、初回使用後に生じやすい。
- 2) タミフル未変化体は中枢抑制剤と考えられる。
幻覚やせん妄、異常感覚、異常行動などの精神症状については動物実験が実施されていないために比較できないが、薬理的な常識である中枢抑制剤による disinhibition あるいは dyscontrol 作用で説明が可能である。

16. 報告書を批判的に吟味した結果のまとめ

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、用紙配布総数の記載がなく、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. 報告書では結論を断定してはしていないが、「関連が認められなかった」との情報
が流布され、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. 「報告書」はタミフルと異常行動との関連を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、データ解釈にも重大な誤りがある。
すなわち、1) 調査票配布者総数の記載がなく回収率が不明（基本的欠陥）、2) 非ステロイド抗炎症剤の記載欄がない、3) タミフル使用例が未使用群に容易に混入しうる調査票、4) 軽症例が多く混入し重症例の検出が困難、5) タミフル中断例が分母から除かれない、6) ランダム化比較試験でタミフルを5日間使用した後で肺炎が有意に頻発したが、この調査では発症7日目までしか観察しない、7) 分母と分子のとり方が間違い、8) 最大頻度の初日の昼間の大きな差を、差が逆転する時期で薄めて累積発症率として比較している、などである。
4. バイアスの可能性をそのままにしても、報告書の確実なデータを使うと、発症初日の昼の確実なタミフル未使用例に対するタミフル既使用例からの発症割合は、異常言動は、0.5%に対して1.8%、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれのタミフル既使用例が、未使用例よりも有意に高率に発症していた。
5. タミフル使用開始区間の分母（使用者数および未使用者数）と分子（症状発症者数）を適切にとれば、タミフルの使用時は未使用時に比べて約4~5倍（怒り出す）、約5~7倍（突然大声、医師情報による異常言動）、約6倍（おびえ・恐怖）、約13~31倍（幻視・幻覚）高率に発症すると推定され、タミフル使用との強い関連を示した。

6. 累積発症割合を生命表法により求めると、全経過でオッズ比 1.7 ($p=0.006$)であった。初日昼に比較したこのオッズ比の低下は、インフルエンザ発症初日の夜以降のオッズ比が急速に低下するためである。しかし、全体としては、タミフル使用により 19 人に 1 人が異常言動を生じると考えられた。
7. 報告書どおりの分母を用いて、タミフル使用区間の異常言動発症者をタミフル使用者と未使用者に半数ずつ割り振り、区間ごとのオッズ比の推移をみると、初日の昼にはすべての異常言動が有意に高率に発症し、2 日目夜には幻視・幻覚、おびえ・恐怖、が有意に低率となる。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た。
8. 今回の報告書で、初日の昼を中心に異常言動の危険が高かったことは、小児のランダム化比較試験において初日だけ嘔吐が有意に増加した事実、FDA が公表した 103 症例の解析結果では大部分が 1～2 回の使用後でかつ数時間以内に発症したこと、動物実験で死亡は全て初回投与後であり、その大部分が 4 時間以内に死亡した事実など、関連する事実と見事に一致している。
9. したがって、今回の報告書は、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、逆にタミフルは初日に服用した午後、異常言動を極めて高頻度に起しうることを明瞭に示したものである。
10. したがって、タミフルの異常言動発症の危険性について警告をするとともに、
11. 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。
12. さらなる調査の前に、第三者によりデータの再解析がなされるべきである。
13. タミフルと異常言動との関連が認められなかったとの趣旨の報告書は、社会的影響の強さを考慮すれば、一旦取り下げ、関連があるとの結論に変更すべきである。報告書は一旦取り下げ、タミフルと異常言動には強い関連が証明されたとの結論に変更すべきである。

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/tp10202.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/h10261.html>
- 3) 浜六郎、坂口啓子、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—その(2) タミフル使用後のせん妄は主に解熱時発生し、熱せん妄と異なる、第 38 回日本小児感染症学会総会・学術集会 プログラム・抄録集 p164、2006
- 4) 林 敬次、浜六郎、高松勇、山本英彦、坂口啓子、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—その(3) 動物における中枢抑制作用(低体温、呼吸抑制等)の

用量反応関係について 同p164、2006

- 5) 浜六郎、坂口啓子、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—その(4) ヒトにおける中枢抑制症状(低体温、呼吸抑制、異常行動)の種類・重症度のスペクトル、同p165、2006
- 6) 浜六郎、坂口啓子、別府宏園、「タミフル脳症」は薬害である—オセルタミビルの精神神経系害反応：そのヒトと動物の類似性 薬害疫学、11(suppl):S62-63、2006/11/29
- 7) 浜六郎、タミフルと異常言動に関する厚生労働省研究班報告書の批判的吟味(2006年11月17日)
<http://www.npojip.org/sokuho/no72-4.pdf>
- 8) 浜六郎、タミフルと「異常行動からの事故死」および、「睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2006年11月17日) <http://www.npojip.org/sokuho/no72-2.pdf>
- 9)
 - a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ) 新薬承認情報集
http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/530390_21400AMY00010.html
 - b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル) 新薬承認情報集
http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/53039900_21200AMY00238.html
 - c) タミフルカプセル75(予防)の資料(薬承認情報集)
<http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html>
- 10) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Tamiflu AE Review 2006 (Memorandum)、
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 11) 菅谷憲夫、後藤元、対談「インフルエンザ治療における有害事象とその処置・リスク因子の検討—タミフル副作用症例報告を基にして、診療と新薬、42(6)(2005年6月号)別刷