

412 SURVIVORSHIP TABLES

TABLE 14.2 Life table calculations for patients with a particular form of malignant disease, adapted from Berkson and Gage (1950).

(1) Interval since operation, years x to x+l	(2) Last reported during this interval Died d_x	(3) Withdrawn w_x	(4) Living at start of interval n_x	(5) Adjusted number at risk n'_x	(6) Estimated probability of death q_x	(7) Estimated probability of survival p_x	(8) Percentage of survivors after x years l_x
0-1	90	0	374	374.0	0.2406	0.7594	100
1-2	76	0	284	284.0	0.2675	0.7324	75.9
2-3	51	0	208	208.0	0.2452	0.7548	55.6
3-4	25	12	157	151.0	0.1656	0.8344	42.0
4-5	20	5	120	117.5	0.1762	0.8238	35.0
5-6	7	9	95	90.5	0.0773	0.9227	29.1
6-7	4	9	79	74.5	0.0537	0.9463	26.8
7-8	1	3	66	64.5	0.0155	0.9845	25.4
8-9	3	5	62	59.5	0.0504	0.9496	25.0
9-10	2	5	54	51.5	0.0388	0.9612	23.7
10-	21	26	47	—	—	—	22.8

(1) and (2) The patients in the study are now classified according to the time interval during which their condition was last reported. If the report was of a death, the patient is counted in column (2). If the patient was alive at the last report for a special list column (3). The term "withdrawn" that includes patients' recently reported as alive, who would continue to be observed at future follow-up examinations, and those who have been lost to follow-up in some other way.

(4) The numbers of patients living at the start of the intervals are obtained by combining columns (2) and (3) from the first. Thus, the number alive at 10 years is $21 + 26 = 47$. The number alive at 9 years includes those (2) and also the $2 + 3 = 5$ died or withdrawn in the interval 9-10 years; the number is therefore $47 + 5 = 52$.

(5) The adjusted number at risk during the interval x to $x+1$ is $n_x - \frac{1}{2}w_x$.

The purpose of this formula is to provide a denominator for the next column. The rationale is discussed below.

(6) The estimated probability of death during the interval x to $x+1$ is $q_x = \frac{d_x}{n'_x}$.

412 SURVIVORSHIP TABLES

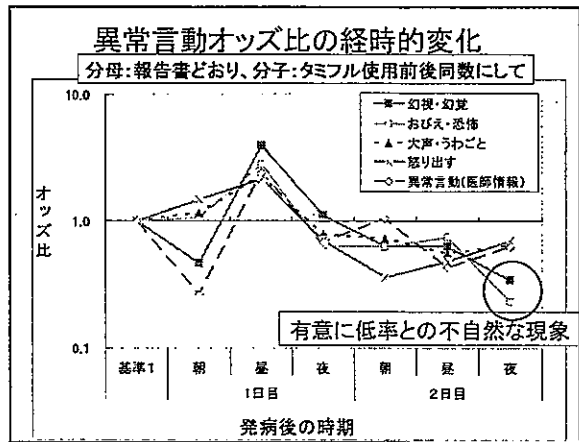
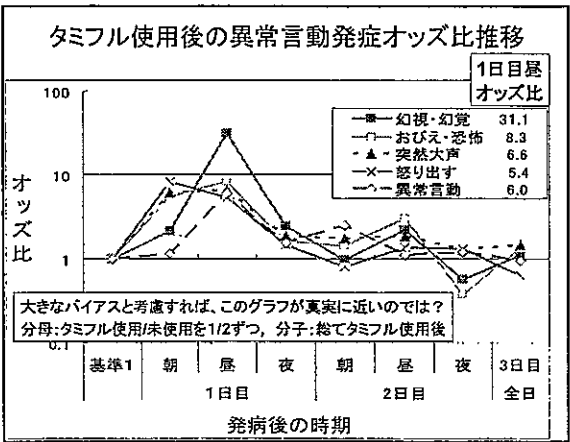
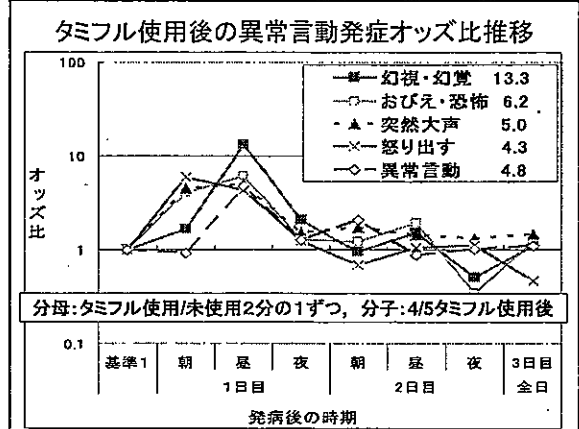
TABLE 14.2 Life table calculations for patients with a particular form of malignant disease, adapted from Berkson and Gage (1950).

(1) Interval since operation, years x to x+l	(2) Last reported during this interval Died d_x	(3) Withdrawn w_x	(4) Living at start of interval n_x	(5) Adjusted number at risk n'_x	(6) Estimated probability of death q_x	(7) Estimated probability of survival p_x	(8) Percentage of survivors after x years l_x
0-1	90	0	374	374.0	0.2406	0.7594	100
1-2	76	0	284	284.0	0.2675	0.7324	75.9
2-3	51	0	208	208.0	0.2452	0.7548	55.6
3-4	25	12	157	151.0	0.1656	0.8344	42.0
4-5	20	5	120	117.5	0.1762	0.8238	35.0
5-6	7	9	95	90.5	0.0773	0.9227	29.1
6-7	4	9	79	74.5	0.0537	0.9463	26.8
7-8	1	3	66	64.5	0.0155	0.9845	25.4
8-9	3	5	62	59.5	0.0504	0.9496	25.0
9-10	2	5	54	51.5	0.0388	0.9612	23.7
10-	21	26	47	—	—	—	22.8

生命表法 (Life Table Method) の基本的考え方

	区間	0(-1)	1(-2)	2(-3)	
1	開始時リスク人数	n	120	20	5
2	脱落	w	80	10	0
3	脱落数÷2	w/2	40	5	0
4	調整リスク人数 n'	n-w/2	80	15	5
5	死亡数(発症数)	d	20	5	5
6	区間死亡(発症)率 q	d/(n-w/2)	0.25	0.33	1.00
7	区間生存(非発症)率 p	p=1-q	0.75	0.67	0.00
8	累積生存(非発症)率 Lx	p0*p1*...	0.75	0.50	0.00
9	累積死亡(発症)率	1-Lx	0.25	0.50	1.00

タミフル群: 脱落なし: $20/120 = 0.17 < 0.25$
未使用群: 全部脱落: $20/40 = 0.50 > 0.25$



報告書批判のまとめ(1)

- 報告書の確実なデータ=発症初日の12時までのミフル服用例と、夕方6時まで確実な未使用例の発症割合を比較(補足集計のデータ使用)
 - 異常言動0.5%に対して 1.8%→4.0倍
 - おびえ・恐怖:0.4%に対し 2.0%→5.2倍
 - 幻視・幻覚は0.055%に対し 0.66%→12倍
 - 突然大声/うわ言0.6% vs 2.2%→3.9倍
 - 怒り出すは 0.5%に対して 2.0%→3.7倍
- いずれの症状も有意に高率に発症していた。

49

報告書批判のまとめ(2)

- 初日昼(初回服用後に相当)の異常言動が高率であることは、
 - 1)小児のRCTで初日だけ嘔吐が有意高率、
 - 2)FDA公表103症例では、1~2回服用後、服用後6時間以内で発症時間判明例の3分の2が発症
 - 3)動物実験で死亡は全て初回投与後、大部分が4時間以内に死亡していた
 などの事実と一致している。
- したがって、横田班報告書は、タミフルが異常言動を生じることをより強く確認したものといえる。
- インフルエンザ罹患時の異常言動とタミフル使用との関連は認められなかった、との横田班結論は間違い。一旦取り下げ再提出or第三者の再評価に付すべき。

50

結論(1)

1. 重篤な感染後脳症は、NSAIDsの規制によりタミフル開始前に激減した。
2. リン酸オセルタミビル(タミフル)は治療にも予防にも真の有効性は証明されていない。
3. タミフルは、動物実験、臨床試験、症例報告、ケースシリーズの解析結果から、
中枢抑制作用があり、
dyscontrolにより異常行動や幻覚、せん妄を、
呼吸抑制により低酸素性ケイレン、突然死を起こし、
解剖等で肺水腫を認める起こしうることが明らか。
また、それを否定する証拠はない。

51

結論(2)

4. 「不使用10.6%、使用11.9%で有意差なし」とのデータ→タミフル使用と異常言動との関連性を認めなかった、との趣旨の横田班報告書の結論は誤りである。
報告書データ中の、意味ある初日午前既使用例と、初日午後6時までの未使用例との、初日昼の頻度を比較すると、相対危険は、約4~5(有意)であった。
5. この結果は周辺事実(前項3:動物実験、臨床試験、症例報告、ケースシリーズ結果からみた性質)と矛盾なく説明可能であり(整合性あり)、因果関係があるといえる。
6. インフルエンザ罹患時、タミフル服用後に報告されている異常行動、事故死、突然死、ケイレン後の後遺症例の大部分は、タミフルが原因と考えられる。

52

Evidence-based Treatment

17. オセルタミビル (タミフル) でインフルエンザ脳症の発症が予防できるか?

横浜市立大学大学院医学研究科感染症学専攻小児感染症学 横田 俊平

2. エビデンス

抗インフルエンザウイルス薬として開発された

ただし2004年初編、オセルタミビルの多量使用に伴う幼若ラットに対する副作用(脳内濃度の異常上昇)が報告され、1歳未満の乳児への投与は避けるべきと報告がなされた。

インフルエンザ脳症はわが国に特有の疾患で発症頻度も低く、オセルタミビルの有効性については十分な randomized controlled study がなく、エビデンスは確立されていない。現時点では、その治療の有効性は以下の諸点から否定的である。

の治療の有効性は以下の諸点から否定的である。

1) インフルエンザ脳症は発熱から中枢神経症状の出現まで極めて短時間であるため、発熱をみてからオセルタミビルを服用してもおそらくはすでに病態形成は進行してしまっていること。

2) インフルエンザ脳症はインフルエンザウイルスの感染が引き金になってはいないが、病態形成の中心はウイルスによる免疫障害ではなく、免疫システムの過剰反応(すなわち中枢神経系内の過剰な炎症性サイトカインの産生・放出にあること(cytokine storm))。

3) オセルタミビルはウイルス複製を阻止する薬物ではなく感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、cytokine storm の発生は防止できないこと、などである。

横田俊平教授:タミフルは「インフルエンザ脳症」予防に無効

- インフルエンザ脳症に対するタミフルによる「エビデンス(証拠)」は確立されていない
- 「現時点ではその治療の有効性は以下の諸点から否定的である」
- 理由1
インフルエンザ脳症は発熱から中枢神経症状の出現まで極めて短時間であるため、発熱をみてからオセルタミビルを服用してもおそらくはすでに病態形成が進行してしまっていること。

54

横田俊平教授:タミフルは
「インフルエンザ脳症」予防に無効

理由2. インフルエンザ脳症は、インフルエンザウイルスの感染が引き金にはいるが、病態形成の中心はウイルスによる細胞障害ではなく、免疫システムの過剰反応、すなわち、過剰な炎症性サイトカインの産生・放出にあること(cytokine storm)。

理由3. オセルタミビルは、ウイルス感染を阻止する薬剤ではなく、感染細胞内で一度増殖したウイルスが放出されることを阻止するものであり、タミフルはウイルス感染を阻止する薬剤ではなくcytokine stormの発来は防止できないこと。

だから、タミフルは治療で用いても脳症は防止できない
→脳症を恐れてタミフルを服用するのは無意味 55

て警告を發し、もし使用したら、危険を回避するために監視を怠らないことを呼びかけたのである。

このような、注意喚起のしかたは、「関連は否定できない」という域をはるかに超えている。ほとんど実質的に関連を認めた措置である。

2004年に同じ警告をすでにした厚生労働省は関連を認めている？

そもそもこれら、多くの医師が「たぶん関連がある」とした異常行動に関する多数の報告を厚生労働省は受けているはずである。しかし厚生労働省ホームページ上で知りうる異常行動の症例数は、35件(2006年1月1日～3月31日まで)であった。また、それも件数がわかるだけで、その内容、医師の判断、服用から発症までの時間など、なにも分からない。

それに、2004年6月に異常行動を「重大な副作用」として警告しているため、厚生労働省は今回もあらたな措置をとっていない。逆にみれば、2004年当時から、今日もなお、厚生労働省は、少なく

とも今回の米国の認識と変わらない認識をすでに持っていたということになる。

ただ、FRAと厚生労働省との違いは、FDAは、重要な情報のほとんど全てを公表し、第三者の検討を可能にしたが、日本の厚生労働省はほとんど症例を公表せず、第三者の検討は不可能であるという点である。

なお、14歳の少年(筆者が2005年11月学会報告した1例と同一例)について、FDAは、「異常行動の結果が、事故死につながった可能性がある」「この事象はオセルタミビルに関連したものと評価された」と厚生労働省が言った、と記載している。真偽のほどは不明であるが、これが本当なら、やはり、厚生労働省は、2004年6月の時点から、すでに、現在のFDAと同様の認識を持っていたということの意味をしよう。

しかし、そう認識しながら、被害救済で「否定」したのはなぜ故であるか、これは一体何であったのか、問い直さなければならない。

参考文献

- 1) Pediatric Advisory Committee November 16, 2006 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc06.htm#pac>
Briefing Information:
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b1-index.htm>
- 2) 2006 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements Tamiflu (oseltamivir phosphate) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu>
- 2) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 3) Edwards ET, et al (Post-Marketing Safety Evaluator: Division of Drug Risk Evaluation (DDRE) Tamiflu AE Review 2006 Memorandum (Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER) Sept. 20 2006 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- 4) 平成18年7月6日平成18年度第1回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会、配布資料No2-2 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0706-2e.pdf>

タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)

厚生労働省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 浜 六郎

はじめに

「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: 横田俊平横浜国立大学教授)の報告書(以下、「報告書」と略)¹⁾が2006年10月26日に公表された。この報告書では、インフルエンザに罹患した約2800人の小児を対象にして調査し、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。タミフルは肺炎を抑制した、と述べられている。報告書では、タミフルと異常言動などとの関連は、「明確な結論を導くためには今後の検討が必要である」としているが、厚生労働省のQ&A²⁾ではそのことにはふれず、「関連には明らかな有意性はなかった」ことのみを強調し「安全性に重大な懸念はない」「有用」と結論づけている。多くのマスメディアもそう受け取り、国民に誤った情報が流されているため、事態は重大であると考え、批判的に吟味した。

その結果、報告書のデータそのものが、インフルエンザ発症初日の昼には高

度に有意にタミフルは異常言動を起しやすことを示していた。そのうえ、報告書には、調査方法や解析方法に、タミフルの害を過小評価に導く重大なバイアスの危険性があるため適切な調査方法を用いなければさらに明瞭な関連が認められることになることが判明した。その後公表されたFDAの情報でも、せん妄例の約3分の2が初回服用後で、服用後数時間以内に発症していることと合致している。批判的吟味の結果を詳しく述べる。

なお、本稿は、第38回日本小児感染症学会³⁾、第12回日本薬剤疫学会⁴⁾において発表した内容をまとめた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⁵⁾、および厚生労働省に対する意見書⁶⁾に、さらに検討を加え改訂したものである。

【1】厚生労働省研究班「報告書」の概要

(1) 報告書の調査目的と基本的方法

報告書は、2005/06年のシーズンに、インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を目的として、全国12都府県の小児科医師により、迅速診断など

の方法でインフルエンザの診断がつけられた小児を対象に、該当診療所で連続10人を調査する方法で情報を収集した観察研究である。

(2) データ収集方法

データ収集方法は、医師: 医師用調査票を初診時に作成し、1週間後患者・家族が再診時に、患者・家族用調査票を受け取り、記入し完成、再診できない患者については電話等で情報を聴取し記載。診察時に、患者・家族用調査票が、患者・家族に手渡され、1週間後の再診時にそれを医師に手渡した。

収集データ項目は、基本的項目のほか、患者・家族用調査票では、1. おびえ・恐怖の症状、2. 映像的な幻視幻覚の表現、3. うわごと、突然大声を出す、4. 理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑うなどを収集。医師からの情報としては、上記症状を一括して「異常言動」として情報収集した。参考のため、調査用紙裏面に具体的例文が記載された。

薬剤に関しては、解熱剤、抗生物質、シメトレル、タミフル、リレンザが調査されたが、医師情報では、解熱剤としてアセトアミノフェンがあげられていたが、非ステロイド抗炎症剤の記入欄は設けられていなかった。

調査票記載欄の構造としては、発熱初日を第1病日とし、1日を朝(6時~12時)、昼(12時~18時)、夜(18時~翌朝6時)に区切り、チェック・マーク記入欄を設けて1週間分を用意した。医師用調査票は、薬剤を服用した場合や症状があった場合には該当区間の欄にチェック・マーク「✓」をつけ、非服用や、症状がなかった場合には記載しない、分からない場合は「？」を記載した。一方、患者・家族用調査票では、異常行動・言動の細目の頭部分に、その症状の有無を、1.あり 2.なし、3.不明の番号を選び、症状のあった区間の欄に「✓」をつけ、薬剤の服用についても、服用の有無に1.あり、2.なし、3.不明を選び、服用した区間の欄に「✓」をつけた。

(3) データ解析

対象者数すなわち、調査票配布数は示されていない。したがって、対象全体から何人が脱落したかその数(無回答数)が不明。医師からの回答数は2,846件(タミフル使用2560件、不使用286件)であった。患者・家族から:2,545件(タミフル使用時期判明2340件、不使用判明184件、合計2524件と、使用時期不明の使用例7件、使用・不使用の不明14件)。

解析方法は、報告書には明瞭には記載されていない。報告書には、区間ごとの異常言動の出現数と、発症割合が、薬剤未使用例、薬剤使用例(使用開始時と既使用およびその合計)に分けて記載され、

各区間についてカイ2乗検定によるp値が記載されているが、何を分母としたのが記載されていない。また、累積出現率をどのような方法で求めたのかに関する具体的な記載がない。

しかし、症状発現数とその割合に関する数値を計算で求めて推測するかぎり以下のような方法が用いられたであろう。

- a) タミフル使用例: ①その区間にタミフルを開始した人数 ②タミフル既使用者数
- b) 未使用例: その区間終了時点でもなおタミフルを未服用の人
- c) 異常言動症状の累積出現率は生命表法 life table method で求めたと推測される。
- d) タミフル使用と異常言動との関連については、COXの比例ハザードモデルが用いられたことは明記されている(薬剤と発熱は時間依存性変数として検討)。ただし、薬剤相互の影響は未調整(したがって、アセトアミノフェンとの関連は、本当はタミフルによるものである可能性がある)。

(4) 報告書による結果の概要

- a) 研究内容の要旨より
薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。

b) 結論より

今回の実態調査では発熱後7日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。

c) 調査資料の「註」より

仮定の多い暫定的なものであり、適切な調査を再度実施することにより検討する必要がある。

【2】報告書の問題点(調査方法、解析方法、データ解釈)について

1. 報告書のデータが直接示しているタミフルの危険性

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。

第1日目の昼の異常言動発症割合は、未使用例(昼終了時点でなおタミフル未使用例)0.5%に対して、タミフル使用例は、既使用例だけで1.8%、使用開始例と合わせて1.9%であった。未使用例0.5%とタミフル使用例合計1.9%で χ^2 乗検定をして $p=0.004$ であったことが報告書に記載されている。ただし、使用開始例における異常言動は、タミフル使用前の可能性も否定できない。

そこで、そうしたあいまいさを伴わない数字として、未使用例0.5%(10/2209)と既使用例1.8%(6/330)だけで比較したところ、オッズ比4.1($p=0.012$)でや

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数(%) : 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	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%	26	6.0%	138	4.9%	0.537

下線は筆者

表1: 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較(タミフル既使用 vs 未使用)
報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35, 36)データより

	タミフル既使用 'a			未使用 'b			オッズ比 'c	95%信頼区間 'd		p値
	N	有症状	%	N	有症状	%		下限	上限	
異常言動 'c	330	6	1.8	2209	10	0.5	4.1	1.31	12.24	0.012
おびえ-恐怖	316	6	1.9	1895	7	0.4	5.2	1.55	17.44	0.006
幻視-幻覚	316	2	0.6	1895	1	0.05	12.1	0.86 'e	337.93	0.055
突然大声	316	7	2.2	1895	11	0.6	3.9	1.35	10.92	0.009
怒り出す	316	6	1.9	1895	10	0.5	3.7	1.18	11.02	0.018

'a':分母も分子も朝の使用者 'b':分母も分子も午後6時まで未使用 'c':医師情報 'd':Cornfield法 'e':Taylor Seriesによる相対危険は12.0(95%信頼区間:1.09-132.4)

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

第1病日	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					
朝	14	0.7%	5	1.6%	5	1.6%	---	19	0.8%	0.105	
	7	0.4%	13	2.2%	7	2.5%	6	2.0%	20		0.8%
	57	4.0%	44	4.6%	26	6.8%	18	3.2%	101		4.2%

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

第1病日	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					
朝	7	0.3%	1	0.3%	1	0.3%	---	8	0.3%	0.992	
	1	0.1%	7	1.2%	5	1.8%	2	0.7%	8		0.3%
	24	1.7%	28	2.9%	11	2.9%	17	3.0%	52		2.2%

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

第1病日	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					
朝	10	0.5%	4	1.3%	4	1.3%	---	14	0.6%	0.108	
	11	0.6%	16	2.7%	9	3.1%	7	2.3%	27		1.1%
	82	5.7%	71	7.5%	34	9.0%	37	6.5%	153		6.4%

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

第1病日	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					
朝	13	0.6%	7	2.3%	7	2.3%	---	20	0.8%	0.009	
	10	0.5%	12	2.1%	6	2.1%	6	2.0%	22		0.9%
	36	2.5%	25	2.6%	10	2.7%	15	2.6%	61		2.6%

下線は筆者

はり有意であった。この比較は、後述する誤分類の可能性は別とすれば、確実なタミフル未使用者と確実なタミフル既使用者間での比較であり、極めて信頼性が高い数字である(少なくとも開始区間を分母と分子とも2分の1ずつするよりも確実)。

また、資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)

のうちの第1日目の部分を上に示す。おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・うわごと、怒り出すなどの症状は、患者・家族からの情報を直接集計したものである。

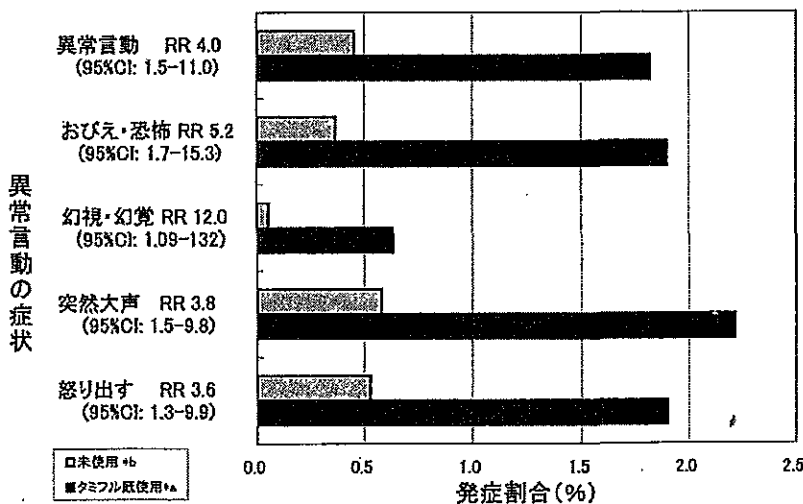
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1およ

び図1に示した(表1にはオッズ比とCornfield法95%信頼区間、図1には相対危険とTaylor Series95%信頼区間を示した)。

報告書中のデータからタミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常言動の発症割合を発症初日の昼についてそれぞれ求めると、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、いずれの症状もタミフル既使用例で高率に発症していた。

図1: 発熱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 既使用)

報告書資料4-7(1)(p20), 資料4-15(1)~4-15(4)(p35,36)データより



*a: 分母も分子も朝の使用者 *b: 分母も分子も午後6時まで未使用
RR=相対危険(95%CI=Taylor Seriesによる相対危険の95%信頼区間)

2. 使用開始区間の分母はタミフル使用者/未使用者2分の1ずつすべき

報告書でも認めているとおり、タミフルを開始した区間に症状が出現した場合に、その前後関係が不明である。しかし、使用開始区間における症状発症者数も相当あるため、分母も分子も、できるかぎり公平な使用-未使用の割合を推定した発症割合の算出を試みるべきであり、それは可能である。

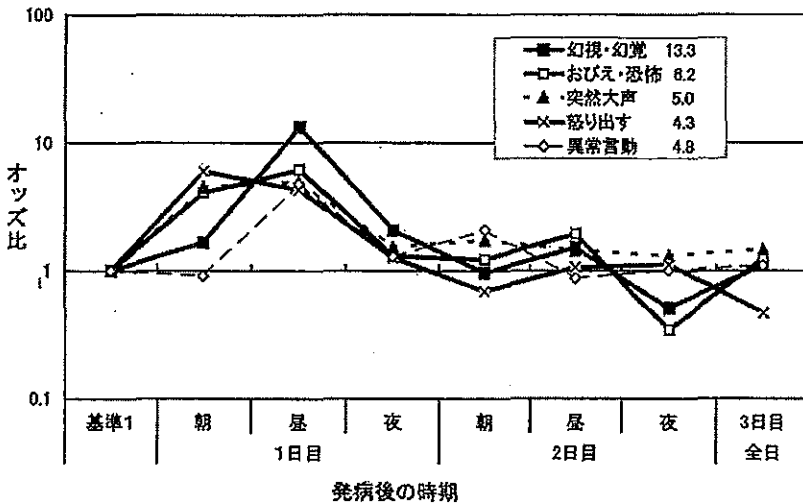
分母については、発熱初日に朝から受診したとしても、タミフル服用は正午前になることが多いであろう。また、正午

表2：タミフル使用と異常言動出現のオッズ比
(5分の4がタミフル使用后発症したとして計算)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	0.92	4.07*	1.67	4.51*	6.00**
	昼	4.80***	6.18****	13.3***	4.98***	4.30**
	夜	1.29	1.30	2.07*	1.53*	1.26
2日目	朝	2.08	1.23	0.96	1.74	0.69
	昼	0.88	1.94	1.52	1.45	1.06
	夜	1.01	0.35	0.51	1.32	1.12
3日目(全日)		1.10	1.25	1.10	1.47	0.47

A:医師情報による。B~E:異常言動の個別情報は患者・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Mantel-Haenszel法による統合オッズ比

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Mantel-Haenszel法による統合オッズ比

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服用後とした場合)

		A. 異常言動	B. おびえ・恐怖	C. 幻視・幻覚	D. 突然大声	E. 怒り出す
1日目	朝	1.16*	5.49**	2.15	6.12**	8.39***
	昼	5.99****	8.34****	31.1****	6.56****	5.37***
	夜	1.53	1.63*	2.46***	1.86***	1.45
2日目	朝	2.51	1.45	0.96	1.74	0.80
	昼	1.10	3.06	2.18	1.85	1.37
	夜	1.20	0.38	0.56	1.30	1.30
3日目(全日)		0.95	1.33	1.10	1.47	0.63

Aは医師情報、B~E:異常言動の個別情報は患者・家族の情報による
*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.00001 3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

以降に服用するとしても、それは、1日2回服用のうちの最初のものが多いと思われ、午後の早い時間帯に使用開始していると思われる。

このように、使用時間の不均等はあるとしても、途中脱落あるいは途中参入のあるデータを扱う疫学調査の場合、その処理は、以下のようにおこなうのが通例である。

すなわち、その区間内で脱落がある場

合は、開始区間当初の人数から区間内脱落者数の半数を減じた数を発症割合算定の分母とする。また、途中参入のある場合には、開始区間当初の人数に区間内参入者数の半数を加えた数を発症割合算定の分母とする。

3. 初日の昼は、約5分の4がタミフル使用後の症状出現とするのが妥当

分子(発症数)については、既使用者

と未使用者における発症の相対危険(図1参照)がいずれも約4程度(あるいはそれ以上)であったことを考慮すべきであろう。なぜならば、タミフル使用開始区間におけるタミフル使用者と、未使用者は、すでに同数と仮定しているため、相対危険が4の場合、発症者の5分の4はタミフル服用後に発症し、残りの5分の1はタミフル未使用時に発症したと考えられるからである。

したがって、タミフル開始区間の発症者数を含めて異常言動の発症割合を求める場合には、タミフル使用者:未使用者を4:1で配分して計算すべきである。

この方法で計算した場合、発熱初日の昼における、タミフル未使用者とタミフル使用者の異常言動の発症割合は、医師情報による異常言動は0.5%に対して2.2%、おびえ・恐怖は0.4%に対して2.5%、幻視・幻覚は0.1%に対して1.3%、突然大声・うわごとは0.6%に対して3.0%、怒り出すは0.5%に対して2.3%といずれもタミフル使用者の発症割合が有意に高かった(表2, 1日目昼のオッズ比参照:p値はいずれも0.01未満であった)。

表2および図2は、この方法で計算した場合の各区間のオッズ比の推移を示したものである。

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

一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

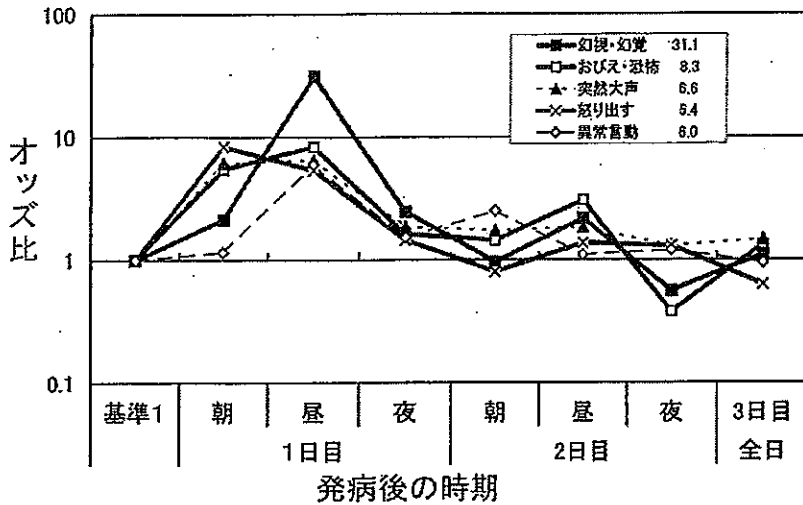
さらに、タミフル未使用でかつ異常言動の症状がなかった場合には、調査票が回収され難く、これも未使用者の発症率が過大評価され、タミフルの害が過小評価されることにつながる。

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。

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。

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、未使用時と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、

図3：異常言動オッズ比（タミフル vs 未使用時）の推移
開始区間の症状のすべてがタミフル服用後とした場合



タミフル未使用時に比較して、タミフルが異常言動を著しく起しやすいことが、さらに一目瞭然である。

5. 報告書どおりの分母で半数がタミフル未使用時と仮定すると大きな矛盾が生じる

図5は、分母を報告書どおりとし、分子（症状発症社）の半数がタミフル使用後に発症したと仮定した場合のオッズ比の推移である。

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。

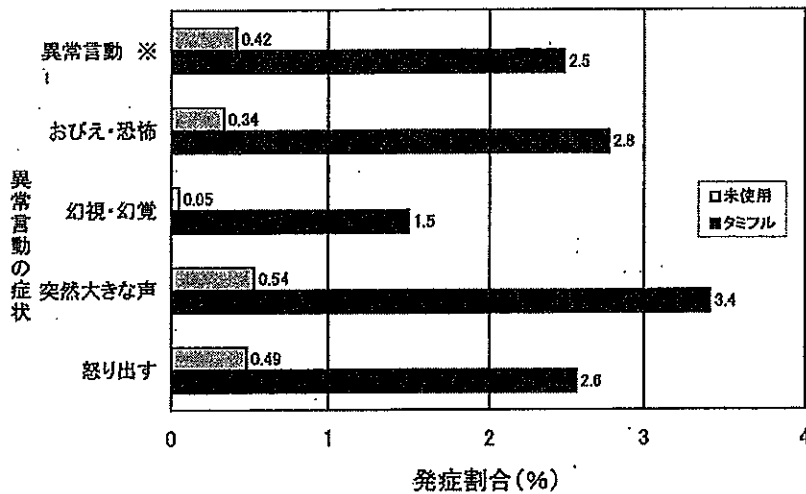
この矛盾した現象が本当であるなら、タミフルは、異常言動を起すだけでなく、異常行動を抑制する作用（効果）を有することになる。すなわち、タミフルが強力な精神神経作用を有する物質であることを意味している。

こうした作用を有する物質（薬剤）としては、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤、あるいは麻酔剤がありうる。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、その後鎮静効果や麻酔効果を示す。神経遮断剤（ハロペリドールやクロロプロマジンなど）では逆に、はじめは鎮静し、過剰になると興奮（焦燥感）を生じうる。

タミフルの中核抑制作用はベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤に似ているため、異常言動を起し、かつ抑制する性質があったとしても不思議はない（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）。

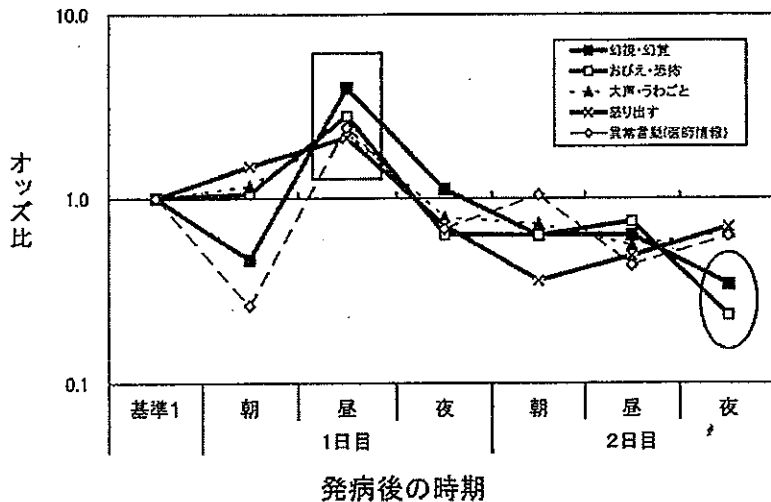
報告書どおりの解析方法が正しいとするならば、逆にタミフルは極めて精神神経系に影響が強い物質であることを示すことになる。しかし、異常言動を起し、かつ抑制もするというように強力な精神神経作用を有する物質は、自然治癒する（self-limitingな）感染症であるインフルエンザには不要かつ不都合である。ただ、これまでの症例の観察や、FDAの報告では、タミフルによる害反応は、大部分がタミフル開始初期に集中している。2日目以降は急速に脳中への移行が減少するため、逆の作用が出現すること

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



※：医師情報による。症状別オッズ比とそのp値については表3参照

図5：オッズ比の推移（分母を報告書どおり、タミフル服用後半数発症と仮定）



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）2日目夜には幻視・幻覚、おびえ・恐怖が有意に低率となる（○印）。この矛盾した現象は、報告書の分母と分子のどり方の誤りに基づくと考えられる。

表4：タミフルと嘔吐の関係—小児に治療目的で使用したランダム化比較試験(RCT)における1日目の嘔吐の頻度とNNH(害反応誘発必要数)

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH
	数	%	数	%		
嘔吐(1日目)	16	3.1	51	9.9	3.44 (1.88-6.38)	15
嘔吐(2日目以降)	32	6.2	26	5	0.81 (0.47-1.43)	
嘔吐(全体)	48	9.3	77	15	1.72 (1.15-2.57)	18

新薬承認情報集(製品質疑:NAP)TMのデータから、医薬ビジランス研究所で解析。嘔吐の頻度が、1日目だけ有意であったこと、睡眠中の突然死や異常行動が服用初日に起きやすいこと、今回の報告書で初日昼の異常行動が特に高率であったこと、共通する現象である。NNH: Number needed to Harm (害反応誘発必要数)

は考え難い。

したがって、異常行動の惹起と抑制の両面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はるかに大きいであろう。

6. 異常行動の累積発症割合

報告書では、累積発症割合を、タミフル未使用時 10.6%、タミフル使用例で 11.9%と計算し、有意でなかったとしている。報告書では明確には記載していないが、区間毎に未発症頻度を計算し、それを積算して1から引き算する、いわゆる、life table method (生命表法:LMT法)によって計算したものと考えられる。そこで、この方法で計算し、検証した(各区間のタミフル開始者数はp 18資料4-5、タミフル使用者と未使用者の異常行動発症数はp 20資料4-7(1)による)。

タミフル使用開始区間の人数をタミフル使用者と未使用者に2分の1ずつ振り分け、上記の推定から判断してタミフル使用開始区間の発症者は全てタミフル服用者と仮定して累積発症割合を計算すると、タミフル未使用時の8.9%に対して、タミフル使用例は14.3%、オッズ比は1.7 (p=0.006)であった(NNH=19)。

タミフル未使用例においても異常行動が最も高頻度に発症すると考えられるインフルエンザ発症初日の昼までの終了時点で見ると、未使用時は0.9%に対して、タミフル使用例では3.1%であった(オッズ比3.3)。初日終了時点では、非使用時

には5.1%、タミフル使用例では9.5%であった、オッズ比は1.9 (p<0.002)であった(NNH=23)。

7. 小児の嘔吐は、臨床試験で、初日のみ有意であった

小児を対象としたタミフルによる治療に関するランダム化比較試験が実施され、嘔吐の頻度が有意に高かった¹⁰⁾。その結果で特徴的なことは、頻度の高いのは1日目のみ(オッズ比3.44: 95%信頼区間1.88-6.38, p=0.000009)という点である。2日目以降は有意の差がない(オッズ比0.81; 0.46-1.42, p=0.43)。全体ではオッズ比1.72 (1.15-2.57, p=0.0053)であり1日目よりも全体ではオッズ比が低値となった(表4)。

これは、インフルエンザ罹患の初期に特に、BBB(血管-脳関門)が障害されやすく、タミフルはよく通過し、脳内によく移行するが、インフルエンザ罹患2日目には通過が不良となるとともに、脳内へのタミフルの移行が少なくなり、嘔吐の頻度が減少するものと考えられる。

睡眠中の突然死や異常行動が服用初日に起きやすいこと、幻覚をはじめとする異常行動の症状が、初日の昼間に特に高頻度であったが、全体(累積)ではオッズ比が低くなったという今回の報告書のデータと極めてよく一致している。

8. FDAの情報では、せん妄の3分の2は1回目服用後

今回公表されたFDAの神経精神症状に関する解析結果¹¹⁾は、全体(103例)中の大部分(92%)が日本からの症例である。その情報では(詳細は本号p108-110)、異常行動を伴う「せん妄」60例中、約3分の2に相当する38例(63.3%)が1回目の服用後に発症している。そして、3分の2が4時間以内、大部分(90%以上)が服用後6時間以内に発症している。これも、今回の厚労省報告書のデータを解釈する際には、充分考慮しなければならない重要な点である。

9. 服用終了後の肺炎は有意に高率:ランダム化比較試験より

小児の治療を目的としたランダム化比較試験をまとめたデータ¹²⁾では、服用終了後の肺炎の合併がプラセボ群517人中1例(0.2%)に対して、タミフル群では、515人中8例(1.5%)あった(オッズ比8.1; 1.04-174.2, p=0.021)(表5)。

肺炎の合併については、動物実験でも実証されている¹³⁾。ラット2週間静脈内投与実験の高用量群(100mg/kg静注)で、6例中3例に肺炎がみられ、うち1例では臨床症状として喘鳴があり、広範囲な出血性炎症と、常在細菌の感染が疑われたからである。

今回の報告書では、肺炎の合併がタミフル群に少なかったとしているが、調査期間は7日間であり、肺炎の合併頻度が高まるそれ以降の情報はなにも収集していないのであるから、肺炎が少なかったとはとても言えない。

以下次号

次号を含めたまとめ

「報告書」は、種々のバイアスの可能性があるが、それをそのままにしても、報告書の確実なデータから、タミフル未使用確実例とタミフル使用確実例(既使用例)の異常行動の発症割合を発症初日の昼についてそれぞれ求めると、異常行動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、いずれの症状も有意に高率に発症していた。

また、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

表5：タミフルと肺炎の関係—小児に治療目的で使用したランダム化比較試験(RCT)における服用終了後の肺炎の頻度とNNH(害反応誘発必要数)

症状	プラセボ (n=517)		タミフル (n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	p値	NNH
	数	%	数	%			
肺炎(服用終了後)	1	0.2	8	1.5	8.1 (1.04-174.2)	0.021	74

服用終了後には肺炎を合併しやすいことが明確に示されている。