

佐藤班: 症例対照研究で「解熱剤と関連なし」と結論

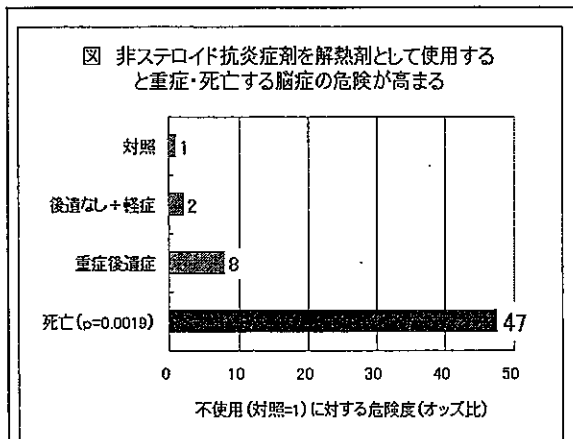
しかし、データは顕著な関連を示している

	コントロール	使用なし	軽度	重症	死亡	合計
ジクロフェナク	84	14	4	3	4	109
ナトリウム	3 (3.6)	2 (14.3)	0	0	2*	7
メフェナム酸	2 (2.4)	0	0	1	2*	5
アセトアミノフェン	48 (57.1)	6 (42.9)	2	1	3	60
使用なし	31 (36.9)	7 (50.0)	2	1	0	41

* 死亡ケースでジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸を同時に使用したのは1名のみ

解熱剤	コントロール		脳症死亡例		オッズ比	95%信頼区間		p値
	使用/n	%	使用/n	%		下限	上限	
ジクロフェナク(d)	3/84	3.6	2/4	50.0	27.0	1.84	484.2	0.0150
メフェナム酸(m)	2/84	2.4	2/4	50.0	41.0	2.41	1033.1	0.0091
NSAIDs(d+a/o m)	5/84	6.0	3/4	75.0	47.4	3.29	1458	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	57.1	3/4	75.0	22.5	0.19	58.6	0.6359

* a: fisherの直接確率法



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発生病態学小児感染症学 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年初頭、オセルタミビルの多量使用に伴う幼志ラットに対する副作用(脳内濃度の異常上昇)が報告され、3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我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、その治療的有効性は以下の観点から否定的である。

治療的有効性は以下の観点から否定的である。

- 1) インフルエンザ脳症は発症から中枢神経症状の出現まで数日間の潜伏期間があるため、発症をみてもオセルタミビルを服用してもおそ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を引き起こしているが、病態形成の中心はウイルスによる細胞障害ではなく、免疫レスポンスの過剰反応による中枢神経系の過剰な炎症性サイトカインの発生・放出にあること (cytokine storm)。
- 3) オセルタミビルはウイルス感染を抑制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、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的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すでに病態形成が進行してしまっていること。

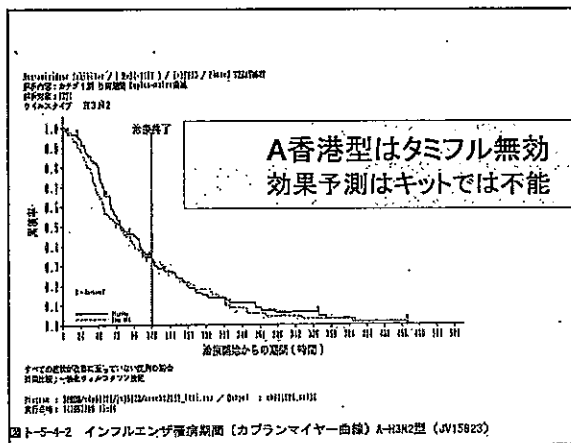
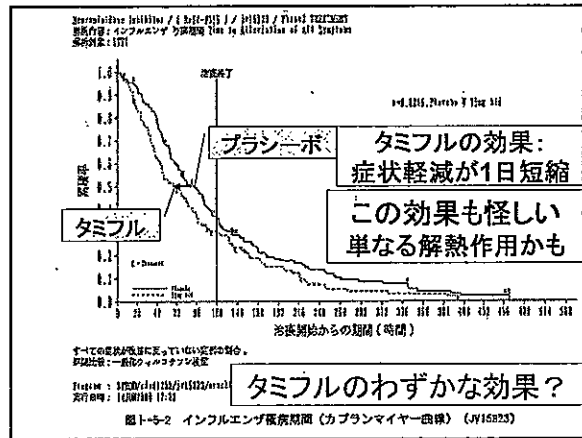
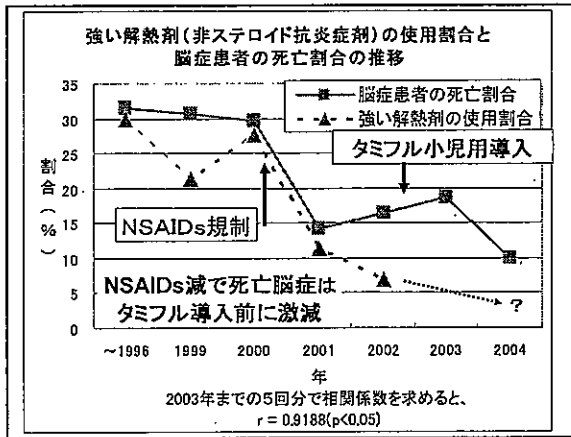
13

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の発生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

14



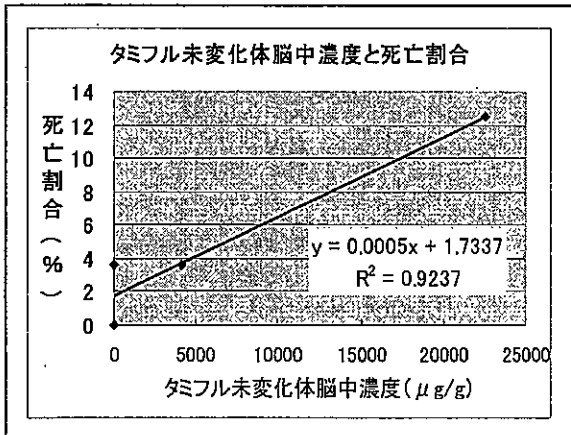
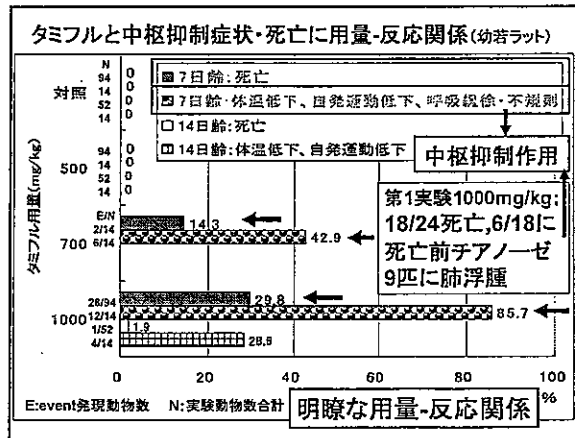
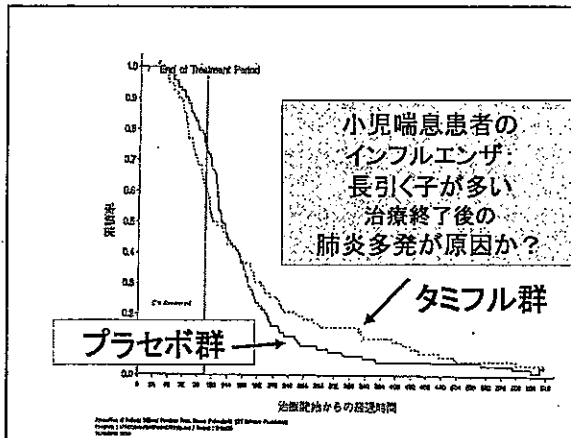
嘔吐は初日のみ

	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	3.4 (1.9-6.1)	15
	2日目以降	32	6.2	26	5	0.8 (0.47-1.4)	
肺炎	服用終了後	1	0.2	8	1.5	8.1(1.04-174)	74

新薬承認情報集(製品概要:NAP)のデータから、医薬ビジネス研究所で解析

肺炎は、服用終了後に有意に高率

18



症例1 (突然死・肺水腫)

- 3歳健康男児(BW13.5kg). 02.12 A医受診時39.6°C. 迅速検査でインフルエンザA. 軽度喘鳴にてアミノフィリン50mg点滴吸入。
- 14時頃帰宅、食後タミフル27.5mg(2mg/kg)内服。
- すぐ寝て15分後起き、再度入眠。
- 16時頃(約2時間後)左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。B病院で17:15死亡。
- 司法解剖で高度肺水腫(肺炎なし)。
- 脳浮腫高度(脳ヘルニアなし), microgliosis, 星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。

22

症例2 (突然死・肺水腫)

- 普段健康な39歳男性。05年2月 19:30頃C病院受診時37.5°C. B型インフルエンザと診断。抗生剤+補液500mL点滴;スルピリン500mg筋注。
- 帰宅後処方どおりに、タミフル2カプセル等を服用し22時頃就寝。
- 翌朝、仰臥位、心肺停止状態を家人が発見。C病院で死亡診断。D大法医にて剖検。
- 推定死亡時刻就寝3時間後(タミフル服用3時間後)。主要解剖所見:拡張し重い心(448g,炎症反応はなし), 肺水腫(肺炎なし),尿トライエージ検査陰性,血中トロポニン検査陰性。その結果、拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断された。
- 上記2例とも、タミフルとの関連を疑った家族が当センターに相談。

23

厚生労働省、報告症例より

- 0歳男(16.5mg/回から約8kg;伝い歩きできていた月齢)
- 感冒様症状で近医受診。アスベリンとボラミン処方。1日服用。
- 翌日発熱受診。FluB診断。タミフル33mg/日,2日服用。重症感なし。
- 3日目,10:30覚醒後に四肢脱力し,反応なし。受診中に呼吸停止,挿管しバギングで蘇生。搬送中に30秒程度の強直性痙攣後,心肺停止。心マッサージ5分で蘇生。MDZ1mg静注。JCS300。
- 病院ICU入室後にも心肺停止。心マッサージ,ボスミンで蘇生。以降は人工呼吸管理,タミフル経鼻投与,マンニトール,ガンマグロブリン大量、ステロイドパルス(30mg/kg)、抗生剤(CMZ)開始。
- 胸部レントゲン上肺水腫あり。インフルエンザ検査AB(-)。
- 翌日には肺水腫消失。CT, MRIで脳浮腫所見あり。
- 心肺停止4日後、人工呼吸器から離脱。5日目〜リハビリ開始。
- その1週間後〜注入食(ミルク、ヨーグルトなど)開始。
- 伝い歩きできた発達が定額士まで退行。追視なし。寝たきりに。
- 他に、呼吸困難(チアノーゼ)と痙攣、意識消失(失神)・転倒と痙攣例など多数(ほとんどの例が関連あるとみるべき)

症例3(意識消失痙攣後、発達障害)

- 10か月まで心身ともに正常発達。9か月時体重9.0kg, 身長71.2cm。
- 03年1月 インフルエンザワクチン接種後感冒様症状出現したが翌日軽快。
- 4日後再び感冒様症状にてA医受診。迅速検査でインフルエンザ陰性。対症療法薬剤を1~2回服用。その2日後38.6℃発熱。受診したA医でタミフル18mg処方。
- タミフル服用約50分後に脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣を生じた。服用75分後頃A医にて間代性けいれん、意識障害に対しジアゼパム坐剤4mg挿肛。
- 10分で痙攣が止まり約1.5時間後、一応、意識清明となり、とりあえず神経学的異常なしと判断され帰宅。

25

症例3(続き)

- タミフルはその後服用せず。一時発熱したが対症療法にて問題日の5日後に回復。
- その頃より下肢機能不良(立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしない、匍匐前進せず、下肢を使わないずり這い)
- 1歳、1歳3か月で掴まり立ちせず、喃語のため発達障害を疑われ、1歳5か月時に受診したB病院にて筋肉疾患が疑われた。
- 2歳2か月で掴まり立ち、2歳11か月10m歩行。徐々に発達しているが、現在も社会生活はなお非自立。
- 06年4月、C病院でMRI軽度の左右差疑い。脳波上明らかな発作波なし。心電図QTc0.397秒(4歳時;正常)。
- タミフルとの因果関係の検討を当センターに依頼。 25

(2-2) 症例4(意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31. 39℃発熱。インフルエンザ診断。タミフルだけ服用。1時間後嘔吐。6時間後旅行先から帰宅。9時間後(体温39.6℃)に、2回目タミフル服用(併用薬なし)。1時間後、頭痛と呼吸困難、ウオーと意味不明の声、錯乱。父親が抱いて制止、黒っぽい顔色が急に蒼白となり、眼球上転、四肢弛緩し意識消失。呼吸再開後も呼吸は非常に小さく、止まるのではと親は非常に心配。救急車中、体温は37.5℃。
- 病院到着: 呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8℃に再上昇(1月1日1:45頃)、アセトアミノフェン服用。1時間あまり後(午前3時過ぎ)、突然覚醒、呼吸困難と錯乱状態となり、意味不明の叫び声を上げ、眼球上転(母親確認)。この時体温36.7℃(2回目タミフル服用7時間後)。
- まもなく意識回復、1回目と2回目のエピソードの記憶中断(1回目、父親の呼びかけや病院での医師の呼びかけはぼんやり記憶、2回目: 着替えを着護師に手伝ってもらったこと記憶)。
- 翌日昼前までに回復(2回目服用約15時間後)。脳波異常なし。解熱したままで症状再燃認めず、入院翌々日退院。現高校生

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*a)
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	自発運動低下、行動低下*a
睡眠	睡眠	睡眠*a
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*a
死亡	死亡	死亡

28

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

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急性左心不全、肺水腫。突然死剖検2例中2例とも肺水腫、他にも多数	肺水腫: 死亡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	死亡しなければ、ごく一部を除き可逆的。死亡例は低酸素により肺胞細胞の水ポンプ作用が低下し、肺胞内に水貯留し肺水腫。再酸素化により、基本的に完全に可逆性。	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。
症状発現時期など	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: 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。

タミフルの中枢抑制作用はバルビタール剤、ベンゾジアゼピン剤類似であり、ベンゾジアゼピン受容体(BZD)に作用する?

精神・感覚系症状	せん妄等	せん妄、幻覚、異常行動など	毒性試験なし(もともと困難)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
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えたり変動、白無地が縞模様に見える		
聴覚異常	異常に音が大きい。静かだとうるさい。ガングラン耳の中で鳴る		

※マーモセット400g前後の雌雄核2頭目に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日目以降(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(腐爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキソキネチックス(AUC等)のデータは示されていない。

・ヒトのランダム化比較試験で、服用終了後の肺炎増加(有意)、動物実験の高用量で細菌性肺炎の増加→再現

・末梢型BZDへ作用、生体ノイラミダーゼ(シアリダーゼ)阻害→免疫抑制、遅発性神経障害、糖尿病、出血等、種々障害に関与か

タミフル服用後の突然死・心肺停止、蘇生後1～数か月後死亡、後遺症、完全回復など、連続

1. 心肺停止・死亡(肺水腫ない例は超短時間のため?)
2. 睡眠中突然死し、解剖で肺水腫あり(症例1、2)
3. 長時間心肺停止後一旦蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は消退、しかし、低酸素性多臓器不全で1～2か月後に死亡
4. 長時間心肺停止後蘇生。X線上肺水腫、再酸素化で肺水腫は急速消退、重症の後遺症(寝たきり)(3、4は厚労省開示例で判明)
5. おそらく一時的に心肺停止、痙攣重積状態、回復後後遺症(重症発達障害:退行・遅延:症例3:心電図上QT延長なし)
6. おそらく重症低酸素症による痙攣を2度にわたり生じたが完全回復(症例4)
7. 興奮・呼吸困難/痙攣後、完全回復(厚労省例に多数)
8. 単に、脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで痙攣なく、完全回復(厚労省例に多数)

31

**症状の重症度や後遺障害:
重篤度および後遺障害の順に並べると
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:一旦治まり、アセトアミノフェン服用し、解熱後に増悪した例など)(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)
- 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(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ADR)
- 7)精神症状の1週～3か月(以上)持続例(入院を含む)など。

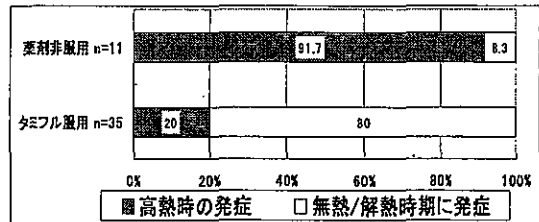
32

タミフルによる精神神経症状の特徴(米:FDA)

年齢 (n=101)	1.5-90歳、中央値12 -16歳68、17-20歳 8、21歳～25
性 (n=101)	女32、男69 / 日95、米5、独2、シンガポール1
症状の分類 (n=103)	異常行動/せん妄60(死亡2)、自殺関連 6 (死亡1)、痙攣12、意識レベル低下6、意識消失4、その他15
転帰(n=103)	死亡3(すべて日本)、致死性的11、入院38、後遺症1、その他内科的に重要50例
症状出現までの服用回数	1回:54、1-2回:75(73%)、最大10回
最終服用～症状発現までの時間(n=58)	<30分 12(21%)、～1時間24(41%)、～2時間32(55%)、～4時間46(79%)、～6時間53(91%)、最長24h
使用中・継続で症状の消長	中止で消失 65、中止でも持続 10、2回目で再現 13、2回目から消失 9

これらの内容は～07/4/4の厚労省情報にはない

**せん妄発現時の体温
熱せん妄(薬剤非服用) vs タミフルせん妄**



薬剤非服用例に対するタミフル服用例の非高熱時せん妄発症 OR=44.00(95%CI:4.37-1081.12) p=0.000018(Fisher)

薬剤非服用とは、タミフルだけでなく、NSAIDsやテオフィリンなど、他に薬剤を何も使用していない例をいう。何かを使用した例は除いた。 34

**厚労省報告書横田班報告書:タミフルと異常言動の関連認めず
報告書資料4-7(1)(p20),同4-15(1)-4-15(4)(p36-35)**

資料4-7(1) 薬剤服用状況別の臨床症状の発現割合 (%) : タミフルと異常言動

薬剤服用状況	異常言動		総計		p値
	未服用	服用	未服用	服用	
第1服用日	14 (0.5%)	1 (0.3%)	15 (0.5%)	0.520	0.004
後	10 (0.3%)	12 (1.3%)	22 (0.8%)	17 (4.4%)	

資料4-15(1) 薬剤服用状況別の症状の発現割合 (%) : タミフルと幻覚幻聴

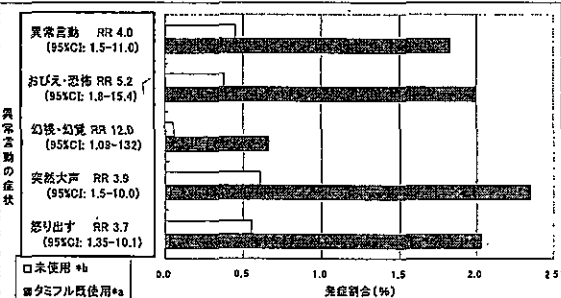
薬剤服用状況	幻覚幻聴		総計		p値
	未服用	服用	未服用	服用	
第1服用日	7 (0.3%)	1 (0.3%)	8 (0.3%)	0.000	0.000
後	1 (0.1%)	7 (1.2%)	8 (0.3%)	32 (2.7%)	

資料4-15(2) 薬剤服用状況別の症状の発現割合 (%) : タミフルと突然大声・うわごと

薬剤服用状況	突然大声・うわごと		総計		p値
	未服用	服用	未服用	服用	
第1服用日	10 (0.5%)	4 (1.3%)	14 (0.5%)	0.000	0.000
後	11 (0.5%)	16 (2.7%)	27 (1.1%)	153 (6.4%)	

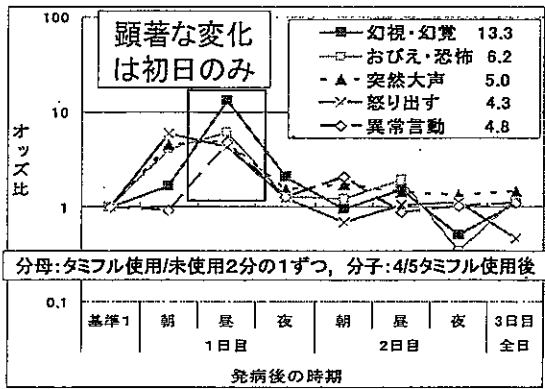
服用確実例(初日午前服用例)と未服用確実例(18時まで未服用)を比較すれば、初日昼(12～18時)の異常言動は、4～5倍多い(有意差あり;次スライド参照) 35

**異常言動の頻度比較(タミフル使用 vs 未使用)
(補足集計のデータ使用)**



a:タミフル既使用:午前中確実使用、未使用:昼終了時で未使用確実

タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



『薬のチェック』の意見のまとめ(1)

- 1.『薬のチェック』の警告で突然死も異常行動も報告増
今や突然死は50人、合計82人、後遺症も
従来の脳症は大部分非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)による
- 2.リン酸オセルタミビル(タミフル)の:
わずかな効果(治療/予防)(略)と大きな害:
a) 幼若ラット死亡前症状→タミフルは中枢抑制剤
b) 感染の急性期のみBBB障害され脳中高濃度に
c) dyscontrol(脱制御)で異常行動/幻覚、せん妄
d) 呼吸抑制で(低酸素、ケイレン)、突然死
e) 突然死例にみる肺水腫は低酸素性の変化:
生存例でも心肺停止時間が長ければ蘇生後一時肺水腫
f) 生体に広く存在するノイラミダーゼ(シアリダーゼ)も阻害:
遅発性神経障害、肺炎、糖尿病、出血に関与か?
以上は、個々症例の関連、疫学調査の解釈に必須

38

『薬のチェック』の意見のまとめ(2)

3. 臨床例の検討に際しての基本的な考え方
1)突然死、異常行動を、多くの医師が「副作用」として報告
その類似点、共通点、連続性について検討すること
→心肺停止、突然死、蘇生後肺水腫(死亡、生存)、
後遺症:重症度は異なるが、一連のものとして理解可能
4. 因果関係考慮に際して:
1)ハイリスク、高熱、薬剤併用を関連否定の根拠にしない
2)服用続行で症状消失を関連否定の根拠にしない
3)横田判の「関連認めず」は誤り:初日午後の相対危険
は約4~5以上(有意)
4)他事実と矛盾なく説明可能(整合性)→因果関係支持

39

『薬のチェック』の意見のまとめ(3)

5. 今後の検討課題
1)感染動物モデルで成熟動物でタミフル脳中高濃度を確認。
2)タミフル未変化体のベンゾジアゼピンBZD受容体との結合、
活性体のノイラミダーゼ(シアリダーゼ)に対する阻害
3)沖縄県の死亡中学生の脳中未変化体タミフル濃度の公表
4)死亡例の脳中・血中の未変化体・活性体濃度の測定義務化
5)副作用被害救済制度申請例、6)過去にさかのぼり調査、
7)関連否定できない場合には補償の対象とすること。など
6. 現在検討中の項目に関する問題点
1)健康人対象プラセボ対照試験は、陰性結果がはじめてから予測
できるため非倫理的→中止のこと。
2)突然死は、心臓死というより、主に呼吸抑制である点に重点を
置くこと。

40