

れているが、タミフルとの交絡が網羅されていないため、この関連は意味がない。アセトアミノフェン単独ではなく、タミフルを使用している場合にアセトアミノフェンで解熱することが異常行動と関連している可能性がありうる。これはこれまで、詳細な経過が判明している症例報告を検討した結果でも示唆されていることである。

【データ解釈】

9) 報告書どおりの解析なら、初日昼は有意に高頻度となり、2日目以降は有意に低率となる。

この「逆転現象」が本当なら、タミフルは、当初異常行動を誘発し、2日目以降は、異常行動を抑制する、ということになる。いずれにしても、精神神経系に作用する物質であることを示している。累積オッズ比が比較的低下するのは、最大頻度の初日の昼間の大きな差が、2日目以降に消失したり、あるいは計算方法の間違ひのためにオッズ比が逆転することにより相殺されるためと考えられる。したがって、この逆転現象は、大きなバイアスと、解析方法の誤りを示唆する。

【3】タミフルの害に関する全体像

タミフルにより生じたと考えられる害反応について、これまでにFDAや厚生労働省により公表されたタミフル使用後の有害事象報告例、NPO法人医療ビッグセンターが受けた相談例、動物実験の毒性所見、脳中へのタミフル移行、中枢抑制剤の薬理学的毒理学的一般知識等から、その全体像を総合的に考察する。なおこれらは、第38回日本小児感染症学会総会・学術集会¹⁴⁾、および第12回日本薬理学会学術総会¹⁵⁾で発表し、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)¹⁶⁾にも記した。

1. タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル
低体温・せん妄/異常行動・幻視・幻覚・呼吸抑制、睡眠時突然死など

タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル(低体温・せん妄/異常行動・幻視・幻覚・呼吸抑制、睡眠時突然死など)を表6に示した。

たとえば、けいゆう病院小児科部長菅

表6: タミフルによると考えられる毒性徴候のスペクトル
低体温・せん妄/異常行動・幻視・幻覚・呼吸抑制、睡眠時突然死など

1. 呼吸以外の抑制系症状: 低体温、行動抑制(動こうにも動けない)、睡眠(午睡とされている例の多くが眼瞼によるものと考えられる)
2. 呼吸抑制(呼吸異常、呼吸不規則、呼吸停止)、顔色蒼白、チアノーゼ、黒っぽい
3. 呼吸抑制に続発する状態: 低酸素性発紺、虚脱、心停止、死亡
4. 精神系(せん妄、異常行動、錯乱)、神経系(意識低下、意識消失)
5. 感覚異常
 - a) 視覚: 大きく見えたり小さく見えたり、白無地が縞模様に見える等
 - b) 聴覚: ガンガンと耳の中で鳴る、静かになるとうるさい等
 - c) 知覚: 急に体の一部が痛くなる等

谷憲夫氏¹⁴⁾は、32.2℃、あるいは34.7℃の例を報告し、「低体温に関して、やはりタミフルが関連している可能性はあると思います。手足がチアノーゼっぽくなったり、顔色が少し悪くなったり」「小児だけかと思ったら、成人例がありますね。ある程度タミフルに関連した事象ではないかと思えます」と述べ、低体温は極めて特徴的なタミフルの副作用としている。低体温はタミフルが脳内に移行したことを明瞭に示しており、これが1歳未満だけでなく成人にもあることまで認めている。また、チアノーゼが生じた例も指摘している。

NPO法人医療ビッグセンター(薬のチェック)への相談例にも、個別症状単独出現例のほか、症状複合例も少なくない。たとえば、低体温と行動抑制・記憶障害・幻覚が出現した30歳の女性は、34.1℃まで体温を測定したことは覚えていたが、以後記憶が途切れた。記憶が戻った後も気がなく、家族を呼ぼうにも声も出ない、幻覚や幻聴も出現したと述べていた。また、低体温は1週間持続したそうである。

せん妄・呼吸抑制・チアノーゼの14歳男性(副作用被害救済制度に申請済み)は、2回目のタミフルを服用(薬剤はこれだけであった)1時間後にせん妄状態となり、激しい呼吸困難、チアノーゼを呈した後眼珠が上転した。呼吸が小さく、体温37.4℃。その約5時間後にも、アセトアミノフェンを服用して体温が低下したところ、せん妄(錯乱、意味不明の言動)が生じ、記憶がとどころ途切れている。2回目のタミフル服用後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℃以上の高熱時)と異なる点は、タミフル服用後のせん妄は、主に(80%)高熱のピークを過ぎて熱が下がりはじめたとき、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。

2. 動物実験での毒性症状の用量-反応関係と脳中濃度との反応関係について
タミフル使用後、動物に現われた症状の用量-反応関係を検討し、ヒトに生じた睡眠中突然死、呼吸異常死、異常行動死等との関連について、以下のように検討した。タミフルドライシロップTM、同カプセルTM、予防TMに関する新薬承認情報集に基づき、7日齢、14日齢を含むラット実験5件の0, 500, 700, 1000mg/kgについて、死亡と体温低下、自発運動低下、呼吸緩徐・不規則等の症状が認められた動物の割合を集計し、その用量-反応関係を検討した。また脳中濃度との関連についても検討した。

1) 死亡および毒性症状とタミフルとの用量-反応関係

死亡例数と生存例における症状は、以下のようにまとめられる。

試験A(用量設定試験)では、7日齢のラットが用いられ、経口で2週間(各群24匹)投与。用量は、0, 500, 1000mg/kgであった。1000mg/kg群で24匹中18匹が死亡した(16匹が投与7時間以内に死亡した)。6匹に死亡前にチアノーゼが生じ、9匹は剖検で肺水腫(肺水腫)が認められた。

試験B(投与試験)では、7日齢および14日齢のラットが用いられた。経口単回(各群14匹)では、0, 500, 700, 1000mg/kgが投与された。投与2時間以降に体温低下、自発運動の低下、呼吸緩徐・不規則が、700mg/kg群では雄2匹、雌4匹、1000mg/kg群では雄5匹、雌の全例に認められた。1000mg/kg群では振戦、虚脱が雌各1匹に観察された。

試験C(Toxicokinetics: TK試験)では、1000mg/kgで7日齢(28匹)、14日齢、21日齢、42日齢(各14匹)に単回投与した。7日齢ラットでは、雌5匹、

雌2匹の計7匹が投与後10分~4時間で死亡した。体温低下、蒼白、自発運動の低下が3~4時間に観察された。以上、ラットの日齢別、用量別の死亡および症状動物の割合を図6に示した。

7日齢(0, 500mg/kg, 700mg/kg, 1000mg/kg)では、死亡割合はそれぞれ、0.0%(0/38), 0.0%(0/38), 14.3%(2/14), 29.8%(28/94)となった。また体温低下や自発運動低下、呼吸緩徐・不規則などの症状が認められた動物の割合が、0.0%(0/14), 0.0%(0/14), 42.9%(6/14), 85.7%(12/14)と、明瞭な用量-反応関係を認めた。14日齢(0, 500mg/kg, 1000mg/kg)でも、死亡割合0.0%(0/10), 0.0%(0/10), 1.9%(1/52)、体温低下や自発運動低下、呼吸緩徐・不規則の有症状動物の割合が、0.0%(0/14), 0.0%(0/14), 28.6%(4/14)と、用量-反応関係を認めた。

2) 脳中濃度と死亡割合との用量-反応関係

7日齢の幼若ラットにオセルタミビルを投与して、脳中濃度が特に著しく高まるのは活性代謝物ではなく、オセルタミビル未変化体である。最高血中濃度(Cmax)で比較すると7日齢でのオセルタミビル未変化体の脳中濃度は、42日齢ラットの約3000倍であった(22500対7.06 μg/g)。血中濃度の曲線下面積(AUC)でみると1500倍(128000対83.3 μg·hr/g)であった。呼吸抑制は瞬間濃度上昇に関係するため、AUCよりも瞬間の最高血中濃度の方がより大きく関係する。実際、死亡率との相関は、AUCよりもCmaxとの相関が強かった(表7)。オセルタミビル未変化体の血中濃度や、オセルタミビル活性代謝物の血中濃度および脳中濃度と死亡割合との間には有意な相関を認めなかった。

以上のように、動物実験では、タミフルの用量と中枢抑制症状および死亡との間に、用量-反応関係が明瞭に認められ、脳中未変化体濃度の上昇と死亡割合との間にも有意な相関関係が認められた。

3. 症状の重症度や後遺障害について

症状の重症度や後遺障害について、重症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・心停止系反応に大きく分けて表8に示した。

図6: タミフルと中枢抑制症状・死亡 用量-反応関係(幼若ラット)

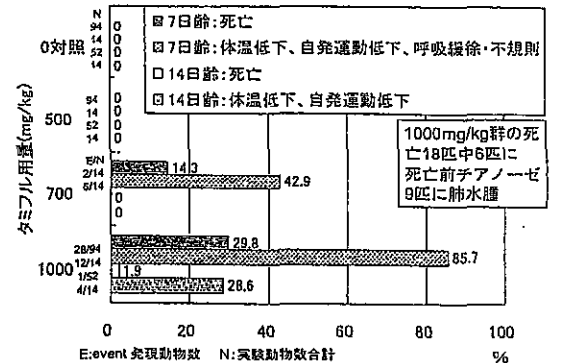


表7: タミフル未変化体の脳中濃度(Cmax, AUC)と死亡率の関連

日齢	死亡割合(%)	脳中 Cmax (μg/g)	脳中 AUC (μg·h/g)
7日齢	12.5 (7/56)	22500	128000
14日齢	3.6 (1/28)	4220	54100
24日齢	3.6 (1/28)	17.2	161
42日齢	0 (0/28)	7.06	83.3
死亡割合との相関係数(r)		0.961	0.927
p値		p<0.05	0.05<p<0.1

表8: 症状の重症度や後遺障害(重症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査であるため言えない。
 - 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(中低抑制剤の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、低酸素性発紺を生じながらも、完全に回復した例。
 - 4) 呼吸異常・意識消失・復蘇回復後、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た、タミフル服用20分後から意識消失、発熱。2時間以内に意識回復。数日後から、発達の遅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: 睡眠中突然死の剖検例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、数時間経過後とともに可逆的であるため、死亡しなかった場合には、根本的に可逆的で後遺症をほとんど残さず回復する。ただし、ごく一部には例外がある。

4. 動物実験における毒性症状とヒトの症状の類似性

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を比較のため並べて示した(表9)これをみると両者が極めて類似していることが一目瞭然である。

5. 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にも、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神経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、薬理学的な常識である中枢神経抑制剤によるdisinhibitionあるいはdyscontrol作用¹⁾で説明が可能である。

【4】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、用紙配布枚数の記載がなく、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書を通小群随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、突如マスメディアでも見逃、異常言動の報道に抑制がかかっている。

3. 「報告書」はタミフルと異常言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欠陥がある。すなわち、1) 調査票配布枚数の記載がなく回収率が不明(根本的欠陥)、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する調査票、4) 症例が多量に混入し重症例の抽出が困難、5) タミフル中斷例が分母から除かれず、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増えたが、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ひ、8) 最大頻度の初日の期間の大きな差と、

表9: 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

Table with 3 columns: 症状, ヒトの症状, 動物における症状 (ラット・マウス・モット等)。Rows include general symptoms (体温, 運動, 睡眠, 呼吸, 顔色, 虚脱, 死亡), pathological findings (病理解剖学的所見), and life/death details (生死の分かれ目, 発現時期).

※マウスモット 400g前後の被験者2群に2000mg/kg投与、4群中1群が2日目に行動低下、虚脱、虚脱で死亡、他の3群も4日目で死亡(全て死亡)、全例前夜に発熱あり(発熱、発汗、出血、発熱)。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。

差が小さくなる時期あるいは逆転する時期と合わせて累積発症率を求め、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、報告書の臨床なデータを使うと、発症初日の昼のタミフル既使用例と、随然な未使用例からの発症割合は、異常言動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。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と比べて約4~5倍(怒り出す)、約5~7倍(突然大声、虚脱)増大する。

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回服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こしうることを明確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、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。

11. 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。12. 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、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) 浜六郎, FDAは異常言動とタミフルとの関連を客観的に認めざる。T J P [正しい治療と副作用の解説] 2006;21(11):108-110
2) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起す(その1):原研者研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明確。T J P [正しい治療と副作用の解説] 2006;21(11):110-116
3) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Tamiflu AE Review 2006(Memorandum), http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/05/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
4) 厚生労働省科学研究費補助金平成17年度分度研究報告書「インフルエンザに伴う精神症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者:柳田俊平 横浜国立大学教授) http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/vp1030-2.pdf
5) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.229 http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1020-1.html
6) 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, 異常言動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に生じ、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
7) 抄録集, 浜六郎, 高松長, 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, 異常言動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)の相違点について。同p164, 2006

8) 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, 異常言動との関連に関する考察-その(4)-ヒトにおける中枢抑制作用(低体温, 呼吸抑制, 異常言動)の種別・重症度のスペクトル, 同p165, 2006
9) 浜六郎, 坂口啓子, 別府俊彦, 「タミフル脳症」は顕著である-オセルタミビルの精神神経系反応: そのヒトと動物の類似性。薬学雑誌, 11(suppl):S62-63, 2005/11/29
10) 浜六郎, タミフルと「異常言動」からの事故死「おびえ」睡眠中の突然死」との因果関係に関する意見書(2005年11月17日) http://www.npojip.org/sokuho/n072-2.pdf
11) 菅谷忠夫, 後藤元, 村松「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。診療と予防, 42(6)(2005年6月号)別刷
12) 柳田俊平 認察情報集 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/g0201/11/5303990_21400AIY00010.htm? 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/g0012/07/5303990_21200AIY00238.htm? c) タミフルカプセル 75(175mg)の資料(認察情報集) http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?

13) Drumton LB et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed McGraw-Hill, 2006



クラリスロマイシンによる肺炎

62才女性が、重症な市中肺炎でIVクラリスロマイシン500mg 1日2回とセフトリアキソンによる治療を開始した。3日後に、錯乱と痙攣のエピソードが出現し、ハロペリドール投与を行った。クラリスロマイシンによる肺炎が疑われ、クラリスロマイシンを中止して、症状は消失した。患者に精神障害や痙攣の既往はなく、クラリスロマイシン中止により肺炎が完全に消失していることから、クラリスロマイシンと痙攣の因果関係は明らかである。 Vicente de Vera C et al. Europ. Respiratory J. 28:671, 2006

インフリキシマブ(レミケード)による致死性肺炎

関節リウマチを有し、2年前にリウマチ肺を指摘され、呼吸状態は安定していた59才女性に、それまでの低用量プレドニゾンとレフルノミドによる治療に加えてIVインフリキシマブを開始した。患者は、以前

にエタネルセプト、アダリムマブ投与を受けたことがあったが、呼吸器症状は見られなかった。最初のIVインフリキシマブ投与の1週間後に、咳嗽、労作時呼吸困難、微熱が出現した。抗菌剤と副腎皮質ホルモン投与を開始したが、その後呼吸困難が増強して入院した。呼吸数34/分、SpO2は40%の投与下で85%であった。全肺にクラックルを聴取し、胸部全体で吸気時の喘鳴を認めた。WBC 19,000/mm3、血中ガス分析で、典型的な低O2呼吸不全を示した。胸部X-pで、びまん性に浸潤影を、胸部CTで、両肺野に、びまん性にスリガラス陰影を認めた。血液、喀痰、肺洗液の培養は、細菌、真菌など陰性であった。広範囲スペクトラム抗菌剤と高用量メチルプレドニゾンの投与を行い、気管挿管を行った呼吸管理を試みたが、呼吸状態は悪化し続け、入院して2週間後に死亡した。 Hennum J et al. J. Rheumatol. 33: 1917, 2006

ミトキサントロンによる続発性急性骨髄性白血病

64才男性が、前立腺癌の手術後に、ミトキサントロン12mg/m2 3週間経、6サイクルの治療を開始した。同時に、プレドニゾン内服とホルモン療法を受けていた。治療を始める前、血液生化学や末梢血塗抹で異常を認めなかった。ミトキサントロン開始後約13か月後、最後のミトキサントロン投与の10か月後に、発熱、悪心、全身倦怠感および腹痛で来院。体温37.5℃、呼吸数18/分、SpO2はルムエアで83%、O2 3L/分経鼻吸入下、93%であった。WBC 17,400/mm3 (63%が芽球)、Hb 8.3g/dl、血小板数3.1万/mm3で、骨髄穿刺では、芽球64%、前骨髄球2%で、急性骨髄性白血病(M2)と診断された。広範囲スペクトラム抗菌剤投与を開始して、入院3日目より、急性骨髄性白血病に対して、ダウノマイシン、シタラビンを開始した。同日、抗真菌剤投与を行い、進行する低O2血症のため挿管を要し、ICUへ移送した。まもなく、ビリルビンの上昇を認めて、ダウノマイシンを中止したが、状態は悪化し、入院8日目に死亡した。剖検所見は、急性骨髄性白血病に由来する多臓器不全と胆汁酸の併発に負致した。 Bowles DW et al. Cancer Investigation 24:517, 2006

パミドロン酸(アレディア) /ゾレドロン酸(ゾメタ)による頻発性脳死

第1例。多発性骨髄腫を有する73才男性が、ゾレドロン酸による治療を受けた。約2年経て、歯の痛みで歯科を受診し、抜歯を受けた6週間後に痛みが増強し、抜歯部の露出に気付いた。歯科受診の7か月