

れているが、タミフルとの交絡が調整されていないため、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発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、詳細な経過が明らかに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、脳神経系に作用する物質であること示している。累積オッズ比が比較的低くなるのは、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異なる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毒反応について、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法人医薬ビジネス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性的一般知識等から、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¹⁾、および第12回日本薬剤疫学会学術総会²⁾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(2005年11月17日)³⁾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

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

- 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(千睡とされている例の多くが眠気によるものと考えられる)
- 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
- 呼吸抑制に続発する状態: 低酸素性虚脱、虚脱、心肺停止、死亡
- 精神系(せん妄、異常行動、錯乱)、神経系(意識低下、意識消失)
- 感覚異常
 - 視覚: 大きく見えたり小さく見えたり、白無地が硝子障に見える等
 - 聴覚: ガンガンと耳の中で鳴る、静かになるとうるさい等
 - 知覚: 急に体の一部が痛くなる等

谷塚氏⁴⁾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り、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られている。また、チアノーゼが生じた例も指摘している。

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法-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⁵⁾、同カプセル⁶⁾、予備⁷⁾に関する新薬承認情報集に基き、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。

NPO 法人医薬ビジネスセンター(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・記憶途絶・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力がなく、家族を呼ぼうにも声も出ない、幻覚や幻聴も出現したとっていた。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球が上転した。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、覚味不明の言動)が生じ、記憶がところ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%が)高熱のピークを過ぎて熱が下がりが始めたとき、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。

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、以下のようだとまとめられる。試験A(単投投与試験)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匹は剖検で肺浮腫(肺水腫)が認められた。

試験B(遊性試験)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(Toxico-Kinetics: TK試験)では、1000mg/kgを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、雄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有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。飛血中濃度(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·h/g)であった。呼吸抑制は瞬間濃度上昇に関係するため、AUCよりも降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の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の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・心肺停止系反応に大きく分けて表8に示した。

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・心肺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)

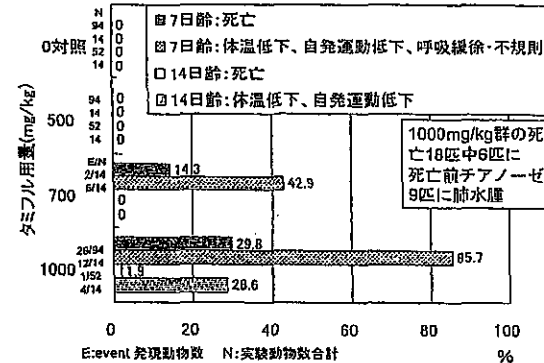


表7: タミフル未変化体の脳中濃度(Cmax, AUC)と死亡率の関連

	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
- 一過性せん妄・異常行動(極めて短時間例~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るため言えない。
 - 意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。
 - 危険行為を遂行し、軽傷であった例。
 - 危険行為を遂行、重傷を負い救命された例。
 - 事故死例であり、自殺とは考えられない例。
 - 事故死例中、自殺が疑われる例(中枢抑制剤のADR)
 - 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
- 一過性呼吸困難
 - 一過性チアノーゼ
 - 呼吸異常(不規則呼吸、チアノーゼ等)後、低酸素性虚脱を生じながらも、完全に回復した例。
 - 呼吸異常-意識消失-意識回復後、1か月程度幻聴や幻視・異常知覚が続いた例。
 - 生後10か月まで正常に発達していた、タミフル服用20分後に意識消失、意識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。
 - 呼吸異常を認め医療機関受診途中で呼吸停止した例。
 - 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、問もなく死亡。
 - 睡眠中の呼吸停止・心停止例(多数)(注) などである。

注: 睡眠中突然死の症例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非過する(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。

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、呼吸抑制等の症状は、ヒトと動物のどちらでも、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類似した動物実験に生じやすい。

2) タミフル単薬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、薬理学的な常識である中枢抑制剤による disinhibition あるいは dyscontrol 作用¹¹⁾で説明が可能である。

【4】報告書を批判的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」との報告が散布され、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誤りがある。すなわち、1) 調査票配布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期間が容易に流入する調査票、4) 観察例が多量に重複する傾向が認められ、5) タミフル中断率が分母から除かれ、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) 発症と分子のとり方が関連し、8) 最大頻度の初日の発症の大きな差と、

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※). Rows include general symptoms (体温, 運動・行動, 睡眠, 呼吸, 顔色など, 虚脱, 死亡), pathological findings (肺組織学的所見), and life/death details (生存と死亡の分かれ目, 発現時期).

※マウスモット 400g前後の雌雄比2頭に2000mg/kg 投与、4頭中1頭が2日目に行動低下、嘔吐、虚脱で死亡。他の3頭も4日目以降(全て死亡)。念のため化学物質検出結果あり(嘔吐、尿、血、涙、糞)。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。

発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、報告書の確実なデータを使うと、発症初日の昼のタミフル既服用例と、確実な未服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)を適切にそれぞれ、タミフルの使用時は未服用時に比べて約4〜5倍(怒り出す)、約5〜7倍(突然大声、医師情報

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ていたこと、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で起こ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、タミフル使用に関する途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 I P「正しい治療と薬の情報」2006;2(11):108-110
2) 浜六郎, タミフルは初日昼(初回服用後)に異常言動を起こす(その1): 取寄者研究班報告書とFDA報告を並べて比較する(関係機関は不明), T I P「正しい治療と薬の情報」2006;2(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_020AE_02Review_02_200606%20Redacted_DD60309_092.pdf
4) 厚生労働省科学研究費補助金平成17年度研究費助成事業「インフルエンザに伴う合併症の発現状況に関する調査研究」(主任研究者: 瀬田俊彦(徳島大学)教授)http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tip1020-2.pdf
5) 徳島県・医療機器等安全性情報 No.229 http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.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, 異常行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、せん妄と異なる。第35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) 林敏次, 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(体温低下, 呼吸抑制等)の反応度応答関係について, 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, 異常行動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(体温低下, 呼吸抑制, 異常行動)の臨床・疫学的スペクトル, p165, 2006

9) 浜六郎, 坂口啓子, 別野登樹, 「タミフル」(タミフル)は重要である—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, 感染症学, 11(suppl):S62-63, 2006/11/29

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(2006年11月17日) http://www.npojip.org/sokuhou/n072-2.pdf
11) 窪谷進夫, 渡瀬元, 村松「インフルエンザ」における有害事象とその処置—リスク管理の視野—タミフル副作用情報報告書を基にして, 感染症と薬, 42(6)(2005年6月号)別冊
12) 新潟県承認情報集

a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)承認承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AmV001010.html? b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)承認承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/5303990_21200AmV00238.html? c) タミフルカプセル75(予防)の資料(承認情報集) http://211.132.8.246/shinyaku/g0407/g040703/index.html?

13) Brunton 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検査

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検査が疑われ、クラリスロマイシンを中止して、症状が消失した。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痙攣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

膵臓リウマチを有し、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才女性が、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、発熱が出現した。抗感染剤と副腎皮質ホルモン投与を開始したが、その後も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。全肺にクラククルを聴取し、胸部全体で吸気時の喘鳴を認めた。WBC 19,000/mm³、血液ガス分析で、典型的な低O₂呼吸不全を示した。胸部X-線で、びまん性に浸潤影を、胸部CTで、両側肺野に、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。広範囲多発性肺炎と高用量メチルプレドニゾンの投与を行い、気管挿管を行って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週間毎、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検査で異常を認めなかった。ミトキサントロンを開始して約3ヵ月後、最後のミトキサントロン投与の10ヵ月後に、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はルームエアで83%、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%、前芽球2%で、急性骨髄性白血病(M2)と診断された。広範囲骨髄性白血病を伴った。広範囲骨髄性白血病を伴った。広範囲骨髄性白血病を伴った。広範囲骨髄性白血病を伴った。

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、ダク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日和見感染の併発に合致した。 Bowles DW et al. Cancer Investigation 24:517,2006

バミドロン酸 (アレディア) /ゾレドロン酸 (ゾメタ) による腎臓壊死

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年経って、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ヵ月

オセルタミビル(タミフル)の危険は計り知れない —承認取り消し・回収を—

浜 六郎*

TIP誌と薬のチェック誌が所属する国際医薬品情報誌協会 (ISDB) では、本年2月2日、一般市民向けにはインフルエンザに対してタミフル (オセルタミビル) の使用を控えること、WHOに対して新型インフルエンザ対策としての備蓄を中止するように要請する声明を発表した¹⁾ (P49 枠囲みを参照)。これは、タミフルによる突然死や異常行動からの事故死など重篤な害に関する「薬のチェック」やTIP誌、FDAなどの情報を総合し、タミフルでは利益よりも害の面が急速に増大してきていることを受けたものである。

NPO法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、2005年2月、タミフルによる突然死や異常行動からの事故死など重篤な害に関して再三再四警告し、乳幼児には禁忌にすべきと主張し^{2,3)}、厚生労働省 (厚労省) やその安全対策関連諮問委員会、日本小児科学会、研究班等に対してタミフルと突然死や異常行動との因果関係を認め警告を発するように求めてきた。2007年に入ってからも、2月21日⁴⁾、3月19日⁵⁾に引き続き3月26日、厚生労働大臣に対して、タミフルの承認取り消し・回収をはじめとする5項目の要望書を提出した。数多くの突然死や事故死など重大な被害は、承認取り消し・回収でしか救えないからである。

その後開催された4月4日の厚生労働省 (厚労省) の安全対策調査会において公表された資料⁶⁾を精査すると、被害はすでに死亡者73人、うち突然死・心肺停止例が43人 (10歳未満17人、成人31人)、異常行動後事故死は8人 (10歳代5人、成人3人)であった。NPOJIP (薬のチェック) 独自把握例を合わせると死亡例78人、うち48人が突然死・心肺停止例である。同資料の精査では、タミフルの使用終了後に肺炎の悪化、肺炎から敗血症が悪化し多臓器不全の結果死亡したと思われる齢も少なくない。またハイリスク者ほど危険であることがますます明らかになりつつある。タミフルによる利益と害のバランスはますます悪化してきている。新型インフルエンザ自体根拠が薄弱であるが、仮に起きたとしてもタミフルの使用を正当化する根拠は全くない。

危険なタミフルは承認取り消し・回収すべきであり、備蓄も中止すべきである。

タミフルの効果は怪しく、毒性は確実

タミフルはインフルエンザのA型にもB型にも効果があるとして販売された。ウイルスが気道の粘膜細胞内で増殖して細胞の外に出てきて細胞から離れるのを妨害することで広がるのを防ぐといわれている。しかし、実際には、インフルエンザに伴う発熱などの症状が軽くなるのを1日だけ早めるだけである⁷⁾。予防のために服用しても、インフルエンザの症状が出るのを抑制はしなかった。しかも、インフルエンザの症状が早く軽くなると言っても、タミフルは脳中に移行して体温を下げる作用があるため、症状が軽くなっているのは単に見かけ上だけの可能性が大きく、抗ウイルス効果かどうかは怪しい。

一方、タミフルは中枢神経抑制作用に伴う毒性が目立つ。その病像は、せん妄や異常行動後の事故死だけでなく、低酸素性呼吸駆動 (respiratory drive) が作動せず呼吸抑制・心肺停止で突然死する、肺炎が増加し、敗血症、出血などが生じ

ている。判明している氷山の一角だけでも、突然死の数十例をはじめ、死亡例は100例近くになってきた。死亡に至らない副作用例が1388人、異常行動など精神神経系の副作用例は596人に達する。3月20日までが341例であり、3月21日から4月3日に報告された異常行動など精神神経系の副作用例 (突然死も含む) は255例に達する。いかにこれまで埋もれていたかがわかる。

突然死、異常行動後の事故死との因果関係は確実

厚労省はいまだに認めていないが、呼吸抑制から突然死を起こすこと、異常行動や幻覚、あるいは自殺したくなることなども含めて精神神経系の異常を起こすことは、タミフルの薬理作用・毒性からして因果関係は明瞭である。

その理由を以下にまとめる。

1. タミフルは、7日齢ラット (離乳前) に使用すると低体温、動作緩慢、呼吸停止して死亡した。同様の実験は繰り返し実施され、タミフル未変化体は、ベンゾ

ジアゼピンや麻酔剤などと同じ中枢抑制剤である。

2. ベンゾジアゼピンなど睡眠剤が中枢抑制剤が異常行動、幻覚などを起こし、さらに強く作用すれば意識消失し、呼吸が止まって死亡することは薬理学の常識である。したがって、タミフル服用後の異常行動、幻覚、呼吸停止・心肺停止・突然死はタミフルの中枢抑制作用による一連の症状と考えるべきである。

3. ベンゾジアゼピンなど中枢抑制剤はベンゾジアゼピン受容体に結合し作用を発揮する。ベンゾジアゼピン受容体には中枢型受容体と末梢型受容体 (peripheral-type benzodiazepine receptors: CBRs) があり、PBRsは、血小板や赤血球、リンパ球、単核球、血管内皮細胞、心筋、血管平滑筋、マスト細胞など (の特にミトコンドリア) に存在し、生命の危機におけるストレス反応において食細胞の貪食能、NK活性、炎症性サイトカインなどといった免疫活性に深く関与している⁸⁾。

4. インフルエンザにかぎらず感染症が起きれば、ヒトの体は病原体を攻撃する他にインターフェロン、TNF- α などサイトカイン類を出す。感染を起こすと、通常は血液中の薬物が脳中に蓄積しないよう阻止・排出している血管脳関門の機能が低下し容易に蓄積が起きる。そのため、離乳前の子に限らず、成長した子や成人でもインフルエンザ罹患時にはタミフルが脳中に移行し、蓄積しうる。成人でも低体温が生じることは、タミフルが脳中に移行・高濃度になっていることを示すよい証拠である。

5. タミフル服用後のせん妄、異常行動の多くが、体温が低下した時に生じていることは、高熱時にのみ生じる熱せん妄と決定的に異なる (ただし、種々の薬剤特に解熱剤服用時には解熱時にもせん妄状態となりうる)。

6. FDAの (主に日本からの症例の) 分析では、1~2回服用後数時間で3分の2が異常行動を起こしていた。

7. 改めて調査するまでもなく、2006年10月に報告された厚労省研究班の調査結果で因果関係は十分に説明できる。初回服用後数時間の時間帯をみると、飲ま

*NPO法人医薬ビジランスセンター

ない場合よりも4-5倍(異常言動)から12倍(幻覚),異常言動や幻覚を有意に高率に起している。

インフルエンザは自然に治る軽い病気

インフルエンザは自然治癒する疾患である。通常は感染しても症状は軽く、タミフルが不要であることは日本を除く世界の常識である。メーカーのパンフレットにも明瞭に書かれている。

「一般にインフルエンザウイルス感染症は自然治癒する疾患であり、患者によってはインフルエンザウイルスに感染しても軽度の臨床症状ですみ、抗ウイルス薬の投与が必要でない場合が考えられる。(中略)患者の状態に応じ、本剤の必要性を十分検討の上で使用すること」

タミフルでインフルエンザ脳症の発症は予防できない

また、タミフル服用が脳症を予防するとの証拠も全くない。オセルタミビル(タミフル)のインフルエンザ脳症の発症への有効性について、横田は、「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」と述べている⁹⁾。その理由として、

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、

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)。

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をあげている。

以上のように、脳症発症への非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の関与を述べていない以外は、タミフルはサイトカイン誘導を抑制しない点で、治療的にしようしても脳症を予防しないと適切に述べている。

次項で述べるように、多くの人々が、タミフルを「脳症が怖いから」服用して

いることへの、大きな裏切りである。

タミフルは予防にも無効

横田は、タミフルの治療の有効性は否定的だが、インフルエンザ脳症の発症予防効果を検証可能な方法として、予防投与でインフルエンザの発症予防効果を評価することであろう¹⁰⁾としている。その根拠として、外国でのランダム化比較試験(RCT)と、メタアナリシスの結果74%~92%の予防効果が実証されたとしている。しかしながら、予防的に用いた多数のRCTの中で症状出現の防止効果をみた唯一のRCTである日本のRCT¹⁰⁾の結果は引用していない。このRCTでは、ウイルスが検出されたインフルエンザは防止できたが、症状出現は防止できなかったのである¹¹⁾。

74%~92%の予防効果が実証されたなら、ワクチンの効果をはるかに超える顕著な効果のはずであるのに、インフルエンザの予防にはワクチンが優先であるという。この点も、ワクチン同様、実質的にはタミフルも予防には無効であることを認めたことを示している。

タミフルを使っても、細胞外へのウイルス排出量が減少するために検出ができなくなるだけであって、インフルエンザへの感染も発病も抑制はできないのである。

捏造「インフルエンザ脳症」で作られた「インフルエンザ恐怖症」

インフルエンザは怖い、と多くの人は思い込まされている。これは作られた恐怖症である。脳症は、インフルエンザだけでなく、かぜでも生じていた。インフルエンザの流行しない夏や秋にもあった。むしろ1年を通じると、インフルエンザよりインフルエンザ以外の感染症の方が3倍も多かった¹²⁾。そして、死亡するような重症脳症はタミフル導入前の2001年には、非ステロイド抗炎症剤の使用規制とともに激減したのである。いわゆる「インフルエンザ脳症」は、実は非ステロイド抗炎症剤による「解熱剤脳症」であったからだ¹²⁾。

もともとインフルエンザウイルスは脳中には入らず、異常行動やせん妄を起こすのは、横田氏も適切に指摘しているように、インターフェロンやTNF- α などサイトカイン類のためである。脳症が重症化するのには、非ステロイド抗炎症剤でサイトカイン類がより強く誘導され、脳だけでなく全身の組織が傷害され、多臓

器不全を起こるからからである。さらに重症化すれば死亡する。これが重症脳症の実態である。

「インフルエンザ脳症」なる言葉は、1998年ころから「インフルエンザはかぜじゃない」とほぼ同時に出現した「インフルエンザ怖い」キャンペーンの一環として捏造されたともいうべき言葉である。人々がインフルエンザワクチンとタミフルを求めるように誘導するために巧妙に仕組まれた。このキャンペーンで、脳症になったらいけないからと、人々は「タミフル」を求めるようになり、世界中の8割近くものタミフルを日本で消費するようになったのである。

厚労省による歴大な「突然死」の害隠しと、報告・報道抑制

タミフルの消費を促進したもうひとつの原因は、厚労省によるタミフルの害隠しである。タミフルが用いられたごく初期の2001年にはすでに突然死の報告があった。幼児用のシロップが販売された年の冬には大阪でタミフルを服用後5人の幼児が睡眠中あるいは呼吸抑制から突然死した。このことは厚労省もインフルエンザ脳症研究班でも把握していながらタミフルとの因果関係を認めず、添付文書にも記載しなかったのである。

最近公開された情報からは、主治医もメーカーも適切に「おそろく関連あり」とした急性心肺停止、すなわち突然死例を、厚労省も厚労省安全対策部会(調査会)も「否定的」として添付文書にも記載していないことが判明した。筆者が2年以上前から、再三再四警告をしてきても、国は無視して、「重大な懸念はない」を繰り返すばかりであった。

そのため、医師は安心して処方し、人々は安心して服用してきた。また、突然死との「因果関係は否定的」で「重大な懸念はない」との情報で添付文書にも記載がないことから、現場で突然死を経験しても、「インフルエンザは怖い」と納得するだけで、タミフルの害に結びつけることができず、どれだけ多くの突然死例が報告されずに埋もれたであろうか。マスメディアも、添付文書に記載がないことから、報道が完全に抑制されてしまった。

医薬品業界とともに歩む医薬食品局

厚労省の体質は、もと厚生省薬務局長の就任のあいさつに端的に現れている。「薬務局をして医薬品業界と共に考え、

歩むような局にしたい。」これを述べたのは、1992年に薬務局長に就任した岡光序治氏である。その後1996年に厚生省事務次官にまでなり、その任期中に収賄事件で逮捕された。医薬品により国民の健康を守ることがその本務でなく、医薬品業界と利害を共にしていることを、これほど明瞭に、わかりやすく示している言葉はないだろう。現在の厚労省医薬食品局の体質も変わっていない。

アメリカ食品医薬品局FDA, 世界保健機構WHOも同様

タミフルはもともとアメリカのベンチャー企業「ギリアード社」が開発し、製造販売をスイスのロッシュが手がけ、日本ではロッシュ社の全面的日本代理店と

なっている中外製薬が販売している。米国防務長官であったラムズフェルド氏は、もとギリアード社の会長で、政界入りしたときに引退したものの、ギリアード社の大株主である。確かな情報によると、スイス・ロッシュ社はWHOに対して多額の献金をしており¹⁹⁾、そのことは、WHOが新型インフルエンザ対策としてタミフルの備蓄を打ち出したことと無関係ではないだろう。

ハイリスク者こそタミフルが危険

4月4日の調査会でも3月21日の措置が踏襲され、ハイリスク者には使用可能とされた。しかし、ハイリスク者こそタミフルが危険であり、予防にも無効である。

肝障害があればエステラーゼによる代謝が抑制され、未変化体のタミフルの濃度が上昇するため、脳中への移行が高まり呼吸抑制が起きやすくなる。心不全や呼吸器疾患合併者が呼吸抑制のため低酸素血症を生じれば症状が急速に悪化する。小児のインフルエンザに対してタミフルを治療として使用したRCT(いずれも外国)の結果、服用終了後に肺炎がプラセボ群に比べて有意に多かった¹⁴⁾。慢性喘息を持った子を対象とした臨床試験でも、回復が遅れる子が多発した¹⁴⁾。

突然死は5歳以下と20歳以上での報告が圧倒的に多い。例外的な6歳児はダウン症があり、9歳児は脳性麻痺児、すなわちハイリスク者であった。高齢者や神経疾患がある人は、呼吸抑制を起こしやすくなり、突然死の危険が高まる。

薬剤で十分コントロールされている統合失調症が悪化した例もある。糖尿病が悪化することは臨床試験で実証済みである¹⁵⁾¹⁶⁾。睡眠時無呼吸症候群の傾向のある人は、タミフルで無呼吸が起きやすくなり、突然死の危険性が高まる。タミフル(活性体)は腎排泄性であるため、腎機能障害があればタミフルが蓄積し毒性が高まる。

今回、ケースカードを調査したところ、肺炎から敗血症に移行して多臓器不全で死亡したと思われる例が10例以上あった。死亡者の中には消化管出血による死亡例も少なくない。

中枢抑制剤は中枢抑制作用だけでなく、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に結合することにより、危機的状況における免疫系、止血機能、血管内非細胞、心筋等、生体の防御機能に影響しうる。タミフルも例外ではあり得ない。合併症を持っている大部分の人で利益より害がはるかに大きいことは、作用機序の面からも裏づけられる。

熱だけで「せん妄」は起こすが、感冒用薬剤・タミフルでその頻度が高まる

インフルエンザにかぎらず、普通のかぜでも高熱が出ればせん妄状態、熱性けいれんが起きる。しかし風邪薬の多くは、成人にも小児にも、せん妄やけいれんの原因になる。日本では、インフルエンザやかぜに、医師は不要な薬剤を使い過ぎているために欧米より熱性けいれんの頻度が高い。熱せん妄といわれる「せん妄」や異常行動、精神神経系障害の中には、薬剤性のせん妄やけいれん、異常行動がかなりありうると考えられる。た

国際医薬品情報誌協会(ISDB)声明
どちらが危険? インフルエンザとタミフル?

日本をはじめ多くの国で、普通のインフルエンザに対してオセルタミビル(タミフル)の使用が推進されている。先進諸国のうちのかなりの国の政府やWHOまで、新型インフルエンザのパンデミックの対策としてタミフルを備蓄している。

しかし、タミフルを通常のインフルエンザの治療や予防に使用する場合と、仮定として考えられているインフルエンザ・パンデミック(世界的大流行)の間の治療や合併症予防について知られていることには混乱が見られる。

毎年流行するインフルエンザは自然に治まる軽い感染症である。タミフルは、普段健康な人にも、もともと病気を持っている人にも、通常のインフルエンザで重篤な合併症の頻度や重症度を低下するという証拠は何もない。タミフルはせいぜい1日、症状が治まるのが早くなるだけであり、たいした治療効果ではない。

また、タミフルが通常のインフルエンザの流行時に家族の感染を防止するという証拠も何もない。

これまでのところ、鳥インフルエンザは、ヒトに世界的な流行を起こしてはいない。新型インフルエンザのパンデミックに際して有効であるという証拠も何もない。

タミフルは吐き気や嘔吐をよく起こす。異常行動からの事故死や呼吸

抑制から突然死するといった重篤な副作用をも起こすことがある。使用量の多い日本からの報告が主だが、タミフルによる精神・神経系の副作用が確実に報告されていることを受け、米国のFDAは精神・神経系の副作用の害について警告した。

(www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu).

ISDBは、タミフルは害が益よりも大きいということを考慮し、市民の皆さんに対して、通常のインフルエンザにはタミフルを使用しないように呼びかける。タミフルは通常のインフルエンザにお金を出して使うという価値はない。

また、ISDBは、新型インフルエンザのパンデミックに際して役立つという確実な証拠はないので、WHOに対して、タミフルの備蓄を中止するように求める。WHOによるタミフルの備蓄は、タミフル(オセルタミビル)の過剰使用につながるものであると考える

(“An iatrogenic pandemic of panic” BMJ 2006; 332; 786-788).

2007年2月2日

ISDB(国際医薬品情報誌協会)
連絡先: 浜六郎(gec00724@nifty.com)

たとえば次のような薬剤剤である。

- 1) 抗ヒスタミン剤(鼻水止め)、抗ヒスタミン剤系抗アレルギー剤(花粉症やアトピーに)、
- 2) 鎮咳剤(コデインなど中枢抑制剤系、エフェドリは覚醒剤類似物質であり、テオフィリンは中枢興奮作用がある)、
- 3) 制吐剤(メトクロプラミドなど)、
- 4) 解熱剤(特に非ステロイド抗炎症剤、アセトアミノフェンも起こしうるが頭痛時には必要)、
- 5) 去痰剤(ムコダインは低血糖からけいれんの原因になる)、
- 6) 抗生物質、抗菌剤(低血糖を起こすこと、そのものがせん妄の原因になるものもある)、
- 7) ステロイド剤さえかぜに処方されている。

そのうえ、成人には、

- 8) H2 ブロッカー(非ステロイド抗炎症・解熱剤による潰瘍予防としても併用される)、
- 9) 睡眠剤、抗不安剤、鎮静剤、
- 10) 抗うつ剤(特にパキシルなどSSRI)、
- 11) 抗卵胞ホルモン剤(ノルパデックス、クロミフェン等)、男性ホルモン剤など

アセトアミノフェンは非ステロイド抗炎症剤よりはるかに安全だが、解熱後、再度発熱時にせん妄を起こし得る(ただし、頭痛で不眠の場合などには必要)。特に、タミフルとの併用で重い症状が出やすくなる傾向があり、この点についても説明は必要だ。

新型インフルエンザ・パンデミック/タミフル使用の根拠は皆無

ISDBは、「新型インフルエンザのパンデミックに際して役立つという確実な証拠はないので、WHOに対して、タミフルの備蓄を中止するように求める。WHOによるタミフルの備蓄は、タミフル(オセルタミビル)の過剰使用につながるものであると考える」と、BMJの論説¹⁰⁾を引用し、タミフル備蓄の問題点を述べている。

有効性に関する根拠の薄弱さと害の大きさから、どんなに大きなパンデミックが起きようとも(むしろ大きければ大きいほど)、タミフルによる利益より害のほうが大きいと考えられる。タミフル使用の根拠は皆無であり、使用すべきでない根拠(害の証拠)は、ますます大きくなってきている。

今後何をすべきか

現場の医師、薬剤師は、突然死も含めてこれまでにタミフル使用例中、異常行動や精神神経症状、呼吸抑制例、肺炎例、敗血症など重症感染症から多臓器不全に陥った例、消化管等出血例、など重大な合併症をきたした例がないかどうかを意識的に再度見なおすべきであり、そうした該当例があれば、報告する必要がある。

また、厚生省・研究班、調査会ワーキンググループでは、すでに収集された重篤例を、上記の病態を含めて詳細に分析し、タミフルの害反応の全体像を見極めなければならない。

また、さらに未報告例を冷静かつ丁寧に収集するようにしなければならない。まだまだ未報告例が多いと考える。

参考文献

- 1-a) What is more dangerous to your health: flu or Tamiflu? <http://www.isdbweb.org/pag/documents/ISDBTamifluPRlastversion.pdf>
- 1-b) どちらが危険? インフルエンザとタミフル? (薬のチェック速報No75;2007.2.5) <http://npojp.org/sokuho/070205.html>
- 2) NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)No12改訂版、乳幼児にはタミフルは禁止に(2005.2) <http://www.npojp.org/contents/book/mag012.html>
- 3) オセルタミビル(タミフル)初服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、TIP「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2):21-25 http://www.TIP.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
- 4) 「薬のチェック」速報 No76:厚生労働大臣あて要望書(2007.2.21) <http://www.npojp.org/sokuho/070223.html>
- 5) 「薬のチェック」速報 No78:厚生労働大臣への要望書(2007.3.19) <http://npojp.org/sokuho/070320.html>
- 6) 平成19年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会、安全対策調査会資料一覽 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-2.html>
- 7) 浜六郎、インフルエンザ-NSAIDs 解熱剤-オセルタミビル、TIP「正しい治療と薬の情報」(2003)18(11):129-133 http://www.TIP.gr.jp/pdf/2003/2003_11.pdf
- 8) 熱性けいれん予防の抗けいれん剤は不要、TIP「正しい治療と薬の情報」(2007):22(1):1-5(末梢型受容体PBRsに関する参考文献は、この号を参照)
- 9) 横田俊平、Evidence-based Treatment, 17. オセルタミビル(タミフル)インフルエンザ脳症の発症が予防できるか? 小児内科(2004)36(12), 1962-1963
- 10) 柏木征三郎ら、リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討—プラセボを対象とした第III相二重盲検並行群間比較試験成績—感染症学雑誌, 2000;74(12):1062-1076.
- 11) 浜六郎、オセルタミビル(タミフル)はインフルエンザ予防に無効、TIP「正しい治療と薬の情報」(2005)20(2):18-20 http://www.TIP.gr.jp/pdf/2005/2005_02.pdf
- 12) 浜六郎、かぜインフルエンザ脳症死亡例の原因は大部分 NSAIDs, TIP「正しい治療と薬の情報」(2005):20(12):147-151 http://www.TIP.gr.jp/pdf/2005/2005_12.pdf
- 13) クリストフ・コップ、世界保健機構(WHO)を批判する(第5回医薬ビジランスセミナー講演より)、薬のチェックは命のチェック、No25(p91-103, 2007年1月)、TIP「正しい治療と薬の情報」(2006):21(10)
- 14) リン酸オセルタミビル(タミフル)ドロップ新薬承認情報集 <http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/>

5303990_21400AMY00010.html?

- 15) 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?
- 16) リン酸オセルタミビル(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>
- 17) Bonneux L, Van Damme W. "An iatrogenic pandemic of panic" *BMJ* 2006; 332: 786-788,

CAPSULE

アモキシシリン/クラバン酸(オーグメンチン)による肝炎

53才男性が、慢性副鼻腔炎に対してアモキシシリン/クラバン酸874mg 1日2回とブデソニド点鼻の治療を受けた。4週間後のfollow-up時、軽度の腹部症状を訴えた。さらに1週間後、黄疸と痒みを訴えて来院、圧痛を伴う肝腫大と中等度の黄疸を認め、AST・ALT、 γ GTP、D.Bil、T.Bilの上昇が見られ、肝生検で、小葉中心性の胆汁うっ滞を認め、腹部エコーで肝腫大と少量の腹水を認め、アモキシシリン/クラバン酸による肝炎と診断された。約3週間後、黄疸は消失し、10週間経って酵素も正常に戻った。

Cundiff J et al. *Amer. J. Otolaryngol.* 28: 28, 2007

アトルバスタチン(リピトール)による肝障害

7人の患者がアトルバスタチンによる治療の途中で重篤な肝障害を来し、そのうち1人が急性肝不全で死亡した。患者は、78才の男性と50~78才の女性で、高コレステロール血症(5人)、冠動脈疾患(2)に対してアトルバスタチン10~80mg/dayを内服していた。肝機能の異常は、アトルバスタチンを開始して1~52週間後に出現し、そのうち3人が、黄疸(7人)、灰白色便(2)、そう痒感(2)、悪心(1)を来して入院した。AST 76~1703 U/L、ALP 410~1935 U/Lで、5人の患者でビリルビンの上昇を認め、ピーク時、33~688 μ mol/Lであった。 γ GTPは、7人全員で上昇し、1人でプロトロンビンの延長を認めた。3人に肝生検を施行したが、2人は胆汁うっ滞を、もう一人は急性肝炎を示した。全員、アトルバスタチンを中止し、4人は、1~10ヵ月以内に正常化した。 γ GTPの上昇が持続するものが1人、アトルバスタチン中止後も γ GTPとALPの上昇が持続するものが1人いた。残りの1人は、アトルバスタチン中止後も悪化し続け、入院23日後に急性肝不全で死亡した。

C

C