

オセルタミビルと突然型死亡：2009A/H1N1 インフルエンザの 相対死亡率研究 (proportional mortality study)

浜六郎^{a)}、マーク・ジョーンズ^{b)}、奥嶋拓樹^{c)}、北尾匡弘^{c)}、野田成美^{c)}、
林敬次^{d)}、坂口啓子^{a)}

a) NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（大阪）

b) クイーンズランド大学（オーストラリア、ブリズベン）

c) 大阪大学医学部学生 d) はやし小児科（大阪）

要約：

目的：突然型死亡とタミフル使用の疫学的関連を検討すること

研究デザイン：相対死亡率研究 (proportional mortality study)

研究場所：日本

対象：2009A/H1N1 インフルエンザの全死亡者 198 人中、初回受診時までに重篤化が認められなかった 162 人。

曝露集団：タミフルおよびリレンザが処方された年齢階級別インフルエンザ患者

主要アウトカム：突然型死亡（処方 12 時間以内に重篤化後の死亡）および死亡全体について求めたリレンザに対するタミフルの年齢層別化併合オッズ比 (OR)。

結果：タミフルが処方された死亡者 119 人中 38 人は 12 時間以内に重篤化した（そのうち 28 人は 6 時間以内の重篤化）。リレンザが処方された死亡例 15 人中 12 時間以内の重篤化例はなかった（**註 a：**タミフルとリレンザの処方患者の比は約 10 : 7）。

突然型死亡、および死亡全体の併合オッズ比はそれぞれ 5.88 (95%CI : 1.30~26.6、 $p=0.014$) および、1.91 ($p=0.031$) であった。危険因子（基礎疾患）など背景因子は、タミフル使用後の突然重篤化に関与しなかった。

結論：これらのデータは、タミフル使用が、特に使用 12 時間以内に突然型死亡を誘発する可能性を示している。これらの知見は、一連の毒性試験結果や、症例シリーズで観察された突然死、更には複数の前向きコホート研究の結果（**註 b：**異常行動および意識障害が有意に増加）と整合している。「予防の原則」を考慮するなら、本研究で示されたタミフルの有害性は考慮されなければならない。また、詳細な調査の実施が必要である。

連絡：浜六郎

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表

大阪大学医学部非常勤講師

住所：大阪市天王寺区上汐 3-2-17

〒543-0002 e-mail: gec00724@nifty.com

キーワード：オセルタミビル、突然死、害作用、proportional mortality study、2009A/H1N1 インフルエンザ

1.序論

インフルエンザは通常、自然に軽快するが、毎年冬の季節に世界的な流行をみせ、過去にはときに、世界的流行（パンデミック）を起こしてきた。

インフルエンザ患者における死亡の増加に薬剤が関係する場合がある[1-7]。日本においては、インフルエンザに対して非ステロイド抗炎症剤（NSAID）を解熱剤として使用することが2000年に規制されてから、脳症による症例死亡率は激減した[5]。

リン酸オセルタミビル（タミフルの製剤としての成分：ギリアド社、ロシュ社、および中外製薬）は、オセルタミビル・カルボキシレート（ノイラミニダーゼ阻害剤）のプロドラッグである。

2007年までに、タミフルの世界売上高の70%以上を日本が消費していた[8]。異常行動からの事故死とタミフル使用直後の突然死の症例シリーズが報告されている[5]。

2009A/H1N1 インフルエンザの流行開始後、世界保健機構（WHO）や米国疾病管理センター（CDC）が推奨したことから[9,10]、タミフルなど抗ウイルス剤の使用が世界的に拡大した。

「パンデミック」終了後も、抗ウイルス剤は有効で安全な薬剤として推奨され続けている[11-12]。ところが、システマティックレビュー[13]では合併症を減らすとの証拠はなく、また、2009A/H1N1 インフルエンザの観察研究をシステマティックレビューした結果で死亡率を低下させるとの証拠がなかった[14]。

タミフル[15]、あるいは抗ウイルス剤[16]は、サイトカイン・ストームを防止することはできなかった。これは、ウイルスのノイラミニダーゼを抑制することによっては、サイトカイン・ストームを誘発したり阻止したりすることはできないからである[17]。

タミフルと突然死あるいは異常行動との因果関係は、厚生労働省（厚労省）をはじめ世界各国の規制当局やWHO[12]によって否定されたままである。

しかしながら、これらのイベントとの関連を示す証拠が蓄積してきている[18,19]。

ある前向きコホート研究[20]では、インフルエンザ感染症のごく初期において、タミフルが、せん妄や意識障害のリスクを7～5倍高めると報告されている。これらの結果は、症例シリーズや、非臨床試験の知見[5]と整合している。

しかしながら、タミフル使用と死亡の増加との因果関係を検討した疫学的研究はまだ報告されていない。

新型インフルエンザの流行開始後、厚労省は、感染症法で規定している「感染症サーベイランスシステム：The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)」に関する法律施行規則の一部を改正した[21,22]。改訂された「新型インフルエンザ(A/H1N1)のサーベイランス体制」で厚労省は医師に対して、新型インフルエンザ(A/H1N1)と診断された患者が入院した場合には、患者の年齢、性、基礎疾患、迅速検査の結果（インフルエンザAまたはB）、新型インフルエンザウイルスに関するPCR検査実施日、症状、抗インフルエンザ剤の処方の有無と種類（タミフル、リレンザ、その他）（註c：原文誤植を修正）、入院日、ICU入院の有無、人工呼吸器装着の有無、死亡の有無等の転帰（退院日を含む）を記載した用紙を用いて報告するように求めた[21,23]。死亡患者については、上記情報を含め、経過が記述された報告書が地方自治体から厚労省に届けられる。新型インフルエンザ(A/H1N1)と判明した場合は、全死亡患者（2009年8月15日から2010年3月13日まで）に関する情報を、厚労省は、公衆衛生の必要性が認められる[21]として、プレスリリースの形でホームページ上に公表した[24]。

2009A/H1N1 インフルエンザ罹患者の初期死亡例 74 人について検討した相対死亡率研究の予備調査で、リレンザ使用に対してタミフル使用による突然型死亡の粗危険度（年齢未調整オッズ比）が 6.46 であった[25]。そこで我々は、「タミフル使用が使用直後に突然死と関係している」という仮説を検討するため、全死亡例 198 人について調査を実施した。

本研究の主目的は、別の抗ウイルス剤（リレンザ）と比較して、タミフルの使用後突然死亡につながる重篤化をきたすかどうか、疫学的関連を評価することである。

2.対象者と方法

2.1.研究の基本デザイン

研究の基本的手法は相対死亡率研究（proportional mortality study）である[26]。我々は、死亡症例と曝露集団に処方された抗ウイルス剤の種類に関するデータを、下記の方法を用いて収集した。

2.2.死亡例とその情報

死亡症例は、厚労省がウェブサイト上に公表した 198 人全例である[24]。これらは、大部分が 2009A/H1N1 インフルエンザと確認されている（19 人は PCR 未確認だが可能性が高い例）。

死亡症例に関する以下の情報をプレスリリースから収集した：性、年齢、危険因子（基礎疾患）、発熱から初回診察までの時間、「初回診察時に軽症か、軽症でなく重篤でない（非軽症/非重篤）か、初回診察前に重篤/心停止ないし死亡していたかどうかの区別」、「初回診察時の迅速検査が陽性か否か」、「初回～その後の診察時におけるタミフル/リレンザ処方の有無」、「抗ウイルス剤処方診察時において軽症か否か」、「発熱（発症）から抗ウイルス剤処方までの時間」、「初回診察時から重篤化までの時間」、「抗ウイルス剤処方時から重篤化までの時間」、「解熱剤の使用（細胞障害性抗癌剤や感冒用薬剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤なども含め「解熱剤」と総称する）」などである。

（註 d：抗ウイルス剤が処方された場合には特別な情報がないかぎり使用されたとみなした）

「軽症」とは、「インフルエンザ感染症以外は健康である場合」と定義した。したがって、何らかの病気で入院している例や、呼吸困難や肺炎など何らかの症状があれば、重篤でないかぎりは、程度によらず「非軽症/非重篤」と分類した。

「重篤/急変例」は、「意識消失や重篤な意識障害、ショック、心肺停止、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全などのために人工呼吸器を必要とするほどの重篤な状態、あるいはすでに死亡している場合」とした。ただし、単にインフルエンザが「重篤」あるいは「インフルエンザ脳症」だけでは「重篤/急変例」には分類せず、「非軽症/非重篤」と分類した。

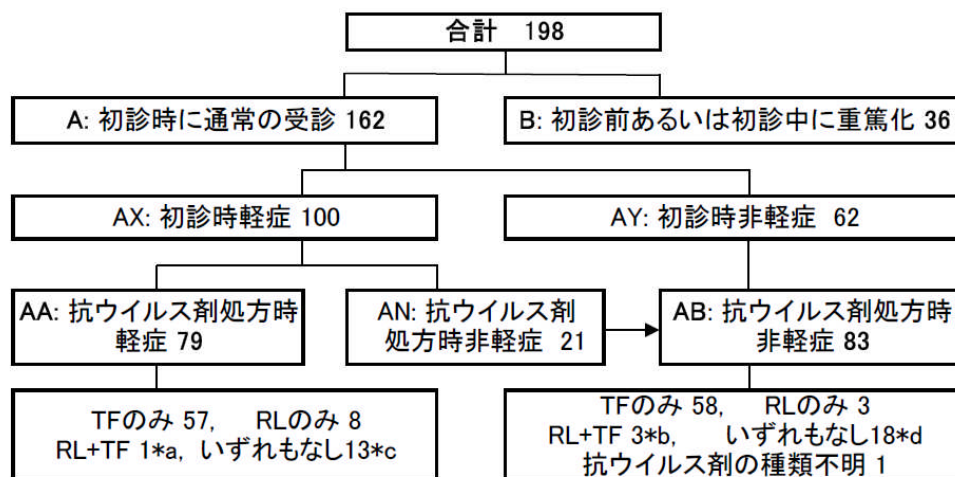
2.3.経過に伴う分類

死亡例を経過によってまず 2 群に分類した：初回は通常の受診をした患者（A 群）と、初回診察時にすでに重篤化していた患者（B 群）である。A 群に分類された患者を、相対死亡率の解析に用いた。ただし、患者背景については、A 群と B 群を比較した。次に、A 群を初回診察時に軽症であった AX 群と、初回診察時に「非軽症/非重篤」であった AY 群に分類した。

さらに、抗ウイルス剤が処方された診察時に「軽症」であった AA 群と「非軽症/非重篤」

であった AB 群に分類した。各グループに分類した人数と、抗ウイルス剤が処方された人数を図 1 に示した。

図1 全死亡例の経過による分類



*a: リレンザ使用後に脳症を発症し、タミフル服用後に人工呼吸器装着

*b: (1)初回タミフル, 2回目リレンザ、その後タミフルを2コース、リレンザを1コース

(2)初回リレンザ、その後タミフル

(3)肺炎のためタミフルとリレンザが同時に用いられた

*c,d: これらはすべて、重篤化の前には抗ウイルス剤が使用されなかった例

*d: 18人中、9人には人工呼吸器装着後にのみタミフルが使用された

TF: タミフル, RL: リレンザ

2.4.アウトカム指標（評価指標）

主要評価項目は、早期（抗ウイルス剤処方後 12 時間以内）における重篤化とした。二次評価指標は、全死亡率と初回診察から 12 時間以内の重篤化率とした。抗ウイルス剤処方後、あるいは初回診察後から重篤化までの時間によって 3 分類した（早期：0-12 時間、中間：13-48 時間、遅発：>48 時間）。2 つの著者グループ（各グループ 3 人の日本人著者）が非遮蔽法で分類した。分類が不一致の場合には討論によって解決した。抗ウイルス剤が処方されなかった例では、最後の診察から重篤化までの時間を、抗ウイルス剤処方患者における抗ウイルス剤処方から重篤化までの時間と比較した。

1 人の患者にタミフルとリレンザが使われていた場合には各薬剤処方から重篤化までの時間を分類した。

2.5.年齢別曝露人口

タミフル、リレンザあるいは抗ウイルス剤非処方患者の年齢別の曝露人口（患者数）を表 1 に示した。年齢別の曝露人口は以下のデータを用いて推定した。(1)日本全国でインフルエンザ罹患により医療機関を受診した推定患者数、(2)抗ウイルス剤が処方された患者の推定割合、および(3)年齢別の抗ウイルス剤処方割合である。

(1)年齢別患者数

年齢別患者数は、2009 年第 28 週から 2010 年第 10 週までに、定点医療機関、非定点医

療機関に受診した患者数として推定された 2066 万人である[27,28]。年齢別インフルエンザ患者数は 2009 年第 28 週から 2010 年第 10 週までに定点医療機関を受診した患者の年齢分布[28]を用い、上記インフルエンザ受診患者数に比例配分して求めた（表 1）。

表1 インフルエンザ受診推定患者数と抗ウイルス剤処方患者数（年齢別：2009.7～2010.3）

年齢 (歳)	受診患者 年齢分布 % *a	受診 患者数	AV処方 割合 % *c	推定 AV処方 患者数	各AV処方 割合 *d		各AVの推定 処方患者数		No AV 推定 患者数
					TF%	RL%	TF	RL	
0-9	36.4	7,520,200	85	6,392,200	77.9	22.1	4,979,500	1,412,700	1,128,000
10-19	36.8	7,602,900	85	6,462,400	21.2	78.8	1,370,000	5,092,400	1,140,400
20-59	25.3	5,227,000	85	4,442,900	86.1	13.9	3,825,400	617,600	784,000
≥60	1.5	309,900	85	263,400	82.7	17.3	217,800	45,600	46,500
合計	100	20,660,000*b	85	17,561,000	58.2	41.8	10,392,800	7,168,200	3,099,000

*a: データは文献[28]より *b: データは文献[27,28]より *c: タミフル処方割合が最大であったシーズンの%[29].

*d: データは文献[29]より. 高齢者は65歳以上だが 60歳未満と60歳以上で両薬剤の処方割合に差はない、したがってこの差は考慮せずに層化オッズ比を計算した.

AV:抗ウイルス剤 TF: タミフル (オセルタミビル), RL: リレンザ (ザナミビル), No AV: 抗ウイルス剤の処方なし

(2)抗ウイルス剤処方患者の推定割合

抗ウイルス剤処方患者の推定割合は 85%と推定した。これは、医薬品安全対策調査会に提出された中外製薬の資料[29]で、2005 年から 2008/9 年のシーズンまでで抗ウイルス剤の処方割合が最大であった年の処方割合が約 85%であったことに基づくものである。なお、抗ウイルス剤の処方患者の比率が 60%、70%、80%あるいは 90%であった場合について、感度分析を行った。感度分析に用いた抗ウイルス剤の処方割合は、他のインフルエンザ・シーズンにおける処方割合と、2009 年の 5 月から 6 月までに発生した 2009A/H1N1 インフルエンザ 217 人に対する抗ウイルス剤の処方割合が 90%であったこと[30]を参考にした。

(3)年齢階級別抗ウイルス剤の処方割合

年齢階級別抗ウイルス剤の処方割合を表 1 に示した。このデータは、2009 年 5 月から 10 月までの推定処方割合を推定したグラクソ・スミスクライン社のデータ（上記「安全対策調査会」に提出された）[29]に基づいている。

2.6.比較

主要な比較は、タミフル使用者とリレンザ使用者間で実施した。二次的比較として、タミフル使用者と抗ウイルス剤非処方者の間で実施した。主要比較では「解熱剤」使用者を含めた。しかしながら、抗ウイルス剤非処方者との比較では、「解熱剤」を服用した人々は抗ウイルス剤非処方者で処方者に比較して有意に大きく、交絡の可能性を除外するために、解熱剤使用患者は両群から除外した。

2.7.統計学的方法および分析

用いた疫学的手法は、相対死亡率研究（proportional mortality study）[26]である。この手法は、タミフルを使用後に死亡した人の割合とリレンザを使用後に死亡した人の割合を単純に比較したものである。年齢別に死亡率とタミフルとリレンザ処方の割合が異なるため、年齢を調整するために年齢別に層化した分析を行った（表 1）。

主要評価項目は、これまでのデータ、たとえば服用直後における突然死例の症例シリーズ[5,31-33]、プレスリリース症例の予備調査結果[25]、疫学的調査[20,5]、動物毒性試験[5]などから事前に定めた。最初には、より細分化したグループ分け(0-6、7-12、13-24、25-48、49-72、>72時間)を用いたが、各群で分析のために十分な数を得るために、3群に圧縮した。抗ウイルス剤処方から重篤化までの時間の分類を、日本人著者2人が、最初の分類から4か月後に再度実施した。分類の一致率は高かった(weighted kappa=0.95)。抗ウイルス剤処方から重篤化までの時間の分類が一致しなかった例が7例あったが討論により解決した。

Stats-Direct 2.6.5 版ソフトウェアを使用し、年齢層別にオッズ比を求め、固定効果モデル(Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)を用いて併合オッズ比を求めた。フィッシャー正確法(Exact Fisher: conditional maximum likelihood)で感度分析を行った。これはリレンザ処方者で12時間以内に重篤化した例はいなかったためであり、フィッシャー正確法が適切なためである。

死亡患者の比率が非常に少ないため、オッズ比は相対危険度に等しい。有意水準のp値として0.05を使用した。本研究は仮説検証研究ではないため、検定の多重性は調整しなかった。

3.結果

198人の死亡例のうち162人がA群(通常受診)、36人がB群(受診前重篤化)に分類され、A群の162中79人がAA群(抗ウイルス剤処方時軽症)に、83人がAB群(抗ウイルス剤処方時非軽症)に分類された(図1)。各群につき、抗ウイルス剤の処方者数、非処方者の数を図1に示した。

3.1.背景因子の特徴

表2に対象者198人の背景因子の特徴を比較した。A群の死亡者に比較してB群死亡者は年齢が若く、受診が遅く、基礎疾患(危険因子)が少なく、解熱剤(感冒用薬剤などを含む)の使用が多く、早期に死亡し、2009A/H1N1インフルエンザと確認された例がより多かった(表2-a)。B群死亡者では、重篤化する前に抗ウイルス剤が使用された患者はおらず、重篤化後も半分以上で抗ウイルス剤が使用されていなかった(表2-a)。

抗ウイルス剤のうち、タミフルとリレンザが処方された割合は、重篤化前(119対15)と重篤化後(24対1)で有意の差はなかった。

AA群(軽症)の死亡者と比較して、AB群(非軽症)の死亡者は、高齢者が多く、危険因子(基礎疾患)を有する例が多く、初診時に迅速試験で陽性であった例が少なく、抗ウイルス剤の処方時期が遅く、死亡時期も遅かった(表2-b)。重篤化前のタミフル使用者の割合は、AA群(73.4%)とAB群(74.5%)でほとんど同じであった。

重篤化する前に、タミフルは119人に処方され、リレンザは15人に処方されていた。タミフル処方死亡例、リレンザ処方死亡例、抗ウイルス剤非処方死亡例の背景因子を表2-cに示した。リレンザが10代に多く処方されたという年齢の違い以外、処方された抗ウイルス剤間の背景因子の統計学的な差は認められなかった。しかしながら、抗ウイルス剤非処方例では、迅速検査で陽性例が少なく、解熱剤が処方された例が多かった。

表2-a 背景データの比較 (1): A群(通常受診) 対 B群(受診前重篤化)

背景因子	A群 n=162		B群 n=36		A群 対 B群 P 値 カイ2乗法 (傾向分析法)
	人	%	人	%	
年齢	0～9 歳	25	15.4	8	22.2
	10～19 歳	5	3.1	3	8.3
	20～59 歳	68	42.0	18	50.0
	60歳以上 *a	64	39.5	7	19.4
性	男性	94	58.0	25	69.4
	不明	1	0.6	0	0.0
危険因子 (基礎疾患)	あり	108	67	18	50
	不明	7	4.3	3	8.3
発熱(発症)～ 初回受診まで の時間	≤12 時間	110	67.9	11	30.6
	13-48 時間	39	24.1	10	27.8
	>48 時間	13	8.0	7	19.4
	不明	0	0.0	8	22.2
PCR法で新型を確認		143	88.3	36	100
重篤化前にタミフル使用		119	73.5	0	0.0
重篤化前にリレンザ使用		15	9.3	0	0.0
重篤化前に抗ウイルス剤なし		31	19.1	36	100
初診前に "解熱剤等" を使用.*b		3	1.9	4	11.1
発熱～死亡までの日数(中央値)		5.82		2.96	
				0.0008 *c	

*a: P = 0.0334

*b: A群の3人全員 (1.9%)およびB群の1人 (11.1%) 免疫抑制剤を使用
"解熱剤"の定義については、本文を参照

*c: Mann-Whitney U testによる。

表 2-b 背景因子の比較 (2): AA(軽症) vs AB(非軽症/非重篤)

背景因子	AA群 (軽症) n=79		AB群 (非軽症) n=83		P 値 カイ2乗法 (傾向分析法)
	人	%	人	%	
年齢	0～9 歳	17	21.5	8	9.6
	10～19 歳	4	5.1	1	1.2
	20～59 歳	38	48.1	30	36.1
	60歳以上 *a	20	25.3	44	53.0
性	男性	49	62.0	45	54.2
	不明	1	1.3	0	0.0
危険因子 (基礎疾患)	あり	43	54.4	65	78.3
	不明	5	6.3	2	2.4
発熱(発症)～ 初回受診まで の時間	≤12 時間	50	63.3	60	72.3
	13-48 時間	22	27.8	17	20.5
	>48 時間	7	8.9	6	7.2
発熱～抗ウイルス剤 処方(重篤化前) までの時間	≤12 時間	28	35.4	22	26.5
	13-48 時間	34	43.0	24	28.9
	>48 時間	4	5.1	18	21.7
	抗ウイルス剤なし	13	16.5	19	22.9
迅速検査	初回で(+)	47	59.5	37	44.6
	初回は(-)	8	10.1	11	13.3
	その他	24	30.4	35	42.2
PCR法で新型を確認		73	92.4	70	84.3
重篤化前にタミフル使用		58	73.4	61	73.5
重篤化前にリレンザ使用		9	11.4	6	7.2
重篤化前に抗ウイルス剤なし		13	16.5	18	21.7
初診前に "解熱剤等" を使用		2	2.5	1	1.2
発熱～死亡までの日数(中央値)		3.93		6.98	
				0.0078 *a	

*a: Mann-Whitney U test による。

表2-c 背景因子の比較 (3): 抗ウイルス剤の有無種類別

背景因子		タミフル n=119		リレンザ n=15		抗ウイルス剤 なし n=31		P 値: カイ2乗法または フィッシャー正確法	
		人	%	人	%	人	%	TF vs RL	TF vs NAV
年齢	0～9 歳	19	16.0	1	6.7	5	16.1	ns	0.0821
	10～19 歳	1	0.8	3	20.0	2	6.5	0.0043	
	20～59 歳	47	39.5	6	40.0	16	51.6	ns	
	60歳以上 *a	52	43.7	5	33.3	8	25.8	ns	
性	男性	69	58.0	10	66.7	18	58.1	ns	ns
	不明	0	0.0	0	0.0	1	3.2		
危険因子 (基礎疾患)	あり	84	70.6	11	73.3	17	54.8	ns	ns
	不明	6	5.0	0	0.0	1	3.2		
発熱(発症)～ 初回受診まで の時間	≤12 時間	77	64.7	12	80.0	23	74.2	ns	ns
	13-48 時間	33	27.7	3	20.0	4	12.9		
	>48 時間	9	7.6	0	0.0	4	12.9		
発熱～抗ウイルス剤 処方(重篤化前) までの時間	≤12 時間	43	36.1	7	46.7	ns		ns	
	13-48 時間	54	45.4	4	26.7				
	>48 時間	22	18.5	4	26.7				
抗ウイルス剤 処方時の状態 *a	軽症	48.7		60.0		41.9		ns	ns
迅速検査	初回で(+)	72	60.5	9	60.0	5	16.1	ns	< 0.0001
	初回は(-)	17	14.3	4	26.7	15	48.4		< 0.0001
	その他	30	25.2	2	13.3	11	35.5		ns
PCR法で新型を確認		89.1		86.7		83.9		ns	ns
"解熱剤" *b	初診前	3	2.5 *c	0	0.0	0	0.0	ns	ns
	初診時	4	3.4 *d	1	7.1 *e	6	19.4	ns	0.0057
発熱～死亡まで(日数) *f		6.0		5.4		6.7		ns	ns
初診～死亡まで(日数) *f		5.0		5.4		6.2		ns	ns
抗ウイルス剤処方～死亡(日数) *f		4.0		3.6				ns	

*a: TF(タミフル), RL(リレンザ) および NAV(抗ウイルス剤なし)は、全て重篤化前の処方

*b: 「解熱剤」の定義は本文参照 *c: 全て免疫抑制剤と抗がん剤.

*d: 全て初診時で、タミフル処方前における解熱剤使用.

*e: 初診において、リレンザとともに処方された解熱剤

*f: 中央値、日数 (Mann-Whitney U testによる)

3.2.突然型死亡の比較

死亡につながる重篤化が生じた人数と割合（人口 100 万人あたり）を、年齢別、抗ウイルス剤の種類別、抗ウイルス剤が処方された診察時から重篤化までの時間別に、表 3 に示した。

タミフルが処方された後死亡した 119 人中、38 人は 12 時間以内に重篤化した。リレンザ処方後に死亡した 15 人中、12 時間以内に重篤化した人はいなかった。重篤化前には抗ウイルス剤が処方されなかった死亡例 31 人中 4 人が 12 時間以内に死亡したが、これら 4 人中 3 人に解熱剤が処方されていた。

タミフル処方後 12 時間以内に重篤化した 38 人中大部分（28 人＝74%）が 6 時間以内に重篤化していた。この傾向は全年齢層で見られた。

固定効果モデルによる年齢別オッズ比 (OR) を表 3 に示した。処方後 12 時間以内、13-48 時間、48 時間超、全死亡例における重篤化の年齢調整オッズ比 (95%信頼区間 (95%CI) および p 値)はそれぞれ、5.88 (95% CI: 1.30～26.60, p=0.014)、2.32 (0.81～6.62, p=0.17)、

0.87 (0.44~1.74, $p=0.83$)、1.91 (1.08~3.39, $p=0.031$) であった。12 時間以内の重篤化についてフィッシャー正確法により求めた年齢調整オッズ比の 95%信頼区間の下限値は 2.68 であり、 $p=0.0003$ であった (表 3)。年齢別での異質性は、重篤化がどの時間帯であっても見られず ($p>0.43$)、 I^2 はすべて 0 % であった。

表3 死亡数、死亡率、および、リレンザに対するタミフルの危険度
(年齢層別オッズ比、年齢層調整(併合)オッズ比:重篤化までの時間別)

重篤化までの時間	年齢	死亡人数		死亡割合 (/100万人)		オッズ比または併合オッズ比				% 重みづけ (固定)
		TF	RL	TF	RL	オッズ比 *a,*b	95% 信頼区間		P値	
							下限	上限		
≤12 時間	0 ～ 9 歳	12	0	2.4	0.0	7.09	0.79	—	0.081	29.1
	10～19 歳	1	0	0.7	0.0	11.15	0.10	—	0.2120	7.9
	20～59 歳	16	0	4.2	0.0	5.33	0.62	—	0.1514	32.1
	60歳以上*a	9	0	41.3	0.0	3.97	0.41	—	0.3743	30.9
	合計	38	0	併合 OR *a		5.88	1.30	26.60	0.014	
				併合 OR *b		—	2.68	—	0.0003	
13-48 時間	合計	41	5	併合 OR *a		2.32	0.81	6.62	0.173	
>48 時間	合計	40	10	併合 OR *a		0.87	0.44	1.74	0.83	
全時間帯	0 ～ 9 歳	19	1	3.8	0.7	5.39	0.86	224.0	0.100	7.3
	10～19 歳	1	3	0.7	0.6	1.24	0.02	15.43	>0.9999	5.9
	20～59 歳	47	6	12.3	9.7	1.26	0.54	2.96	0.695	48.2
	60歳以上*a	52	5	238.7	109.7	2.18	0.87	6.98	0.113	38.6
	合計	119	15	併合 OR *a		1.91	1.08	3.39	0.031	

TF: タミフル RL: リレンザ

*a: 併合オッズ比: 固定効果法による (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland),

ひとつのセルの値が「0」の場合には、年齢層別のオッズ比は、各セルに0.5を加えて計算

*b: フィッシャー正確法 (conditional maximum likelihood) による併合オッズ比と95%信頼区間

—: リレンザ群の死亡数が「0」であるため推定は不可能

表4 12時間以内に重篤化した死亡者の各背景因子別人数 (全死亡例との比較)

背景因子		全死亡例		12 時間以内重篤化死亡		RL
		人数	%	タミフル		
危険因子 *a (合併症/基礎疾患)	あり	108	66.7	20	52.6	0
	なし/不明	54	33.3	18	47.4	0
性	男性	94	58.0	20	52.6	0
	女性	67	41.4	18	47.4	0
抗ウイルス剤処方時の状態	軽症	79	48.8	17	44.7	0
	非軽症	83	51.2	21	55.3	0
初診時の状態	軽症	100	61.7	23	60.5	0
	非軽症	62	38.3	15	39.5	0
発熱(発症)～ 初回受診まで の時間	≤12 時間	110	67.9	28	73.7	0
	13-48 時間	30	18.5	7	18.4	0
	>48 時間	22	13.6	3	7.9	0
発熱～抗ウイルス剤処方 (重篤化前)までの時間	≤12 時間	86	53.1	27	71.1	0
	>24 時間	44	27.2	11	28.9	0

*a: 危険因子「なし/または不明」の12時間以内重篤化のオッズが「あり」よりも高かった
(オッズ比2.22 : 95 %信頼区間: 1.04~4.64, $p=0.049$)

抗ウイルス剤使用后 12 時間以内に重篤化しその後死亡した人（タミフル処方 38 人、リレンザ処方 0 人）の背景因子別にみた人数（分布）を全死亡例 162 人の背景因子と比較し表 4 に示した。

危険因子（基礎疾患）なし/不明がオッズ比 2.2（95%CI：1.04～4.64, $p=0.049$ ）であったほかは、12 時間以内に重篤化後に死亡した人と全体とで背景因子による分布に差はなかった。

インフルエンザで受診した患者への抗ウイルス剤の処方割合が 60%、70%、80%、90% であったと仮定した場合の、リレンザに対するタミフルの死亡危険度は、85%であった場合と比較して差はなかった（データは示していない）。

「解熱剤」の処方が初回受診前あるいは、初回受診後で抗ウイルス剤処方前であった例はタミフル処方群で 7 人、リレンザ処方群で 1 人であったが、「抗ウイルス非処方例では 6 人いた（表 2-c）。これらの数を各群から除外すると、各群の死亡者は 112 人、14 人、25 人となる。このうちそれぞれ 37 人、0 人、1 人が 12 時間以内に重篤化しその後死亡した。

このデータを用いた場合、12 時間以内の重篤化の割合はリレンザ処方群と抗ウイルス剤非処方群の間に差はなかった。タミフル使用後のリレンザ使用後に対する 12 時間以内の突然型死亡の OR（95%CI, p 値）は、固定効果モデルで 5.78（95%CI：1.28～26.1, $p=0.015$ ）であり、フィッシャー正確法によれば $p=0.0003$ であった。抗ウイルス剤非処方に対するタミフル処方のオッズ比は固定効果モデルで 3.75（95% CI：1.02～13.78, $P=0.05$ ）、フィッシャー正確法によれば 8.48（95% CI：1.42～345, $P=0.009$ ）であった。

初診時から早期（12 時間以内）の重篤化に関しても同様の結果が得られた。初診時からの早期死亡（抗ウイルス剤処方後 2 日以内の死亡）についてもリレンザ群と比較してタミフル群で有意に高かった（フィッシャー正確法による併合オッズ比は 3.45、95%CI:1.11～14.82, $P=0.0295$ ）。

4. 考察

本研究は、突然型死亡とタミフル使用との間の関連を示したはじめての疫学研究である。解析結果は、タミフルがリレンザと比較して、死亡につながる突然の重篤化を約 6 倍、抗ウイルス剤も解熱剤も使われなかった場合と比較して約 4 倍増加させることを示している。

これらの結果は、全年齢層でみられ、また患者の危険因子（基礎疾患）など様々な背景因子に関わらず一貫していた。日本では、迅速診断で陽性であれば、軽症例も含めてすべての患者に抗ウイルス剤の処方が推奨されており[34]（註 e：重症例に抗ウイルス剤がより多く用いられる傾向はなかったということ）、今回の結果でも軽症と非軽症の間で、抗ウイルス剤の処方の有無の比率に差がなかったことから、抗ウイルス剤が処方された時に重症であったことは突然の重篤化には影響してはいないと考えられた。

人口動態統計によれば、2009 年 7 月から 2010 年 3 月までの間のインフルエンザによる死亡数は 303 人であった。そのうちの 198 人（65.3%）が本研究で解析されている。198 人は全例、迅速検査もしくは PCR 法によってインフルエンザ A と診断されている。またこれらのうち約 90 パーセントは、PCR による新型インフルエンザと診断されている。したがって、本研究で対象とした死亡例に関しては、2009A/H1N1 インフルエンザと確認された死亡症例の報告バイアスは小さいと考えられる。

患者情報は、厚労省によるプレスリリース情報に基づいているが、その情報は、標準化された所定の様式で最初に医師が報告し、所轄の保健所により不足情報が補充される（さ

らにそれが自治体から厚労省に報告される) ため、疫学的分析に十分な信頼性が確保できていると考えられる。

年齢別のタミフル処方患者とリレンザ処方患者の割合に関しても信頼性の高いデータが利用できた。全年齢のタミフル処方患者数の割合をみると、中外製薬の情報がグラクソ・スミスクライン (GSK) の情報と比べて、わずかに低いだけであった。例えば、タミフル処方患者数の割合は、07/08 シーズンでは中外製薬のデータで 73.9 %、中外製薬のデータでは 79.8 %であり、08/09 シーズンではそれぞれ 59.7%と 63.0%であった。従って、GSK によるデータを使用して推定した本研究でのオッズ比は過大評価された結果である可能性は少ないと考える(註 f:最新のデータでも 2009 年 7 月～2010 年 3 月の抗ウイルス剤処方割合は 60～85%の間であると推定される: 詳細は結論の後に補充)。

最近報告された前向きコホート研究では、タミフルの使用後、意識障害の発生率がリスク比 1.79 ($p=0.038$) で有意に増加することが示され、この意識障害はタミフル使用後短時間に生じていた。インフルエンザ罹患後初期には、タミフル不使用時期に比してタミフル使用後、意識障害の危険度がおおよそ 5～6 倍高まり、その 95%信頼区間の下限は約 2.0 と報告されている[20]。

この所見は、本研究において年齢調整オッズ比が全死亡で 1.91 ($p=0.031$) であり、12 時間以内の突然重篤化後の死亡で 5.88 ($p=0.014$) であったことと一致している。

4.1. 本研究の重要性と問題点

本研究では、厚労省と国立感染症研究所が公表した死亡者および薬剤曝露患者数に関する偏りの少ないデータを用いて解析することができた。その結果、タミフル使用後の突然型死亡との関連は、特に処方後 12 時間以内に強いこと、さらにこの関連は患者の危険因子(基礎疾患)の有無や、抗ウイルス剤が処方された時の重症度をはじめ患者の背景因子には無関係であった。

本研究に問題点があるとすれば、それは、死亡情報が厚労省によるプレスリリース情報だという点であろう。しかしながら、これらの情報は、2009A/H1N1 インフルエンザ・シーズンの全ての期間にわたって、医師および所轄保健所(および都道府県等)に対して厚労省が報告を求めてきたものであり、選択バイアスや情報バイアスは少ないと考えられる。

解熱剤が使われたことが判明した患者を除いた場合でも、リレンザや抗ウイルス剤非使用例と比較したタミフルと突然の重篤化との関連は同様にあった。

抗ウイルス剤が処方された患者の年齢別の割合が不明であるため、抗ウイルス剤非処方者に対するタミフル使用の年齢層化オッズ比の信頼性にはやや問題がある。しかしながら、最近の数シーズンで最も高い割合である 85%を用いたので、妥当な推定値と考えられる。

さらには、感度解析として抗ウイルス剤処方割合が 60%から 90%の範囲(註 f 参照)で実施したが、リレンザと比較したタミフル曝露による危険との間には、一貫した関連が認められている。

4.2. 本件ですでに知られていること

インフルエンザの治療に、特に 2009 年 4 月から、抗ウイルス剤、特にタミフルが広く推薦され用いられている。しかし効力、効果ならびに安全性の証拠は不十分である。医薬品規制当局は因果関係を認めていないものの、タミフル使用直後の突然型死亡の症例シリーズ、一連の動物の毒性試験は突然型死亡との因果関係を示している。

4.3.本研究による新知見

タミフル使用が、特に 12 時間以内に突然型死亡を誘発することが疫学的研究により示された。この結果は、タミフル使用直後の突然型死亡の症例シリーズや、一連の動物の毒性試験における突然死、意識障害などの精神神経系イベント増加を認めたコホート研究の結果と一致している。

5.結論

これらのデータは、タミフル使用が、特に使用 12 時間以内に突然型死亡を誘発する可能性を示し、その影響は抗ウイルス剤が処方された時に軽症でなくても（重症であっても）同様であることを示している。

本研究は仮説検証研究ではないものの、タミフルの使用と使用後短時間で生じる突然の重篤化との疫学的関連性は示されたと考える。一連の毒性試験結果や、症例シリーズで観察された突然死、更には複数の前向きコホート研究の結果にこれらの知見を加えると、タミフルは 12 時間以内に突然死する可能性を示している。

最後に、「予防の原則」を考慮するなら、処方に際しては、本研究で示されたタミフルの有害性を考慮すべきであり、臨床症状、検査データ、画像データなどを用いて詳細な調査が必要である。

註 f：抗ウイルス剤の処方割合に関する情報の補足

2011 年 11 月 2 日の安全対策調査会において厚労省は、製薬メーカーから提出された抗ウイルス剤の処方情報を開示した（インターネット上には本論文校了後の 11 月下旬）。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu-att/2r9852000001vg6l.pdf>

この情報中、中外製薬の推定では、2009 年 8 月から 2010 年 7 月までの「インフルエンザ推定処方患者数」は 1455 万人とされ、抗ウイルス剤はこのうち、約 1230 万人に処方されていた（タミフル 740 万人、リレンザ 490 万人）。したがって、「インフルエンザ推定処方患者数」を分母とすると、抗ウイルス剤の処方割合は 84.5%であった（抗ウイルス剤中 60%がタミフル）。

一方、グラクソス・ミスクライン（GSK）による推定値をもとにすると、2009 年 7 月から 2010 年 4 月までの抗ウイルス剤処方患者は 1250 万人、そのうち 420 万人（抗ウイルス剤中 34%）にリレンザが処方されたと推定される。

これら 1230 万人～1250 万人は、国立感染症研究所が感染症週報に公表した定点情報等をもとに推計したインフルエンザによる「推計受診患者数」2066 万人を分母とすると、その約 60%であり、インフルエンザで受診した患者中 40%に相当する約 830 万人には抗ウイルス剤が処方されなかったということになる。

この数字（抗インフルエンザ剤非処方患者 830 万人）をもとに抗ウイルス剤非処方例に対するタミフル処方の死亡危険度を求めると、全死亡で併合オッズ比 3.4 ($p<0.0001$)、12 時間以内重篤化の危険度は、併合オッズ比 13.4($p<0.0001$)であった。

本研究で推定した抗ウイルス剤処方割合の 85%と、新たな情報に基づく割合の 60%は大きく異なっている。この違いは、インフルエンザによる「推計受診患者数」（2066 万人）を分母とするか、メーカー推定による「推定処方患者数」（1455 万人）を分母とするかによ

るものである。いずれにしても、抗ウイルス剤が処方された患者の割合は 60%と 85%の間であり、本研究で推定した値で誤る可能性は極めて小さいことが確認できた。

むしろ抗ウイルス剤が処方された割合は 85%より少ない可能性の方が大きく、したがって、抗ウイルス剤非処方例が増加するため、抗ウイルス剤非処方例に対するタミフル処方例の突然型死亡の危険度はより大きくなることが確実と考えられる。

謝辞：

Andrew Herxheimer 博士による助言に感謝いたします。

役割：

浜六郎：本研究に関する発案者で、研究計画の立案、データ入力票の作成、データ抽出、分析、英語の原稿の執筆をおこなった。

マーク・ジョーンズ：分析方法（相対死亡率研究と統計解析）や研究計画の作成に関する助言をし、生物統計学者として分析された結果の点検、原稿に対する批判的吟味を行った。

奥嶋拓樹、北尾匡弘、野田成美：研究計画書の提案、データ入力票の作成、データ抽出、分類、日本語の初期原稿の執筆を担当した。

林敬次（小児科医として）および坂口啓子（一般人として）は、研究計画書の作成に関与し、他の 4 人の日本人とともにデータの抽出、確認、修正などを行った。

保証人：浜六郎が本研究の保証人である。

倫理上の承諾：不要

資金提供：ない

利益相反：

浜六郎：タミフルに関連した出版物「やっぱり危ない、タミフル」（金曜日）、「くすりで脳症にならないために」（NPO 法人医薬ビジランスセンター）からの著作権料を得ていること、NIHR（英国）からノイラミニダーゼ阻害剤に関するコクラン・システマティックレビューの研究のための給与を得ていることを報告。

他は利益相反の報告なし。

参考文献

- [1]Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. Pediatrics. 1980;66(6): 859-64.
- [2]Monto AS. The disappearance of Reye's syndrome-a public health triumph. N Engl J Med. 1999; 340(18):1423-4.
- [3]Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand Suppl. 2007; 186:45-56.

- [4]Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev.* 1997; 19(2): 81-92.
- [5]Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Int J Risk Safety Med* 2008; 20 (1); 5-36. Available from: <http://npojip.org/english/no11.html>
- [6]Shimazu T. A/H1N1 flu. Aspirin in the 1918 pandemic. *BMJ.* 2009; 338:b2398.
- [7]Starko KM. Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918-1919. *Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence.* *Clin Infect Dis* 2009; 49(9): 1405-10.
- [8]Hoffmann-La Roche Inc. Pediatric advisory committee briefing document for Tamiflu. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4325b_02_15_Sponsor%20Background%20Package%20Roche.pdf
- [9]WHO. Considerations for assessing the severity of an influenza pandemic. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84: 197-202. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8422.pdf>
- [10]CDC. 2009. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- [11]Fiore, A., Fry, A., Shay, D., Gubareva, L., Bresee, J., Uyeki, T. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60: 1-24.
- [12]World Health Organisation.
 - a)Unedited Report of the Supplementary Meeting of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: 15 January 2011; Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/emergency_session/unedited_Emergency_report.pdf
 - b)Unedited Report of the 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 21 to 25 March 2011: Available from: http://www.who.int/selection_medicines/Complete_UNEDITED_TRS_18th.pdf
- [13]Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Del Mar, C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b5106 doi:10.1136/bmj.b5106.
- [14]Jones, M., Hama R. Effect of Tamiflu on Mortality in 2009A/H1N1 Influenza patients: A systematic review of observational studies. Submitted manuscript.
- [15]Peiris, J., Yu, W., Leung, C., Cheung, C., Ng, W., Nicholls JM., et al. , Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*, 2004; 363(9409): 617-9.
- [16] Cheng, X., Lu, J., Wu, C., Yi, L., Xie, X., Shi, X., Fang, S., Zan, H., Kung, H., He, M. , Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011; 175(1): 185-7. Epub 2010 Nov 11.
- [17]Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med.* 2002; 8(9): 950-4.
- [18]Hama R. Jones M, Hayashi K, Yanagi T, Sakaguchi K. Oseltamivir: A systematic review of adverse effects in randomized controlled trials (a preliminary report was presented at the 16th JSPE and 5th ACPE joint meeting Tokyo 29-30th 2010 Tokyo)

- [19] Hama R. Jones M, Hayashi K, Yanagi T, Sakaguchi K. Oseltamivir: A systematic review and meta-analysis of adverse effects in prospective cohort studies (a preliminary report was presented at the 16th JSPE and 5th ACPE joint meeting Tokyo 29-30th 2010 Tokyo)
- [20] 藤田利治、藤井陽介、横田俊平ら、インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学的研究、薬剤疫学 15(2) : 73-90. 2010:
http://www.jstage.jst.go.jp/article/jipe/15/2/73/_pdf
- [21] 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局. 各（都道府県保健所設置市特別区）衛生主幹部(局)あて事務連絡: available from:
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/08/dl/info0825-03.pdf> (2009.8.25 付)
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/10/dl/info1009-02.pdf> (2009.10.9 付)
- [22] 感染症情報センター、新型インフルエンザパンデミック（H1N1）2009 2009年5～9月
 病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report : IASR）30: 255-256, October 2009
<http://idsc.nih.gov/iasr/30/356/tpc356-j.html>
- [23] 新型インフルエンザ様症状者のサーベイランス報告. Available from:
http://www.city.amagasaki.hyogo.jp/dbps_data/material/_localhost/sosiki/049/iryouhoukoku_b.pdf
- [24] 厚生労働省、新型インフルエンザ(A/H1N1)に関する報道発表資料: available from:
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/index.html>
- [25] 浜六郎、インフルエンザ死亡とノイラミニダーゼ阻害剤(第一報): 09A インフルエンザ死亡 74 例の分析. TIP「正しい治療と薬の情報」2010: 26: 6-11.
- [26] Rothman KJ. Greenland S. and Lash TL. Chapter 6. Types of Epidemiologic studies. In Rothman KJ. Greenland S. and Lash TL. Eds. Modern Epidemiology 3rd ed. pp87-99. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2008.
- [27] Infectious Disease Surveillance Center. 2009/10 influenza season, Japan. IASR. 2010: 31: 248-250: available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/31/367/tpc367.html>
- [28] 国立感染症研究所. 感染症週報（Infectious Disease Weekly Report : IDWR）. 2010: 12: 10-15: available from: <http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-10.pdf>
- [29] グラクソスミスクライン社、中外製薬提出資料. 抗インフルエンザウイルス薬（タミフルおよびリレンザ）の使用状況について: available from:
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/dl/s1130-19t.pdf>
- [30] Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Okabe N. et al. Epidemiology of influenza A(H1N1) virus infection in Japan, May-June 2009. Euro Surveill. 2009; 14(24): pii:19244.
- [31] Edwards E.T. et al. (Division of Drug Risk Evaluation: DDRE), One-Year Post Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review (Drug: Oseltamivir phosphate): Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research=FDA CDER, 2005; available from:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE_reviewed.pdf
- [32] Edwards ET. et al. Post-marketing adverse events reports review of central nervous system/psychiatric disorders associated with the use of Tamiflu. Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research) Sept. 20. 2006 available from
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
- [33] Rothstein AM et al. 2- year Review of Pediatric Postmarketing Adverse Events (April 23, 2005 through May 31, 2007) and all Pediatric Deaths through May 31, 2007. November 9, 2007.

available from:

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4325b_02_04_Tamiflu%20Adverse%20Event%20Review%202007.pdf

[34]国立国際医療センター 戸山病院国際疾病センター. インフルエンザ診療アルゴリズム. Available from: <http://www.ncgm.go.jp/dcc/manual/download/files/h1n1.pdf>