

09Aインフルエンザは軽症 NSAIDs, タミフル不使用で 被害は最小に

日本公衆衛生学会自由集会

2009.10.22

その後一部改訂

薬のチェック

NPO法人医薬ビジランスセンターJIP
(薬のチェック) <http://npojip.org>
浜 六郎





薬のチェックは
命のチェック

Check-up your medicine
to save your life

35

【連載】
豚?新型? インフルエンザの正体

BCGと結核

赤ちゃんに1回接種の効果と害は?

薬のチェックは
命のチェック

Check-up your medicine
to save your life

36

【連載】
インフルエンザはかぜ!
ワクチンもタミフルもいらない!

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)発行 名著2冊 + 2



インフォームド・
コンセント
その誤解・曲解・正解

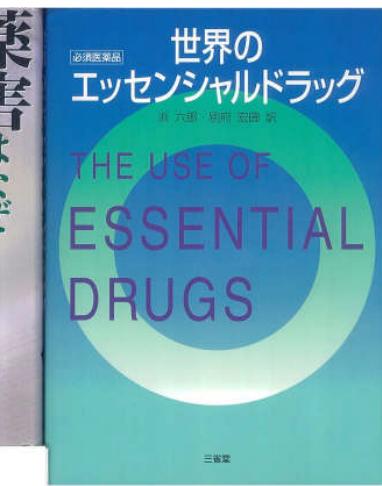
Tanida Noritoshi 谷田 憲俊



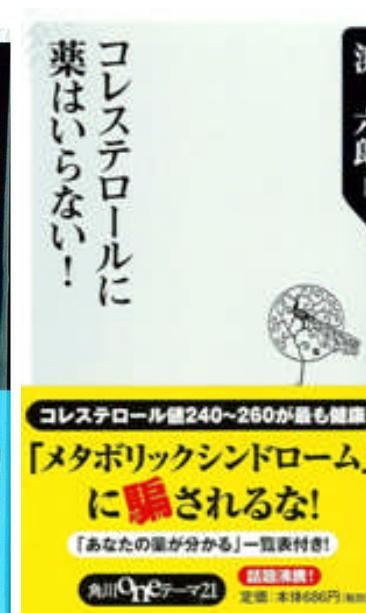
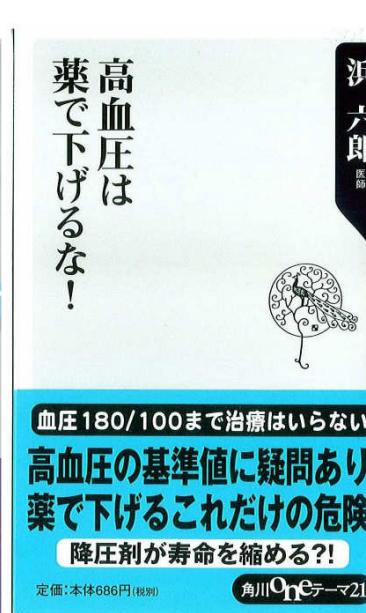
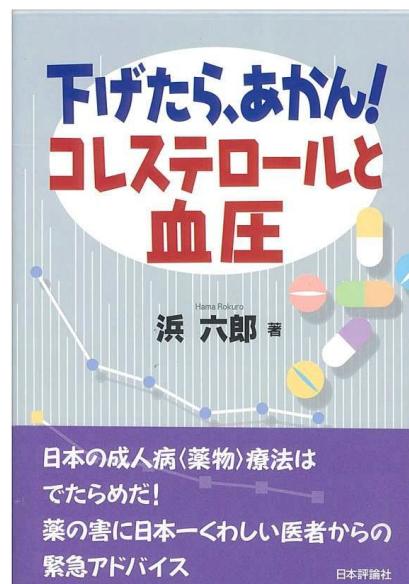
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)



金曜日

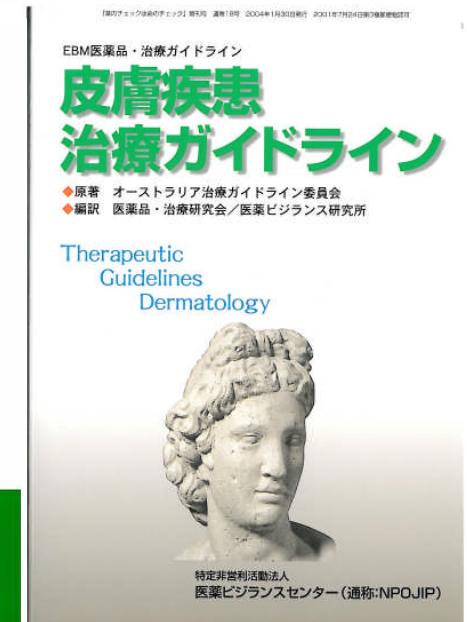
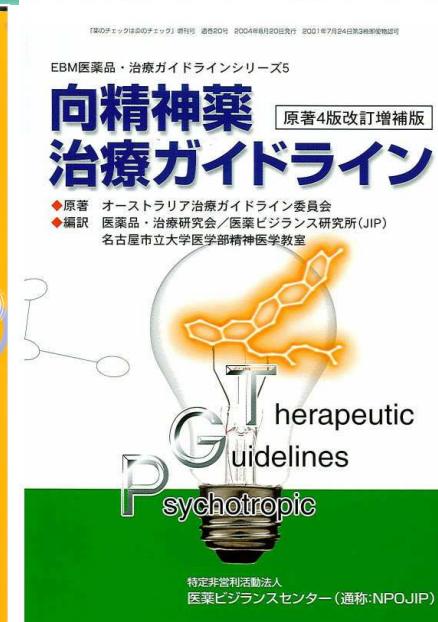
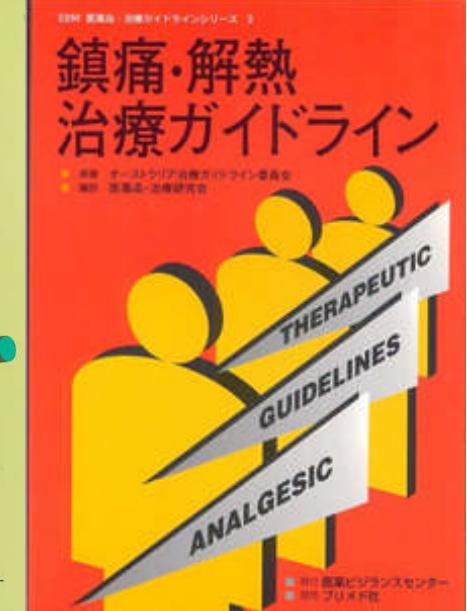
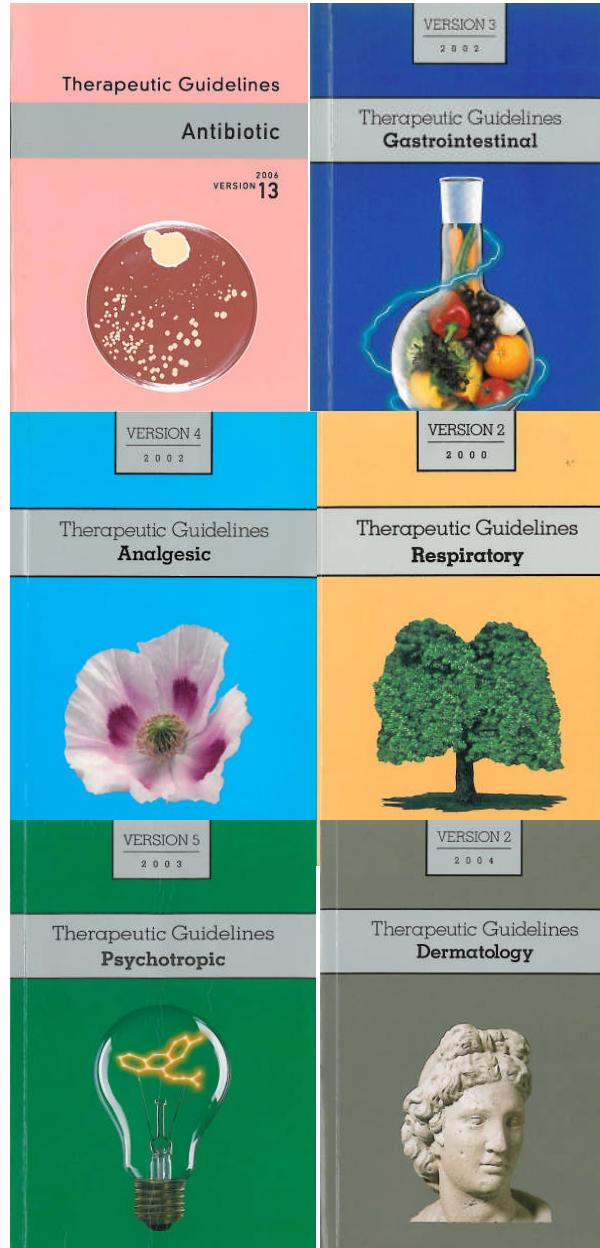


TIP誌(専門家向け月刊誌↑ TIP誌の出版物↑) 浜個人の出版物



オーストラリアの治療ガイドライン(翻訳)

10冊中
6冊翻訳



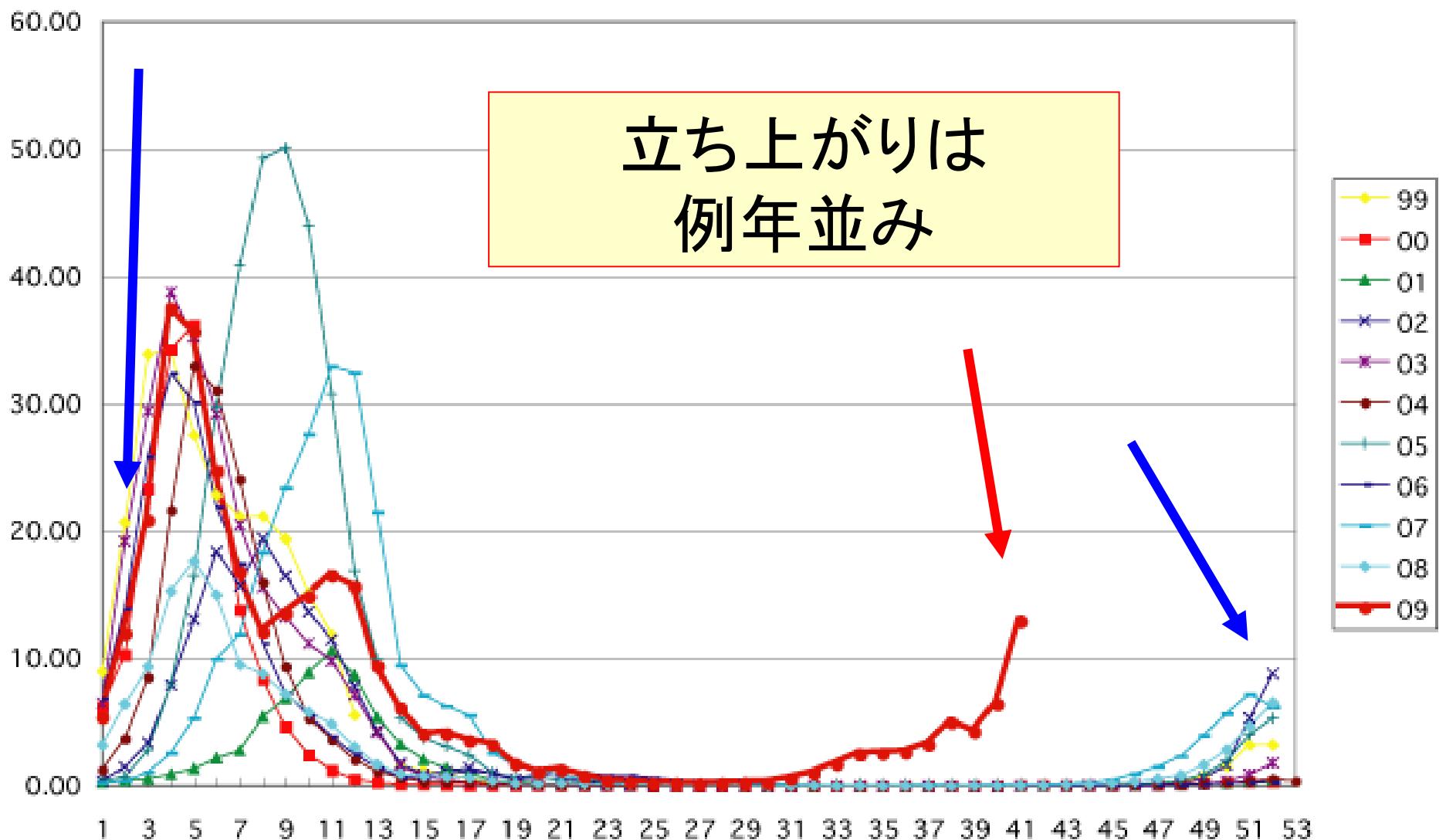
話の流れ－第1部

1. 日本の09Aインフルエンザは軽症
 - ・感染者数、重症者数、死亡数 推移と特徴
 - ・死者特徴：
基礎疾患,NSAIDs,タミフル,ステロイド?
2. インフルエンザの重症化とNSAIDs
 - ・感染にNSAIDs使用⇒死亡が10倍にも
 - ・スペイン風邪の死因：
90%超がアスピリン8～30g／日
(最新論文より)

話の流れー第2部

1. タミフル脳症について: 中枢抑制/催幻覚性
 突発型: 異常行動, 呼吸抑制⇒突然死, 障害も
 催幻覚性: 幻覚, 妄想など重大精神病
 遅発持続型: 精神神経症状の持続(間欠的)
 肺炎, 感染症重症化, 敗血症など
2. ハイリスクほどタミフル危険: メキシコ, 妊婦
 高サイトカイン血症のため毒性亢進
3. 09Aインフルエンザにおける実例
 服用後呼吸停止・突然死の可能性ある例など

インフルエンザ 過去10年間の流行状況



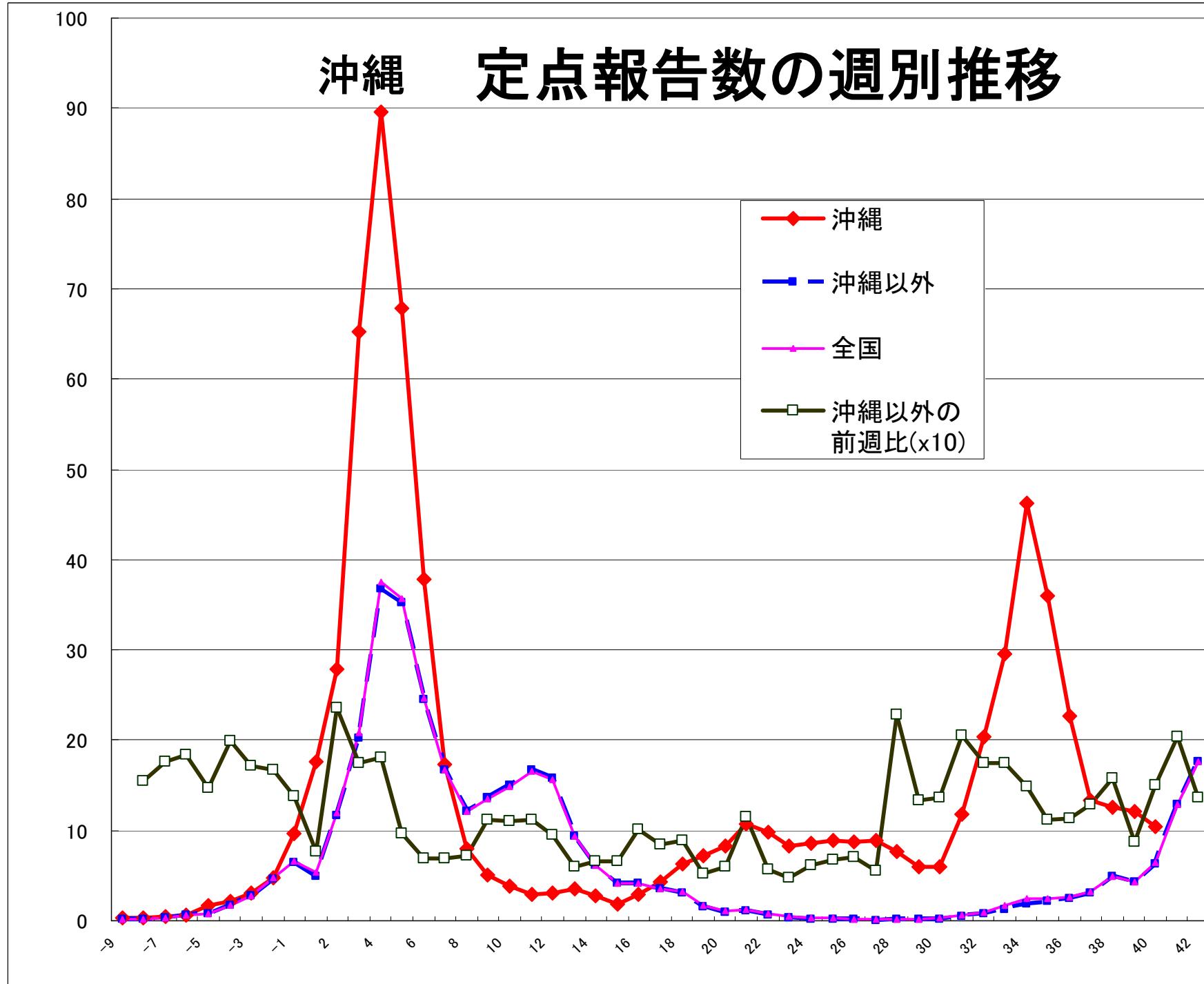
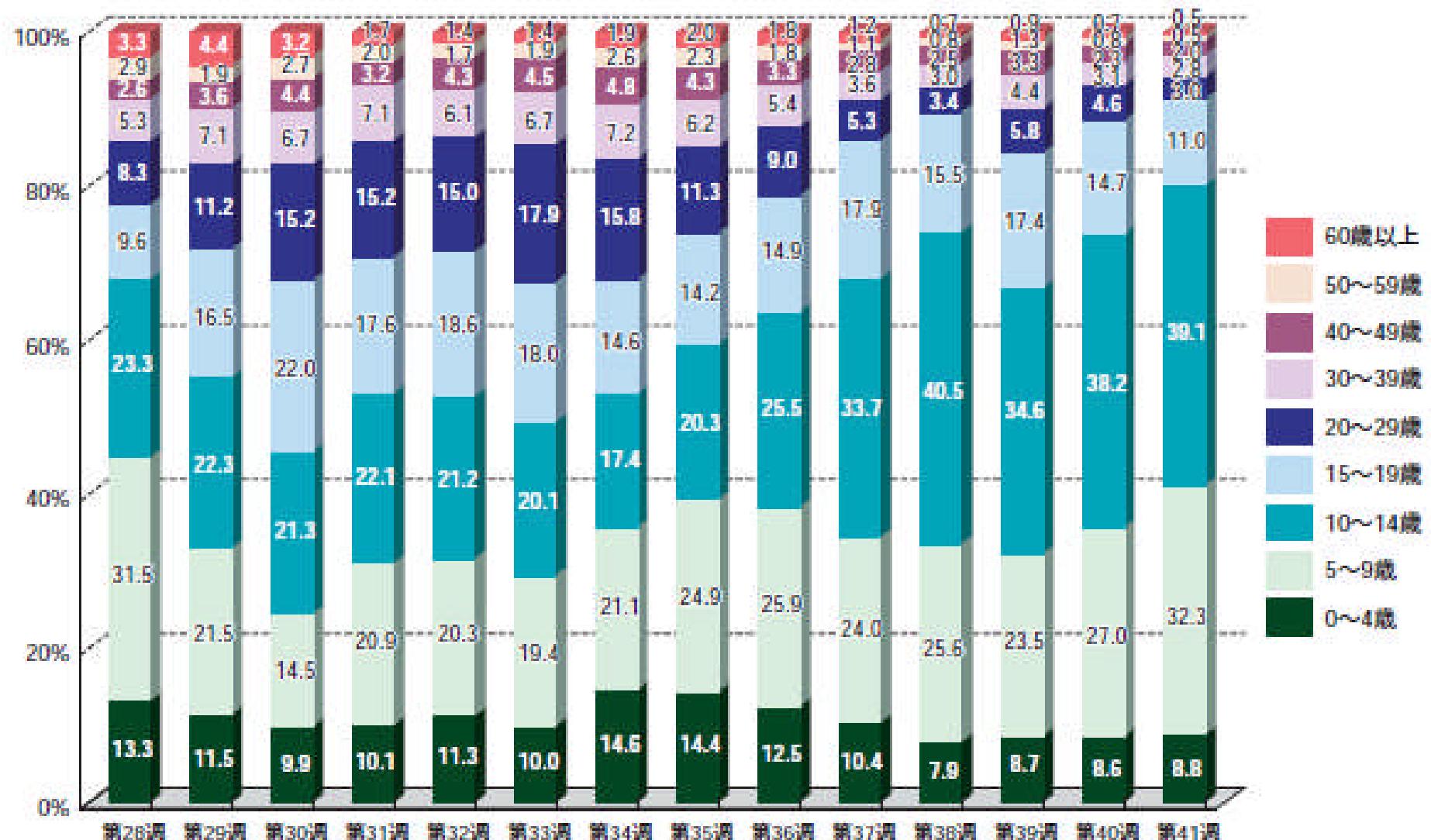


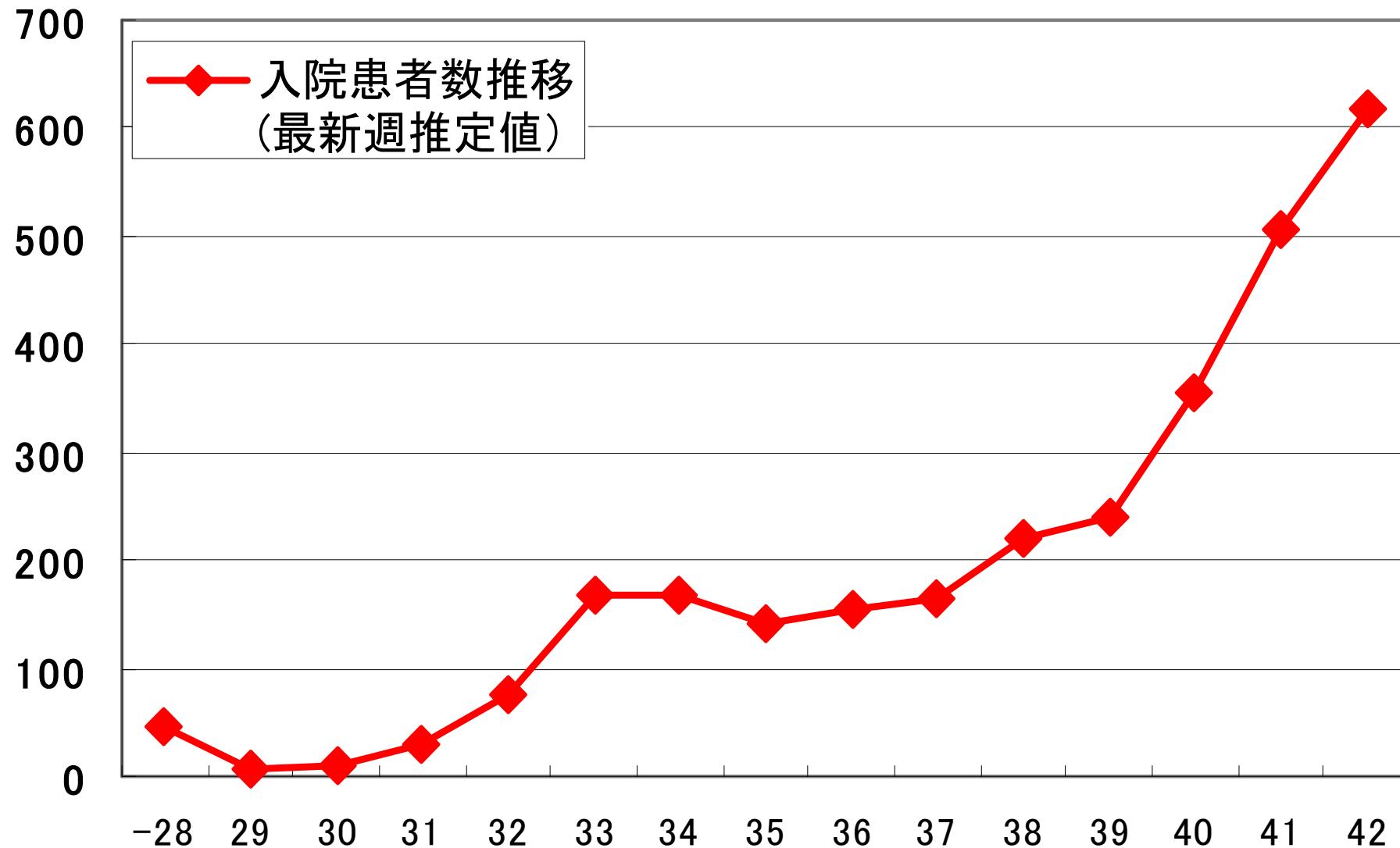
図5. インフルエンザ報告数の年齢群別割合の推移(2009年第28~41週)



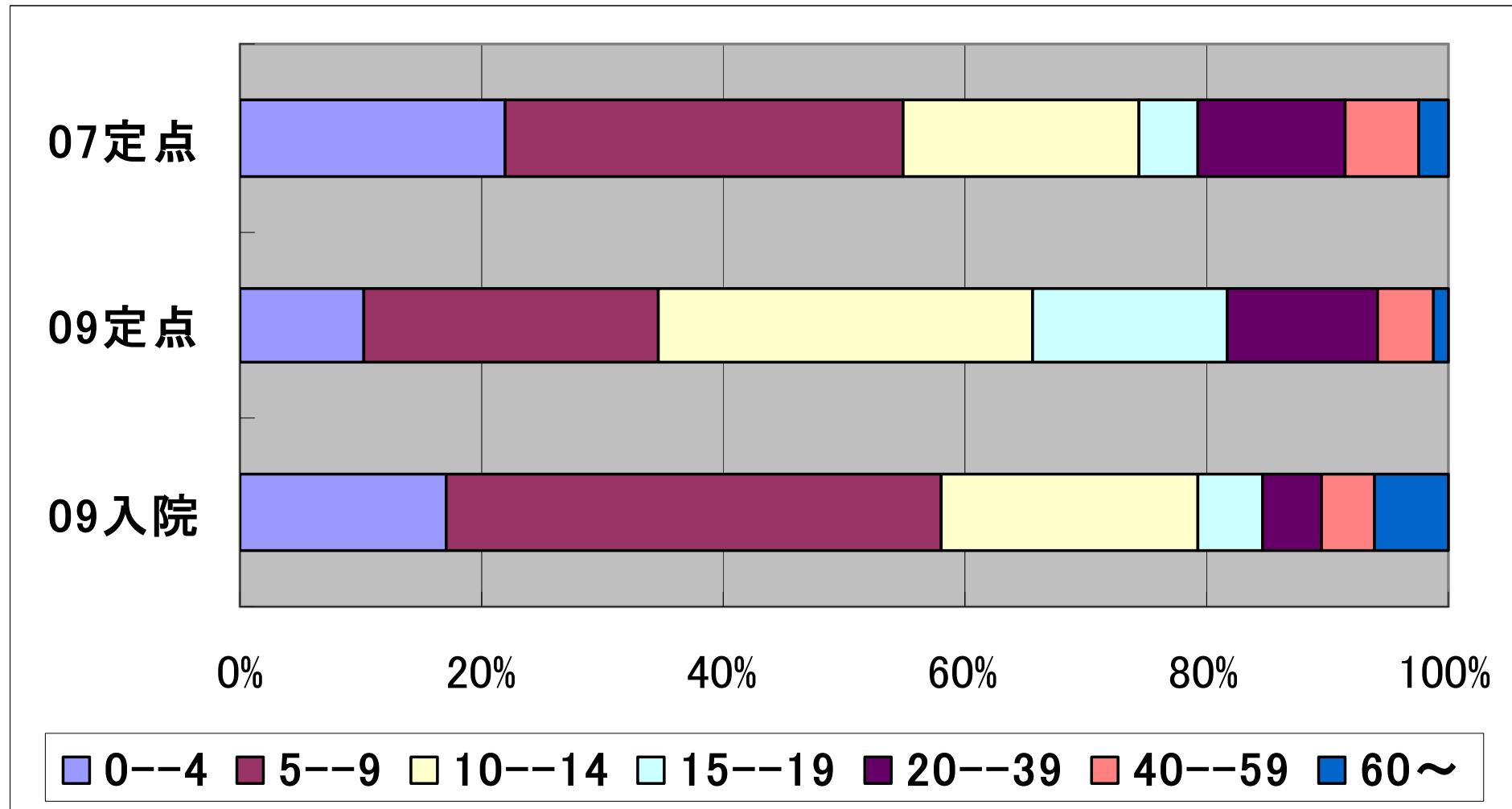
IDWR感染症動向調査:週報2009年第41週より

<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2009/idwr2009-41.pdf>

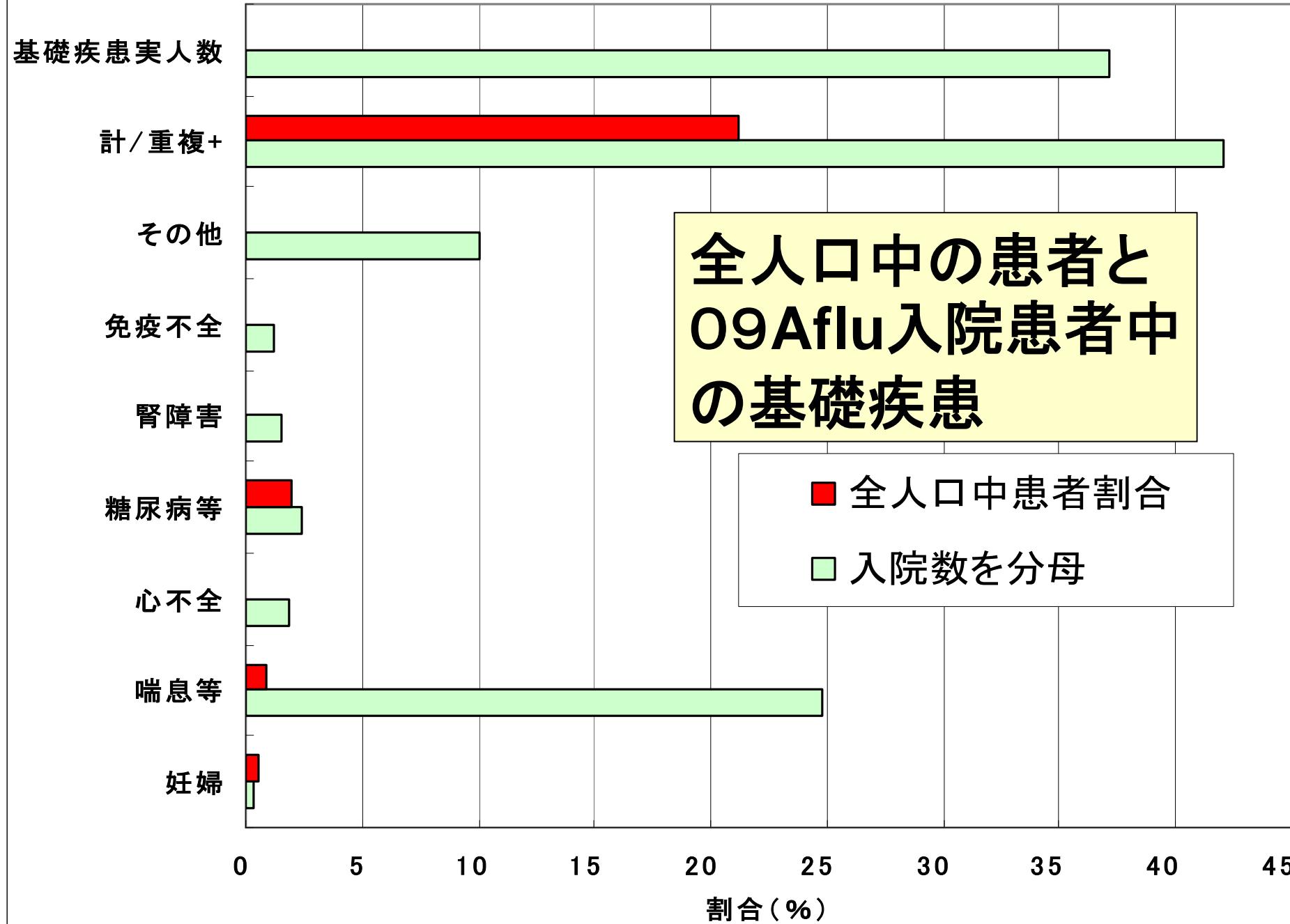
入院患者数の推移(最新週は推定値)



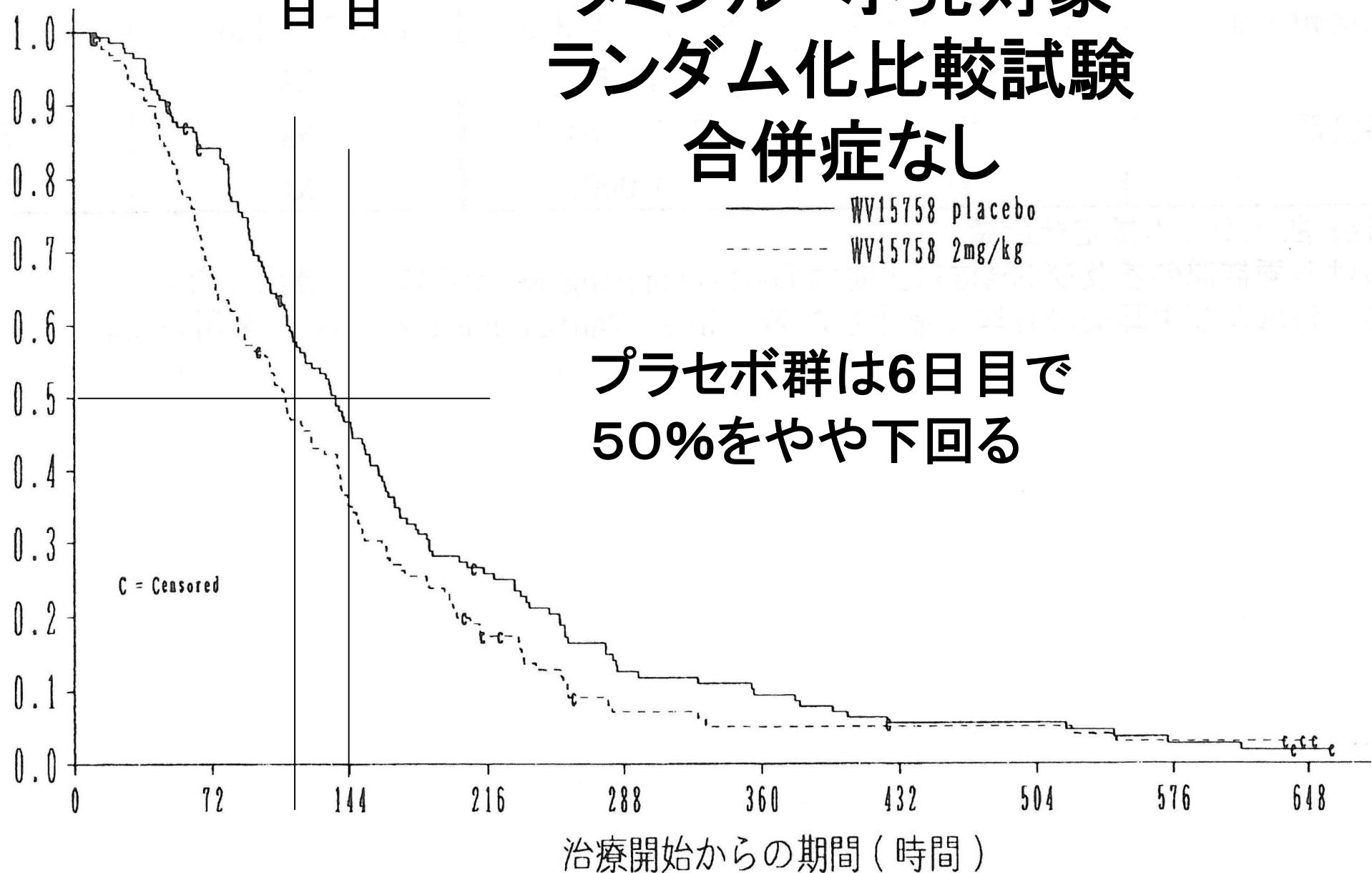
定点報告と入院患者の年齢構成比較



09年の入院患者の年齢構成は、07年の定点報告のみ

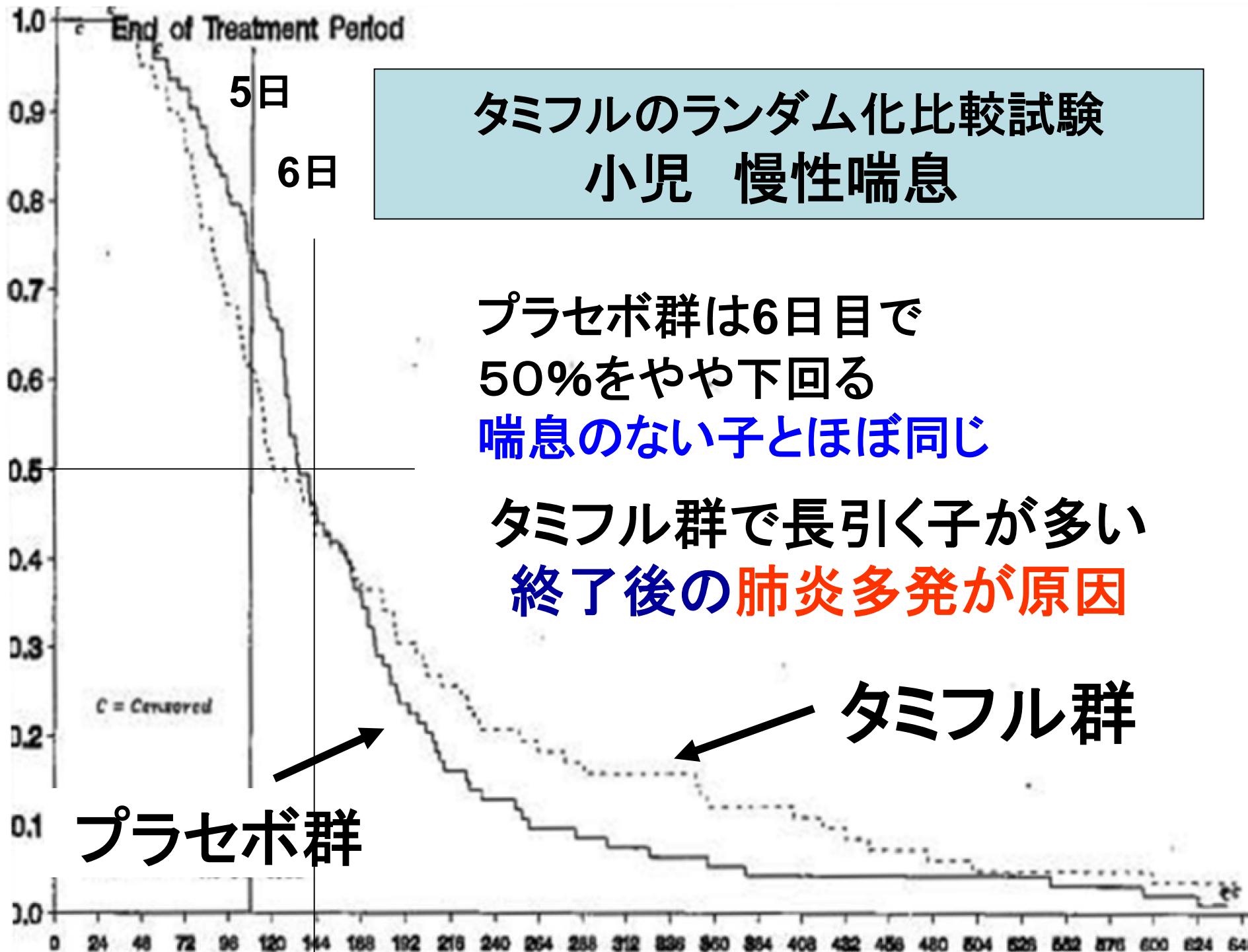


5日
6日



タミフル 小児対象 ランダム化比較試験 合併症なし

プラセボ群は6日目で
50%をやや下回る

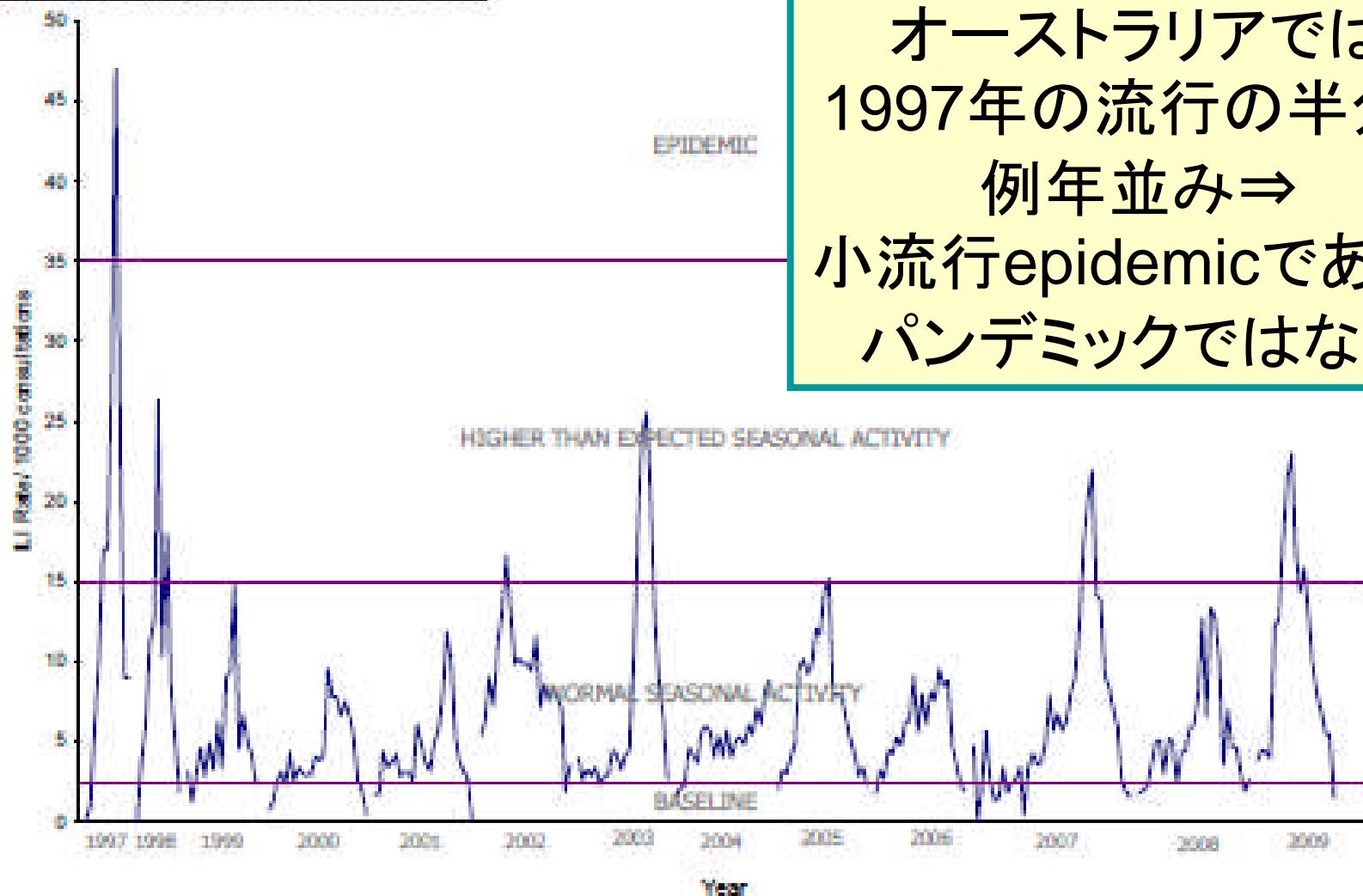


The 2009 Victorian Influenza Vaccine Effectiveness Audit Report

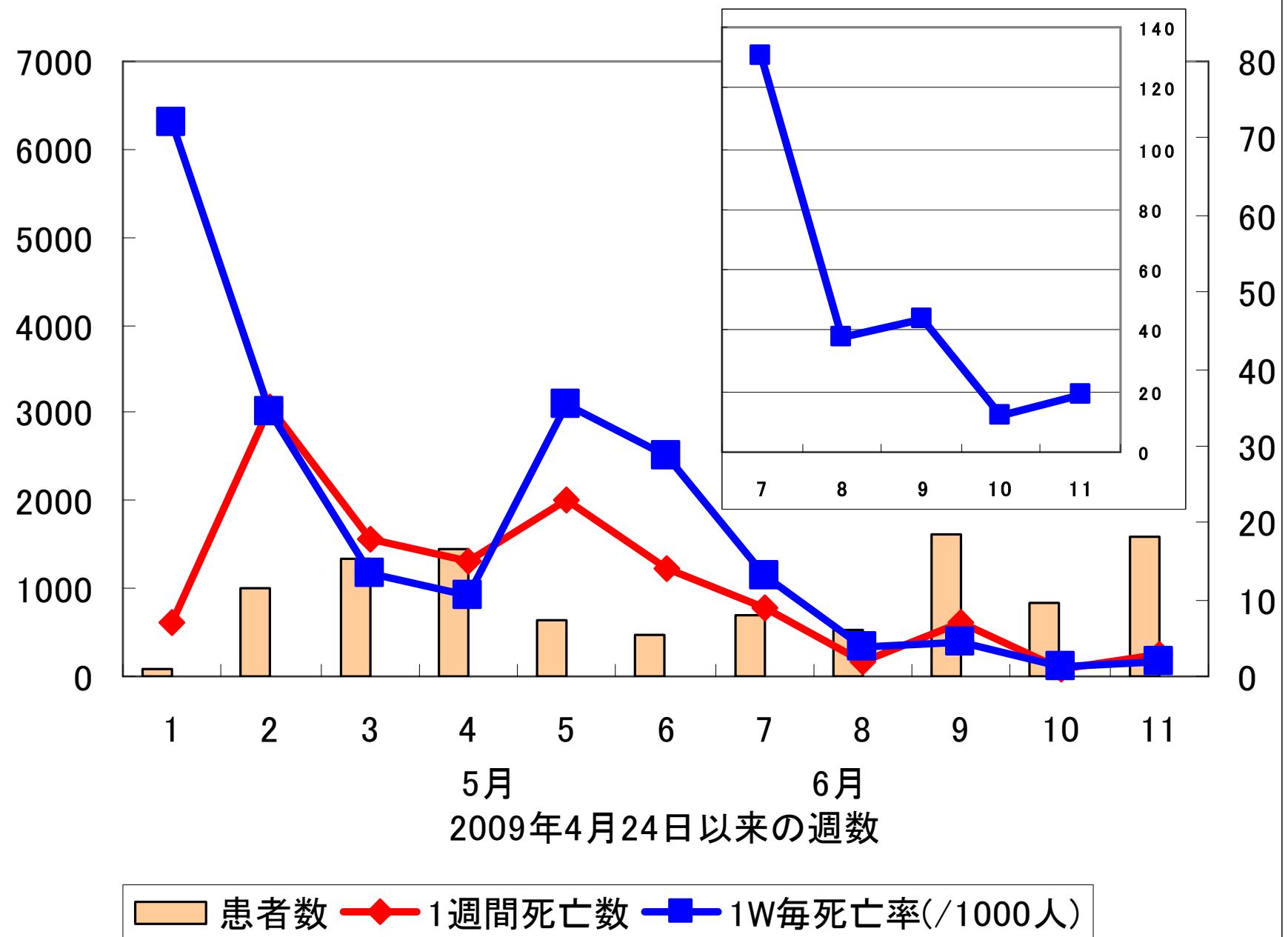
Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory

Available at: www.vidrl.org.au

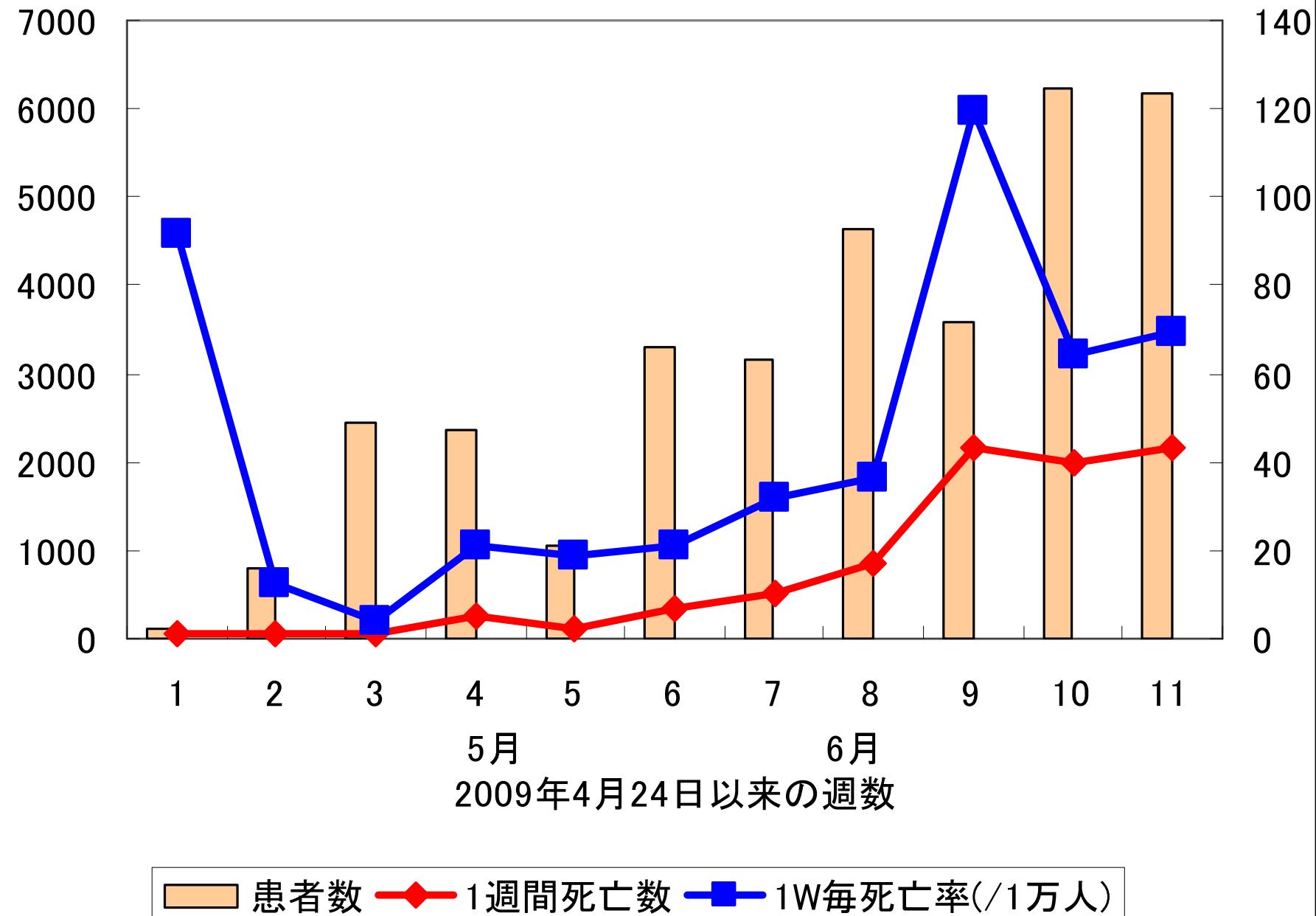
Influenza-like illness 1997 to 2009



メキシコの1週毎患者数、死亡数、死亡率(/千人)の推移



米国の1週間毎患者数、死亡数、死亡率(/1万人)の推移





発熱は外敵排除の原動力

- ヒポクラテス～17世紀まで：感染症の発熱はよい兆候「発熱は外敵を排除するために自然が与えたエンジンだ」 Thomas Sydenham(1624-1689)
- 熱への敵視：スピリンなど解熱剤の登場以降薬剤で解熱すれば一時的に体は楽になる。
→医師は処方 患者も解熱剤を欲す
- 欧米での解熱剤はアセトアミノフェンとアスピリン
- 日本：アスピリンよりピラゾロン系（スルピリン）やジクロフェナクなど：強力抗炎症解熱剤が多用

動物実験1 (ウサギにウイルス接種後)

解熱剤なし : 死亡は6羽中1羽だけ

メフェナム酸: 体温が異常に低下、

(ポンタール) 10羽中**7羽死亡**、リンパ節や腸に出血、壊死、
リンパ節中のウイルス量は**100～1000倍**に

どちらがよいか？？

動物実験2 (ウサギに細菌接種後)

解熱剤なし: 高熱が出て、2日後に**解熱**。死亡は7羽中2羽

アスピリン: はじめ熱は低いが,**後で解熱剤なしより高熱**に
ウサギは9羽すべて死亡。

どちらがよいか？？

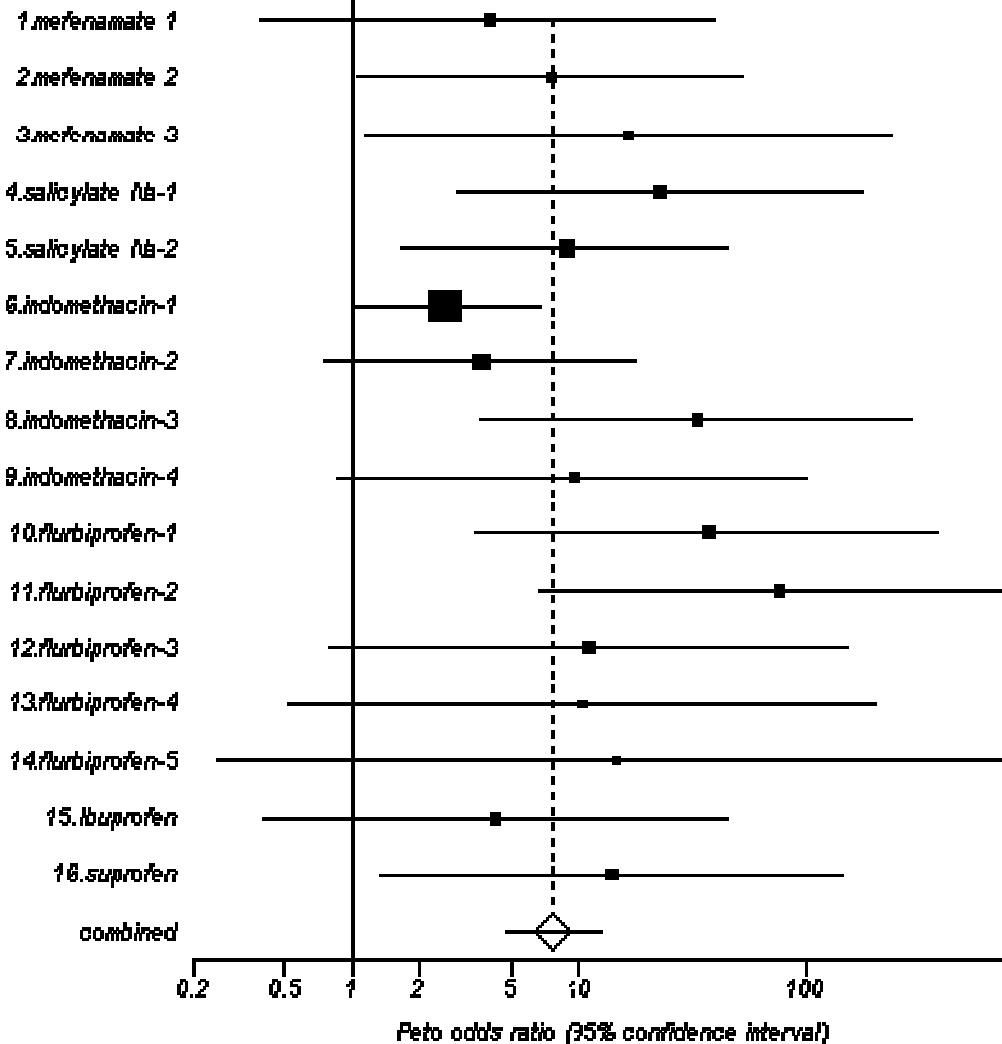
動物実験まとめ; 合計9論文15実験で、対照群**9%死亡**、

NSAIDs解熱剤群は46%死亡、 $P<0.00000001$

NSAIDsの感染動物死亡への影響

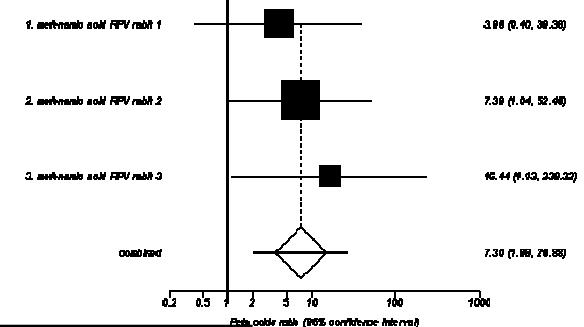
10論文16実験

Peto odds ratio plot

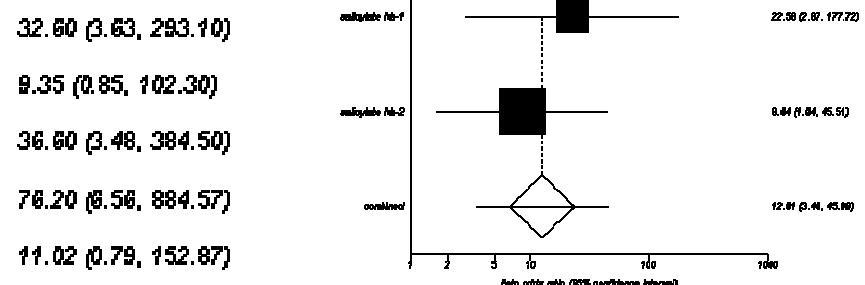


Combined Peto OR 7.52(4.58-12.35)

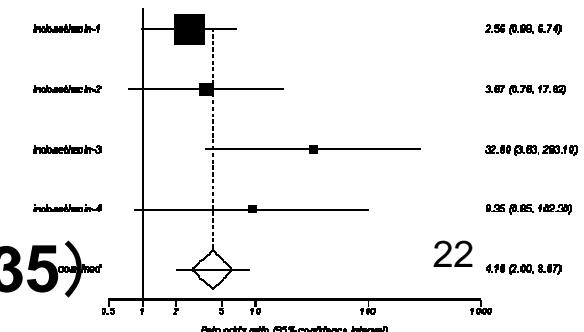
メフェナム酸



サリチル酸



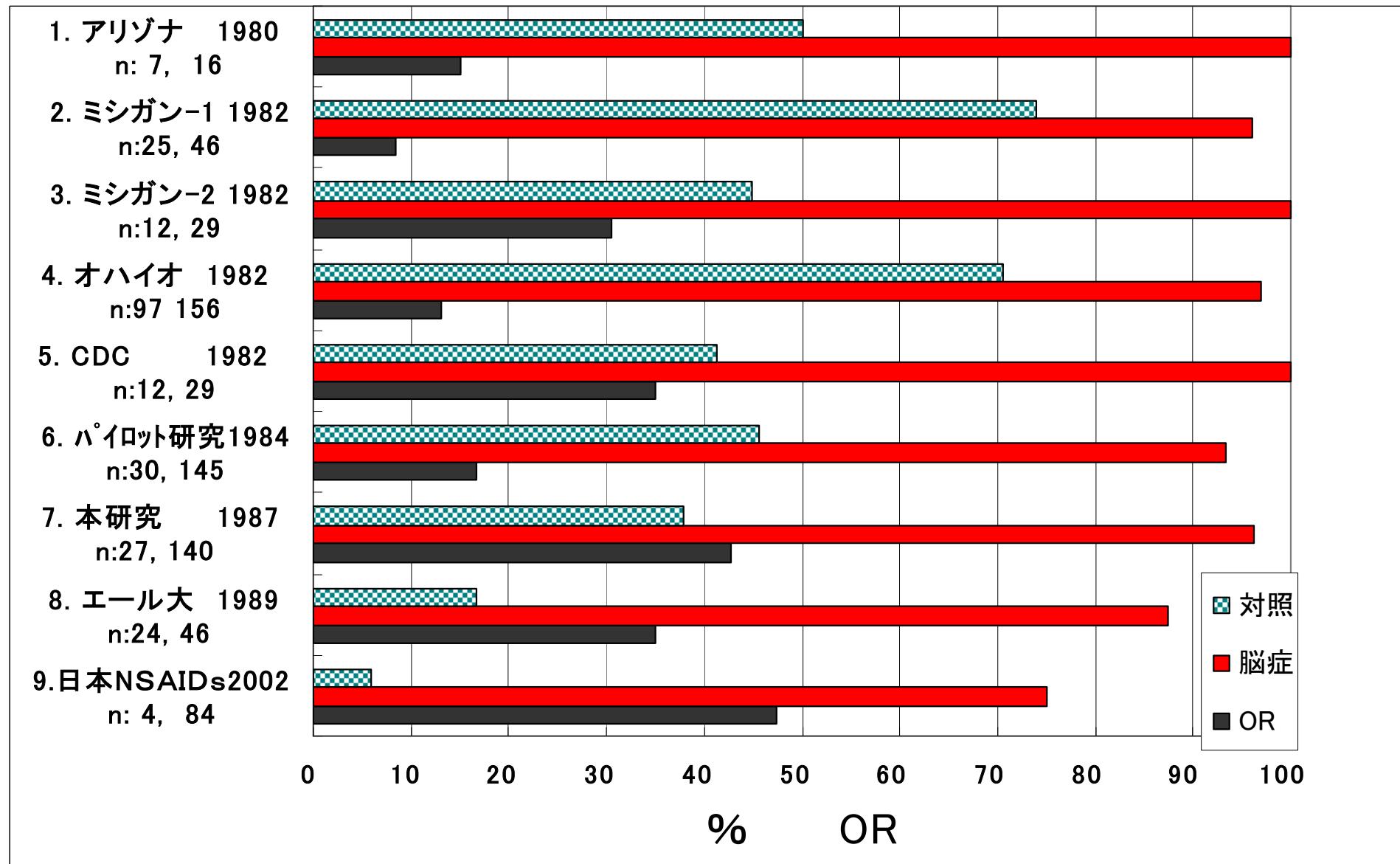
インドメタシン



ヒトでは？

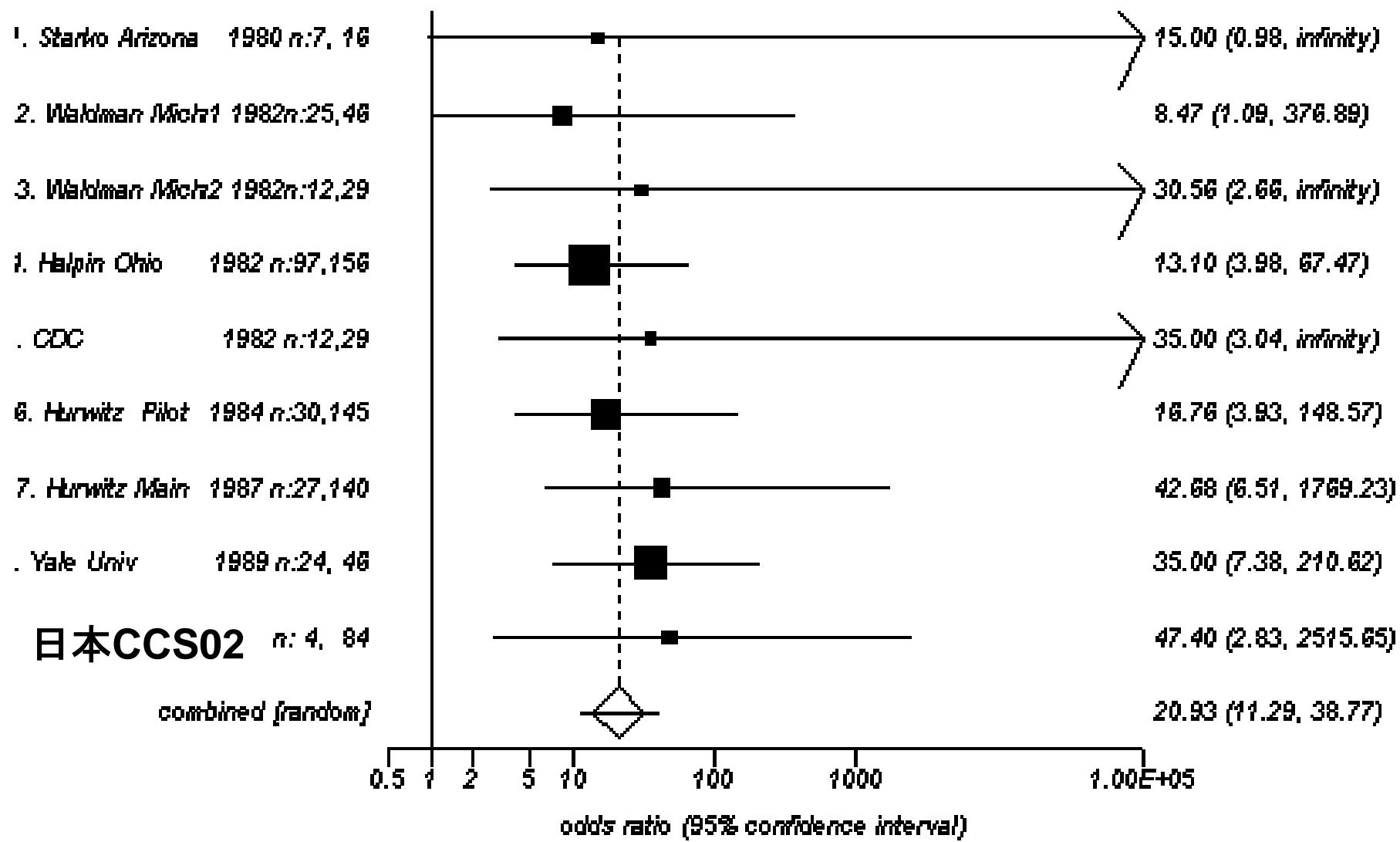
- アセトアミノフェンは解熱剤なしと同じ程度だが、ボルタレンやポンタールなどのきつい解熱剤（抗炎症剤系解熱剤：NSAIDs）を使うと、脳症が起きたときに重症化し死亡する例が多くなる
- きつい解熱剤（NSAIDs）を使用すると、解熱剤を使わない場合に比較して、死亡する脳症に罹る危険が47倍高まる
- 成人でも同様
症例1：21歳の男子学生（死亡時）
42歳男性（特別の既往歴も合併症もなし）

ライ症候群・「インフルエンザ」症例対照研究での アスピリン/NSAIDs服用割合とオッズ比の比較と推移

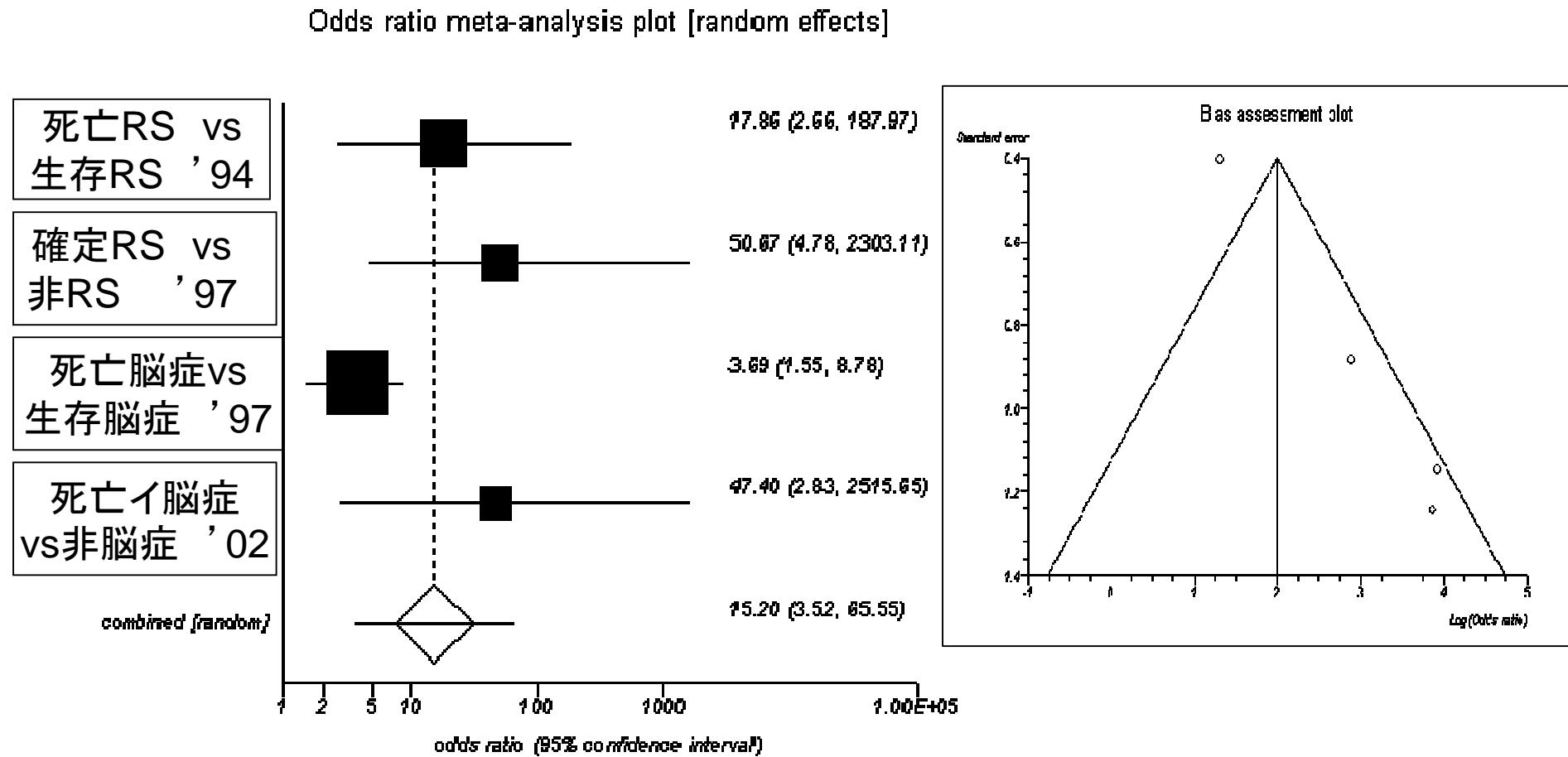


ライ症候群(米国)と日本の脳症の症例対照研究

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



症例対照研究(擬似3件を含む4件)のmeta-analysis



Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled odds ratio = 15.195472 (95% CI = 3.522479 to 65.551099)

Chi² (test odds ratio differs from 1) = 13.309362 (df = 1) P = 0.0003

NSAIDs解熱剤:脳症死亡の危険:オッズ比 47

厚生労働省研究班:出発点では;インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究(佐藤班)

結果報告:「インフルエンザ脳炎・脳症発症および重症度に関連する要因解明のためのケース・コントロール研究

	対照	死亡例	オッズ比(95%信頼区間)	p値
NSAIDs	5/84	3/4	47.4	fisher の 直接確率法
解熱剤%	6.0%	75%	(3.29-1458)	0.0019
アセトアミノフェン	48/84	3/4	2.25	
%	57.1	75%	(0.19-58.6)	0.6359

NSAIDs解熱剤:ジクロフェナク/メフェナム酸/あるいは併用
(医薬ビジランス研究所の解析による)

NSAIDs脳症-多臓器不全症候群 は大人にも

- 症例1: **21歳の男子学生**(死亡時)。
- ある年の8月、感冒症状にアセトアミノフェン入り市販薬を使用しつつアルバイトを続行していたが軽快せず近医受診。
- 処方されたポンタールや抗生物質を使用したが、それでも軽快せず**40°Cの発熱**。
- 別の病院に入院後、PL顆粒、メチロン注、ケトプロフェン坐剤(抗炎症解熱剤:**NSAIDs**)が**常用量の3倍**使用され、
- 一旦軽快後、**消化管出血、皮下出血、意識障害、軽度肝障害等の多臓器障害(不全)**を生じて転院。
- その病院にて脳浮腫、脳ヘルニアを生じて死亡した

Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918–1919 Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence

Karen M. Starko
Burlingame, California

Clinical Infectious Diseases 2009;49:000–000
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America.

The high case-fatality rate—especially among young adults—during the 1918–1919 influenza pandemic is incompletely understood. Although late deaths showed bacterial pneumonia, early deaths exhibited extremely “wet,” sometimes hemorrhagic lungs. The hypothesis presented herein is that aspirin contributed to the incidence and severity of viral pathology, bacterial infection, and death, because physicians of the day were unaware that the regimens (8.0–31.2 g per day) produce levels associated with hyperventilation and pulmonary edema in 33% and 3% of recipients, respectively. Recently, pulmonary edema was found at autopsy in 46% of 26 salicylate-intoxicated adults. Experimentally, salicylates increase lung fluid and protein levels and impair mucociliary clearance. In 1918, the US Surgeon General, the US Navy, and the *Journal of the American Medical Association* recommended use of aspirin just before the October death spike. If these recommendations were followed, and if pulmonary edema occurred in 3% of persons, a significant proportion of the deaths may be attributable to aspirin.

Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918–1919 Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence

Karen M. Starko Burlingame, California: Clinical Infectious Diseases 2009; 49:000–000
(e-publication by The Infectious Diseases Society of America)

- The high case-fatality rate—especially among young adults--during the 1918–1919 influenza pandemic is incompletely understood.
- Although late deaths showed bacterial pneumonia, early deaths exhibited extremely “wet,” sometimes hemorrhagic lungs.
- The hypothesis presented herein is that aspirin contributed to the incidence and severity of viral pathology, bacterial infection, and death, because physicians of the day were unaware that
- **the regimens (8.0–31.2 g per day) produce levels associated with hyperventilation and pulmonary edema in 33% and 3% of recipients, respectively.** Recently, pulmonary edema was found at autopsy in 46% of 26 salicylate-intoxicated adults. Experimentally, salicylates increase lung fluid and protein levels and impair mucociliary clearance.
- In 1918, the **US Surgeon General, the US Navy, and the *Journal of the American Medical Association* recommended use of aspirin just before the October death spike.**
- If these recommendations were followed, and if pulmonary edema occurred in 3% of persons, a significant proportion of the deaths may be attributable to aspirin.

サリチル酸剤と1918-19パンデミック・インフルエンザ 死亡率、薬理学的、病理学的、歴史的エビデンス

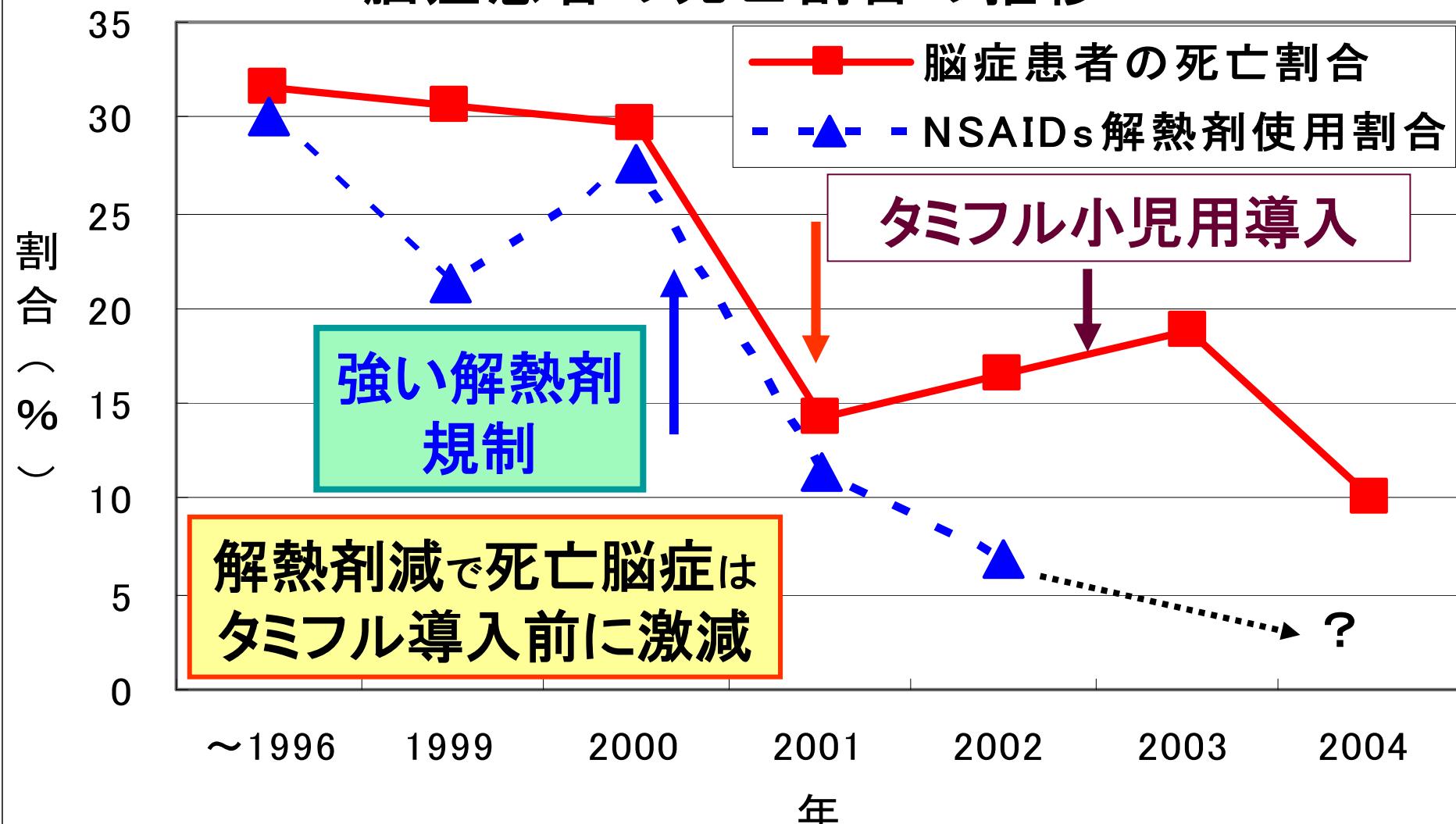
カレン M. スタルコ (カリフォルニア州)

Clinical Infectious Diseases 2009; 49:000–000

(e-publication by The Infectious Diseases Society of America) (要約)

- 1918-19インフルエンザ・パンデミックの高い症例死亡率、特に青年に著しかった理由の理解は未だ不十分である。遅発死亡では細菌性肺炎だが、早期死亡例は「水腫状」「出血性」であった。
- アスピリンが、罹患率、ウイルス病変、細菌感染、死亡に寄与した、との仮説を提唱する。
- 当時の医師らは**8.0-31.2g/日のアスピリン**が過換気や肺水腫を33%、3%起こすと知らなかった。最近、サリチル酸剤中毒剖検26人中46%に肺水腫が認められた。実験的にサリチル酸剤は肺の水とたんぱくを増加し、纖毛の粘液除去を障害する報告された。
- 1918, **米健康局長(Surgeon General)**, 米海軍,JAMA(米医師会雑誌)が、**10月の死亡スパイク直前にアスピリンを推奨した**。
- 推奨に従い処方され、肺水腫が3%の人に生じたのなら、死亡のうち相当な割合でアスピリンが寄与したことになりえよう。

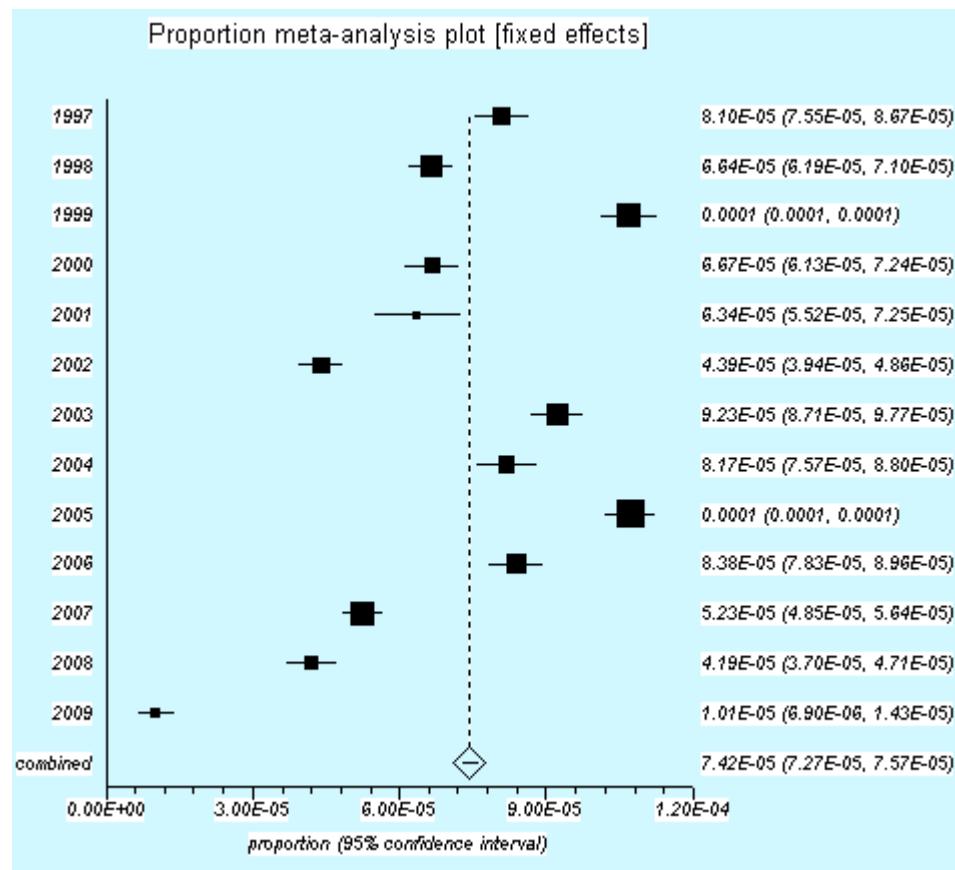
非ステロイド抗炎症解熱剤の使用割合と 脳症患者の死亡割合の推移



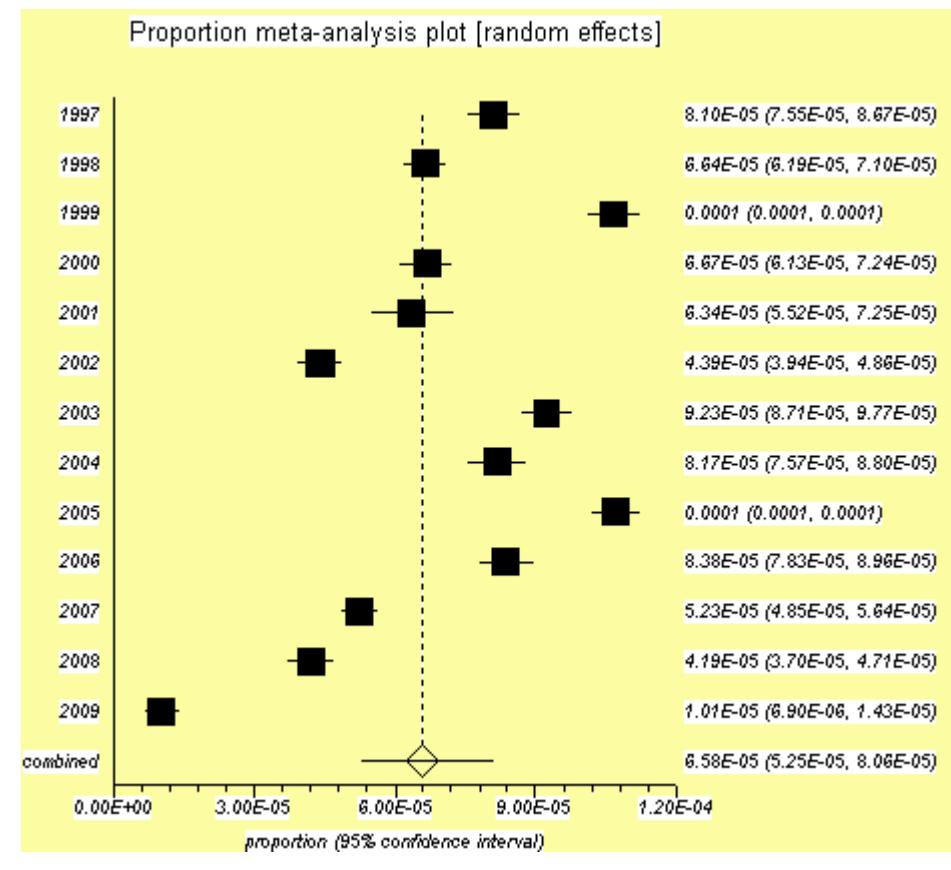
2003年までの5回分で相関係数を求める
 $r = 0.9188(p < 0.05)$

インフルエンザ死亡割合(対患者10万人)の推移 (1997-2009年毎)と併合死亡割合

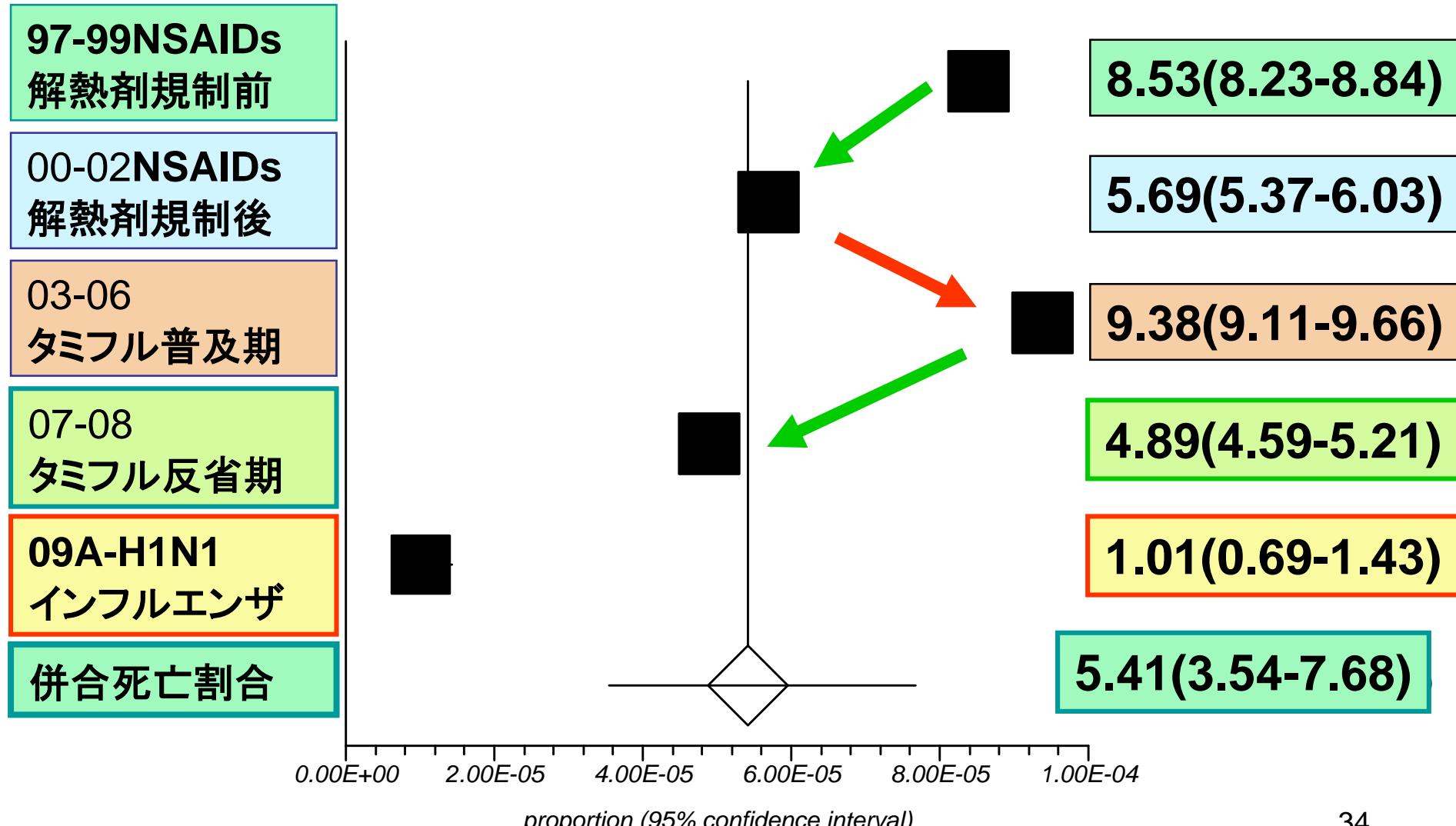
Fixed effects model
によるメタ解析



random effects model
によるメタ解析

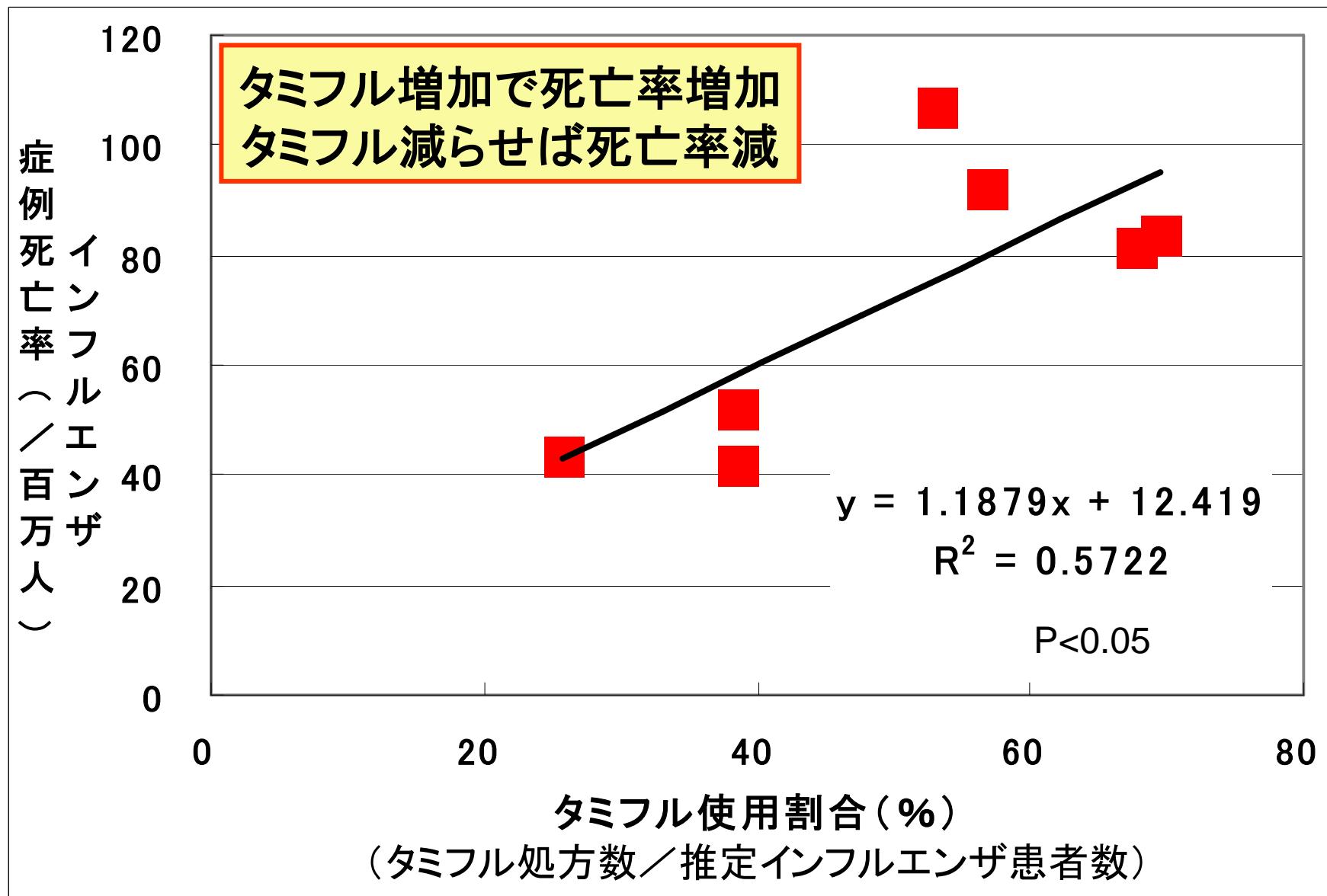


インフルエンザ死亡割合(対患者10万人)の推移 (1997-2009時期別:random effects modelメタ解析)



タミフル使用とインフルエンザ死亡率の相関

2004～2008年



従来の脳症+多臓器不全：ライ症候群など

- 1998年頃から

インフルエンザ脳症が意図的に

→ことさらインフルエンザ恐怖を扇動

だから、「インフルエンザ脳症」という言葉は
使うべきでない。正しくは、
NSAIDs脳症、解熱剤脳症、薬剤性脳症など

以上第一部

第二部

タミフル最新情報

浜 六郎

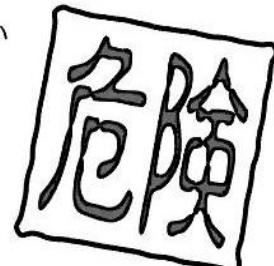
乳幼児には

タミフルは禁止に

突然死の可能性あり

タミフル服用後、
睡眠中死亡事故多発

インフルエンザにかかり
り睡眠中に突然死した子
6人のうち、3歳以下の
幼児5人中4人がタミフル
を服用していたこと
が分かりました。報告した



ルエンザA型との診断をうけ、タミフル
ドライシロップを処方され午後2時頃に
帰宅しました。この時には意識は明瞭で
通常通り歩行も可能であったそうです。
昼食後処方された薬剤のうちタミフルだけ
を服用してビデオを見ながら入眠しま
した。母親は目の届く範囲内で家事をし
ながら時折様子を見していましたが、眠っ
たと判断していました。午後4時頃、A君

2005. 3
『薬のチェック』No12
改訂増補版



塩見論文：タミフル服用後幼児 4人突然死

表 2 2002～2003 インフルエンザシーズンに大阪で寝眠中急死した 6 例（聞き取り調査）

	発症日	住所	年齢	性	ワクチン	抗原診断	解熱薬	抗インフルエンザ薬	睡眠	基礎疾患	検死など	病理所見
1	12/20	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	なし	検死	小脳扁桃ヘルニア
2	12/27	大阪市	3	男	—	A	—	OTV	午睡	喘息	行政解剖	肺水腫
3	12/28	南河内	8	男	—	A	アセトアミノフェン	ATD	深夜	汎下垂体機能低下症、GH 治療	病死診断	脳浮腫 肺水腫
4	1/19	豊能	1	男	—	A*	—	テオフィリン	午睡	喘息	行政解剖	脳浮腫 肺水腫
5	1/28	豊能	2	男	—	A	不明	OTV	深夜	喘息	病死診断	肺水腫
6	2/3	大阪市	2	男	—	A	—	OTV	深夜	なし	行政解剖	脳浮腫 肺水腫

いずれの症例も発症後 1～2 日で死亡し、死亡前に異変に気づかれていない。

抗インフルエンザ薬の服用回数は 1 回のみが 4 例、2 回が 1 例

A*：インフルエンザ AH3 を分離、OTV：オセルタミビル、ATD：アマンタジン

5/6 0.633 (1.13 - 0.5)

2005.2.25 大阪読売

讀

(日刊) © 読売新聞社 2005年

インフルエンザ

大阪で6人

2年前 睡眠中、薬疑う声も

子供突然死 新型脳症

インフルエンザに感染した後、中枢神経が急速に侵される「インフルエンザ脳症」で、睡眠中などに子供が突然死する新しいタイプが出現、二年前の流行期に大阪府内だけで六人が死亡した。同じ時期に他の地域でも子供数人が死ぬ、昨冬も死亡例があつたという。從来の脳症と異なり、けいれんや意識障害などの症状が出ないまま、急死するのが特徴で、研究班は「共通する原因是不明で、詳しい調査が必要」としている。薬害の専門家からは薬の影響を疑う意見も出ている。

省研究班の調査でわかつた。同じ時期に他の地域でも子供数人が死ぬ、昨冬も死亡例があつたという。從来の脳症と異なり、けいれんや意識障害などの症状が出ないまま、急死するのが特徴で、研究班は「共通する原因是不明で、詳しい調査が必要」としている。薬害の専門家からは薬の影響を疑う意見も出ている。

研究班員の塙見正司・大

阪市立総合医療センター小児救急科部長によると、二〇〇二年十二月から二〇〇三年二月にかけ、府内でインフルエンザになった一八歳の男児六人が、発症後一一日目に、寝ている間に突然死した。いずれも死亡前には寝床中だった。

解剖が行われたのは三人で、いずれも脳全体の浮腫(むくみ)がひどく、「星

星腫人入前突歳フ年二小
この変性も従来のインフルエンザ脳症ではなく、塙見部長らは新型の脳症と結論づけた。米国でも同じシンズンに睡眠中の学童の急死が五例以上あったといふ。これを受け、研究班(班長、森島恒雄・岡山大教授)は全国に情報提供を依頼。他にもインフルエンザの発症直後、睡眠中や病院搬送が数例報告されたが、詳しい調査はできていないといふ。

ただ、大阪で死亡した六人のうち、四人は抗ウイルス薬オセルタミビル(商品名タミフル)、一人はアマントジンを服用。タミフルが抑制され突然死した可

状細胞」が変性していた。

この変性も従来のインフルエンザ脳症ではなく、塙見部長らは新型の脳症と結論づけた。米国でも同じシンズンに睡眠中の学童の急死が五例以上あったといふ。

これは受け、研究班(班長、森島恒雄・岡山大教授)は全国に情報提供を依頼。他にもインフルエンザの発症直後、睡眠中や病院搬送が数例報告されたが、詳しい調査はできていないといふ。

NPO法人医薬ビジラン

悪質ペット業者営業停止 総合——2面

盧政権 多難な3年目へ 国際——6面

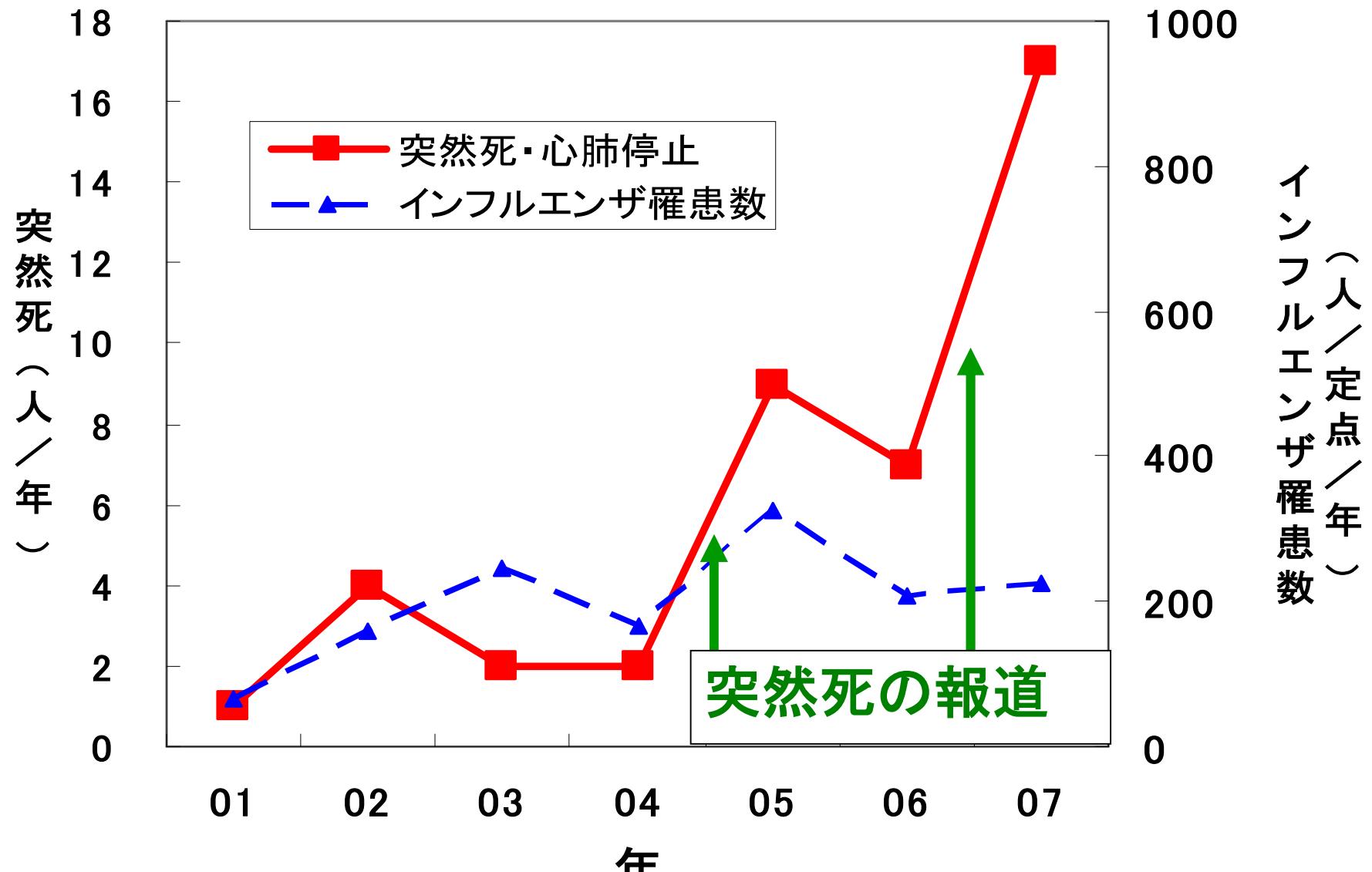
二幕袖所幹部 立件へ

きょうの紙面

一方、森島教授は「タミフルを飲まずに新型脳症を発症した子もある。六年以外にタミフルを飲んでいて從来型の脳症になつた子供は去年一月、一歳未満には検出されたことから、同社ユ社(本社・イス)による動物実験で、大量投与を受けた幼若ラットが死亡、投薬しないルールを厳守するよう警告した。

外にタミフルを飲んでいて從来型の脳症になつた子供が大きいのではないか」と話している。

インフルエンザ罹患数と突然死報告数の推移



インフルエンザ薬

副作用
関係か
岐阜、愛知で2人

インフルエンザ治療薬のリン酸オセルタミビル（商品名タミフル）を飲んだ患者2人が、飲んで間もなく行動に異常をきたし、1人は車道に走り出て大型トラックにはねられ死亡、もう一人はマントンションの9階から転落死していたことが11日、分かった。薬の添付文書には副作用として「異常行動」（自分の意思とは思えない行動）や「幻覚」などが起きる場合があると書かれているが、死亡につながったケースの判明は初めて。厚生労働省安全対策課も死亡例の一つを副作用として把握しており「異常行動の結果、事故死する可能性もある」としている。

（社会面に関連記事）

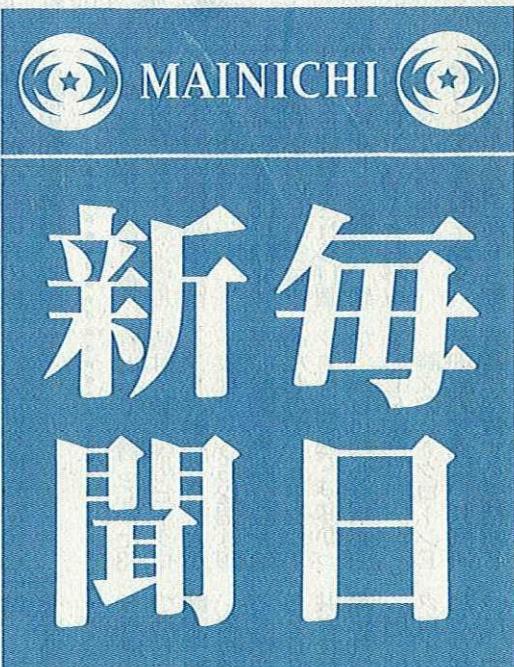
NPO法人「医薬ビジー市」理事長の浜六郎医師 日本小児感染症学会で発表する。2人の遺族が浜

医師に相談した。

岐阜県の男子高校生

（当時17歳）は昨年2月にインフルエンザと診断され、正午過ぎにタミフルの通常量、1カプセルを自宅で飲んだ。その後、家族が不在の間にパジャマ姿で素足のまま外出し、雪の中を自宅のフェンスを乗り越えて走るなどした。午後3時45分ご

タミフルで異常行動死

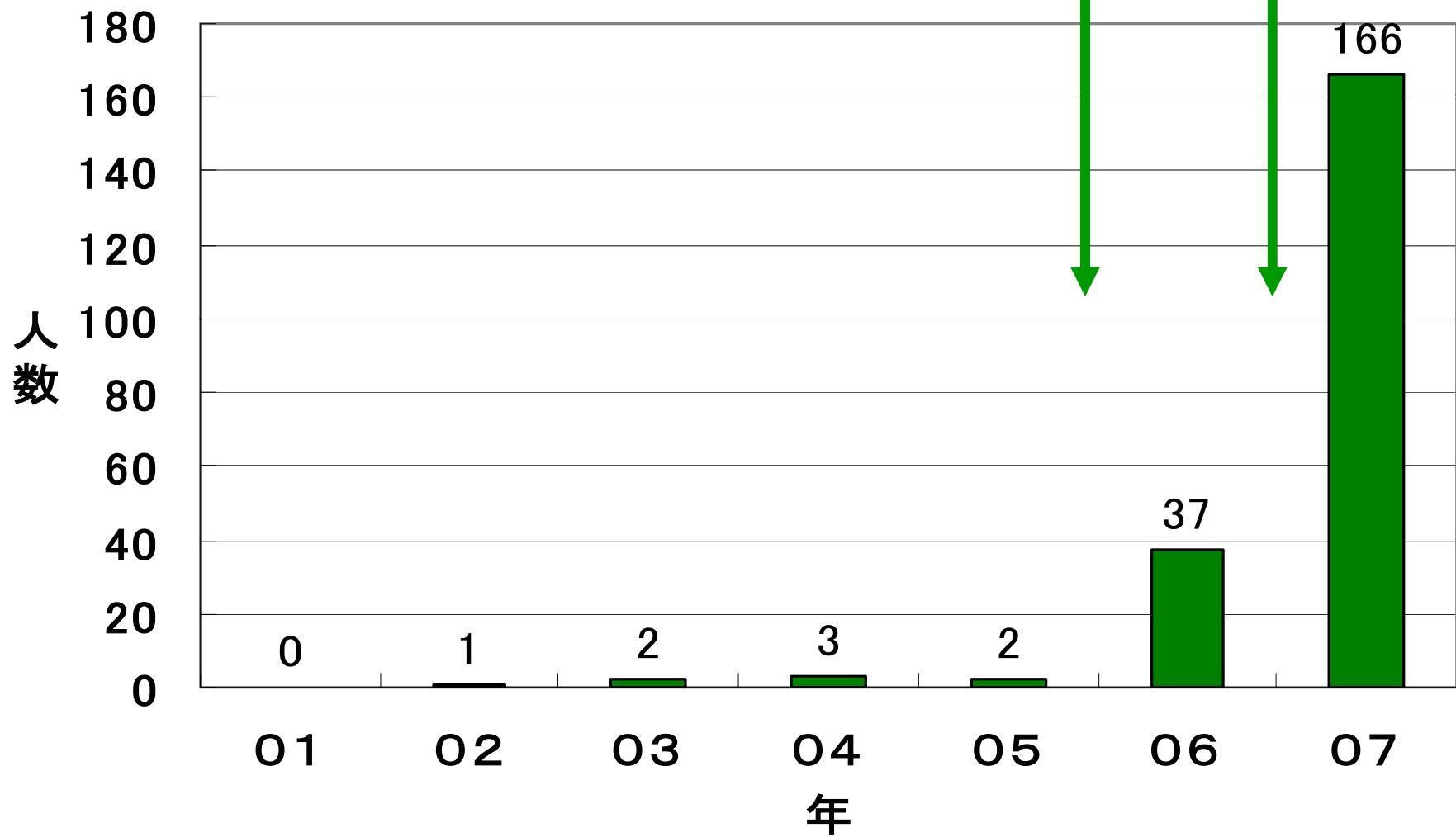


発行所：大阪市北区梅田3丁目4番5号 T530-8251電話(06)6345-1551
郵便振替口座 00920-0-450
毎日新聞大阪本社
©毎日新聞社 2006

**2005年
11月12日**

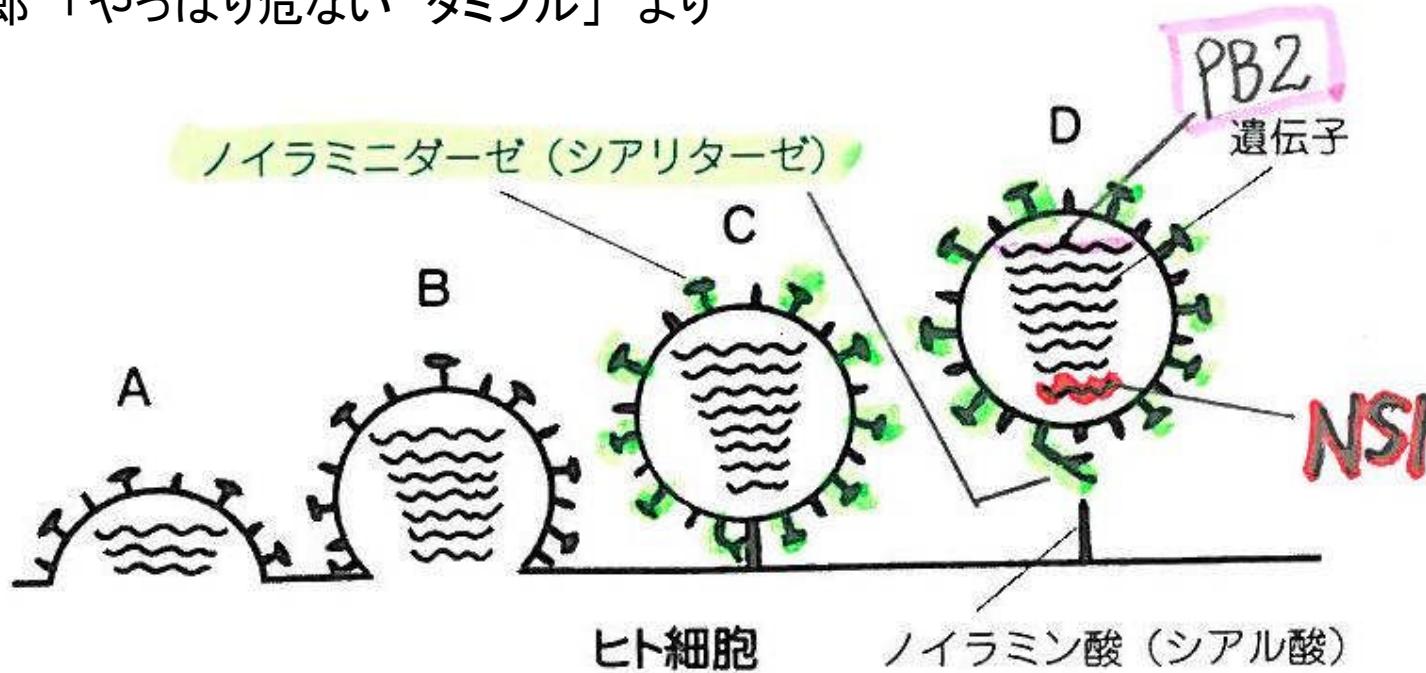
図2 異常行動報告数(年次推移)

異常行動事故死の報道



タミフルの作用点

浜六郎 「やっぱり危ない タミフル」 より



インフルエンザウイルスが出芽し（A、B）、通常、ノイラミニダーゼがノイラミン酸（シアル酸）を切り離すため（C）、ウイルスが細胞から離れる（D）。タミフルは、ウイルスにあるノイラミニダーゼを働けなくするので、Cの状態にとどまる。

図 6-3 ウィルスにあるノイラミニダーゼと阻害剤の作用機序

インフルエンザの経過とサイトカイン

Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. in "Fields Virology"
5th ed. Vol 2 Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2007

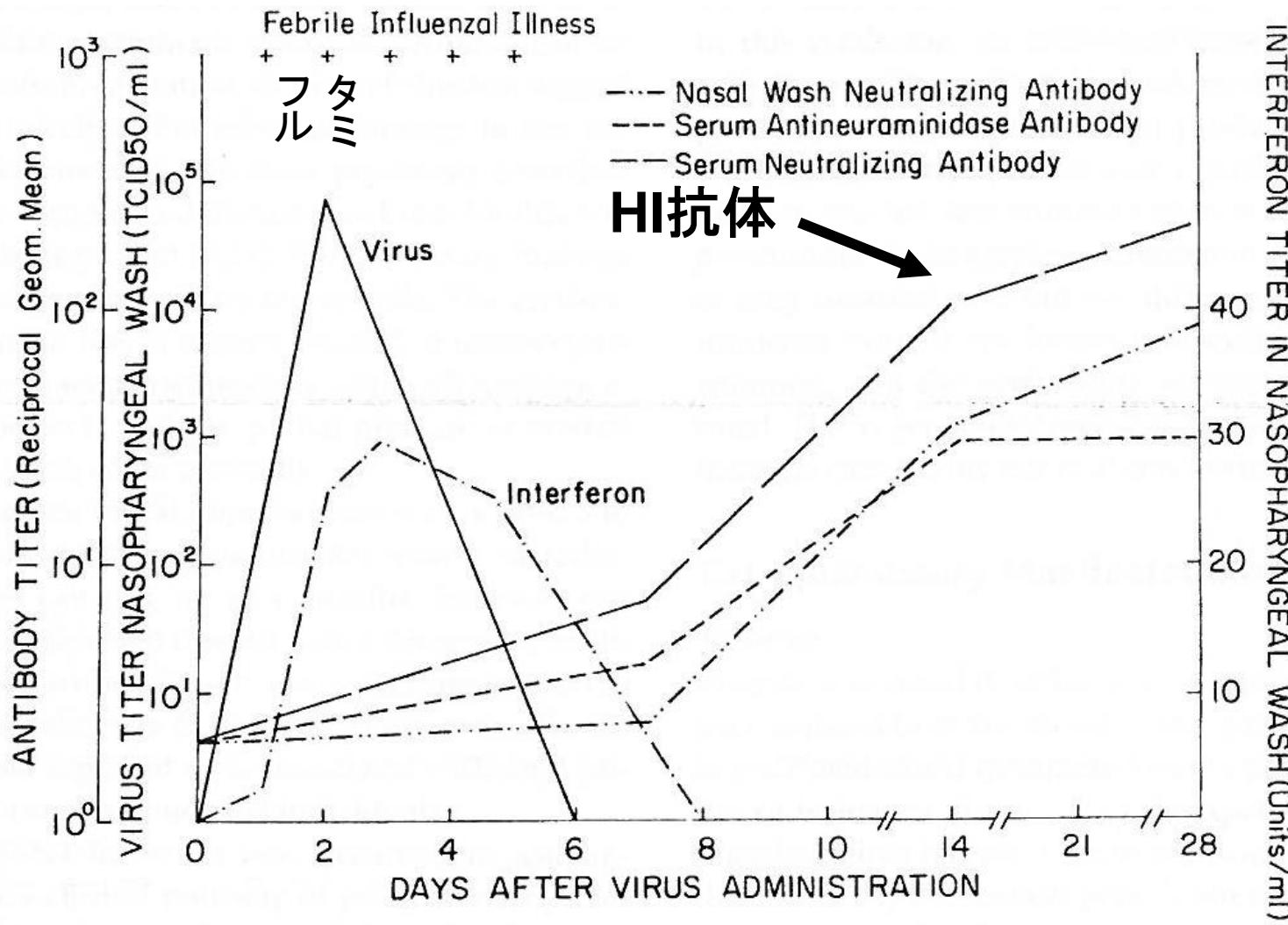


Figure 48.10 Six seronegative volunteers received 10^{4.0} TCID₅₀ of wild-type A/Bethesda/1015/68 virus intranasally on day 0.



子供はインフルエンザに弱い

インフルエンザは、普通の風邪とは異なり、重症化することがある病気です。特に抵抗力が未発達の小さなお子さまがかかると、肺炎や脱水症等の合併症を起こし入院することもあり、インフルエンザ脳症*という重大な合併症を引き起こすこともあります。

*インフルエンザ脳症

インフルエンザウイルスの感染が引き金となり、突然の高熱から、1～2日以内に昏睡などの意識障害を引き起こします。

しかし、横田俊平氏
タミフルは
「インフルエンザ脳症
の予防に無効」と

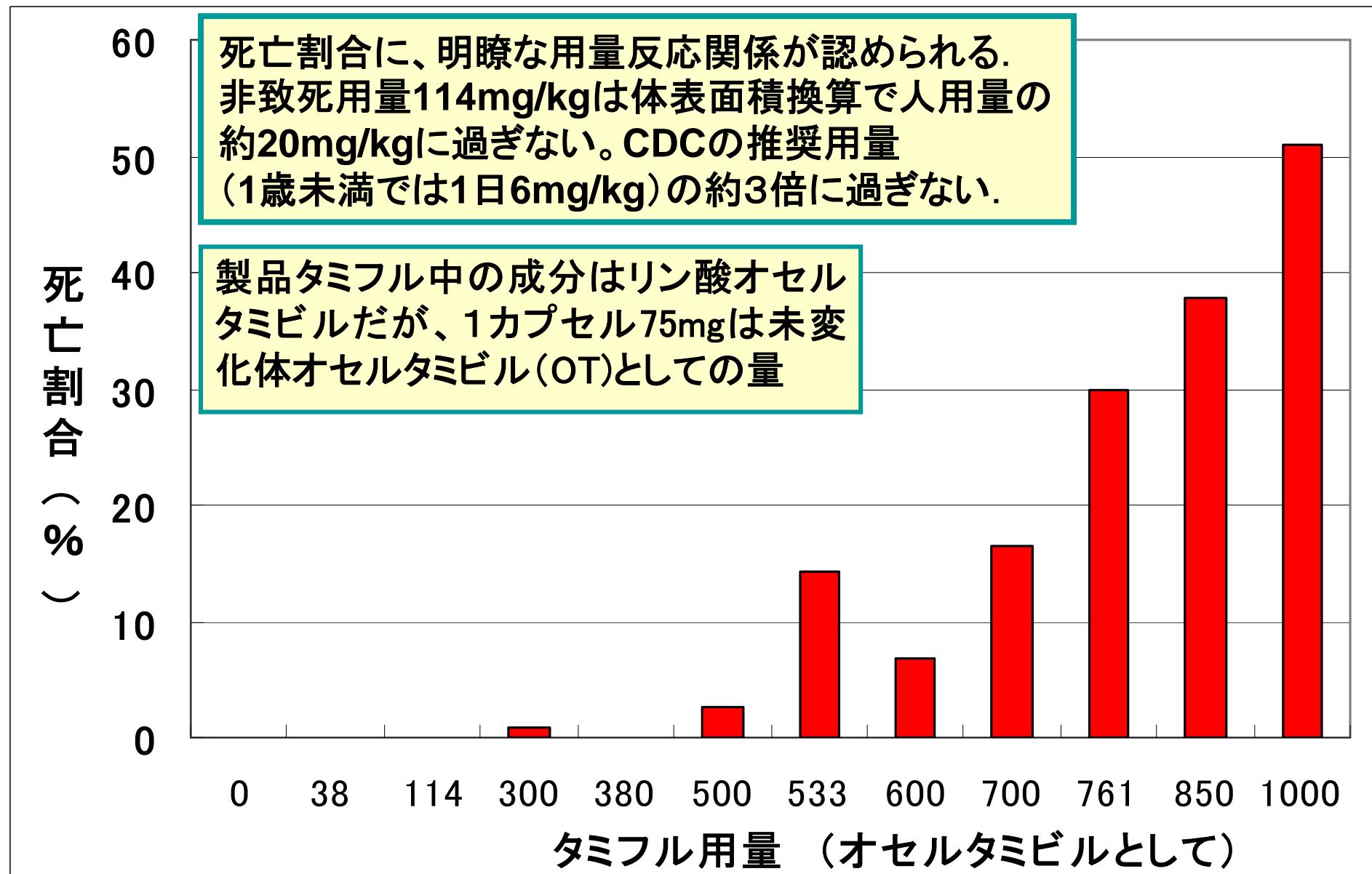
インフルエンザ脳症に対するタミフルによるエビデンスは確立されていない。**否定的である。**（出典：小児内科2004年12月号）

理由1：発熱をみてからオセルタミビルを服用してもすでに病態形成が進行

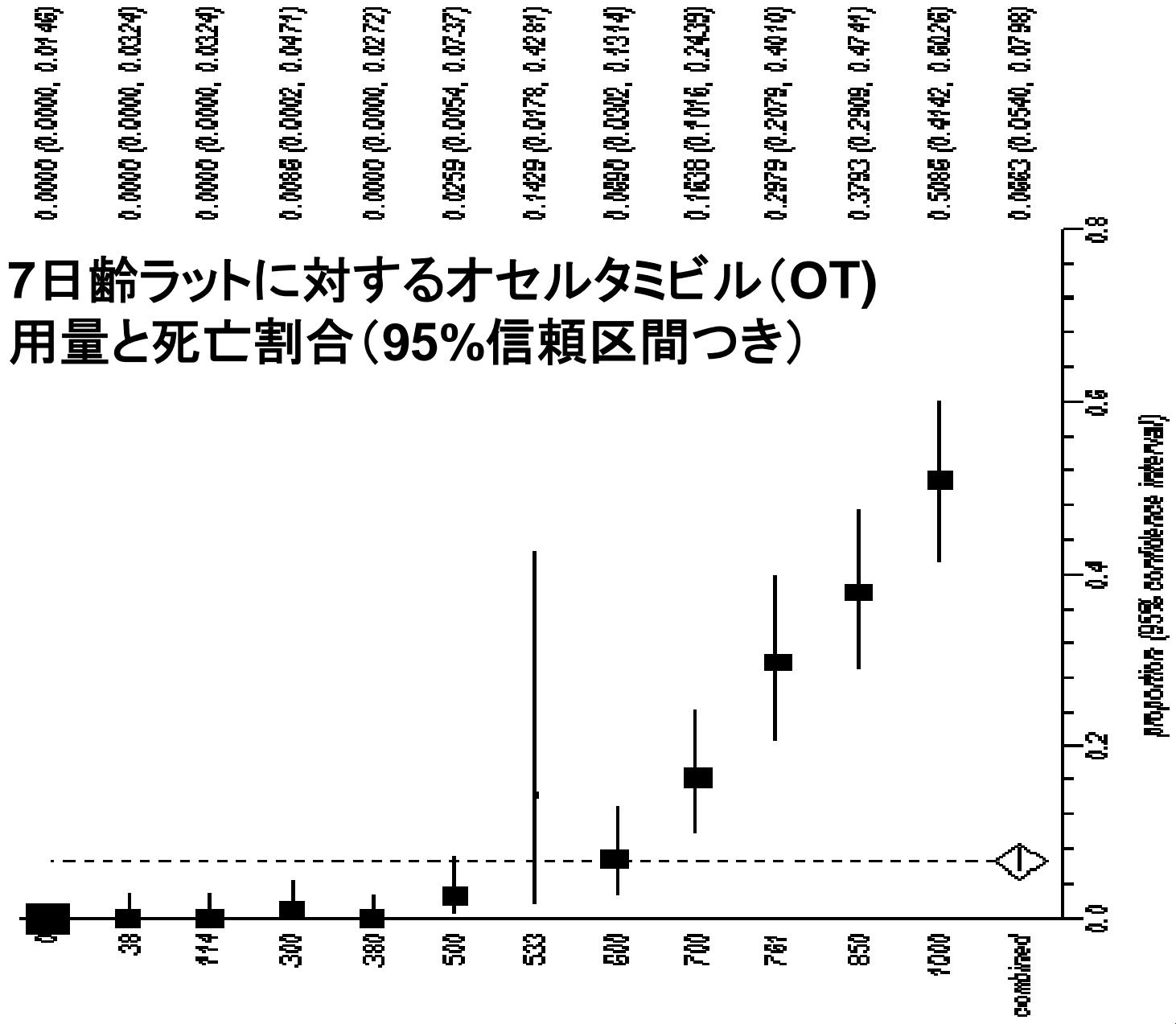
2. 脳症はウイルス感染が引き金だが、病態の中心は過剰な炎症性サイトカインの產生・放出（**サイトカイン・ストーム**）。
3. タミフルはウイルス感染を阻止する薬剤でなく、
サイトカイン・ストームの発来は防止できない。

注目：インフルエンザでは炎症性サイトカインが產生・放出されていて→血液脳閂門（BBB）が障害される

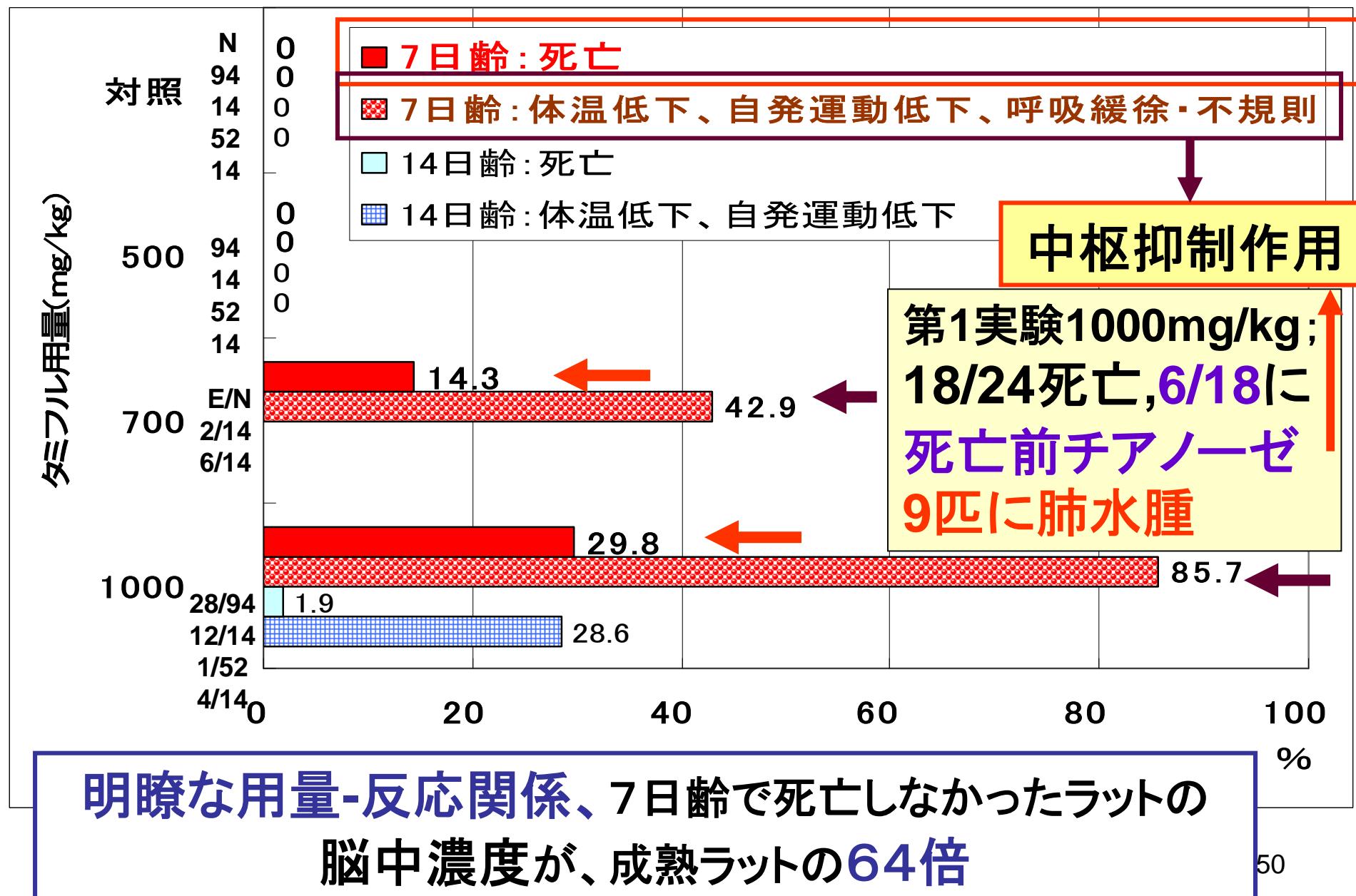
7日齢ラットに対するオセルタミビル(OT)用量と死亡率



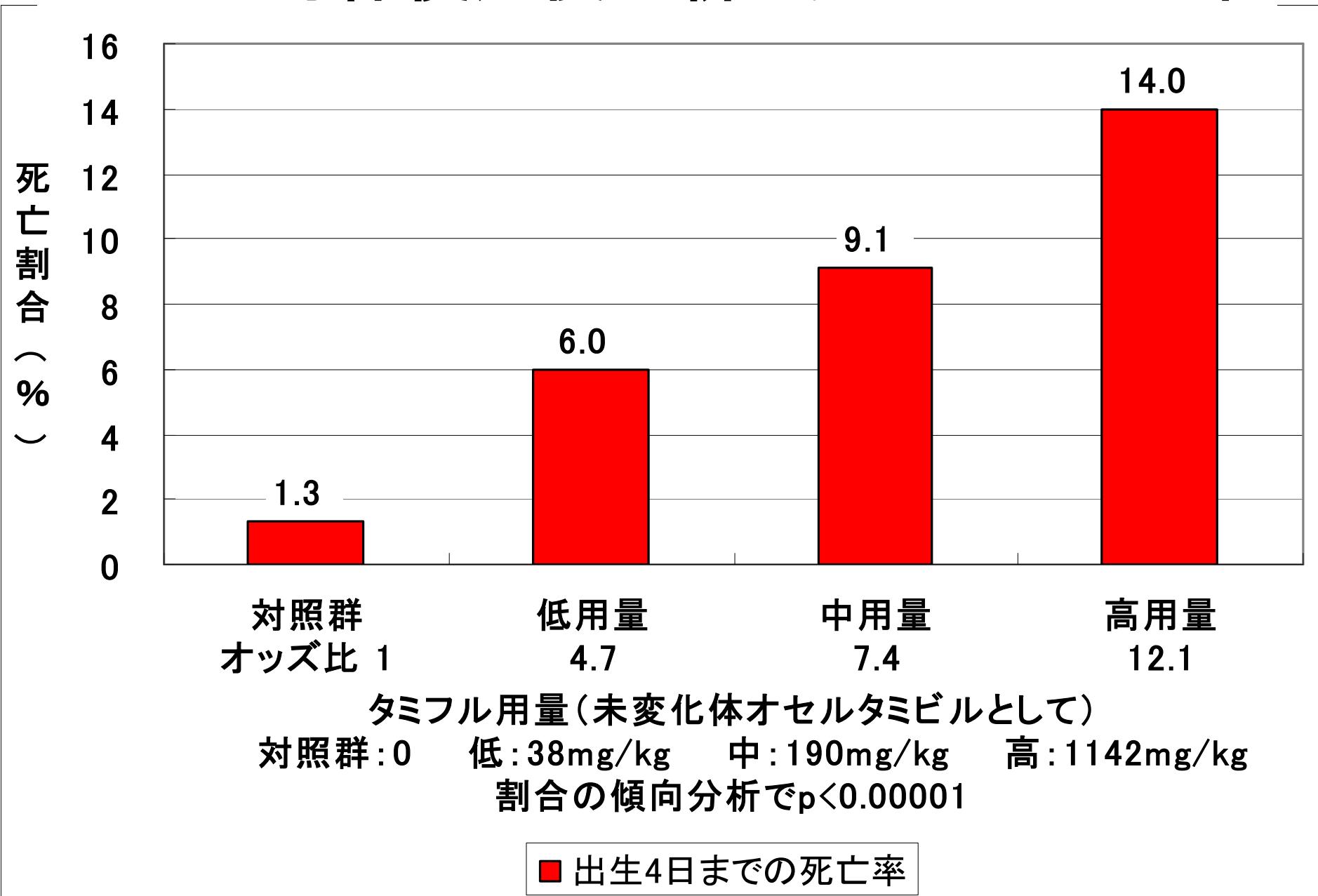
Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



タミフルと中枢抑制症状・死亡に用量-反応関係(幼若ラット)



タミフル母体使用後の新生児の4日死亡率



タミフルによる低体温

用量依存的に
低体温(マウス)

Oseltamivir, an Anti-influenza Virus Drug, Produces Hypothermia in Mice: Comparison Among Oseltamivir, Zanamivir and Diclofenac

Hideki OSAKI,* Yuko NAGANO, Noriaki MATSUNAMI, Shinichi SUGIYAMA, Shohei YAMAMOTO, and Mitsuo TANABE

Biol. Pharm. Bull. 31(4) 638—642 (2008)

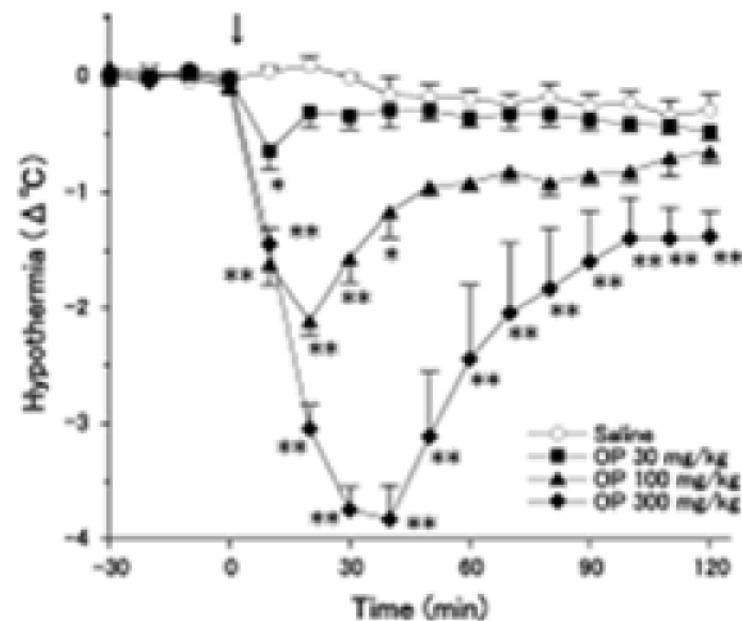


Fig. 1. Oseltamivir (30—300 mg/kg, i.p.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. Significance of differences between control and test values was determined by the two-tailed multiple *t*-test with Bonferroni correction followed by one-way analysis of variance (3 comparisons in 4 groups). * $p<0.05$ and ** $p<0.01$ (multiple *t*-test between control and OP, oseltamivir).

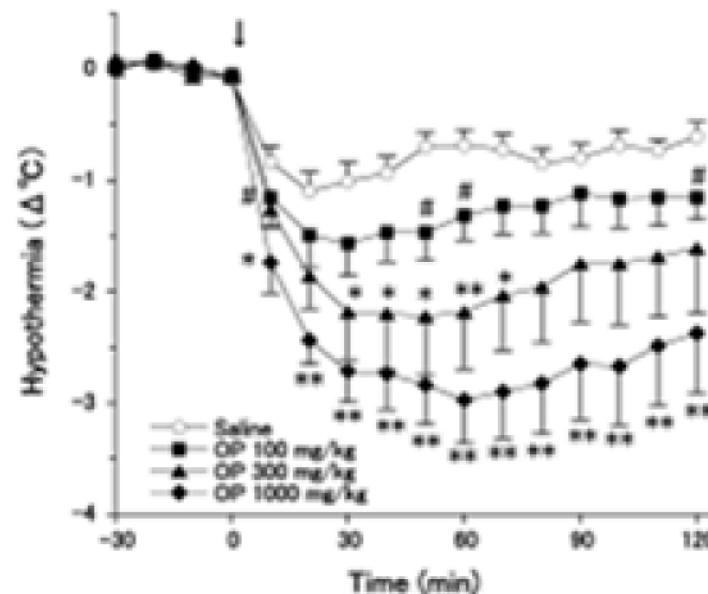


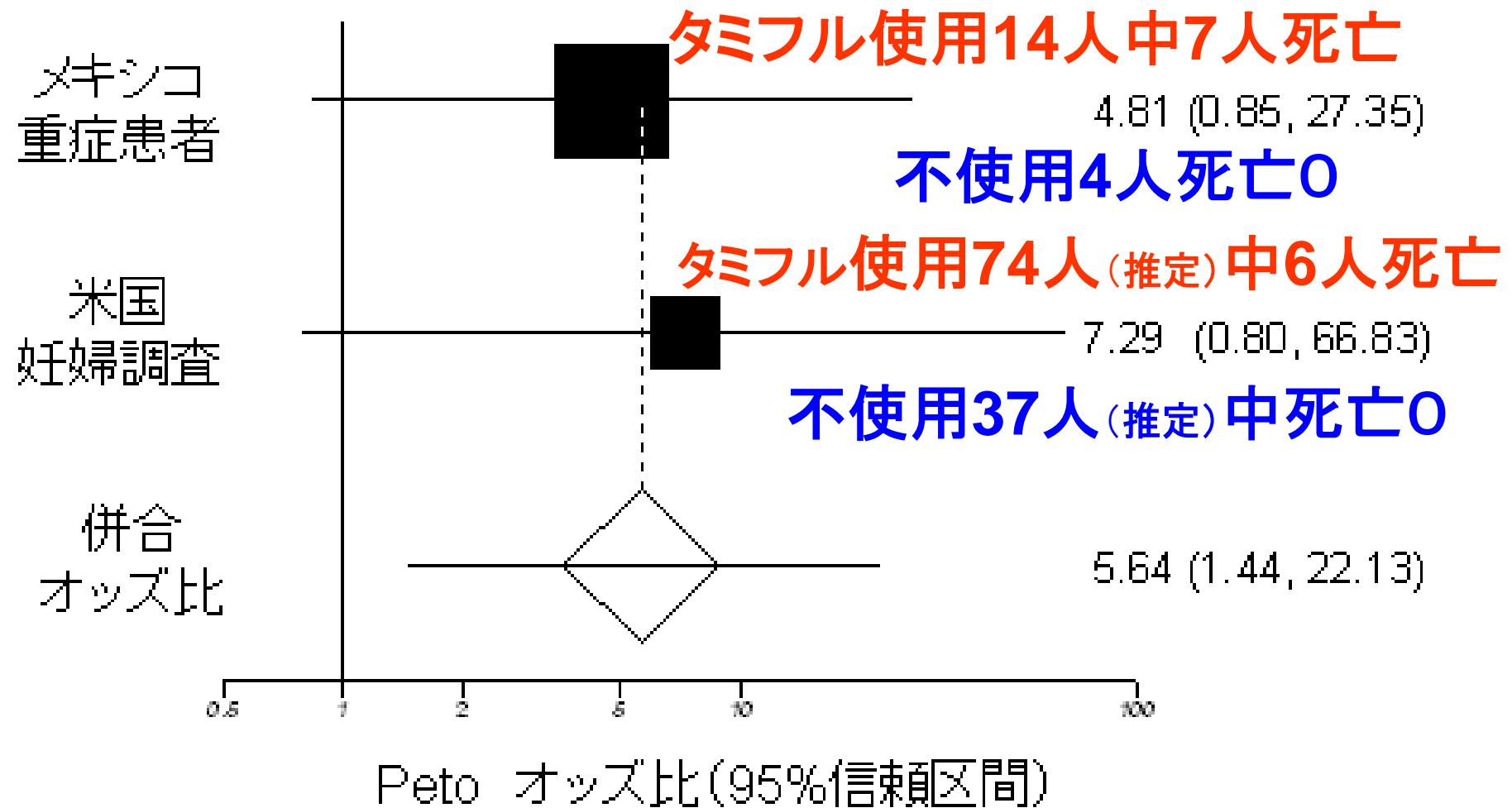
Fig. 2. Oseltamivir (100—1000 mg/kg, p.o.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Each point represents the mean \pm S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. * $p<0.05$ and ** $p<0.01$ (multiple *t*-test between control and OP, oseltamivir). Each point represents the mean \pm S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. * $p<0.05$ and ** $p<0.01$ (multiple *t*-test between control and OP, oseltamivir). Each point represents the mean \pm S.E.M. of 8 mice. Ordinate: decrease in body temperature from the baseline (mean of -30—0 min). Abscissa: time in minutes after administration of the drug. * $p<0.05$ and ** $p<0.01$ (multiple *t*-test between control and OP, oseltamivir). Materials and Methods). OP, oseltamivir.

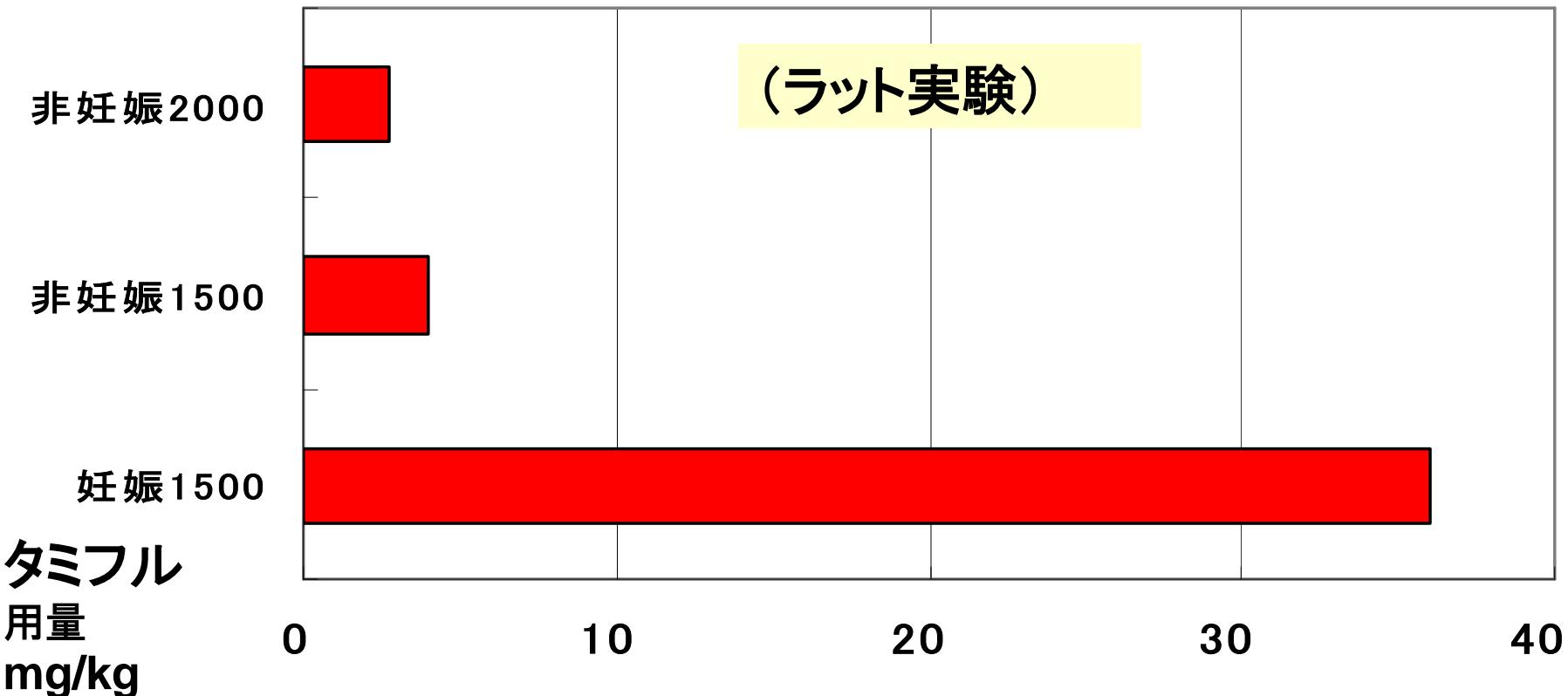
メキシコからの調査

- 18人中7人死亡
- 肺炎の兆候なく、ほとんどが多臓器不全
…非ステロイド解熱剤による悪化の典型例
- タミフルを入院後に服用した14人中7人が死亡(半数死亡)
- タミフルを服用しなかった4人は皆生存
- $P=0.078$ でもう少しで有意。

図 インフルエンザ重症者・妊婦におけるタミフル使用の死亡危険度

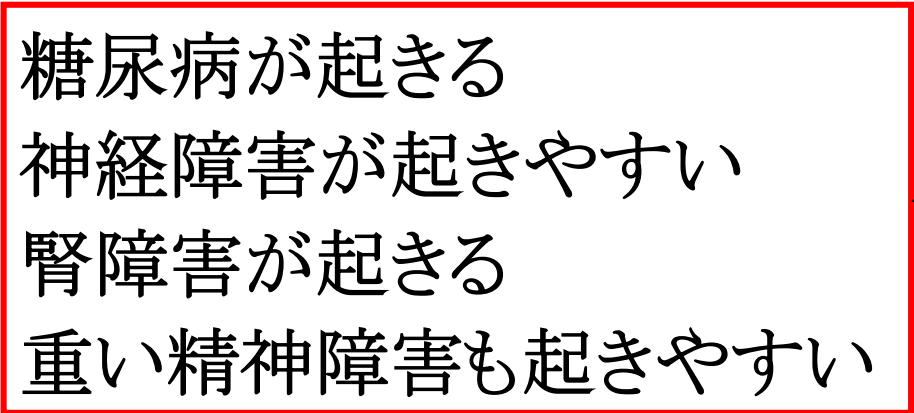


妊娠中のタミフル使用の危険性



非妊娠時の死亡は大部分が投与過誤による(企業による)。
妊娠時にラットにタミフルを使うと、非妊娠時に死なない用量で、
3分の1以上が死亡した。特に分娩前後、流産時が危険。流産や
出産時は、炎症状態と同様の状態にあるため脳中にタミフルが
移行しやすいため。

ハイリスクの人は、実はもっと危ない

- ・ 糖尿病が起きる
 - ・ 神経障害が起きやすい
 - ・ 腎障害が起きる
 - ・ 重い精神障害も起きやすい
- 予防目的のランダム化比較試験で統計学的に有意に高頻度に出現
- 
- ・ 腎障害の人には毒性がより強く出る(血中濃度上昇)
 - ・ 呼吸器病や心臓病があると低酸素で悪化(呼吸抑制)
 - ・ 神経障害のある人は神経障害が起きやすい
 - ・ 感染症が悪化する (小児の試験で終了後肺炎増)
 - ・ 免疫が低下して頻回長期使用で発癌(動物実験)
 - ・ 肝臓が悪い人の毒性が出やすい(未変化体が増加)

1 患者の概要

横浜市在住の5歳、男児
既往症 なし

2 症勢

10月12日(月)

13日(火)

21:00

23:00

14日(水) 10:00

17:15

15日(木) 2:50頃

偶然、再使用でより強い 呼吸抑制⇒死亡⇒確実例

発熱(体温不明)

近医を受診し、迅速検査キットでA型陽性となり、タミフルを投与。

夕方から多呼吸となり、顔色が悪くなつたため、市内の医療機関を受診。迅速診断キット陽性。タミフル投与。

呼吸障害と低酸素血症のため、市内の別の病院に転送。

発熱37.6℃。集中治療室で治療。人工呼吸器装着。迅速診断キットで、再度陽性。

入院先の病院から横浜市保健所に報告、遺伝子検査の実施依頼。

横浜市衛生研究所が遺伝子検査を実施したところ、新型インフルエンザ(A/H1N1)と確認。

集中治療室で治療を行っていましたが、懸念ながらお亡くなりになりました。

3 死亡原因

重症肺炎、急性心筋炎

09Aインフルエンザ死亡:タミフル被害**確実**例

- 最典型例: 10.15 横浜市より: 5歳男児 既往歴なし
- 12日(月) 発熱, (体温不明)
- 13日(火) 近医受診. A陽性. **タミフル投与.**
夕方から**多呼吸、顔色が悪くなつたため**,
21:00 他病院受診. 迅速検査で再度A陽性.

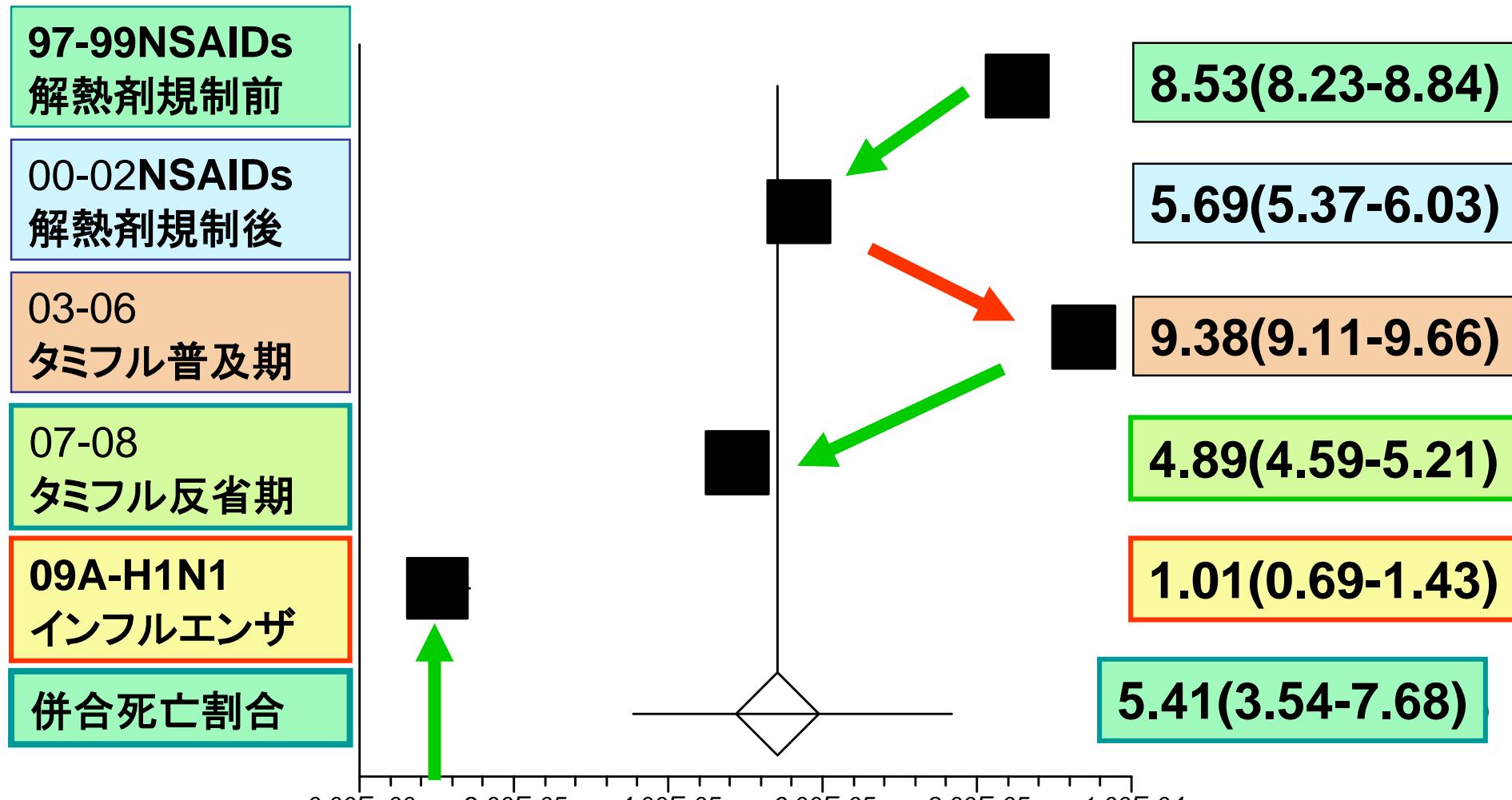
←多呼吸は
呼吸抑制、
低酸素血症
代償のため

- さらにタミフル使用後,**
23:00 **呼吸障害と低酸素血症**のため転院.
37.6°C. ICU治療, 人工呼吸器装着.
迅速検査で3回目陽性.
- 15日(木) 2:50am **死亡.**

偶然だが
2度同系統
の害が生じ、
2度目が強
⇒確実

1回目で気づいて中止していれば、死亡しなかつた
添付文書に呼吸抑制・呼吸異常を書いていないからだ

インフルエンザ死亡割合(対患者10万人)の推移 (1997-2009時期別:random effects modelメタ解析)



タミフルを中止すれば、もっと死亡は少なくなるのではないか？！

	年齢性	基礎疾患	経過とタミフルとの関連	その他	報告日
1	6 男	なし	軽度無気肺から、タミフル開始後無気肺悪化。人工呼吸開始。タミフルによる 呼吸抑制/停止の可能性	乳児喘息既往	8/5
2	<10 男	なし	タミフル使用後夜間に呼吸困難。その後人工呼吸管理。タミフルによる 呼吸抑制/停止の可能性	かぜが長引くと喘鳴出やすい	9/2
3	29 男	あり	タミフル開始後呼吸状態悪化。人工呼吸開始。タミフルによる 呼吸抑制/停止の可能性	気管切開、人工呼吸器使用歴	8/13
4	40 男	あり	タミフルを少なくとも夜に服用し、その翌朝急変。タミフルによる 呼吸抑制/停止の可能性	慢性硬膜下血腫 両下肢機能全瘻	8/17
5	40代 男	あり	発熱6日目入院。インフル(-)でタミフル使用後ICUへ、酸素吸入。翌日退室。タミフルで 呼吸抑制/低酸素症の可能性	糖尿病	8/26
6	50 女	なし	低酸素血症で入院後タミフル使用。呼吸改善せず、人工呼吸管理開始。タミフルが呼吸抑制を増強し 呼吸状態を悪化させた可能性	統合失調症	9/5
7	4 男	なし	脳症疑いと診断されICU入院。翌日回復。一過性意識障害の原因としてタミフルの 関与も否定しえず	*a	8/26
8	9 男	あり	時間的関係は不明だが、タミフル使用後に酸素吸入が開始されていたなら 関連ありうる	*a 喘息あり	8/31
9	4 男	なし	咳で発症後発熱。3日目呼吸状態悪化し入院。肺炎あり。改善せず。人工呼吸管理開始後タミフル使用。	*b 状況不明	8/26
10	40代 女	なし	発熱発症5日目で肺炎合併。悪化し、人工呼吸管理開始後にタミフル使用。	*b 非ステロイド解熱剤につき要確認	8/24

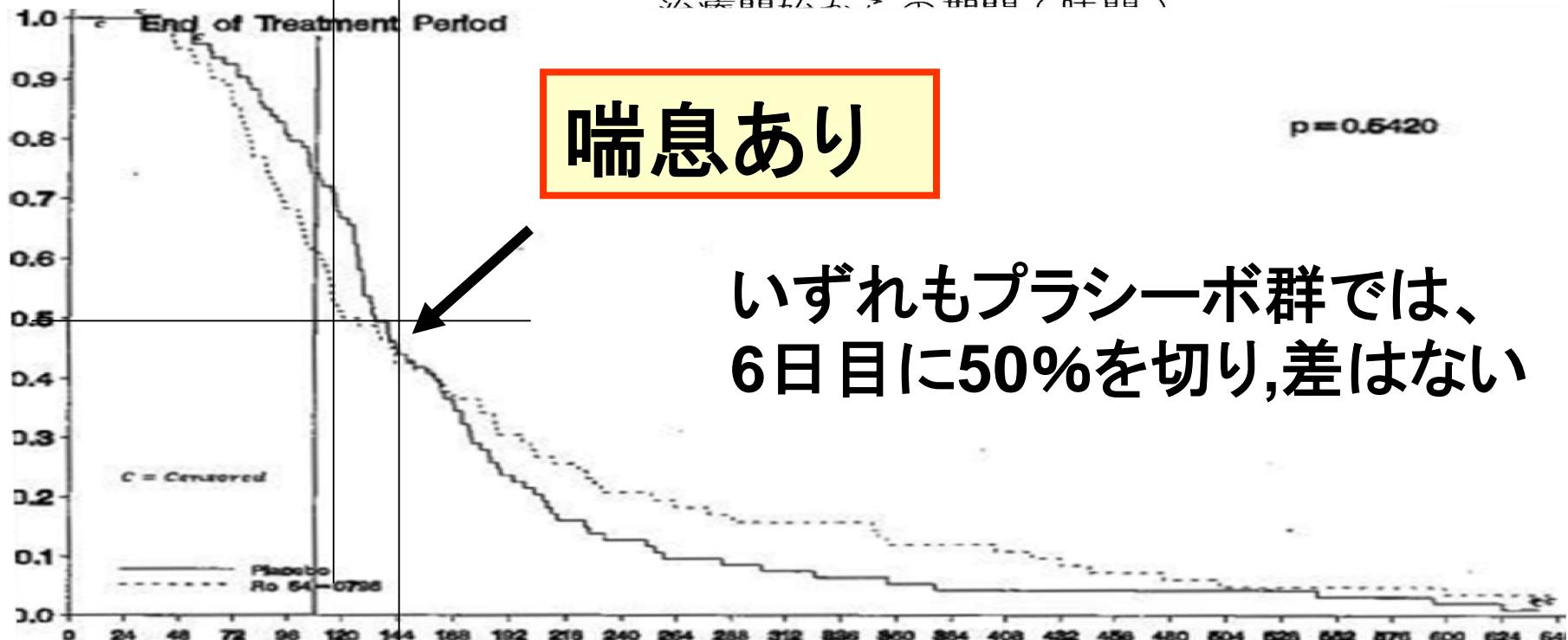
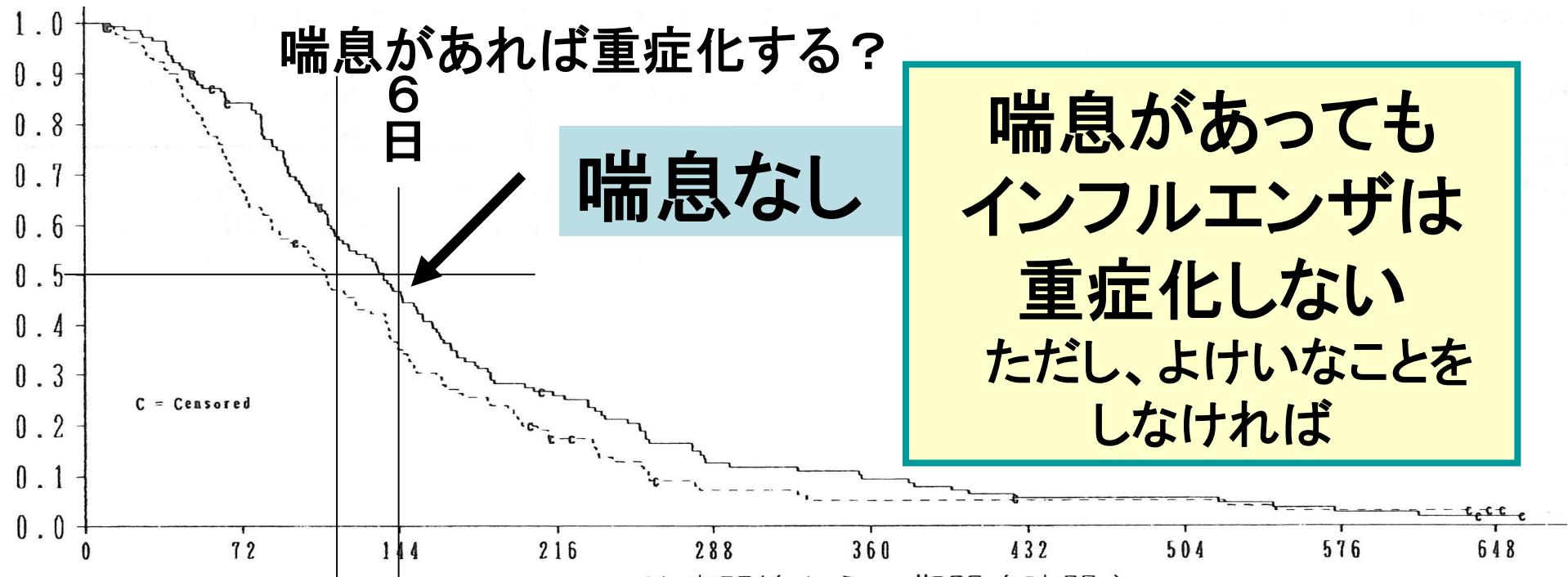
*a：人工呼吸管理はせず、ICU入院のみ

*b：人工呼吸管理開始後にタミフルが使用された

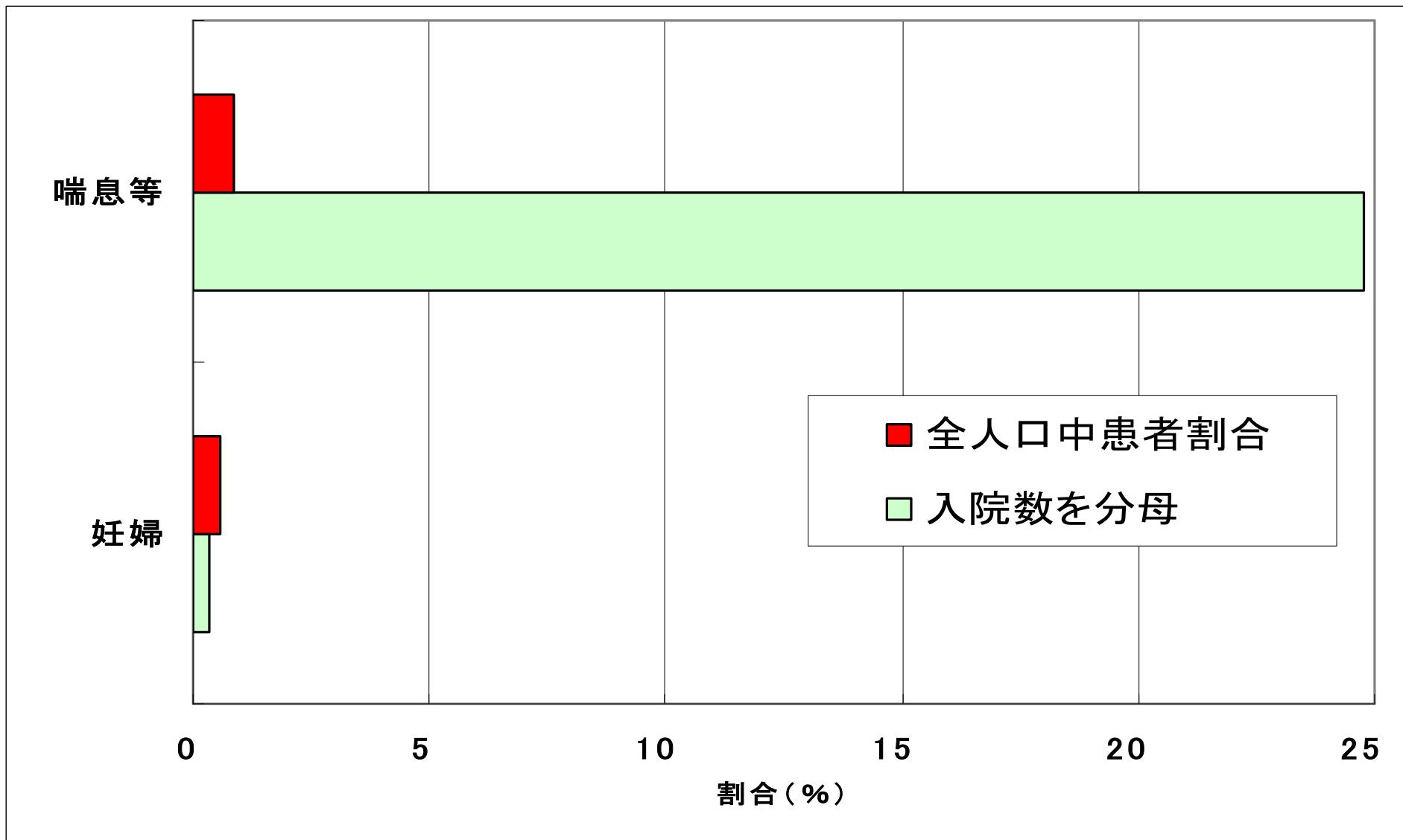
『薬のチェック』速報版No132:09.9.10

<http://npojip.org/sokuho/090910.html>

はタミフルによる呼吸抑制や呼吸異常、あるいは呼吸停止が疑われる



全人口中の患者と 09A-flu入院患者中の基礎疾患

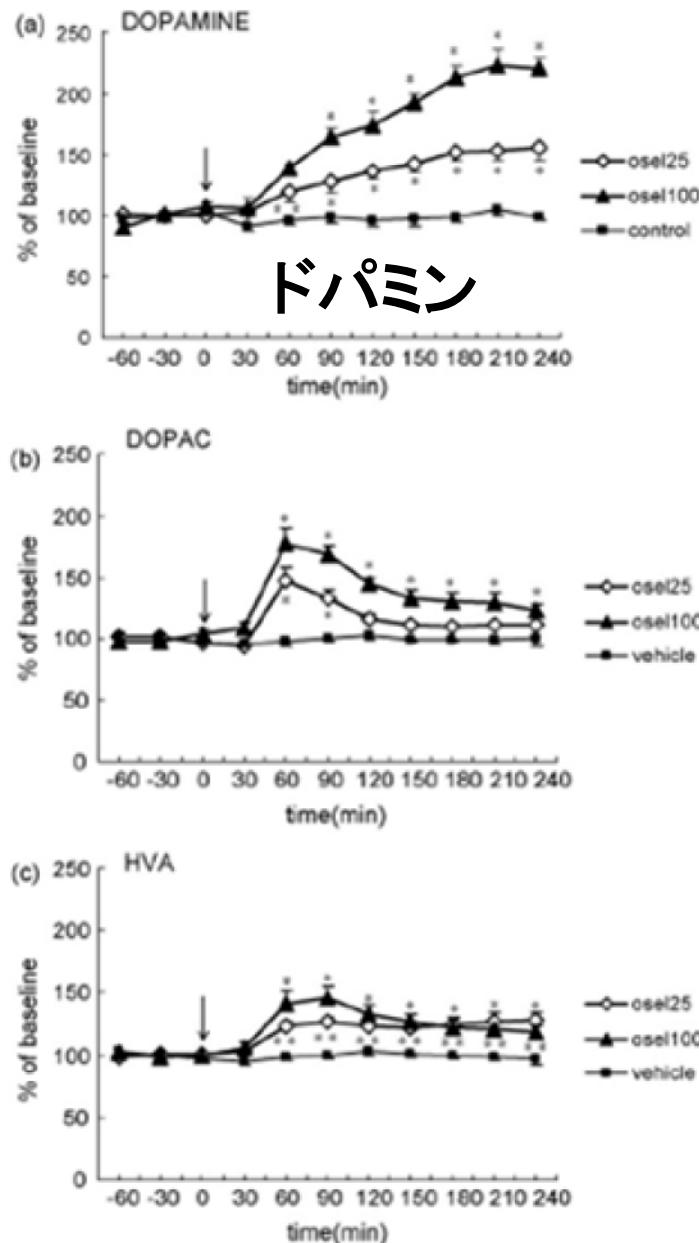


社団法人日本産婦人科医会

- (3) 妊婦に投与された諸外国の事例では、妊婦、胎児への悪影響の報告は見ていません。
- (4) 妊産婦のインフルエンザ事例を多く経験している米国CDCの判断で、抗インフルエンザ薬の使用を勧めていることを、日本産婦人科医会は評価しています。
- (5) 日本産婦人科医会と日本産婦人科学会は、共同で、抗インフルエンザ薬に関する妊産婦と授乳婦に対する影響に関して、手に入る全ての学術文献を調査し、その結果から、産婦人科ガイドラインにも、同様な指針を公表しています。
- 従って、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、抗インフルエンザウイルス薬の使用をためらうべきではありません」とした次第です。
- <http://www.jaog.or.jp/diagram/index.html>

タミフルは中枢抑制剤/催幻覚剤

- ・ 眠くなる、体温低下、行動が鈍る、逆に異常行動、
- ・ 呼吸抑制、呼吸不規則、チアノーゼ、呼吸抑制
- ・ 呼吸抑制から死亡：明瞭な用量依存性。死亡例の半数に肺水腫（低酸素性非心原性肺水腫と思われる）
- ・ 臨床試験データ：RCTで睡眠時間が増加傾向、
- ・ RCTで精神病、統合失調症、幻覚、妄想、攻撃性が有意に増
- ・ 市販後報告：突然死、低体温、行動抑制、異常行動
- ・ 幻覚、せん妄、精神病、呼吸抑制、呼吸不規則、チアノーゼ、呼吸抑制から死亡、死亡例で肺水腫の頻度高
- ・ 疫学調査：異常行動、異常言動、幻覚（横田班報告、廣田班、京都藤原調査）
- ・ ケタミン（麻酔剤）やフェンシクリジン（催幻覚剤）に類似している
ケタミン、フェンシクリジンは、急性/慢性使用で統合失調症を起
こす物質。動物に精神症状・統合失調症を起こすモデル物質

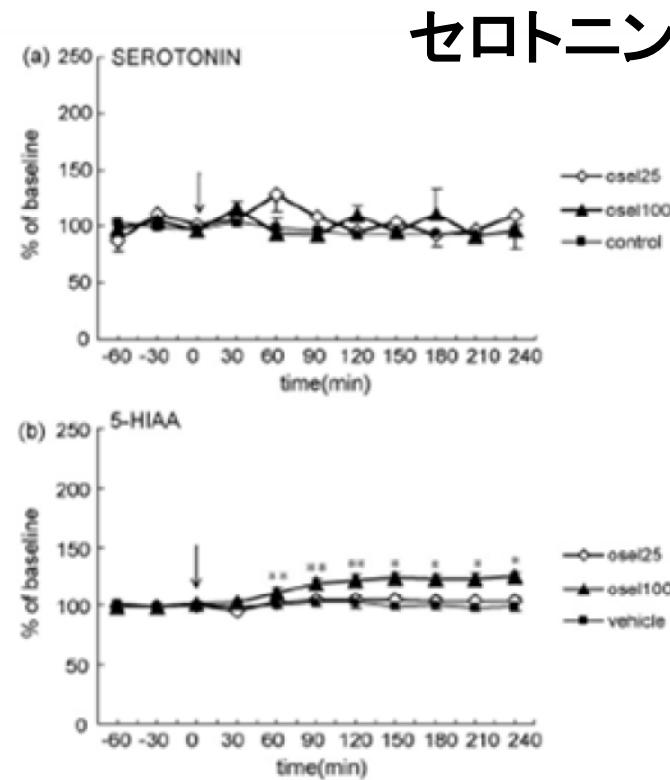


タミフルOPがラット脳中ドパミン増 大量では一過性に失調)

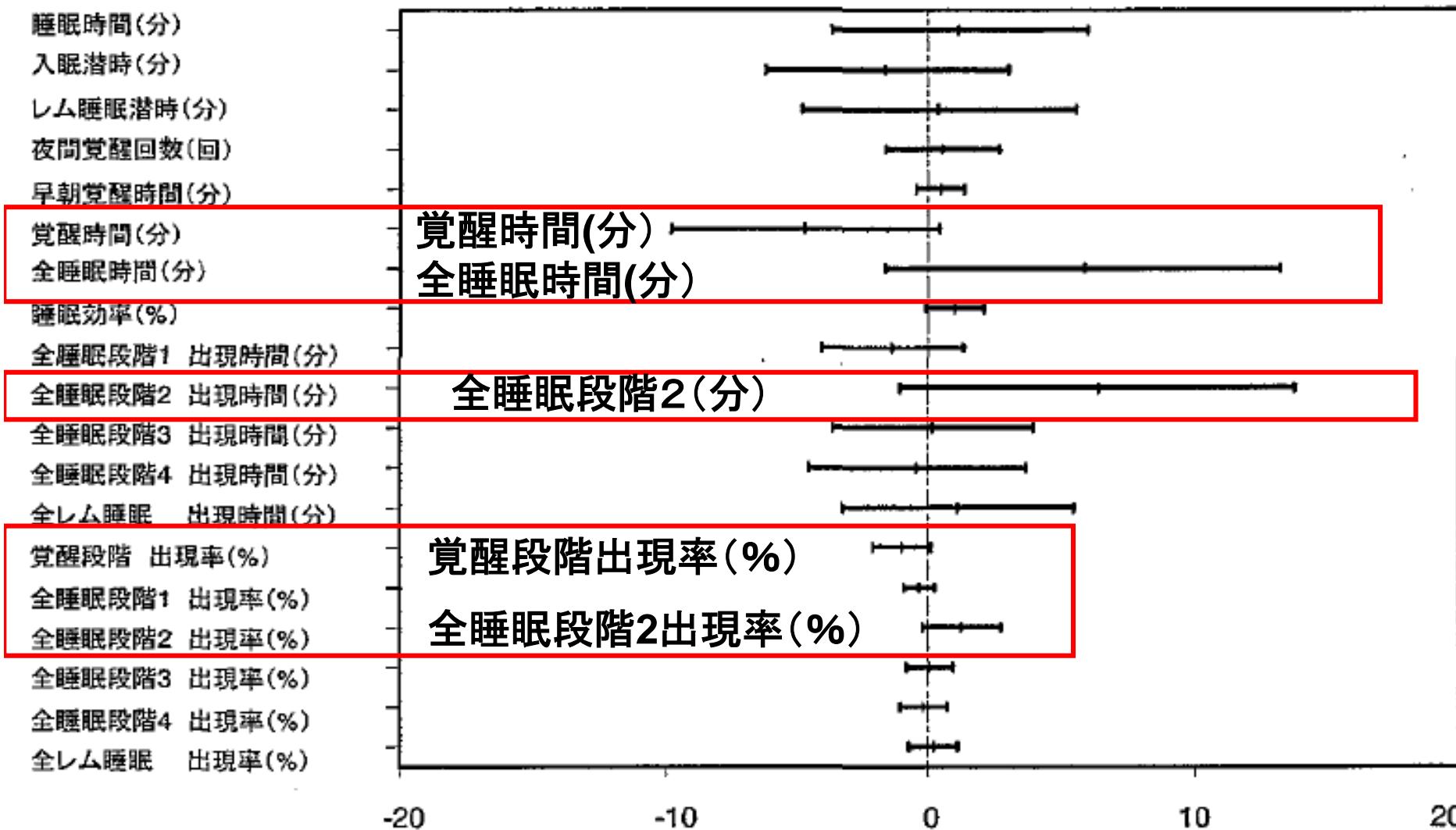
Neuroscience Letters 438 (2008) 67–69

Oseltamivir (Tamiflu®) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex

Tatsuki Yoshino ^{a,b,*}, Koichi Nisijima ^b, Katsutoshi Shioda ^b, Kunio Yui ^c, Satoshi Kato ^b



睡眠パラメータの薬剤の差及び 95%信頼区間(各時期の平均値の比較: PPS)



予防目的RCTで重大・重要精神障害

症状	プラセボ n=973		タミフル n=986		Peto OR			NNH	P値		
	数	%	数	%	OR	95%信頼区間					
						下限	上限				
重大精神障害 *a(使用中)	0	0.00	5	0.51	7.32	1.27	42.34	197	0.0262		
重大精神障 *b(使用中,後)	1	0.10	8	0.81	4.71	1.27	17.43	141	0.0204		
重要精神障害 (使用中)	7	0.72	17	1.72	2.29	1.03	5.13	100	0.0433		

*a:重大例:幻覚、コルサコフ精神病、分裂病、精神病、自殺企図

*b:重大例:a+攻撃性、幻覚増悪、妄想症

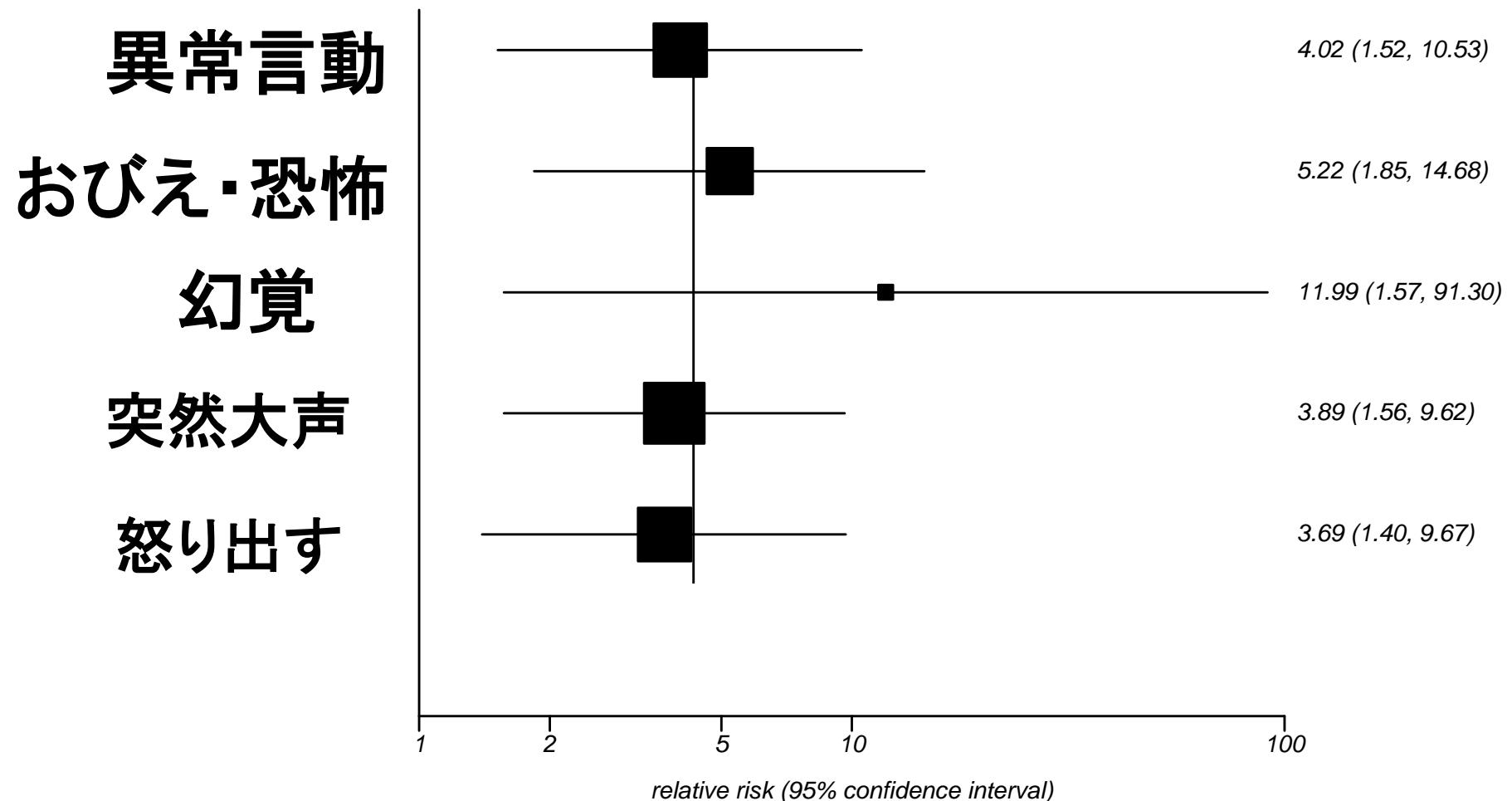
藤原史博らの調査 (ポスター、口演より)

2008.11/15～16 第40回日本小児感染症学会発表

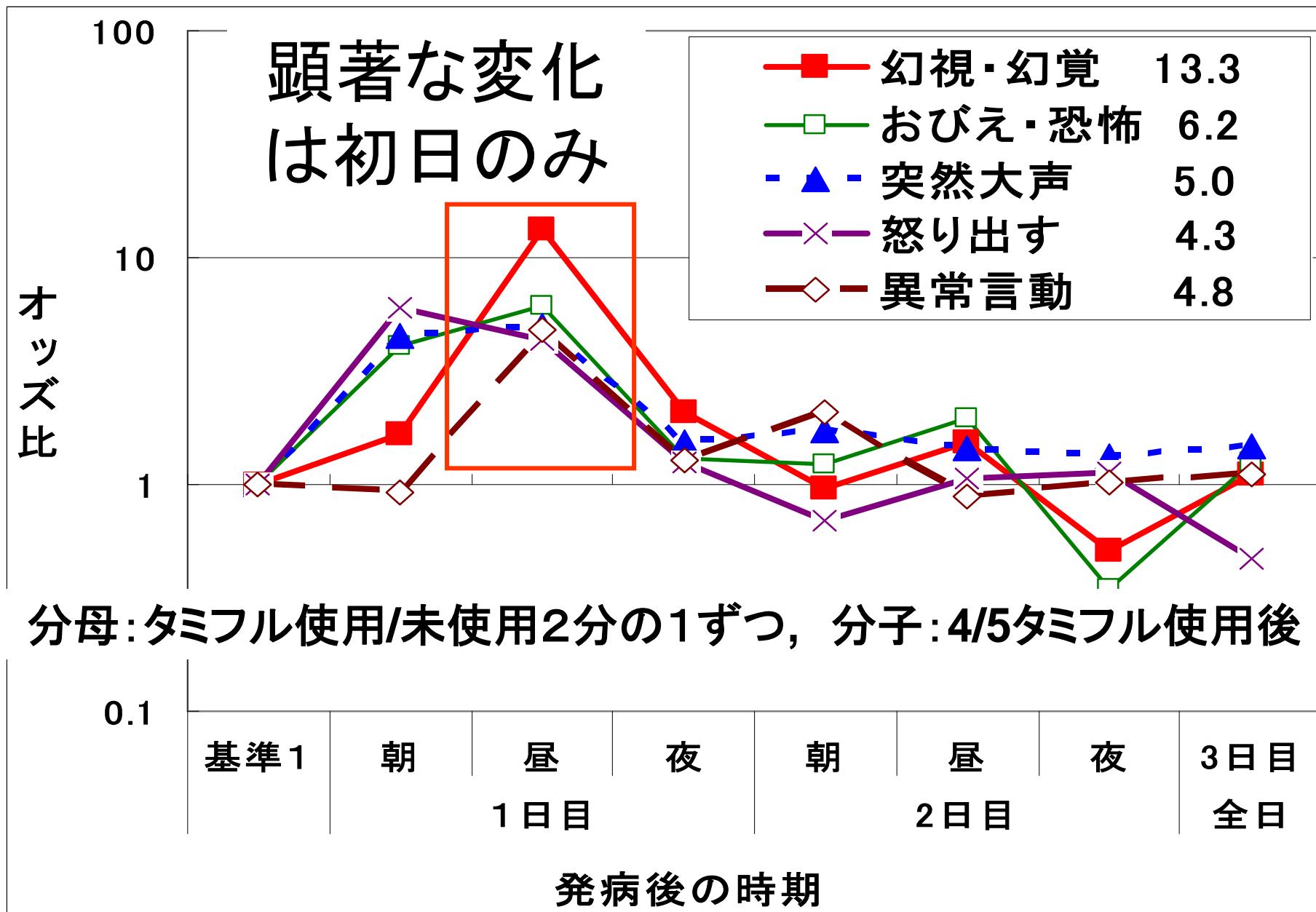
単変量解析結果(全年齢、07年1032人、08年549人 合計1581人)										
受診前 異常 言動	タミフル			他薬剤・薬剤なし			オッズ比			p値
	n	異常 言動	%	n	異常 言動	%	OR	下限	上限	
あり	76	28	36.8	28	3	10.7	4.86	1.23	22.29	0.0098
なし	1023	102	10.0	454	28	6.2	1.68	1.07	2.66	0.0173
合計	1099	130	11.8	482	31	6.4	1.95	1.12	3.00	0.0011
ロジスティック重回帰分析(20歳未満のみ:07年931、08年493、計1424人)										
なし							2.20	1.17	4.14	0.015
合計							2.18	1.23	3.87	0.008
ロジスティック重回帰分析(10歳未満のみ:07年649、08年416、計1065人)										
なし							2.13	1.09	4.13	0.026
合計							2.15	1.18	3.91	0.012

横田班(タミフル使用vs未使用)(補足集計データ使用)

初日午後のオッズ比: 3.69~11.99



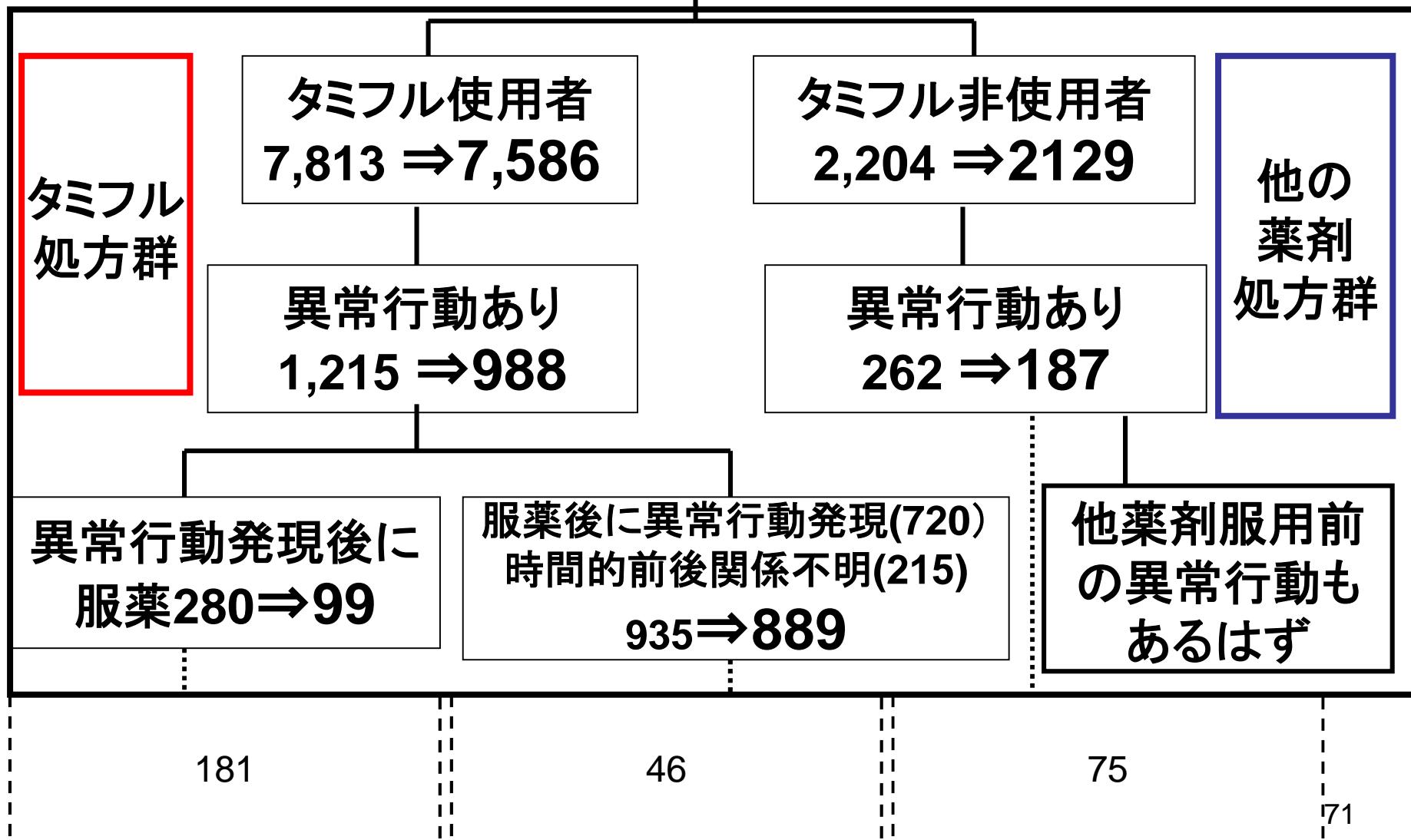
タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移



廣田班調査 中間解析の経過

解析対象者総数
 $10,017 \Rightarrow 9,715$

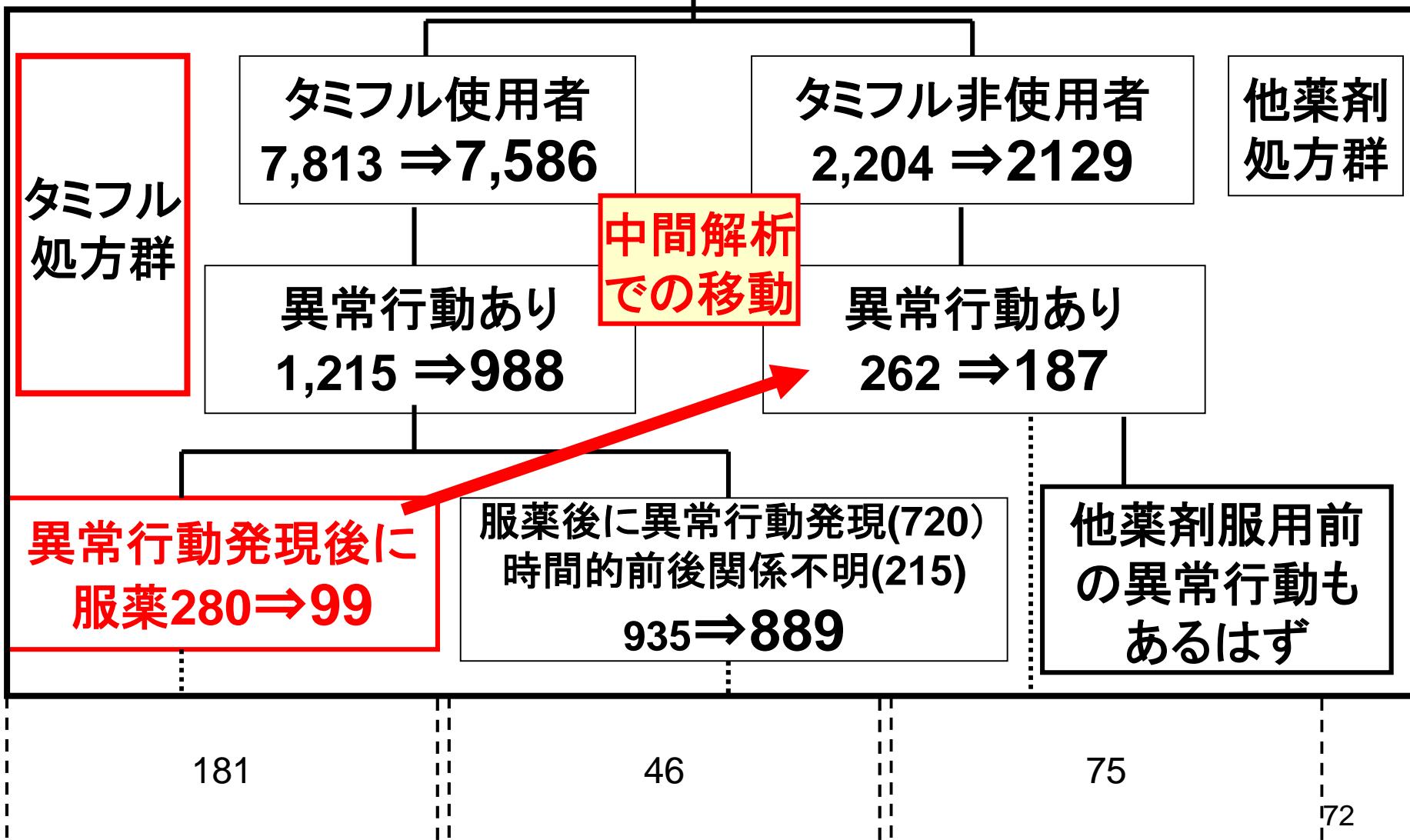
$OR = 1.36 \Rightarrow 0.51$
 $\Rightarrow 1.56$ (適切)



廣田班調査 中間解析の方法

解析対象者総数
 $10,017 \Rightarrow 9,715$

$OR = 1.36 \Rightarrow 0.51$
 $\Rightarrow 1.56$



廣田班調査 中間解析の方法

解析対象者総数
 $10,017 \Rightarrow 9,715$

$OR = 1.36 \Rightarrow 0.51$
 $\Rightarrow 1.56 \Rightarrow 0.91$

タミフル
処方群

タミフル使用者

$7,813 \Rightarrow 7,586 \Rightarrow 7,487$

タミフル非使用者

$2,204 \Rightarrow 2129 \Rightarrow 2228$

他薬剤
処方群

異常行動あり

$1,215 \Rightarrow 988 \Rightarrow 889$

中間解析
での移動

異常行動あり

$262 \Rightarrow 187 \Rightarrow 286$

+
タミフル
処方群
のかなり
の部分

服薬後に異常行動発現(720)
時間的前後関係不明(215)

$935 \Rightarrow 889$

他薬剤服用前
の異常行動も
あるはず

181

46

75

73

廣田班の解析方法の 基本的間違いを 証明する

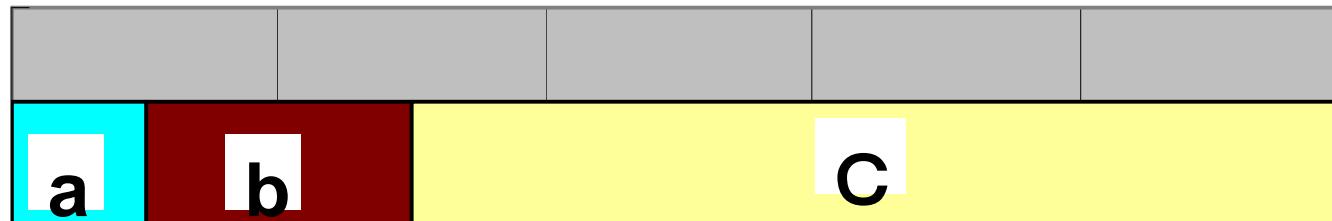
仮定：タミフルは異常行動を起こさない
(タミフルは異常行動とは無関係)
(あくまで仮定の話：誤解のないよう)

適切な解析(ITT解析)の方法

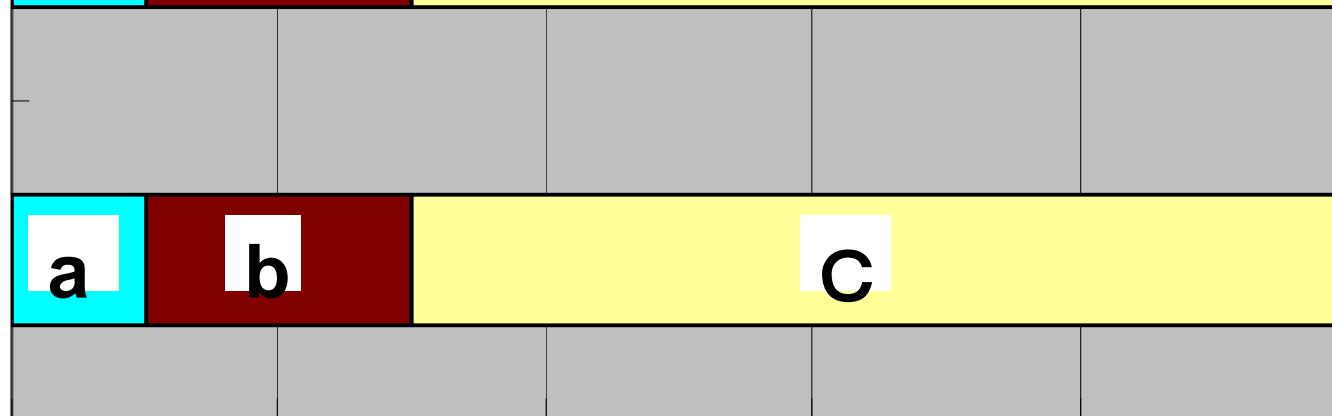
タミフルが異常行動を起こさないと仮定

タミフル処方群と他剤処方群が同一人数とする

タミフル処方群



他剤処方群



0%

20%

40%

60%

80%

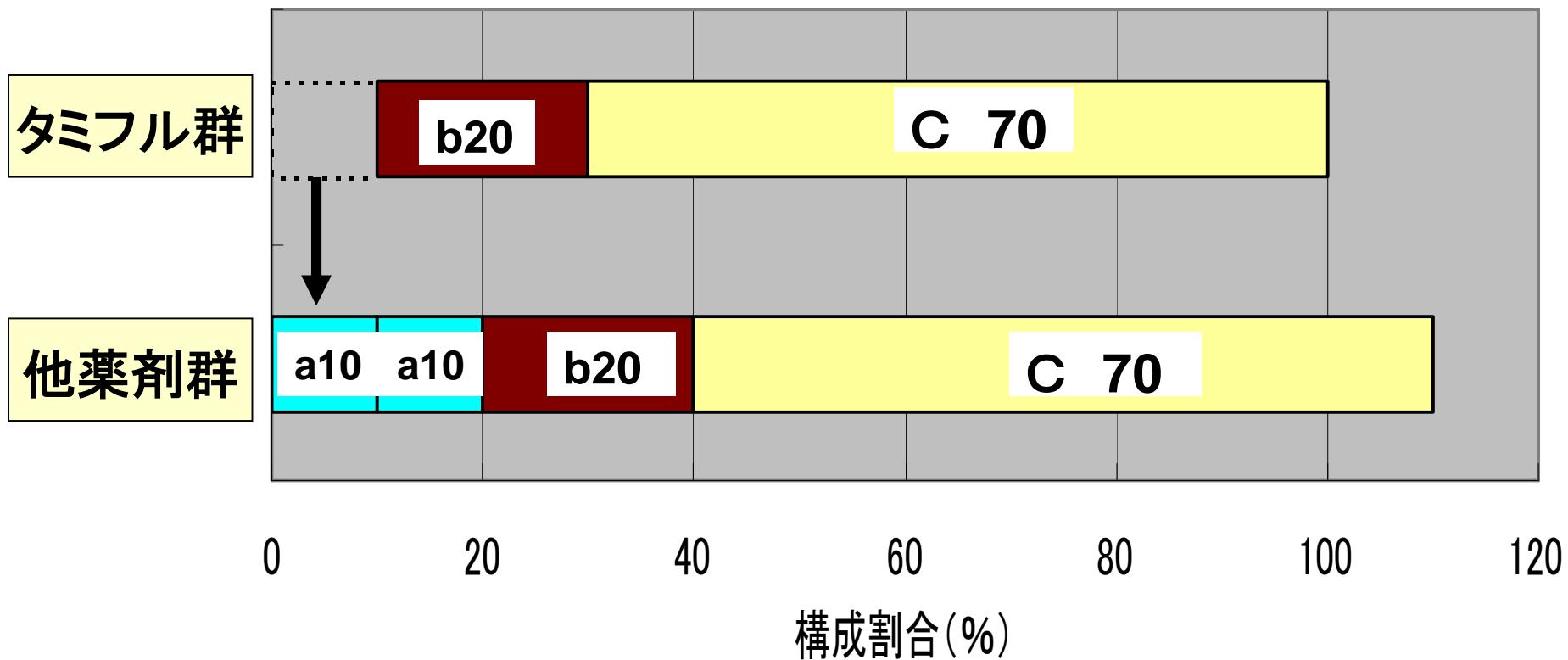
100%

オッズ比 $=((a+b)/c) \diagup ((a+b)/c) = 1$ または $(b/c) \diagup b/c = 1$ で仮定どおり
例: $a=10, b=20, c=70$ とすると, オッズ比 $=(30/70) \diagup (30/70)=1$

■ 服用前異常行動 ■ 服用後異常行動 ■ 異常行動なし

廣田班の解析方法

オッズ比は $b/(2a+b) = 20/40 = 0.5$ aが0でない限り常に
タミフル群の異常行動が少なく計算される



タミフルが異常行動を起こさないと仮定したことと矛盾
どこかに間違い…操作はaの移動のみ:これが間違い

■ タミフル処方群の服用前異常行動
■ 服用後異常行動

■ 他薬剤処方群の服用前異常行動
□ 異常行動なし

$(b/c)/b/c = 1$ ならOK

ITT解析(intention to treat 解析) による異常行動発症割合の計算：

一次予備解析法では

- タミフル処方群15.6% (1215/7813)
- 他薬剤処方群11.9% (262/2204)
- オッズ比1.36 (1.18-1.58)

中間報告データ使用

- タミフル処方群13.0% (988/7586)
- 他薬剤処方群8.89% (187/2129)
- OR=1.56 (1.32-1.84, p<0.0001)

表 種々の解析方法による異常行動発症割合およびオッズ比の比較

		比較群	タミフル群			非タミフル群			オッズ比			P値	
			対象 (n)	異常 行動	%	対象 (n)	異常 行動	%	オッズ 比	95% 信頼区間			
										下限	上限		
A. 一次予備 解析(受診 前異常行動 を含む)	ITT解析A	処方群 vs 非処方群	7813	1215	15.6	2204	262	11.9	1.36	1.18	1.58	<0.0001	
	廣田法A	処方群-X1 vs 非処方群+X1	7487	889	11.9	2530	588	23.2	0.45	0.40	0.50	<0.0001	
B. 中間報告 (受診前 異常行動を 除外)	ITT解析B	処方群 vs 非処方群	7586	988	13.0	2129	187	8.8	1.56	1.32	1.84	<0.0001	
	廣田法B	処方群-X2 vs 非処方群+X2	7487	889	11.9	2228	286	12.8	0.91	0.79	1.06	0.2212	
C. 服用後に限る場合の 望ましい方法		服用群 vs 非服用群	6259	889	14.2	1757	159	9.0	1.72	1.44	2.08	<0.0001	
D. 一部で提案されて いる方法		服用群 vs 非処方群	7487	889	11.9	2129	187	8.8	1.40	1.18	1.66	<0.0001	
E. 超過異常行動が タミフル服用後24時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	620	9.9	1757	66	3.8	2.82	2.17	3.71	<0.0001	
F. 超過異常行動が タミフル服用後12時間 で生じると仮定		服用群 vs 非服用群	6259	521	8.3	1757	33	1.9	4.74	3.32	6.99	<0.0001	

【結論】

1. 廣田班の解析方法を用い、
最初にタミフルは異常行動を起こさないと仮定
→常に、仮定と矛盾した結果が得られる。
2. 操作は、タミフル処方群のタミフル服用前の異常行動を非タミフル群に編入したことだけ。
3. したがって、この編入方法が誤りである。
4. 廣田班の中間結果をタミフルと異常行動との関連の根拠にすることはできない。
5. むしろ、廣田班データはタミフルと異常行動との関連を強く示している

タミフルの性質まとめ

1. OTは中枢抑制作用がある。

インフルエンザ感染初期には脳中に移行し、

呼吸抑制により突然死し、

脱制御(dyscontrol)により異常行動を起こす

⇒突発・短期型反応

2. OCIはノイラミニダーゼ阻害作用がある

生体膜の老化を招き、ヒトの細胞機能を障害する

⇒免疫機能の低下、感染増悪、糖尿病発症/増悪、

腎障害、遅発・遷延型反応精神神経障害

⇒遅発・遷延型反応

- すでに、これまでの知見からほぼ証明されている

疫学調査解析の際に考慮すべき点(1)

<タミフルを継続してどうして異常行動が軽快するのか>

- ・ インフルエンザ感染初期は高サイトカイン血症
⇒この時：肝エステラーゼ活性、 BBBのP-gp活性↓
⇒OT脳中濃度上昇
- ・ インフルエンザ軽快とともに活性回復、脳中濃度低下
⇒影響消失⇒差が有意でなくなる
⇒この時期のイベントを加えると、差が出にくくなる

<遅発・遷延型反応>

- ・ ノイラミニダーゼ⇒古くなった生体膜を代謝・排除
- ・ OCのノイラミニダーゼ阻害⇒生体膜が老化
⇒遅発・遷延型反応：出血、肺炎、敗血症など感染症増悪、多臓器不全による死亡例(少なくとも11件)
イベント発生率は、突発短期型の1/10～1/20以下か₈₁

疫学調査解析の際に考慮すべき点(2)

背景因子の開示、調整はもちろんあるが、タミフルに Specificな特徴を考慮して、以下の点が重要

<突発・短期型反応(異常行動等)>

- インフルエンザ感染初期の頻度比較を: ~~全体比較は×~~
- 廣田班調査では、
(A)重篤な異常行動と(B)幻覚を組み合せた頻度比較を
- 突然死に関して、症例対照研究を実施すべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。

<遅発・遷延型反応>

- 敗血症・多臓器不全は、非ステロイド抗炎症剤と組み合わせた症例対照研究とすべき
結果がでるまでは「因果関係」を認めるべき。

結論

1. 09Aインフルエンザの流行は地域特異性があり、パンデミックといえる世界的大流行ではない。全般に軽症。
2. 重症化は、NSAIDs解熱剤とタミフルが世界的には関係しているようだ。日本では、喘息用フルチカゾン(フルタイド、アドエア)の可能性を検証すべき
3. タミフルは呼吸抑制から低酸素血症、突然死、重度障害を起こす危険性があり、異常行動による事故死や、重大な精神障害を高頻度に起こしうる。
4. 他にノイラミニダーゼ阻害に起因する遅発性の害も
5. これらの害はハイリスク者で大きいため、使えない。
6. 感染の予防、脳症予防のエビデンスはなく、
7. 普段健康な人には必要がない。したがって
8. タミフルは使い道がなく、使用を中止すべきである。⁸³