Flu = Cold Flu = Cold

第2指集・インフルエンザ

「新型インフルで死亡」は本当か?

浜 六郎

連日のように「新型インフルエンザで死亡」とニュースで流されています。こんなに報道が必要なほど重大なのでしょうか? 本当にインフルエンザで死亡したのでしょうか? タミフルや解熱剤は関係ないのでしょうか? しっかりと検討してみましょう。

用語解説 112 頁:定点、多臓器不全、統 合失調症、ランダム化比較試験、有意

そもそも、重症型のパンデミックか?

O9A インフルエンザ(注1:いわゆる「新型」)の日本における流行は47週(2009年11月16~22日までの1週間)においてほぼピークを迎えたようです。報道によれば、国立感染症研究所が11月27日発表した47週1週間の患者数は、定点あたり39.89人となり、44週までは、前週比1.5倍程度で増加し続けていたのが、45週以降、3週続けて1割程度の

増減に転じたからです(今後は寒さが増す中、季節性のインフルエンザの流行に移行するかもしれません)。

インフルエンザにかかった人の中での 死亡率は、例年の季節性インフルエンザ による死亡率の5分の1から10分の1 にすぎません。世界的な広がりからWHO では「パンデミック」と言っていますが、 広がりも季節性インフルエンザと大して 変わりませんし、ましてや、「重篤なインフルエンザの世界的流行」と呼べるよ うなものではありません。季節性インフ

注1:今流行中のインフルエンザは、「新型」あるいは「豚インフルエンザ」などと呼ばれているが、 単に 09 年に流行り出しただけなので、私は「09A インフルエンザ」と名づけている。

u = Cold Flu = Cold

ルエンザと比較して死亡率が低いことは、 2009年10月27日、長妻昭厚生労働 大臣にあてた要望書を提出した際に、厚 生労働省(以下、厚労省)の担当官も認め ています(54頁参照)。

しかも、「新型」死亡者の約半数に夕ミフルが関係しています。とくに目立つのが、受診後数時間も経たないうちに、呼吸が止まって突然死あるいは急死した人が多いことです。タミフルが関係していない場合は、非ステロイド抗炎症解熱剤(以下、強い解熱剤:注2)あるいは、喘息に使う吸入ステロイド剤が関係している疑いがあります。

厚労省担当官が「否定できない」 といった5歳男児

厚労省との面談の最大の成果は、夕ミフルが2度使われ、2度とも呼吸障害を起こして死亡した横浜市の5歳の子(経過は別記のとおり)について、タミフルとの「因果関係は否定できない」と担当官が認めたことです(『薬のチェック』速報No137 / http://nopjip.org 参照)。厚労省は、今までも、因果関係がかなり高い場合でもほとんどの場合「否定できない」

2009年10月12日発熱(体温不明)。13日近医受診。迅速検査でA型陽性。タミフル投与。タ方から多呼吸となり、顔色が悪くなったため、他の病院を21:00受診。迅速検査で再度A型陽性。タミフル投与。23:00呼吸障害と低酸素血症のため、他の病院に転院。37.6℃。ICU治療、人工呼吸器装着。迅速検査で3回目陽性。14日保健所に報告あり、15日2:50頃死亡。死因は重症肺炎、急性心筋炎とされた(2009.10.15新型インフルエンザに感染した患者の死亡について:横浜市)

http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/ kenkou influenza houdou 2009 10 dl/ infuh1016-01 pdf より

としか表現してきていません。今回の「否定できない」は、「因果関係を認めた」に等しいと解釈できると私は考えます。

この子の最初の症状「多呼吸」は、顔色が悪くなったとあることから、チアノーゼの傾向すなわち低酸素血症を起こし、それを回復させるために大きく激しく呼吸するようになったため、と解釈できます。低酸素状態は呼吸が抑制されれば起こります。多呼吸(過換気)と呼吸抑制は表裏一体です。

午前中に受診して処方されたタミフル

注2:ボルタレン、ロキソニン、イブプロフェン、ポンタールなど。

を服用し、数時間後の夕方に呼吸異常を起こし、2度目のタミフルを服用して2時間以内に、再び呼吸障害と低酸素血症を起こしています。タミフルが2度使用されて、2度とも極めて短時間の後、ちょうど血中、脳中のタミフルの濃度が最も高くなった頃に呼吸障害を起こし、2回目には、より強い症状となって死亡したと考えられます。

受診して処方された薬剤を服用直後、 遅くとも半日以内(多くの場合は数時間以内)に突然、呼吸困難や呼吸停止、あるい は死亡状態で発見された、といった死亡 例は全員、例外なくタミフルが使われて いました。こうした例が、最もタミフル との関連が強いといえるでしょう。

受診後、半日以降経過して、一見安定 しているように見えていた状態から、突 然、呼吸困難や呼吸停止、死亡状態で発 見された、あるいは突然、意識障害を生 じて死亡した場合も、タミフルが関係し た可能性を相当考えておく必要があると 考えるべきでしょう。

死亡の2タイプ一突然型と進行型

そこで、厚労省がホームページ上で公 表している「新型インフルエンザに関す る報道発表資料」の「新型インフルエンザに感染した患者の死亡について」で2009年11月27日までに公表された74人について、タミフルがどの程度に関係していたかを疫学的な手法を用いて推計してみました。

まず、経過を検討すると、急に呼吸異常を呈したり、意識障害に引き続き死亡したり、心肺停止や死亡状態で発見されたケースと、急速に連続して悪化が進行したケースの2つのパターンがあることがわかりました。前者を突然型(先に述べた5歳の子が典型)、後者を進行型に分類しました。いずれの場合も悪化後は人工呼吸器などが必要となり最終的に亡くなっています。受診する前に急変したり突然死したケースもありますが、それも2つの型に分けて検討しました。

突然型が54人、進行型が20人でした。54人のうち、受診後に急変した人が44人、受診前の急変が10人、進行型の20人のうち受診後に急変した人が13人、受診前の急変が7人でした(表1)。



表 1

u = Cold Plu = Cold

タミフル服用で突然型が30倍に

表2に突然型(54人)と進行型(20人)の年齢、性別、基礎疾患の有無など背景因子について示しました。進行型で10歳未満がやや少なく、20-59歳で有意に多い以外、違いはありません。そこで、タミフルの使用を比較してみました。

悪化する前にタミフルを服用していた割合は全体では、突然型が54人中36人(67%)、進行型では20人中3人(15%)と著しい違いがありました。この数字を用いて疫学的に検討をすると、タミフルを使うと、進行型で死亡するより突然死する危険が11倍高まると計算できます(オッズ比11.33、p<0.0001)(なお、タミフルが処方された場合は、服用していな

表2 インフルエンザ経過中の死亡の型と背景因子

**************************************	解析対象者 -		合計		全	体			受診後	
					突然型		行型	D/店	突然	進行
	711171371	人	%	人	%	人	%	P値	型	型
			74 100%		73%	20	27%		44人	13人
背景因子		/-	100%	54	100%	20	100%		%	%
	10歳未満	17	23%	15	28%	2	10%		27%	0%
年齢	10代	5	7%	3	6%	2	10%		7%	15%
	20~59歳	28	38%	16	30%	12	60%	0.0167	27%	77%
	60歳以上	24	32%	20	37%	4	20%		39%	8%
性別	男	42	57%	30	56%	12	60%		55%	62%
「土かり	女	32	43%	24	44%	8	40%		45%	38%
甘琳佐虫	あり	48	65%	34	63%	14	70%		64%	62%
基礎疾患 *a	なし	24	32%	18	33%	6	30%		4%	0%
·u	不明	2	3%	2	4%	0	0%		32%	38%
	初診時陽性	32	43%	28	52%	4	20%	0.0140	63%	31%
	初診時陰性	7	9%	5	9%	2	10%		12%	15%
迅速検査	当初不明or陰性。 後で+	27	36%	16	30%	11	55%	0. 0441	23%	39%
	当初不明.後で+	6	8%	3	6%	3	15%		2%	15%
	実施されず	1	1%	1	2%	0	0%		0%	0%
発症から	半日以内	38	51%	28	52%	10	50%		57%	54%
受診まで	2日以内	28	38%	21	39%	7	35%		39%	31%
の時間	2日超	6	8%	3	6%	3	15%		3%	15%

^{*}a: 高血圧のみの場合は基礎疾患に含めなかった.

ilu = Cold Flu = Co

かったとの断りがない 限りは、タミフルを服 用したものとして扱い ました)。

進行型では、悪化前の1日以内にタミフルを服用した人はいませんでしたが、突然型では、19人(約3分の1)が、突然悪化する前の半日以内(大部分が数時間以内)にタミフルを服用していました。1日以

表3 抗インフルエンザウイルス剤の使用頻度比較(受診後のみ)

		合計		突然型		進行型			
		人	%	人	%	人数	%	P値	
解析対象者			100%	44	77%	13	23%		
		人	100%	人	100%	人	100%		
タミフルの 処方/服用 (初診時)	初診で処方	29	51%	27	61%	2	15%	0.0035	
	初診処方なし	15	26%	6	14%	9	69%	0.0016	
	処方後非服用	1	2%	1	2%	0	0%		
	後で処方	12	21%	10	23%	2	15%		
悪化前に	半日以内	19	33%	19	43%	0	0%	0.0026	
悪化前に タミフルを	1日以内合計	27	47%	27	61%	0	0%	0.0001	
何時から	2日以内合計	33	58%	32	73%	1	8%	< 0.0001	
服用したか	使用者合計	39	68%	36	82%	3	23%	0.0001	
*a	なし	18	32%	8	18%	10	77%	0.0001	
リレンザ	あり	6	11%	4	9%	2	15%		
処方	なし・不明	51	89%	40	91%	11	85%		

*a:処方された場合は、服用せずとの断りがないかぎり服用と扱った

内が27人(半数)、2日以内は32人(約6割)でした。進行型では2日以内の服用者が1人、2日以降の服用者が2人いただけでした。

この数字を用いると、タミフルを服用 した場合、進行型になるより、2日以内 に突然死する危険度が約30倍高まると 計算できました。

詳しい検討は割愛しますが、性や年齢、 危険因子の有無で調整しても、この危険 度は、ほとんど変わりありませんでした。 ともかく、突然の呼吸停止や死亡とタミ フル使用との間には、極めて強い関連が 認められたのです。

受診直後の突然死はタミフルのせい?

表3には、受診前の急変を除き、医療機関を1回でも受診した後で悪化した57人(突然型44人、進行型13人)を分母としたタミフル服用割合を示しました。

突然型では 43%が悪化前の半日以内 (19人中 15人は数時間以内) にタミフル を服用し、1日以内が 61%、2日以内に 73%、全体で 82%が服用していました。 一方、進行型では 2日以内が 8%、全体でも 23%に過ぎませんでした。

受診後にタミフルを服用した場合、進

行型より突然型で死亡する危険度が高まり、服用後の時間が短いほど、その危険度が高い(2日以内で32倍)と考えられました(典型例は52頁表4参照)。

死亡者全員とタミフルの因果関係と同様に、男女、年齢、基礎疾患の有無で調整しても、ほとんどその危険度は違いがありません。

受診後死亡の半数以上は タミフルが原因?

厚労省担当者も「否定できない」とした5歳の子が典型的なケースですが、インフルエンザにかかってタミフル服用後に突然死した場合、タミフルがどの程度関与していたかを示すために「寄与危険度」という疫学の指標を用いて表してみましょう。

受診後タミフルを服用して突然死した 場合、その93%はタミフルが関係したと 推定できます。

すなわち、タミフルを服用した36人中33人はタミフルが原因である可能性があるといえます。74人中でも約半数がタミフルによって死亡した可能性があると推測できることを意味しています。

遅発性の多臓器不全を起こす可能性がタ ミフルにもあります。実際、沖縄で亡くなっ た透析中の50代の男性はタミフルによる 遅発性の害が考えられ、影響はさらに大き いと考えておく必要があります。

進行型は多臓器不全が多い ---強い解熱剤が関係か

進行型の大部分(約7割)が多臓器不全型を起こしていたこと、進行型で亡くなった13人の中に10歳未満の子はいなかったことも注目すべきです。

感染状態で強い解熱剤を使うと、感染症が悪化し多臓器不全で死亡する危険が高まります。多数の動物実験でもヒトでも認められています。

2000年以降に強い解熱剤を小児に使用しなくなってから、死亡するような脳症がほとんどいなくなったことと関連があるのではないか、そして、10歳未満には強い解熱剤がほとんど使われなくなってからも、成人には今なお使われていることを十分考慮しておく必要があると考えます(15歳未満でも、成人並みの体重になっている小児には、成人並みに強い解熱剤が処方されることがありうる)。

09A インフルエンザはやっぱり軽症

7月初めから47週月の終わり(11月

ilu = Cold Flu = Co

22日)までのインフルエンザ罹患者数は 1073万人で、2009年11月27日までの死亡者数は74人でした。インフルエンザ罹患者約15万人に1人が死亡した、という計算になります。

これは、通常の年の季節性インフルエンザ罹患者に占める死亡者の割合(1~2万人に1人)のほぼ10分の1にしか過ぎません。しかも、全体の半数近く、受診後に死亡した人の半数以上がタミフルや、強い解熱剤が関係している可能性が高いのです。

タミフルは幻覚や精神病誘発作用が…

タミフルは、アルコールや、睡眠剤、麻酔剤とよく似た作用があります。少量で眠くなり、脳によるコントロールが外れて興奮したり異常行動を起こします。

タミフルにあえて「効果」と呼べる作用があるとすると「解熱作用」ですが、これが強く作用すると低体温となり、死亡することもあります(注3)。さらに強く作用すると、呼吸が小さくなり、酸素

不足を補うため激しく呼吸して「多呼吸」 や「過換気」の状態になります。しかし、 急速に呼吸中枢が麻痺すると、呼吸が止 まったまま低酸素状態になり、脳が酸素 欠乏でけいれんが誘発され、そのまま心 停止して死亡することもあります。

酸素不足からの回復が早ければ、脳が 傷害あるいは障害されませんが、脳に傷 がついてしまった場合には、さまざまな 程度の障害を残すことになりますし、低 酸素性の多臓器不全のまま、1~3か月 後に死亡することもあります。

しかも、タミフルには、催幻覚剤、あるいは精神病を誘発させる性質もありそうです。200人に1人が統合失調症に似た重大な精神障害が生じ、うつ病などもふくめた重い精神障害は100人に1人に生じることが、予防に用いたランダム化比較試験の結果で判明しています(文献1)。

このほか、遅発持続型として、精神神経症状の持続(間欠的)、タミフルを5日分飲んだあとで、肺炎や感染症が重症化したり、細菌性の敗血症が生じたりすることもあります。

注3: 非常な低体温については、タミフル推進の急先鋒である菅谷憲夫氏(小児科医) も、中外製薬提供の対談でたくさんの例をあげている(60頁の中外製薬協賛の座談会とは別の対談記事:「診療と新薬」、2005年6月号、これも広告記事なのでページ付けがない)。

「脳症が怖い」からタミフル?

「脳症が怖いから、やっぱりタミフル」と思っている方が多いのではないでしょうか?タミフルの副作用をよく知っている人でさえ、今期のインフルエンザでは子どもにタミフルを飲ませてしまって、「お願いだから呼吸止まらないで……と祈るような思いで見守っていた」という投稿がありました。脳症が怖かったからだそうです。

そんな思いをして防止したい「脳症」 をタミフルは予防できるのでしょうか?

タミフルの使用を推進している専門家の 一人、横田俊平氏(横浜市立大医学部教授) は、医学雑誌 (文献2) で、脳症予防に対 するタミフルの有効性の証拠はなく「否定 的である」と明言しています。しかも、タ ミフルは脳症の原因となる「サイトカイン ストーム (注4) の発来は防止できない」 というまっとうな理由をあげています。

ハイリスクの人には必要か?

ハイリスクの人は重症化しやすいので タミフルが必要、と思っていませんか? ハイリスクの人にタミフルはかえって危 険です。今年のインフルエンザで、その ことがさらに明瞭になりました。

本誌 36号(48~50頁)でも述べましたが、危険と判断する根拠のひとつは、メキシコで重症のため入院した 18人の報告です。18人中14人がタミフルを使い、その半数7人が死亡しました。一方、タミフルを服用しなかった4人に死亡者はいませんでした。

もうひとつは、6人の妊婦が死亡した という米国からの報告です。服用した妊婦と服用しなかった妊婦の数が論文にな

注4: ウイルスや細菌などが体内に侵入すると、白血球が病原体を攻撃したり、他の細胞に対する指令物質など(インターフェロンや腫瘍壊死因子など)を出したりする。これらを「サイトカイン」という。ストームは「嵐」なので、「サイトカインの嵐」。サイトカインが適度に出て炎症が起きると外敵から身を守るが、過剰に、嵐のように強くなると、自分自身の細胞まで攻撃するようになる。この状態が「サイトカインストーム」。攻撃された臓器はそれぞれ脳症、肺炎、肝不全、腎不全、横紋筋融解、下痢・下血、血球減少など多臓器不全を起こして死亡にいたる。強い解熱剤を感染状態で使用すると、サイトカインを過剰に誘導するように働き、多臓器不全を誘発する。くわしくは、『くすりで脳症にならないために』(浜六郎著)、本誌 35 号、36 号参照。

u = Cold Flu = Cold

かったので、さまざまなデータをもとに 推定したところ、74人がタミフルを服用 し、服用しなかった妊婦は37人と推定 されました。タミフルを服用しなかった 妊婦は死亡しなかったのに、服用した74 人中6人(8%)が死亡したのです。

そこで、2つの報告を合わせたところ、 ハイリスク者にタミフルを使うと、むし ろ5倍あまり死亡の危険が高まると推定 されたのです(統計学的に有意でした)。

このほか、喘息患者でステロイド剤使用中、特にフルチカゾン(フルタイド、アドエア)を吸入している人、神経障害の人、肝障害、腎障害のある人はタミフルの害が現れやすくなり、糖尿病の人は糖尿病が悪化します。

しかしながら、まったく残念なことですが、タミフルの害を示しているさまざまなデータがありながら、学術雑誌でタミフルの害を扱うことはほとんどタブーのようになっています。そして、厚労省もマスメディアも「タミフルを飲んだのに死亡」と、タミフルの害はないかのように、そして、むしろインフルエンザ恐怖を強調しています。「タミフルを飲んだから死亡」と読み替えてみてはどうでしょう?

タミフルは使い道がない

「新型」も含めインフルエンザへのタミフル使用について私は以下のように結論 します。

- 1. 09A インフルエンザの流行は例年のインフルエンザよりずっと軽症で、世界的大流行ではない
- 2. 重症化、死亡多発の原因は、おそら くタミフルと、強い解熱剤
- 3. タミフルは呼吸抑制により低酸素となり、突然死、重度障害を起こす危険があり、また、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す
- 4. これらの害は、ハイリスク者ほど大きいのでハイリスク者には使えない
- タミフルはインフルエンザの感染、 脳症を予防しない
- 6. ふだん健康な人には必要がない
- したがって、タミフルは使い道がない

(はま ろくろう:内科医、本誌編集委員)

<姉文>

1:リン酸オセルタミビル新薬承認情報集

2:「小児内科」、2004年12月号

表4 受診後タミフルが使用され突然の急変後死亡した代表例

2		20	() -	-71/13	使用され关系の急変後死亡した代表例
No	都道 府県	年齡		基礎 疾患	経過とコメント
27	神奈川		男	なし	発熱翌日受診, 検査陽性でタミフル投与, 夕から多呼吸, 顔色悪く受 診. 2回目タミフル投与後2時間以内に呼吸障害と低酸素血症, 転院 先で人工呼吸器. タミフルによる死亡が確実
51	愛知	5	女		発熱で受診. 検査陰性. 翌朝けいれんし, 受診後タミフル処方され帰宅 2時間余り後. 呼吸していないことに家族が気づき救急搬送されたが, 1時間半後死亡確認.
41	京都	30 代	女	不明	発熱で受診、翌日夕方発熱持続、検査陽性でタミフル処方され帰宅 夜、ろれつ回らず、呼吸状態悪化後停止、救急搬送後、翌朝死亡
42	兵庫	8	女	なし	7 時発熱, 9時受診検査陽性, タミフル処方され帰宅. 15時過ぎけい れん, 救急車連絡. 心肺停止, 16:30死亡確認 発熱からの全経過時間 9 5時間.
52	埼玉	3	男	なし	21時発熱, 翌日午前受診. 検査陽性. タミフル服用. 16:30意識消失. 救急隊到着時心肺停止. 17:38死亡確認. 全経過約21時間
22	東京	5	男	なし	発熱し受診 翌日午前,体温40℃で受診.検査陽性.タミフル処方.夕 方嘔吐.意識障害,けいれん.救急搬送され抗けいれん剤.夜多臓器 不全合併.呼吸不全で人工呼吸器.3日後死亡 けいれん.多臓器不全 はタミフルによる低酸素性脳症によるものと考えられる.
25	愛知	16	男	気管支 喘息	発熱から17時間で1回目受診リレンザ、8~9時間後意識障害、その後 タミフル、タミフル開始数時間後(リレンザ1回目から約15時間後) に呼吸停止
29	東京	3	男		午後発熱して受診, 翌日午前体温上昇し再受診. 検査陽性でタミフル. 夕方嘔吐を認め, 呼びかけに反応無し, 救急搬送先で心肺停止状態. 短時間で死亡確認.
45	東京	72	女		午後39.9℃発熱で救急入院. 検査陽性タミフル開始. 夜呼吸不全, 血 圧低下1CU入院, 人工呼吸器. 2日後死亡.
40	大阪	46	男	なし	発熱後翌日夕方受診 検査陽性タミフル投与 翌深夜2時意識状態悪化し, 救急搬送するも意識回復せず, 3:47死亡確認.
37	東京	63	女	心疾患	午前呼吸困難増強して緊急入院. 39. 1℃発熱確認し検査陽性, タミフル開始, 夜呼吸状態悪化. 血圧低下. 人工呼吸器. 4日後死亡.
69	埼玉	34	男	なし	発熱,翌日救急車で入院,40℃,検査陰性だがタミフル開始,日が変わって0:40頃呼吸状態悪化し転院,人工呼吸器,夕方死亡確認
24	東京	4	男	なし	夜39.9℃発熱. 翌朝受診検査陽性. タミフル処方. 帰宅途中でけいれん. 入院後もタミフル継続. 翌朝意識障害増悪, 血圧低下, 呼吸停止. 人工呼吸器. 1週間後に死亡.
65	宮城	17	男	設入所	発熱受診, 検査陰性で風邪薬処方 翌朝40℃再受診, 検査陽性, タミフル開始, 胸部レントゲンでは肺炎なしで帰園. 翌朝8時呼吸弱く, 救急搬送先で肺炎と診断13:27死亡. 肺炎ではなく, タミフルによる呼吸不全に特徴的な低酸素性非心原性肺水腫であろう.

資料は、厚生労働省によるプレスリリース、Noは報告順の死亡症例番号