

件の報告を受けており、この中には間質性肺炎や汎血球減少症による死亡例が含まれている。これらのうち多くの例で、使用法に関する適切な情報がなかったことが関係している¹¹⁾。

II. 過誤を防止するための対策

経口メトトレキサート製剤の過量投与事故の大部分は週単位の使用を毎日使用と誤ったために起こる。通常、これは処方ミスか患者側の誤解によるものであり、過量投与事故の多くは未然に防ぎうる。

米国・英国のガイドライン：投薬ミスを防止するために設立された米国のNPO組織、薬務安全研究所(ISMP)は2002年に、メトトレキサートの経口治療をより安全に行うための実務ガイドラインを発表した^{12,13)}。

2004年、イングランドとウェールズでは、患者安全局(NPSA)が「メトトレキサートと安全計画」を作成した。これは医師・薬剤師・看護師・患者・製薬会社・ソフトウェア会社など本剤の使用に関わる全ての人々を対象に作られたものである^{9,14)}。この計画は、過誤の原因や患者介護のあらゆる段階におけるリスクを分析し、介護サービスに関わる各職種の代表が討議した結果に基づいて作成された。失敗の原因を特定し、その解決策の探索に焦点を絞った計画である⁹⁾。

発展する英国のガイドライン：このような過程で分かった重要なポイントは：ヘルスケア専門職に対するより良い情報提供；処方・調剤用のソフトウェアに関しては経口メトトレキサート剤の最大用量に関する警告を統一すること；患者への情報提供の改善；治療モニタリングに関する的確な指導（個々の責任の定義を含む）；治療計画や検査データを書き込むスペースを備えた情報記録日誌を作成すること；錠剤の用量や力値の違いを明確に

区別でき、関連する警告をきちんと載せた包装の整備などである⁹⁾。

このような措置の実施と効果がどのようなものであったかを検討する調査は、2004年2月に始まった英国安全警告広報システム(British Safety Alert Broad System)に基づいて、2004年7月から2006年5月にかけて行われた。その結果、患者安全局(NPSA)は、経口メトトレキサート剤に関する165件の新たなケースを報告したが、その中には2004年に最初の警告を発してから以降に起こった151例（死亡2例）が含まれていた。NPSAはまた、NHS（国民保健サービス）機関の18%が上記警告で勧めた対策に関して情報提供を行っていないことを指摘している¹⁵⁾。その結果、NPSAではさらに第二次の警告を2006年6月に行うことになった¹⁵⁾。

プレスクリール誌は、メトトレキサート過量事故を防止するための提言（120頁の図み参照）を行ったが、その作成に当たっては、これらの英国での勧告を参考にした。

III. 予防策

週単位でのメトトレキサート投与がリスクの高い状況となっている。保健サービスの提供に当たる者は、患者たちの安全を図るためにシステムティックな援助を行う必要がある。情報提供の改善と包装表示の適切化が、過量投与に連なるミスを早急に感知し、予防に役立つ可能性がある。国の規制当局や製薬会社だけでなく、われわれ自身にもリスクを最小にする責任があるのである（文献16）。

註a：フランスの薬務当局からはMeteoxane(simeticoneとphloroglucinolの合剤)の代わりにメトトレキサートが誤って調剤された事例が何例か報告されているが、そのようなエラーによって起

こりうる臨床的な結果については何も触れられていない。

註b：メトトレキサートの過量で起こる主な症状・徵候に関しては、その用量依存性の副作用について様々な報告がある。先行する発熱、空咳、息切れなどに引き続いている肺臓炎；粘膜潰瘍（特に口腔内）；丹毒に似た皮膚病変；血小板減少症；汎血球減少症などである（文献2,5-8）

文 献

- 1)Prescire Editorial Staff *Prescire Int.* 1997; 16(30): 96-100
- 2)Prescire Redaction *Rev Prescire* 2005; 25(267 suppl):881-945
- 3)Prescire Recaction *Rev Prescire* 2001; 21(213):36.
- 4)Prescire Editorial Staff *Prescire Int.* 1998; 7(33):20-21
- 5)Sinicina I et al. *J Rheumatol* 2005;32(10) :2009-2011
- 6)Moisa A et al. *Forensic Sci Int* 2006; 156 (2-3): 154-57
- 7)Centre De pharmacovigilance *Folia Pharmacotherapeutica* 2006; 33(12):108.
- 8)Moore TJ et al. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(13):1380-84
- 9)NHS National Patient Safety Agency "Towards the safer use of oral methotrexate" 2004. Website <http://www.npsa.nhs.uk> accessed 7 Sept, 2006: 30 pages
- 10)Harris W *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(24):2635
- 11)WHO Pharm Newsletter 2005; (2) :8
- 12)ISMP Medication Safety Alert! 2002;7(7) :1-2
- 13)ISMP Medication Safety Alert! 3 Dec 2002: 1 page
- 14)NHS National Patient Safety Agency "Patient safety alert 03- Reducing the harm caused by oral methotrexate" 29 July2004. Website <http://www.npsa.nhs.uk> accessed 8 May 2006: 4 pages.
- 15)NHS National Patient Safety Agency "Patient safety alert 13- Improving compliance with oral methotrexate guidelines" 1 June 2006. Website <http://www.npsa.nhs.uk> accessed 29 June 2006: 8 pages
- 16)Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Confusion entre methotrexate et meteoxane" *Vigilances* 2006; (33) :1

績は得られなかつたと、もっぱら否定的な結果のみが発表され、報道されている。突然死に関しては何の言及もしていない。FDAも異常行動や精神神経症状に関する分析のみであり、突然死には何も触れていない。

しかしながら、筆者の最初の警告¹²⁾（図1）、および半年後の学会発表による警告³⁾（図2）以降、突然死（図3）についても、異常行動（図4）についても、急速にその報告数が増加している。突然死は判明しているだけで50人に

オセルタミビル(タミフル)の害

— 主要な2タイプとその発症機序の考察(1) —

浜 六郎*

厚生労働省（厚労省）は、2007年3月、リン酸オセルタミビル（タミフル）服用後に異常行動に伴う事故死が連続し、社会問題化したことを受け、因果関係を否定したまま10代への使用を原則禁止とした。しかし、マスメディアから

もその矛盾を指摘され、ようやく因果関係を見直すとした。その後5月20日の薬剤疫学会主催のシンポジウム、6月16日の安全対策調査会で因果関係があるとする関係者の意見を聴取するなどの動きを見せたものの、その後実施された基礎的ならびに臨床的な研究結果からは、タミフルと異常行動との因果関係を示す成

*NPO法人医薬ビジランスセンター

図1

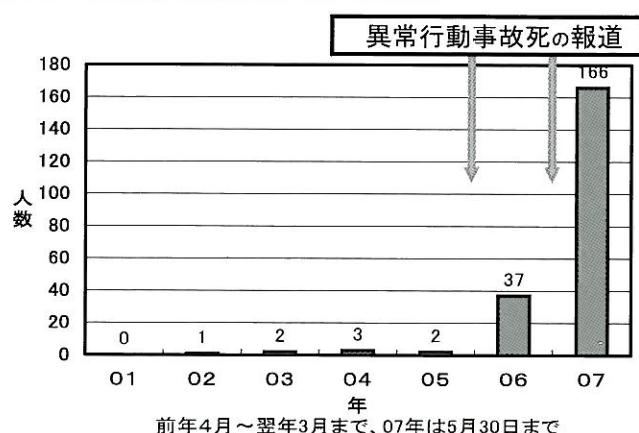
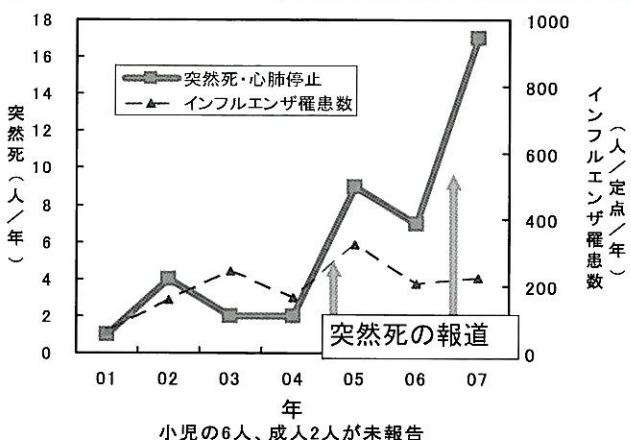
読売新聞(大阪版) 2005.2.25



図2



図3：インフルエンザ罹患数と突然死報告数の推移　図4：異常行動報告数（年次推移）



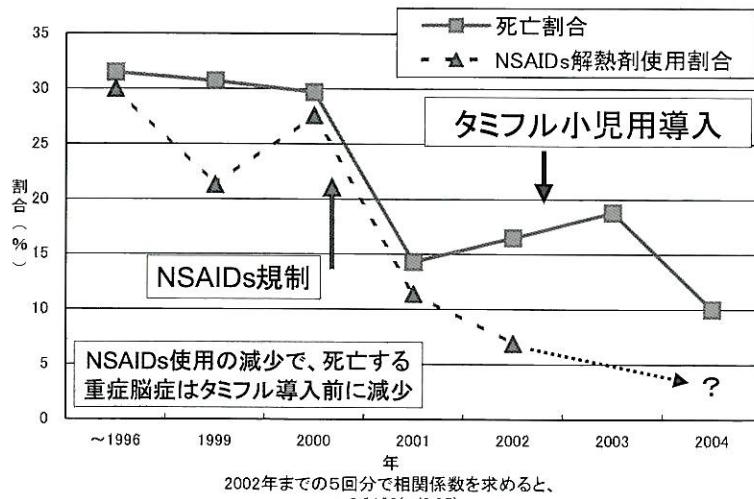
のぼり、死亡数は少なくとも合計80人に達した。厚労省は、本年4月、死亡例をはじめ重篤な精神神経症状をきたした人のケースカードを一部開示した。また、タミフルによる突然死や異常行動後の事故死はもとより、従来は発症機序が不明であった肺炎、敗血症、糖尿病、遅れて発症し遷延する異常行動など精神症

状についても説明しうる有用な基礎的研究が、最近1年あまりの間にいくつも出された。

これまでにも、機会あるごとに発言してきたが、本稿では、タミフルによる害反応の全体像とその発症機序について、最新の知見を元に考察を加える（なお、本稿は、日本小児科学会（2007.4.21），

日本薬剤疫学会主催シンポジウム（2007.5.20）、平成19年度第2回安全対策調査会（2007.6.16）における意見陳述、日本薬剤疫学会（2007.10.21）における発表、速報版『薬のチェック』の記事に、さらに最新の知見を加えたもので、本号では、タミフルによる害反応の主要な2タイプとその特徴について述べ、次号で発症機序について述べる）。

図5：脳症患者のNSAIDs解熱剤使用割合と死亡割合の推移



1. 因果関係を考察する場合の前提

因果関係を考察する場合には、その前提となる事項についてレビューしておく必要がある。これまで¹⁾に触れてきたが、概略を振り返っておく。

日本で多数流行し原因不明とされていた脳症（ライ症候群やインフルエンザ脳症など）のうち、死亡するような重症脳症の主要な原因是、解熱剤として非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）を使用したためであった²⁾。

2000年に厚労省が遅ればせながら使用規制をした結果、発症頻度は30%から数%に減少し、死亡する脳症の割合も約30%から10%程度に激減した（図5）。

表1：タミフルによる死亡につながる害の種類、年齢別

害反応(副作用)の種類	10歳未満	10代	成人	合計
1. 突発型				
A 突然死	18	0	32	50
B 異常行動・事故死	0	5	3	8
1+2 呼吸抑制後肺炎 / 敗血症			4	4
2. 選発型				
A 感染症増悪、敗血症, MOF	1		8	9
B 消化管出血			1	1
3. アレルギー性			5	5
4. その他(死因詳細不明)			3	3
合 計 *b	19	5	56	80

これらは、2007年6月16日公表のデータを元に分類したもの

厚労省の研究班(佐藤班)報告書のデータを独自に解析した結果でも、オッズ比47.4 (95%信頼区間CI: 3.3-1458)と強い関連を認めている⁴。

タミフルを服用しないで生じた突然死があるといわれているが、それらの例ではいずれも、テオフィリンやアマンタジンなど何らかの痙攣誘発、あるいは催不整脈性薬剤が使用され、インフルエンザ単独による突然死はなかったことも十分考慮する必要がある。たとえば、基礎疾患なく薬剤非服用例としてしばしば引用される例は、塩見⁵が新型脳症として報告した6例中の1例であったが、後に、喘息のためテオフィリン使用中であったことが判明している。40°C以上の発熱でテオフィリンのクリアランスが低下し、血中濃度が上昇して痙攣・心停止をきたした可能性が高いと考えられる。

さらには、タミフルの必要性の検討に際し、またタミフルがインフルエンザの重症化を防止できるかどうかの考察において、いわゆる「インフルエンザ脳症」がタミフルで予防できるとのエビデンスはない⁶、という点も重視しておく必要がある。

さらに、以下に示すように、タミフル

使用後に生じた反応の特徴を正確に把握すること、これまでに集積されている基礎ならびに臨床試験等から得られた知見について適切に解釈する必要がある。

2. タミフルによる害反応の特徴

(1) 死因の主要2タイプ

厚労省は2007年6月16日、販売開始(2001年2月)から2007年5月31日までの副作用報告が1377人、うち、重篤な精神神経症状567人、この中で異常行動211人、死亡が71人と報告した⁷。2007年11月21日には、副作用報告が1432人、うち重篤な精神神経症状635人、この中で異常行動282人、死亡が71人と報告した⁸。死亡例は因果関係が否定された2人を減じ、2人が追加されたとしているが、その詳細は不明である。

2007年6月16日の情報⁷によれば、厚労省はタミフル服用後の死亡例として75人を公表し、うち副作用死亡例が71人とした。このうちアレルギー反応による死亡(と厚労省が考えた: 訳)4人を除いて、他の71人について因果関係は否定的としたままである。死亡例はこのほかに5人(当センターへの相談事例、文献およびインターネット事例など)が

確認されており、合計80人になる。これらを表1に分類し、示した。分類不能例やアレルギーを除けば、突発型も選発型もタミフルそのものの性質に関連した固有の害反応と考えるべきものである。

註: 厚労省が「因果関係を否定できないアナフィラキシーショック死」とした82歳の女性<2007-11-21 臨床WG資料2-4-1, No59:B-05023762>は、ケースカードを精査するとアナフィラキシーの徵候はなく、意識レベル低下から突然死した例であった。厚労省が突然死として扱っていないこれらの例を加えると、すでに少なくとも50人の突然死が確認されている。

(2) 突然死・突然の心肺停止型反応とその連続性

タミフルの害で最も多く、目立っているのは、突発型の反応であり、これらの多くは、タミフルを1~2回服用して数時間以内に生じている。突然死が合計50人、うち10歳未満が18人、20歳以上が32人であった。

一方、異常行動から事故死に至ったのは8人である。10代が5人、20歳以上が3人である。

突然死や急激な心肺停止は、タミフルが発売された初年から認められたことは注目に値する。60歳男性は体調不良で救急車で病院到着と同時に心肺停止した。翌シーズンには、3人のふだん健康な成人男性が突然死し、解剖された1人には肺水腫が認められた。

小児用が発売されたシーズンの初め(12月)には、3歳男児が睡眠中に突然死し、解剖され肺水腫が認められた(症例1)。この例が厚労省に副作用例として登録されたのは2007年になってからである(塩見ら⁵が報告したタミフル服用4例の突然死例中の一例である)。こ

症例1(小児突然死・肺水腫)

- 2002年12月: 3歳健康男児(BW13.5kg), 02.12 A医受診時39.6°C。迅速検査でインフルエンザA。軽度喘鳴にてアミノフィリン50mg点滴、吸入。
- 14時頃帰宅、食後タミフル27.5mg(2mg/kg)内服。
- すぐ寝て15分後起き、再度入眠。
- 16時頃(約2時間後)左側臥位で呼吸停止状態に気付かれ、救急搬送。B病院で17:15死亡。
- 司法解剖で高度肺水腫(肺炎なし)、microgliosis、星状突起断裂にて「インフルエンザ脳症と矛盾しない」とされた。

症例2(突然死・肺水腫)

- 普段健康な39歳男性。05年2月19:30頃C病院受診時37.5°C。B型インフルエンザと診断。抗生素+補液500mL点滴、スルビリン500mg筋注。
- 帰宅後処方どおりに、タミフル2カプセル等を服用し22時頃就寝。
- 翌朝、仰臥位、心肺停止状態を家人が発見。C病院で死亡診断。D大法医にて剖検。
- 推定死亡時刻就寝3時間後(タミフル服用3時間後)。主要解剖所見: 拡張し重い心(448g、炎症反応なし)、肺水腫(肺炎なし)、尿トライエージ検査陰性、血中トロボニン検査陰性。その結果、拡張型心筋症による急性左心機能不全と診断された。
- 上記2例とも、タミフルとの関連を疑った家族が当センターに相談。

症例3(意識消失痙攣後、発達障害)

- ⑩か月まで心身ともに正常発達。
- 感冒様症状にて、対症療法剤を1~2回服用。2日後38.6°C発熱、タミフル18mg処方。
- タミフル服用約50分後に脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣。強直性で受診。25分後受診時も間代性けいれん、ジアゼパム坐剤挿肛、10分後痙攣止まり約1.5時間後一応意識清、神経学的に異常なしとして帰宅。
- 5日後、足突っ張り立たず。匍匐前進せず、すり這い。
- 2歳あまりで掴まり立ち、2歳11か月10m歩行。徐々に発達しているが、現在も社会生活はなお非自立。
- 06年4月、C病院でMRI軽度の左右差疑い。脳波上明らかな発作波なし。心電図QTc0.397秒(4歳時;正常)。
- タミフルとの因果関係の検討を当センターに依頼。

表2：タミフル服用後の呼吸抑制-突然死症候群の種々相(最重症例から順に示す)

- 肺水腫を伴わない突然死
(たぶん低酸素の時間が短すぎるためであろう)
- 肺水腫を伴う突然死(症例1, 2)
- 心肺停止から回復後一過性肺水腫、1~3か月後多臓器不全で死亡(厚労省症例)
- 心肺停止から回復後一過性肺水腫、その後寝たきりの後遺症(厚労省症例)
- 心肺停止から一見回復したが、その後発達退行し、発達遅延(症例3)
- 心肺停止から回復後、約1か月間、幻覚(幻視、幻聴)が断続
- 2度にわたり痙攣と一過性心肺停止したが、翌日以降完全回復(症例4)
- 興奮/呼吸困難/チアノーゼ/痙攣後完全回復(厚労省症例に多数)
- 脱力や呼吸困難・チアノーゼのみで完全回復

表3：タミフル服用後の異常行動の種々相(最重症例から順に)

- 事故死(自殺とは考えられない例)
- 事故(死)例中、自殺が疑われるが不明の例
- 自殺を一時考えたが、思い止まった例
- 精神症状が1か月~3か月以上、持続例(入院を含む)
- 危険行為遂行。重傷だが救命された(後遺症ある例も)
- 危険行為を遂行し、軽傷であった例
- 窓から飛び出しそう、など危険行為があったが事故に至らなかった例
(医薬品等安全性情報202号、2004)
- 一過性せん妄・異常言動(一過性軽症例:横田班研究の多く)

のほか解剖された2歳の男児にも、肺水腫が認められている。

ふだん元気な39歳男性が服用3時間後に睡眠中に死亡し、やはり解剖で肺水腫が認められた(症例2)。

厚労省の公表例中には次のような例もある。2歳男児<2007-11-21臨床WG資料2-4-1, No3:B-04026215>は、タミフル服用後に心肺停止して蘇生し、一過性肺水腫を認め、約3か月後に多臓器不全で死亡した。生後1歳未満の男児<B-05005388>は、心肺停止から回復し一過性肺水腫を起し一命を取り留めたものの、寝たきりとなった。

さらに、当センターへの相談例中、心肺停止・痙攣から回復後、一見神経症状が回復したけれども、発達の退行、その後発達遅延を認めた服用当時生後10カ

症例4(意識消失痙攣後完全回復)

- 14歳男性。05.12.31, 39°C発熱。インフルエンザA診断。タミフルだけ服用。1時間後嘔吐。8時間後旅行先から帰宅。9時間後(体温39.6°C)に、2回目タミフル服用(併用薬なし)。1時間後、頭痛と呼吸困難、ウォーグ意味不明の声、錯乱。父親が抱いて制止、黒っぽい顔色が急に蒼白となり、眼球上転、四肢弛緩し意識消失。呼吸再開後も呼吸は非常に小さく、止まるのではと親は非常に心配。救急車中、体温は37.5°C。
- 病院到着:呼びかけに反応。ややdrowsy。入院後体温38.8°Cに再上昇(1月1日:45頃)。アセトアミノフェン服用。1時間あり後(午前3時過ぎ)、突然覚醒、呼吸困難と錯乱状態となり、意味不明の叫び声を上げ、眼球上転(母親確認)。この時体温36.7°C(2回目タミフル服用7時間後)。
- まもなく意識回復、1回目と2回目のエピソードの記憶中断(1回目、父親の呼びかけや病院での医師の呼びかけはぼんやり記憶、2回目:看護士に手伝ってもらったこと記憶)。
- 翌日早晨までに回復(2回目服用約15時間後)。脳波異常なし。解熱したままで症状再燃認めず、入院翌々日退院。現高校生

痙攣・虚脱を起こしたが、完全回復した14歳男児の例もある(症例4)。

こうした突然死・心肺停止の転帰の大きな違いは、心停止時間のわずかな違いによるものと考えられ、本質的に差はない(表2)。

(3) 異常行動・精神神経症状とその連続性

異常行動・事故死、精神神経症状が関係した例についても、さまざまな段階があり連続している(表3)。厚労省が警告した根拠に用いられた関連が否定できない例(窓から飛び出しそうになってからうじて母親が止めて事故を免れた10代女性)と、事故死した12歳から14歳の中学生や17歳高校生との間に線を引くことはできない。

(4) 突然死・異常行動は1~2回服用後の短期突発型が大半

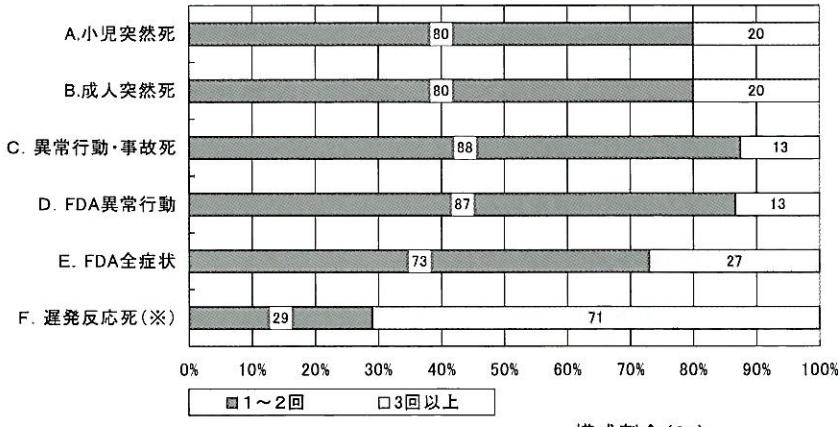
突然死や、異常行動など精神神経症状は、大半が1~2回タミフル服用後に発症している(図6)。

突然死・心肺停止例の場合は、服用回数が判明している例40人(うち小児15

月であった女児がいる(症例3)。

一方、一時心肺停止し、興奮状態の後、

図6：症状発現までのタミフル服用回数



※遅発反応死は肺炎、敗血症の悪化、出血などで死亡した例

表4：タミフルの小児への治療目的RCTにおける嘔吐および肺炎の頻度とNNH

	プラセボ(n=517)		タミフル(n=515)		オッズ比 (95%信頼区間)	NNH	
	数	%	数	%			
嘔吐	1日目	16	3.1	51	9.9	3.4 (1.9-6.1)	15
	2日目以降	32	6.2	26	5	0.8 (0.47-1.4)	
肺炎	服用終了後	1	0.2	8	1.5	8.1 (1.04-174)	74

新薬承認情報集(製品概要:NAP)のデータから、医薬ビジランス研究所で解析

嘔吐は初日のみ

肺炎は、服用終了後に有意に高率

いずれもRCTで確認

人)のうち、1回服用後が約60%, 1~2回服用後の合計で80%を占めた。異常行動後の事故死では、8人中7人が1~2回服用後(うち1人は1回か2回か不明、6人は1回目服用後)であり、5回目が1人であった。4日間以上(8~10回)服用後の突然死は2人(5%)いたが、異常行動で事故死した8人のなかに4日以上服用者はいなかった。

一方、肺炎や敗血症が悪化するなど遅発型反応を呈して死亡した10人中服用回数の判明している例が7人いた。そのうち2人が8回(4日間)、3人が10回(5日間)服用後に発症していた。つまり合計5人(71%)が4日以上の服用例であった。

FDAが2006年11月16日の小児薬剤諮問委員会において公表したデータ([9]で引用し紹介)でも、せん妄(異常行動)の例では60人中、1回だけの服用で生じたのが、38人(63%)、2回目が14人(23%)、1回と2回で合計52人(87%)であった。死亡例3例を含む全精神神経症状103人中54人(52%)が1回目の服用で生じ、1回もしくは2回目で発症した例が合計75人(73%)いた。一方、5日目(10回目の服用)で生じたという報告は1例しかなく、死亡例の発症のしかたと極めてよく一致している。

まとめると、突然死や異常行動などの約80%は、タミフル服用1~2回目に発症している。つまり、短期突発型反応が大半であった。FDAの2006年11月の分析、小児の嘔吐が、ランダム化比較試験で初日のみ有意に高率であったこと(表4)、厚労省研究班(横田班)の報告書のデータから解析した結果で発症初日の午後に種々の異常言動の頻度が有意に高率であった結果(図7、図8)^[10,11]ともよく一致している。

なお、最終服用から発症までの時間が判明していた58例についてみると、12例(21%)はわずか30分以内に症状が

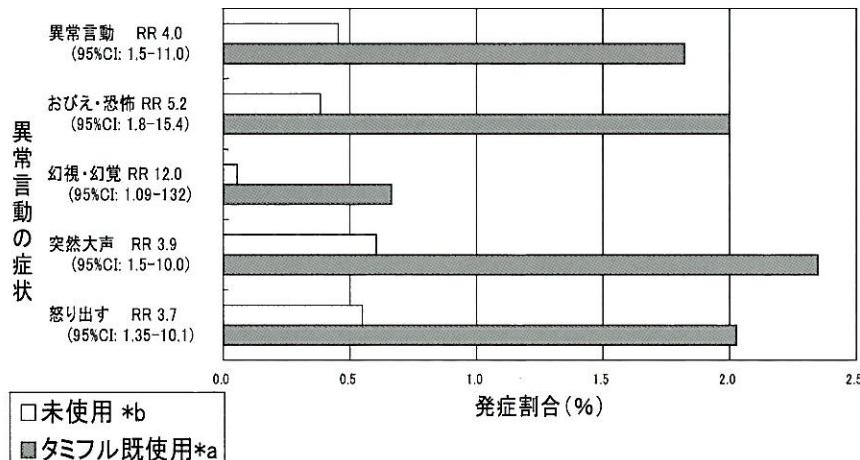
は突発型と遅発型の中間的(両者が重なった)例と考えられる。

(6) 遅発型反応

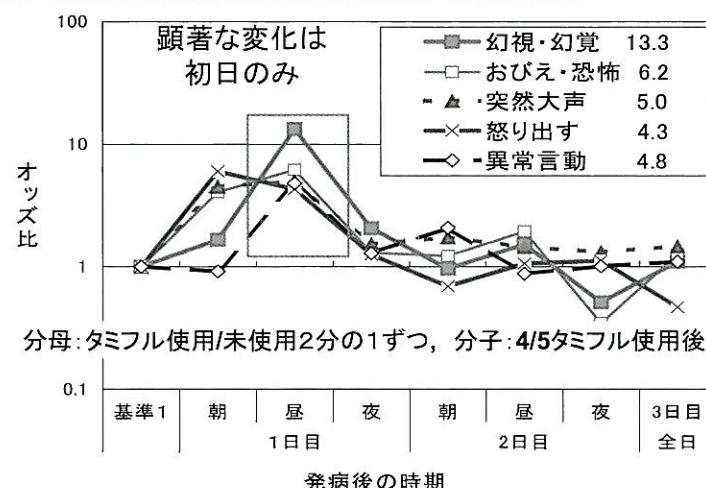
タミフルを5日分服用終了後から感染症が増悪して敗血症・多臓器不全(MOF)をきたし死亡した例がある(厚労省症例2)。出血例も認められる。1人は、主に消化管出血により死亡したと考えられた例であり、他に4人が感染症が増悪し敗血症・多臓器不全で死亡し出血を伴っていた。また少なくとも3人は突然死に出血を伴っていた。死亡に至らないまでも血糖値の上昇や糖尿病が悪化した例がある。血糖値上昇は成人のランダム化比較試験を集計し、プラセボ群に比較してタミフル服用群で有意に高率であった^[12a]。また当センターは、5日分服用後に異常行動を発症して2週間症状が持続した15歳男子(発症当時中学生)から相談を受けた(症例5)。

(5) 突発型と遅発型の合併例

成人、とくに高齢者では、呼吸抑制を生じた後に、肺炎、敗血症が合併して死亡したと考えられる例が見られる。これ

図7：異常言動の頻度比較(タミフル使用vs未使用)
(横田班調査補足集計のデータ使用)

*a:タミフル既使用:午前中確実使用 *b:未使用:昼終了時未使用確実

図8：タミフル使用後の異常言動発症オッズ比推移

厚生省症例1

- 中枢抑制→肺炎・敗血症→多臓器不全→死亡
と考えられる例(厚労省公表例:70代男性)
- ・咳、発熱でA医受診。インフルエンザ(-)、セフトリアキソン使用するも(翌日も追加)、症状改善なく、翌日再診。タミフル2cap、クラリソロマイン400mg/日等処方。
 - ・服用翌日、朝より脱力。体動かず。B病院紹介、入院時O₂3LでPaO₂42.3、PaCO₂28.9 SpO₂80%。HR108、RR20、KT38.3°C。意識清。呼吸困難、高度炎症反応(敗血症)あり。
 - ・その後呼吸数増加40/分、心拍120/分。その後も血圧とSpO₂さらに低下、症状悪化し、死亡。DLST陰性。
 - ・服用開始翌日より中枢抑制(脱力等)あり。B病院受診時高度の呼吸困難、呼吸不全(肺炎・敗血症合併)。
 - ・タミフル開始前、入院後種々抗生素質使用するも無効。

厚生省症例2

- 5日分服用後敗血症、多臓器不全で死亡
厚労省がタミフルとの関連を認めた
肝・腎・肺障害による死亡例(80代男性)
- ・38°C発熱し受診。検査でインフルエンザA。タミフル2cap服用。3日目解熱、5日間服用終了翌日に全身倦怠強度で受診。入院時、肝腎障害(ALT470、BUN73.1、Cr2.88、CRP35mg/dL)、胸部異常陰影(ARDS)あり。入院5日目呼吸苦、低酸素血症(SpO₂82%)、ステロイド剤で翌日一時軽快するもその3日後全身浮腫、腎障害悪化、服用終了3週間後、多臓器不全で死亡。
 - ・もともとの軽度腎障害(BUN20、Cr1.88mg/dL)のためOCB濃度上昇。服用終了翌日すでに敗血症による多臓器不全(MOF)。呼吸困難はARDS(MOFの一つ)。

症例5

服用終了後、異常行動発症し、2週間持続した例

- ・15歳男子。39.2°C発熱。迅速検査B陽性。タミフル75mg2回/日をタブレット服用。5日目平熱化も元気なく嗜眠傾向。
- ・6日目最終10個目服用後登校。授業中机の上に正座、大声で歌う(せん妄)。帰宅後嗜眠傾向、登校せず。
- ・服用開始9日目(終了3日目)B病院入院。頭部CT、脳MRI、脳波、血液・生化学等、ルーチン検査n.p.血中アンモニア正常(30 μg/dL:基準値11-66)。
- ・入院時マスクに「虫がいる」など幻覚、点滴自己抜去など典型的「せん妄」。突然走出し事故に遭いそうに。
- ・嗜眠傾向出現後15日目、異常行動出現後14日目にして、症状一応回復(途中の経過の記憶なし:健忘)。
- ・その後、高校受験、合格し、正常化

アレルギー反応、その他分類不能

第3のタイプはアレルギー反応による死亡例で、5人報告されている。劇症肝炎が2人。このうち1人はオセルタミビルによるリンパ球刺激試験(DLST)が陽性、1人は陰性であった。中毒性表皮

融解壞死症1人、汎血球減少症1人、無顆粒球症1人であった。なお、厚労省が「アナフィラキシー・ショック」による因果関係が否定できないとした例は、アナフィラキシーに特徴的な症状の記載は全くなく、むしろ意識レベルの急速な低下

表5：タミフルによる害の全体像とその特徴

1. 突発型(1回目～2回目で生じる)

- A. 眠気、睡眠、低体温、行動抑制(動こうにも動けない)→中枢抑制
- B. 呼吸抑制(呼吸異常、呼吸不規則、呼吸停止)、顔色不良(蒼白)、チアノーゼ、黒っぽい→低酸素性けいれん、虚脱
- C. はきけ、嘔吐、頭痛、大泉門膨隆(脳圧亢進のため)
- D. 精神系:幻覚(幻視幻聴)、異常行動、せん妄、意識低下、意識消失
- E. 感覚異常(一種の幻覚とも考えられる)

視覚:大きく見えたり小さく見えたり、白や無地が縞模様に見えるなど
聴覚:ガンガンと耳の中で鳴る、静かになるとどうるさい、だれもいないのに、

○○君と呼ぶのが聞こえる、など

知覚:急に体の一部が痛くなる(幻痛と思われる)など

2. 遅発型(服用終了前後から出現し、何週～何ヶ月におよぶこと)

- H. 精神神経系:幻覚、異常行動、せん妄、意識低下、健忘など
- I. 肺炎、敗血症から多臓器不全、
- J. 血糖値上昇、糖尿病発症、糖尿病悪化
- K. 腎障害の増強
- L. 出血(主に消化管出血)
- M. 場合によっては発癌の危険も

3. アレルギー

- N. 皮膚(中毒性表皮壊死)、血液(無顆粒球症、再生不良性貧血)
肝臓(劇症肝炎)、肺(アレルギー性肺臓炎)など

下にともなう突然死と考えられたため、アレルギーには分類しなかった。

情報の詳細が不明のため、分類不能の死亡例が3人いた。

(8) タミフルによる死亡以外の害

(肺炎、敗血症、糖尿病、出血、遅発型精神神経症)

タミフルによる害は、これまでに判明しているだけでもたいへん多彩である。NPO法人医薬ビジラントセンター(薬のチェック)に相談があった例、厚労省が発表した例、文献報告などを総合すると、表5のようになる。

表5のような症状が個別に出現した例のほか、症状が複合して出現する例も少なくない。たとえば、34°C代の低体温があり、意識がもうろうとしてきたので何とかしなければと思うのだがなかなか動けないでいるうちに意識を消失してしまい、目覚めたときには幻覚を見たという例がある。そのほか、低体温とチアノーゼを伴った例、異常行動があり呼吸抑制からチアノーゼ、けいれんを起した例などである。出血死とされた例の中には、実は、直接的には突然死であり、解剖により消化管出血が存在したので、出血死とされていたような例もある。

チアノーゼの報告も少なくない。興奮して暴れ、顔が土色に黒っぽくなつてから、急に顔面蒼白になった14歳少年がいる(症例4)。おんぶから降ろしてみると「顔色が悪く口唇も真っ青(紫色)」であったという10か月の女児(症例3)がいるが、典型的なチアノーゼである。睡眠中に突然死した場合には、その時の状態が分からぬが、おそらく、チアノーゼの状態を経て心肺停止となり、解剖されたら肺水腫であった、と思われる例が少なくない。

(発症機序は次号に。なお、その概略は薬のチェック速報版No.94, 95 www.

npojip.org 参照)

参考文献

- 1) NPO 法人医薬ビジラントセンター(薬のチェック), 乳幼児にはタミフルは禁止に (2005.2)
<http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 2) オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眼中に突然死、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
- 3) 浜六郎、タミフル服用後の異常行動、突然死を小児感染症学会で発表、「薬のチェックは命のチェック」インターネット速報版 No59(2005.11.12)
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
- 4) 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」* 20(12):147-151, 2005
- 5) 塩見正司、インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム、小児内科、2003;34(10):1676-1681
- 6) 横田俊平、オセルタミビル(タミフル)でインフルエンザ脳症の発症が予防できるか? 小児内科、36(12):1962-1963, 2004
- 7) 平成19年度第2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(2007.6.16) 配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0616-2.html>
資料 3 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0616-2k.pdf>
- 8) 第3回リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(臨床WG) (2007.11.21)配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/s1121-7.html>
- 9) 浜六郎、FDAは異常行動とタミフルとの関連を実質的に認め警告、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 21(11):p 2006 <http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>
- 10) 浜六郎、タミフルは初日(初回服用後)に異常言動を起こす(その1)厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 21(11):p 2006
- 11) 浜六郎、タミフルは初日(初回服用後)に異常言動を起こす(その2)厚労省研究班報告書とFDA報告を正しく読めば因果関係は明瞭、*TIP「正しい治療と薬の情報」* 21(12):p 2006
- 12) 新薬承認情報集
 - a) リン酸オセルタミビル(タミフルドライシロップ)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html?
 - b) リン酸オセルタミビル(タミフルカプセル)新薬承認情報集 http://211.132.8.246/shinyaku/g0012/07/5303990_21200AMY00238.html?
 - c) 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>?

CAPSULE**Adalimumab/ インフリキシマブ(レミケード)による血小板減少**

42才女性が、クローラン病の診断を受け、最初、メトロニダゾールとアザチオプリンによる治療を受けたが、2ヵ月後も症状が

持続した。インフリキシマブによる治療を行い、症状が改善、インフリキシマブによる維持治療を8週毎に行った。3回目の注射の後、ルーチン検査で血小板減少(4.4万/mm^3)を認めた。骨髓穿刺で、巨核球の増加を認め、血中抗血小板抗体を検出した。すべての薬剤を中止し、クローラン病の悪化に対してプレドニゾン投与を行い、5ヵ月後、血小板数は正常化し、抗血小板抗体も陰性化した。この後、活動性瘻孔のため、アザチオプリンを再開したが、症状をコントロールできず、adalimumab 80mg の注射を1回行ったところ、血小板数の減少が見られた。

Bessa X et al. *Gut* 56:1169,2007

アスピリンによる縦隔血腫

慢性腎不全に対して16年前から血液透析を受け、4年前から、アスピリン 100mg/day を服用している59才男性が、右上背部の鈍痛と、3週間前から次第に増強する乾性咳嗽を訴えた。胸部X-pで、2ヵ月前の写真に比べて上縦隔の拡大を認めた。CTスキャナで、上級隔に大きな腫瘍を認めた。この腫瘍のため、上大静脈は三日月状態に細くなっていた。腫瘍は、気管・上大静脈・上行大動脈にかけて見られた。入院して2週間後のMRIで腫瘍は縮小を示した。T1強調画像で、右胸腔に胸水貯留を認めた。症状は徐々に消失、臨床経過と画像所見は、非外傷性の縦隔血腫に合致した。その後のMRIでのfollow-upで、腫瘍は徐々に縮小し、1年後、腫瘍と胸水は消失していた。

Kamiyoshihara M et al, *J. Thoracic Oncol.* 2:544, 2007

コレヒチンと前骨髄球性白血病

12年前からベーチェット病に対してコレヒチン 1mg/day 投与を受けている34才男性が、白血球減少、貧血および出血傾向で入院した。来院時、運動能力の低下と血尿を訴えた。2週間前から症状が進行性に増強していた。口腔内アフタ潰瘍を認め、皮膚の蒼白と臀部の膿胞様病変、全身の皮下斑状出血を認めた。肝臓を肋骨下に3cm触知し、検査では、Hb 8.2g/dl, WBC 1,200/ mm^3 , 血小板数 2,8万/ mm^3 , 血沈 50mm/hr, CRP 42mg/dl, C3 150.3mg/dl, アルブミン 4.5g/dl であった。末梢血塗抹標本と骨髄標本のミエロペルオキシダーゼ活性陽性で、急性前骨髄球性白血病と診断された。トレチノインとイダルビシン投与を開始し、30日以内に完全覚解が得られた。引き続き、メトトレキサートとメルカブトプリンによる治療で、18ヵ月後、覚解を維持している。

Ozdogu H et al. *Rheumatol. International* 27:763,2007

エタネルセプト(エンブレル)による肺のリウマチ結節

10年来、RA 反応(+)の活動性関節リウマチを有する50才男性が、2~3年前からエタネルセプト 25mg 1日2回とレフルノミド投与を受けていたが、左肩と両腕の皮下結節で来院した。患者は以前に、メトトレキサート、スルファサラジンおよびインフリキシマブによる治療を受けていたこともあった。左肩の関節炎を認め、胸部X-pとCTスキャナで、両肺に、散在性に結節を認め、胸膜肥厚と胸水貯留が認められ、胸膜および肺生検で、典型的なリウマチ結節を認めた。エタネルセプトとレフルノミドを中止し、プレドニゾンおよびアザチオプリン投与を行ったところ、3ヵ月後、肺および皮下の結節の殆どが消失した。その後のfollowupで、結節の再発を認めない。

van Ede AE et al, *J. Rheumatol.* 34:1590, 2007

フルバスタチン(ローコール)/ロスバスタチンによる記憶障害

高血圧症と高コレステロール血症を有する、約60才の男性が、ロスバスタチン 10mg の内服を開始して3ヵ月後に著明な記憶障害を来して、友人の名前を思い出せなくなった。この時点で、脂質のレベルは良好に下がっていた。翌月のはじめ、自分の判断でロスバスタチンを中止したところ、約2ヵ月後には記憶障害が消失した。約3ヵ月経って、ロスバスタチンを再開したところ、9日後に記憶機能が明らかに障害された。最初、ロスバスタチン 10mg を隔日に減量し、その後中止した。薬剤の副作用の可能性を考慮して、ロスバスタチンをフルバスタチンに変更、デポー剤の形で、80mg を1回投与したところ、3ヵ月後に、再び明らかな記憶障害が認められた。フルバスタチンを ezetimibe に変更し、以後記憶障害は起こっていない。

Melin J *Drug Inform. from the National Agency for Med. Finland* 3:61, 2007

ゲムシタビン(ジェムザール)による間質性腎炎

2人の男性が、進行性の腫瘍癌に対して、ゲムシタビン投与を受けている途中で、間質性腎炎を来たした。第1例は、50才の男性で、IV ゲムシタビンの治療を開始して、状態は良好であったが、23ヵ月後に、BUN が、急に 87mg/dl に、クレアチニンが 4.4mg/dl に上昇し、腎不全で死亡した。第2例は、67才の男性で、ゲムシタビンによる治療を受けた。11ヵ月後、急に、BUN とクレアチニンレベルが上昇し、腎不全で死亡した。剖検では、2人とも急性間質性腎炎と診断された。間質の浮腫とリンパ球浸潤、形質細胞と顆粒球の浸潤が