

タミフル 10代異常行動後の死亡 再び 原則禁止を解禁したことが影響している

浜 六郎

キーワード: オセルタミビル、10代原則禁忌の解除、異常行動、死亡、自殺、安全対策調査会

厚生労働省（厚労省）は、タミフルと異常行動には因果関係がないと断定し [1,2]、2018年8月に添付文書を改訂して10代原則禁止措置を解除しました。その年（2018/19）のインフルエンザシーズンの「副作用」についての厚労省委員会の検討 [3] に関する新聞報道では、急に走り出す、飛び降りるなどの異常行動の報告が42件とされただけで [4]、薬剤別の報告頻度や、異常行動後の死亡の頻度もわかりません。また、2019年12月10日の午後に中学生がインフルエンザで抗インフルエンザの薬剤を服用後に転落死した、との報道でも原因薬剤は特定されていません [5]。

本当にタミフルと異常行動は無関係なのでしょう。

異常行動後の死亡リスクが他剤の120倍

厚労省資料 [3] によると、2018/19シーズンの10代への抗インフルエンザ剤処方は、タミフルが12.2万人、ゾフルーザやイナビル、リレンザなど他薬剤は161.6万人でした。10代の異常行動後の死亡例はタミフルが4人（3万人に1人）、他の薬剤では0人でした。統計学的には、タミフルの危険度は他剤の約120倍と推定されます（オッズ比119.2、 $p < 0.0001$ ）（図の2018/19）。直近3年間を総合解析した場合でも約65倍の危険度となります（図）。

報告増加は10代解禁の影響

10代へのタミフルの推定処方数は、直近の3シーズンで7.8～12.2万人と大きくは変わりません。しかし、

異常行動後の死亡の報告は、0人、2人、4人と年々増えています。ここで、注目してほしいのは、タミフルを10代に原則禁止としてきた使用規制の解除の動きとの関連です。

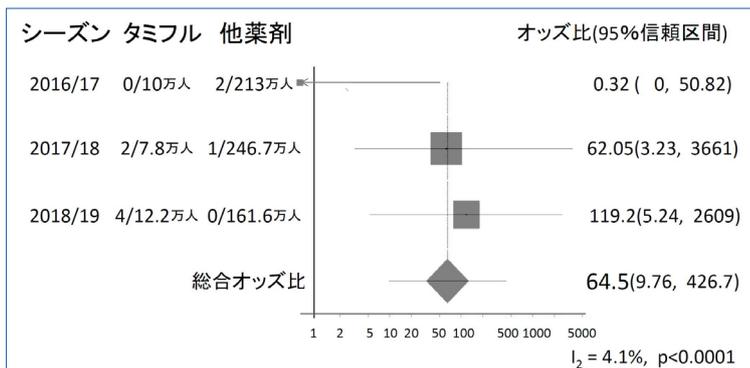
2017/18シーズンを前に、使用禁止解除の動きが急速に活発化して来しました。例えば、日本小児科学会では、2017/18年のインフルエンザに備えた治療指針を発表し、「ザナミビルあるいはラニナミビルの投与が困難と考えられる呼吸器疾患や乳アレルギーのある10歳以上の小児には、異常行動などの有害事象について注意を行った上で投与を考慮することが必要である。」と、「使ってよい」と受け取れるメッセージを挿入しています。

そして、2018年に厚労省が因果関係が完全に否定して添付文書から「原則禁止」が削除されたことで、処方した10代の子が異常行動後に死亡しても医師は責任を問われることはありません。医師にとって報告がしやすくなったのは疑いがないでしょう。

異常行動全体もタミフルは吸入剤の10倍

過去3シーズンの処方100万人あたりの異常行動の報告数を年齢別（0～9歳、10代、20歳以上）にタミフルと吸入剤（リレンザとイナビル）で分けて比較すると、どのシーズンも、どの年齢層でも、吸入剤よりもタミフルの報告が多いこと、その危険度は吸入剤の約10倍でした（オッズ比10.02、 $p < 0.0001$ ）（薬のチェック速報版 No180 [6]、図3、図4参照）。

図：タミフルによる10代の異常行動後の死亡リスク



疫学調査も動物実験の結果も因果関係を示す

これまでも本誌が詳述してきたように、タミフル服用とその後の異常行動、突然死には、臨床的にも、疫学調査の点でも、また動物実験の結果や作用機序の点からも、動かすことのできない因果関係が認められます [7]。

あるものをないことにする、国の手法にごまかされてはいけません。データをよく見て、判断を誤らないようにしたいものです。

（参考文献番号は次頁と共通、24頁参照）

タミフルもゾフルーザも死亡の危険度が大きい

浜 六郎

キーワード：オセルタミビル、パロキサビル、突然死、感染症死、下痢、下血、ノイラミニダーゼ阻害、エンドヌクレアーゼ阻害

抗インフルエンザ剤ゾフルーザの害についてこれまでに出血 [8]、耐性と細菌性肺炎、下血、致死性不整脈 [9] について報告しました。今回厚労省の情報 [3] を分析して、特にゾフルーザによる死亡の危険が目立ったので具体例 [3] とともに報告します。

症例 1：40 代の普段健康な男性。発症 6 時間後に受診。高熱・悪寒など典型的な症状でインフルエンザと診断されゾフルーザ 40mg 服用。2 日間解熱せず臥床後、救急搬送され入院。血液培養で肺炎球菌を検出。敗血症と横紋筋融解症など多臓器不全で人工呼吸器を装着したが 3 日後に死亡。報告医は因果関係「有り」。

症例 2：70 代、心疾患のない男性。喉の痛みや関節痛、咳、痰などで受診。検査でインフルエンザ A 型と診断。ゾフルーザ 40mg を服用。翌日も発熱などが続き再受診し対症療法。3 日後起きてこないで家人が見に行くとベッドの横で倒れて死亡していた。検視で「急性心臓死」と診断。報告医は因果関係「有り」。

死亡リスクはタミフルとゾフルーザが大きい

2018/19 年インフルエンザシーズンの副作用死亡は、吸入剤(リレンザとイナビル)が合計 294 万人中 0 件、タミフルは 257 万人中 14 件、ゾフルーザは 427 万人中 37 件でした。タミフルは 18 万人に 1 人、ゾフルーザは 12 万人に 1 人の死亡です。年齢別に 100 万人あたりの死亡報告割合をみると、10 代はタミフルだけで 100 万人あたり 33 人（すべて異常行動後の死亡）です。20 歳以上では、タミフルは 100 万人中約 6 人、ゾフルーザは 100 万人中約 12 人でした。死亡の危険度は、吸入剤に比較してタミフルは 33 倍、ゾフルーザは 52 倍でした（詳しくは速報版 No181[10]）。

タミフルもゾフルーザも突然死と敗血症

タミフルでは 2016/17 シーズンからの 3 年間で合計 26 人の死亡報告中約 3 分の 1 の 8 人が異常行動後の死亡、6 人が突然死、そして敗血症などが 4 人でした。

ゾフルーザのこれまでの死亡報告 39 人中 37 人が 20 歳以上で、その 3 分の 2 の 25 人が 70 歳以上の高齢者でした。ゾフルーザの死亡例で死因が判定できた

33 人中、突然意識消失や呼吸停止など、突然死が 16 人、肺炎や敗血症など重症感染症が 14 人でした。なお、因果関係が記載された 35 件中 33 件で「あり」と報告医は判定したのに、厚労省は全例を実質否定しています。

死亡の機序は薬効に関係

タミフルは、脳内に移行して異常行動を起こし、呼吸を抑制して突然死を起こします [7]。また、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害するとされていますが、ヒト体内のノイラミニダーゼをも阻害して、インフルエンザの症状を軽くすると同時に免疫を抑制し、感染症を悪化させたり、腎障害や糖尿病の起こしたり悪化させたりします [11]。

一方、ゾフルーザは、インフルエンザウイルスに特異的なキャップ依存性エンドヌクレアーゼを阻害するとされていますが [12]、ヒト体内にある内因性エンドヌクレアーゼをも阻害する可能性は否定できません。細胞の増殖のための細胞分裂や組織修復に際してはエンドヌクレアーゼの働きが必須ですが [13]、ゾフルーザはこれを阻害する可能性があります。特に、ゾフルーザが集積しやすい腸管において、腸管上皮の働きや再生を阻害し、水の吸収を阻害して下痢を起こしたり、腸管上皮の損傷で下血を起こしたり、腸内細菌が血中に移行して菌血症・敗血症を来す可能性があります。二次性の菌性肺炎を起こす可能性もあります。その危険度は、ゾフルーザ (33.3%) がタミフル (2%) の 25 倍 ($P < 0.0001$) でした [9,14]。ゾフルーザによる突然死の機序も、内因性エンドヌクレアーゼを阻害し、神経や心機能を障害する可能性が考えられるでしょう。

実地診療では

インフルエンザは自然治癒する感染症です。基本的に抗ウイルス剤は不要で、十分な休養と水分補給が最善の治療方法です。高齢者などハイリスクの人ではゾフルーザやタミフルの害による死亡の危険が大きいいため、ゾフルーザもタミフルも使い道がありません。使うべきではありません。

(参考文献番号は 12 頁と共通、24 頁参照)

「タミフル10代異常行動後の死亡再び」(12頁)と「タミフルもゾフルーザも死亡の危険度が大きい」(13頁)共通の参考文献

- 1) 薬事・食品衛生審議会 医薬品安全対策調査会
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127869.html
2018.5.16 安全対策調査会資料
- 2) 同上、2018.7.13 安全対策調査会資料
- 3) 同上、2019.10.29 安全対策調査会資料
- 4) 読売新聞、インフル感染異常行動42人、2019.10.30 報道
- 5) 中国新聞、中学生が転落死、2019.12.11 報道
- 6) 浜 六郎、薬のチェック速報版No180(2019.11.15)
<https://www.npojip.org/sokuho/191115.html>
- 7) Hama R. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):148-160.
- 8) 中西剛明ら、薬のチェック 2019:19 (83):56-57
- 9) 浜六郎、薬のチェック 2019:19 (86):131
- 10) 浜六郎、薬のチェック速報版No181(2019.12.15)
- 11) Hama R. Infect Dis (Lond). 2016;48(9):651-60.
- 12) 古市安広、RNA Japan 会報 <https://www.rnaj.org/newsletters/item/614-furuichi-12>
- 13) 清成信一、5th Endonuclease https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9109/9109_biomed_4.pdf
- 14) 山岸利暢ら、第47回日本救急医学会総会・学術集会(2019.10.2~4)発表スライドより



次号
予告

総説で 抗凝固療法

(血栓予防)

を予定しています。

