



インフルエンザ治療薬「タミフル」と異常行動の関連性の検証

2007/09/28 リスク工学グループ演習4班
 丁良俊・片山裕士・杉安和也
 指導教員 金野秀敏

発表内容

- Step.1 研究背景・目的
- Step.2 タミフルについて
- Step.3 先行研究
- Step.4 解析
- Step.5 考察
- Step.6 発展
- Final Step まとめ

2

研究背景・目的

- Step.1 研究背景・目的
- Step.2 タミフルについて
- Step.3 先行研究
- Step.4 解析
- Step.5 考察
- Step.6 発展
- Final Step まとめ

3

研究背景・目的 —タミフルと異常行動—

- 近年、インフルエンザ治療薬「タミフル」服用後の異常行動が多発しており、これが原因である自殺者も発生している

タミフルによる副作用と疑われている事例 1,079人

341人	異常行動が記録された事例	55人
(7人 死亡4人含む)	(4人)	突然死事例 (4人 9人)

副作用？1,079人 異常行動？128人 死亡8人

出典：厚生労働省医薬食品局 調査期間H16.4/1～H19.3/20
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2e.pdf>

研究背景・目的 —専門家の意見—

- 専門家の間でも「積極的因果関係なし」とする中立派と「因果関係はあきらか」とする否定派で意見が分裂している
- 事例不足の為、明確な回答が出せずにいる

厚生労働省
 医療機関
 大学・各研究機関
etc

タミフル ?
 異常行動

中立派

「積極的因果関係なし」

否定派

「因果関係はあきらか」

5

研究背景・目的 —研究目的—

- タミフルと異常行動の関連性は厚生労働省をふくめた研究グループより分析されたが、その分析手法に関しては、疑問が残る点がある
- そこで当グループでは、タミフルと異常行動の関連性について、別視点からアプローチを行ない、統計学的に関連性の有無を証明することを目的とする

6

タミフルについて



Step.1 研究背景・目的

Step.2 **タミフルについて** ←

Step.3 先行研究

Step.4 解析

Step.5 考察

Step.6 発展

Final Step まとめ

7

タミフルについて —タミフルとは?—




タミフル

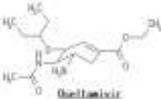
- 正式名称:リン酸オセルタミビル(Osetamivir Phosphate)
- スイスのロシュ社(日本ではロシュグループ傘下の中外製薬)から商品名「タミフル」として販売
- 世界初の**経口抗インフルエンザウイルス剤**
- 中華料理で香辛料に使われるトウシキミの果実である八角の成分シキミ酸を原料に、10回の化学反応を経て生産される

その他のインフルエンザウイルス剤

- リレンザ(正式名称:ザナミビル) 吸入形式
- シンメトレル(正式名称:アマンタジン)経口剤

8

タミフルについて —タミフルの効用—

効用

- インフルエンザウイルスの増殖を防ぐ
- 発熱期間を約24時間短縮
(服用しない場合、発熱は通常3~7日間続く)
- 増殖したウイルスを消滅させる効果はない
(発病後42時間以内に服用しないと効果はない)
- 致死率の高い鳥インフルエンザにも効果があるとされる
- A・B型ウイルスの両方に効果がある

- リレンザ: A・B型ウイルスに効果あり
- シンメトレル: A型ウイルスのみに効果あり

9

タミフルについて —タミフルの使用状況—



日本

- 日本の消費量が全世界の7~8割
- 健康保険制度により正味金額の3割負担で済む
- 習慣:「風邪は薬で治す」

海外

- 健康保険制度なし
- インフルエンザでタミフルを服用するのは稀
- 習慣:「風邪は寝て治す」
- 主に新型ウイルスに対応するため蓄積

10

先行研究



Step.1 研究背景・目的

Step.2 タミフルについて

Step.3 **先行研究** ←

Step.4 解析

Step.5 考察

Step.6 発展

Final Step まとめ

11

先行研究その1 —厚生労働省の見解(中立派)—



- 12都県の小児科医師に依頼し、インフルエンザに伴う随伴症状、処方の実態調査を実施
 - 集計後統計学的解析を行う

調査結果

- 随伴症状の発現時期は発熱第1~2病日に92%が集中
- 異常言動の発生頻度:
タミフル未使用時10.6%, 使用時11.9% **有意差なし**
- けいれんの発生頻度:
タミフル未使用時 0.8%, 使用時 0.6% **有意差なし**
- 有意差はなかったが明確な結論を導くため**今後も検討が必要**

タミフルと因果性はない?

12

先行研究その2 —厚生労働省の見解に対して(否定派)—

- 厚生労働省の調査データを別視点で検証

発熱初日の昼における各症状の検証

- 異常言動(未使用時0.5%→使用時1.8%)
- おびえ・恐怖(未使用時0.4%→使用時1.9%)
- 幻視・幻覚(未使用時0.4%→使用時1.9%)
- いずれの症状もタミフル使用で高率かつ4倍に上昇

タミフルと因果性は明らかである

13

先行研究 —先行研究における問題点—

- 「インフルエンザに伴う随伴症状、処方の実態調査」における問題点

- 調査対象が小児科医のみ→データに偏りあり
データ数:10歳未満>11歳~16歳>16歳以上,
- 報道による認知バイアスの存在
報道によって高まった「タミフル→異常行動」という認知バイアスにより、異常行動が過剰認識されている可能性あり
- 記入者が複数人存在する
データ記入の仕方が記入者個人の主観により変動している可能性あり

14

先行研究 —その後の厚生労働省の対応—

- 2005年11月「新型インフルエンザに関するQ&A」を発表
 - タミフルには腹痛、下痢、嘔吐、ショックなどの副作用がある
- 2007年2月「インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ」を発表
 - 「现阶段でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えていない」
 - しかしながら、「万が一の事故を防止するための予防的な対応」が必要
 - 2007年2月タミフル服用後の転落死 2件発生
 - 2007年3月タミフル服用後の転落骨折1件発生
- 2007年3月 未成年患者の使用制限を緊急発表

15

解析



16

解析 —ロジスティック回帰分析の特徴—

- 今回の解析ではロジスティック回帰分析を使用

ロジスティック回帰分析とは？

- 注目する結果(目的変数)が比率や2値データ(説明変数)で得られるとき、その結果を予測したり、結果にいたる要因を探索したりするのに適した手法
- 結果と他の因子の両方に影響を与える因子である交絡因子の調節を行い、得られる結果の正当性を補償する。また、ロジスティック回帰モデルを適用する

17

解析 —採用データの正当性—

- 熊本大学発生医学研究センター准教授、桑和彦によって収集された臨床例を使用
- 小児科医のメーリングリストにて問い合わせをした結果、返信された臨床例

利点

- 先行研究とは異なり、インフルエンザの症状としては通常見られない症状のあった症例を収集
- 内服薬に関わらず情報を収集→情報のランダム性を確保
- 実際の症状と経過の資料であるため、それを直接評価する事が可能
→同一の主観によるデータの信頼性を確保

問題点

- データ数が24例と少ない

18

解析 一対象データ(抜粋)一

事例	年齢	性別	症状・経過	服薬	確定診断
1	6ヶ月	男	発病1日目、インフルエンザ迅速キットで陽性。近衛にて常用量のタミフルの処方を受けた。一回目の服薬後、午睡中に心臓停止。救急センターに救急搬送されるも蘇生せず。死亡確認。	タミフル	+
2	2歳	女	5日インフルエンザと診断。タミフル初5回内服後、解熱していた。昼寝から覚醒後「いやだ」「にげてー」など足を壁にドンドンぶつけて大声を出して泣きわめ続けることが1時間継続するという現象を認めた。母親はわが子が「気が狂ったようになった」と表現したので尋常な様子ではなかったようだ。その後も眠らなくなって寝るのが怖いといひ、5日間くい夜、布団に入らず、「閉くしないで」「ねんねしないで」と駄々をこねた。	タミフル	B
3	3歳	男	甲高い声でわめき出す、異常な興奮、多動その後症状の重篤。服薬なし、救急搬送後、シントレル使用	なし	+
4	4歳	女	突然なし。救急急病棟でのみ、救急外来受診時に、「お花畑が見える」と主張。CBC CRP 異常性正常、翌日は意識清明	なし	?
5	5歳	女	インフルエンザに罹患。高熱時、地面に穴があいて落ちるなどと怖がりながら家の中をうろついた。精神症状は1晩だけ。抗インフルエンザ薬は服用せず。ワクチンは同様接種	なし	B
6	6歳	男	嘔吐と38.8度の発熱、未投薬。その夜にせん妄、何かが襲ってくる、とおひえ逃げ回る。押さえつけられないほどの力で暴れる。翌朝には意識清明で夕方に解熱。数時間経過後にまたがる以外の症状消失	なし	+
7	6歳	男	発熱、頭痛、嘔吐、下痢、10分くらいで落ち着いた。体温は39℃はあった。その後タミフルは3日間、内服を続けたが、同様の症状はなし。翌日には下熱。確定診断:B型	タミフル カロ ナール	B

19

解析 一数値入力方法一

■各指標を0/1ダミー変数に置き換え

- 年齢:数値を直接入力
6ヶ月~35歳→0.5~35
- 性別
男性→1, 女性→0
- 異常にあたる症状
異常行動・異常言動・けいれんの症状の有無→1/0
- 服用薬物
タミフル・カロナール・アンヒバ・シントレル・イブプロフェン・テオドール・服用なし
- 感染ウイルス
インフルエンザウイルスA型・B型・型式不明・インフルエンザ未確定

20

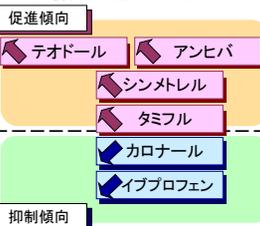
解析 一置き換えデータ一

事例	性別	異常な症状	異常言動	異常行動	テオドール	カロナール	アンヒバ	シントレル	イブプロフェン	テオドール	その他	投薬なし
1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
4	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
5	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
13	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
15	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

21

解析 一異常行動と服用薬物の相関一

- タミフルに、テオドール・アンヒバほどではないが、異常行動を促進させる傾向がみられた
- カロナール・イブプロフェンは異常行動を抑制する傾向がみられた



選択データ	回帰係数	推定値	p値
y	異常行動	a0	0.336 0.566
x1	タミフル服用	a1	0.532 0.631
x2	カロナール	a2	-0.955 0.571
x3	アンヒバ	a3	10.335 0.950
x4	シントレル	a4	0.705 0.646
x5	イブプロフェン	a5	-11.539 0.944
x6	テオドール	a6	10.335 0.950

回帰式
 $Z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6$
 発生確率
 $p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$
 反復回数9
 $|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000005124$

22

解析 一異常言動と服用薬物の相関一

- アンヒバほどではないが、タミフルに異常言動を抑制する傾向があった
- テオドールは異常言動を促進させる傾向が最も強くみられた



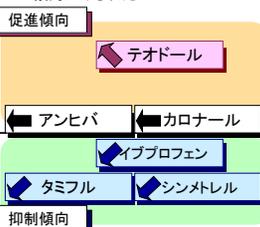
選択データ	回帰係数	推定値	p値
y	異常言動	a0	2.398 0.022
x1	タミフル服用	a1	-1.992 0.151
x2	カロナール	a2	11.865 0.966
x3	アンヒバ	a3	-13.608 0.976
x4	シントレル	a4	10.252 0.966
x5	イブプロフェン	a5	10.805 0.981
x6	テオドール	a6	12.797 0.977

回帰式
 $Z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6$
 発生確率
 $p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$
 反復回数11
 $|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000004201$

23

解析 一けいれんと服用薬物の相関一

- シントレル・イブプロフェンと同程度にタミフルがけいれんを抑制する傾向があった
- テオドールは異常行動を促進させる傾向がみられた



選択データ	回帰係数	推定値	p値
y	けいれん	a0	-1.609 0.038
x1	タミフル服用	a1	-11.593 0.952
x2	カロナール	a2	0.000 1.000
x3	アンヒバ	a3	0.000 1.000
x4	シントレル	a4	-11.593 0.968
x5	イブプロフェン	a5	-11.539 0.979
x6	テオドール	a6	26.406 0.957

回帰式
 $Z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6$
 発生確率
 $p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$
 反復回数11
 $|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000007037$

24

解析 —異常行動と服用薬物の相関—

- タミフルを服用した場合、異常行動を促進する傾向がみられた
- 投薬されていない場合、異常行動を抑制する傾向がみられた

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y 異常行動	a0	0.606 0.232
x1 タミフル	a1	0.310 0.751

反復回数2
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000000024$

x4 異常行動	推定値 p値	
	a4	0.981 0.147

反復回数なし
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000000089$

回帰式
 $Z=a_0+a_1*x_1$
 発生確率
 $p(x)=1/(1+\exp(-Z))$

促進傾向

← タミフル服用

異常行動

← 投薬なし

抑制傾向

25

解析 —異常言動と服用薬物の相関—

- タミフルを服用した場合、異常言動を抑制する傾向がみられた
- 投薬されていない場合、異常言動を促進する傾向がみられた

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y 異常言動	a0	2.773 0.007
x1 タミフル	a1	-2.485 0.053

反復回数4
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000000020$

x4 異常言動	推定値 p値	
	a4	0.981 0.147

反復回数なし
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000000000$

回帰式
 $Z=a_0+a_1*x_1$
 発生確率
 $p(x)=1/(1+\exp(-Z))$

促進傾向

← 投薬なし

異常行動

← タミフル服用

抑制傾向

26

解析 —けいれんと服用薬物の相関—

- タミフルを服用した場合、けいれんを抑制する傾向がみられた
- 投薬されていない場合、けいれんを促進する傾向がみられた
- その他の薬剤を服用した場合、けいれんを抑制する傾向がみられた

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y けいれん	a0	-1.540 0.015
x1 タミフル	a1	-10.662 0.917

反復回数10
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000007616$

x4 けいれん	推定値 p値	
	a4	0.981 0.147

反復回数4
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000000000$

y けいれん	推定値 p値	
	a0	-1.609 0.011

反復回数10
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000006376$

促進傾向

← 投薬なし

けいれん

← その他の薬剤

← タミフル服用

抑制傾向

27

解析 —異常行動と年齢・性別の相関—

- 年齢との相関をみると、わずかではあるが幼い方が異常行動を伴いやすい
- 性別との相関をみると、女性の方が男性より異常行動を伴いやすい傾向がみられた

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y 異常行動	a0	1.749 0.120
x1 年齢	a1	-0.046 0.488
x2 性別	a2	-1.229 0.216

反復回数2
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000006817$

回帰式
 $Z=a_0+a_1*x_1+a_2*x_2$
 発生確率
 $p(x)=1/(1+\exp(-Z))$

促進傾向

← 女性

← 若年層

異常行動

← 青年層

← 男性

抑制傾向

28

解析 —異常行動とウイルス種別—

- ウイルス種別との相関をみると、A型ウイルスでの回帰係数が若干高めであるが、どのウイルス種別でも回帰係数・p値ともほぼ同程度に異常行動を伴いやすい傾向がみられた

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y 異常行動	a0	-10.203 0.885
x1 診断結果A	a1	11.589 0.869
x2 診断結果B	a2	10.896 0.877
x3 診断結果+	a3	10.791 0.878

反復回数8
 $||L(\beta(k+1))-L(\beta(k))||/L(\beta(k))=0.000009411$

回帰式
 $Z=a_0+a_1*x_1+a_2*x_2+a_3*x_3$
 発生確率
 $p(x)=1/(1+\exp(-Z))$

促進傾向

← A型ウイルス

← B型ウイルス

← 型式不明

異常行動

抑制傾向

29

考察

- Step.1 研究背景・目的
- Step.2 タミフルについて
- Step.3 先行研究
- Step.4 解析
- Step.5 考察 →
- Step.6 発展
- Final Step まとめ

30

考察1/2

異常行動との相関

- 対比する他の薬剤を選定していくにつれ、次第にタミフルは異常行動を促進させる傾向がみられるようになった。

異常言動との相関

- 抑制する傾向がみられた。

異常言動との相関

- 他の薬物と同程度かそれ以下の促進傾向がみられた。

年齢・性別との相関

厚生労働省の見解とも一致

年齢が若い患者の方が異常行動を伴いやすい、女性の方が男性より異常行動を伴いやすいといった傾向もみられた。

ウイルス種別との相関

ウイルスの種別に関係なく、同様に異常行動を伴いやすい傾向がみられた。

31

考察2/2

事例数の問題

- 先行研究と当研究とを比較して事例数では299事例：24事例と大きく差がある。

高いp値

- p値をみると、明確にこれらの異常行動と関連性があるというには事例数不足であることは否めない。

脳症との関連

- 今回の解析はインフルエンザ脳症に罹患していたという可能性を否定した上でのデータであり、実際にタミフルの副作用として異常行動が発現した症例数はこのデータよりも少ないと考えるのが自然である。

32

発展

Step.1 研究背景・目的

Step.2 タミフルについて

Step.3 先行研究

Step.4 解析

Step.5 考察

Step.6 発展

Final Step まとめ

33

解析・分析結果 — 発展 —

信頼性の向上

- 多くのデータ数を確保する
- 主観による変動を排除
- 可能な限り生のままの症状と経過の情報を保持する

これらをクリアする医療システムの確立

- データの偏りの解消

インフルエンザ罹患の診断法の確立

- 脳症と薬害の区別

34

まとめ

Step.1 研究背景・目的

Step.2 タミフルについて

Step.3 先行研究

Step.4 解析

Step.5 考察

Step.6 発展

Final Step まとめ

35

まとめ

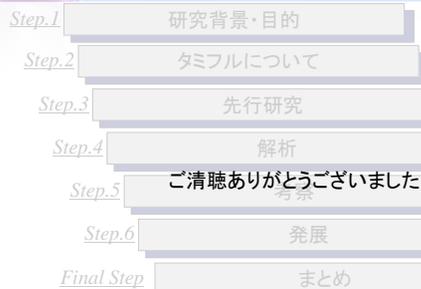
- インフルエンザ治療薬「タミフル」と異常行動の関連性について検証した結果、以下の傾向がみられた
 - タミフルの服用は異常行動を引き起こす可能性がある
 - タミフルの服用は痙攣を抑える効果が見られる
 - タミフルの服用は異常言動を抑える効果が見られる
 - 年齢が若い患者の方が異常行動を伴いやすい
 - 女性の方が男性より異常行動を伴いやすい
- ただし今回入手した臨床事例数は少なく、p値が全体的に高いため、上記の分析結果の信頼性が高いとは言えない。

36

参考文献

- 菅谷憲夫「インフルエンザ新型ウイルスの脅威」,1999/12/20 星共社
- インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究
厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/tp1020-2.html>
- 医薬ビジネスセンター「タミフルの承認取り消しと回収を求める要望書」,浜六部
<http://npojip.org/sokuho/no80-yobosho.pdf>
- 「タミフル脳症」は薬害だ！ 浜六部
<http://npojip.org/sokuho/kusun-no25.pdf>
- 「タミフル副作用の精査について」 厚生労働省医薬食品局
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2e.pdf>
- 感染症情報センターQ&A
<http://idsc.nh.go.jp/disease/fluQA/QAdoc04.html#q34>
- 【薬のチェックは命のチェック】インターネット速報版No66
<http://npojip.org/sokuho/060415.html>
- インフルエンザワクチンについて
<http://www.7a.biglobe.ne.jp/~SuzunokiCC/fluwa1.html>
- インフルエンザ発症後急死亡児に対する調査
<http://www.chisanainochi.org/contents2/voice7/20040420.html>
- 中村小児科医院のトピックス
<http://homepage1.nifty.com/nakamurapctopics.htm>
- インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者数)
<http://idsc.nh.go.jp/idwr/kanja/inreport/report.html>
- 丹後 俊郎・山岡 和枝・高木 晴良「ロジスティック回帰分析—SASを利用した統計解析の実例」1996/6/20 朝倉書店

37



38