

T
The
Informed
Prescriber
TIP 医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives*Dec. 2011
Vol.26 No.12

アシュトン・マニュアル日本語版の誕生

別府 宏圀

アシュトン・マニュアルはベンゾジアゼピンからの離脱方法を簡潔にまとめた解説である。著者のアシュトン教授はオックスフォード大卒業後、ニューカッスル・アポン・タイン大学の薬理学および精神医学部門で研究者(講師, 上級講師, 准教授, 教授)としての研鑽を積み, 特に向精神薬がヒトの脳や行動に及ぼす影響について多くの業績をあげ, 1982~1994年の12年間は, ベンゾジアゼピン離脱クリニックの運営に力を注いだ。それまで断薬後数週間で消失すると考えられていた離脱症状が, 実は数カ月あるいは数年以上にもわたって遷延化するケースもあることに気づき, そのリスクを今から20年以上も前に指摘していたことも特筆しておかねばならない。

アシュトン・マニュアルは, そのような理論と実地臨床との結合によって生み出された方法論であり, 英語圏ではベンゾジアゼピン依存症の患者からはもとより, 保健医療関係者から高い評価を受けている。その評判は海外にも広まり, フランス, ドイツ, イタリア, 北欧諸国など9カ国語に翻訳され, インターネット上 (<http://www.benzo.org.uk/manual/>) に公開されている。日本でもごく少数の患者が, これを利用して, 離脱にある程度の効果を得

ているようだが, 残念なことに医療関係者にはこのサイトの存在が余り知られておらず, ベンゾジアゼピンへの依存のリスクすらきちんと認識されていない。

マニュアルの概要

マニュアルは, 序文に引き続き, 次のような4部から構成されている。

序文

第1章: ベンゾジアゼピンは体内でどのように作用しているか

第2章前半: ベンゾジアゼピンの長期使用後, それからどのように離脱するか

第2章後半: 徐々に離脱するためのスケジュール

第3章: ベンゾジアゼピンの離脱症状—急性および遷延性の症状

序文には, このマニュアルに関する著者の基本姿勢が述べられている。このマニュアルは, 既に何回かにわたって加筆改訂されており, その理由やいきさつも含めて解説が行われている。一読して感じることは, アシュトン教授の患者に対する暖かい姿勢と, 柔軟で現実的なその記述の適切さである。

たとえば, マニュアルに記載された離脱スケジュールは単なる一般的な指針であり, 柔軟な対応を求めて

いる。一例をあげると, 用量を漸減する速度は, 個々の患者で異なるのだから, 医師が一方向的に決めるのではなく, 患者自身が減量速度をコントロールすべきだという記述などに, その姿勢を読み取ることができる。

日本語への翻訳プロジェクト

ベンゾジアゼピンの依存症に苦しむある一人の患者さんから, 1通の手紙を受け取ったのは, 4~5カ月前のことだった。メールのやりとりや面談を通じてその症状や苦しみを教えられただけでなく, すでにアシュトン・マニュアルが, ベンゾジアゼピン依存と闘っているもう一人の患者さんの手によってほぼ完成に近づいていることを知った。それをインターネット上に公開するためには, 原著者であるアシュトン教授の承諾が必要であり, きちんとした医学的監修を受けることと, 誤訳がないかどうかを日英両国語に精通したネイティブ・スピーカーにみてもらうことが条件だった。お二人からの要請もあって, アシュトン教授に連絡をとったところ, 本誌の読者には既におなじみのヒーリー教授やヘルクスハイマー博士とも親交が深い方であることが分かり, 快諾が得られた。

現在, 翻訳はほぼ完成に近く, あとは日本の実情に合わせた(たとえば, 市販されているベンゾジアゼピン系薬の種類, 規格などは各国の事情で微妙に異なるので, 注釈や説明が必要)チェックと校正を待つだけ

である。恐らく年明けにもネット上に公開されることになるので、是非多くの人々に利用して頂き、その結果をフィードバックすることで、さらなる内容の充実を図りたい。特に、減量・離脱を行う際の患者さん一人一人の体験は重要である。患者側が勝手にこのマニュアルだけを頼りに減量・離脱を試みるのは危険であるし、また医師側が、患者さんの了解や協力を得ないまま減量プログラムを組むのも好ましくない。減量・離脱したいという患者さんの希望と、

医療関係者の緊密な協力・指導体制がうまく連携したときに、このマニュアルは最大の効果を発揮するはずである。

そしてまた、この記事がベンゾジアゼピンだけでなく、他の向精神薬の依存症にも注目を向け、薬への依存で苦しむ患者さんを一人でも少なくすることに役立てばよいと思う。

そんな思いもあって、今回、このプロジェクトの実現に実質的に関わったこのお二人の患者さんに、自分たちの体験を簡単にまとめて頂け

ないだろうかと提案したところ、快く承諾して頂いた。依存症の苦しみは体験した患者さん本人でなければ分からないからである。特に、診療現場でベンゾジアゼピンなどの向精神薬を処方・調剤する医療専門家には、こうした患者さん一人一人の体験に、注意深く耳を傾けてほしいと思う。

私の離脱症状

内藤 文樹

1. 治療経過

私は知的障害者福祉施設に勤務しています。8年前に知的障害児虐待事件が起き、残念ながら職場は事件を隠蔽しました。私は内部通告し、強いストレス下で限界を超えた無理を続けざるを得ませんでした。半年後に加害職員が逮捕、解雇されると、急にやる気がなくなり、イライラし、早朝目が覚めるようになりました。うつ病早期治療啓発広告に従い、心療内科を受診しました。うつ病と診断され、パロキセチン20mg、スルピリド50mg×2、フルニトラゼパム2mg、クアゼパム15mgが処方されました。2年後ようやく、職場の改善の兆しが見えて嬉しくなりました。仕事が忙しく、眠気が気になりました。パロキセチン、クアゼパムが一度に処方中止されました。急などうしても抑えられない爆発的な激しい怒りに何度も襲われるようになりました。入眠が困難になり日中の眠気に苦しみました。過労で一時休職し、怒りで家庭を壊し、抑うつになりました。以後数年は概ねアミトリプチリン25mg×5～1、スルピリド50mg×2、炭酸リチウム

200mg×2、バルプロ酸Na除放剤200mg、フルニトラゼパム2mg、クアゼパム15mg、ロフラゼパム1～2mg、ゾピクロン7.5mgが処方されました。心療内科とは別に3年前よりカウンセリングを受け、昨年からは別の臨床心理士の方に初めて、8年前の体験を毎週8ヶ月にわたって話せ、わかってもらえ、心の傷が癒えました。多くの方のおかげで職場もとてもよくなりました。

2. 常用量依存

それでも不眠はひどくなり、ついには何日もほとんど眠れず、眠くて眠くて全く労務不能になりました。今から6ヶ月前、その時の処方フルニトラゼパム2mg、ゾピクロン10mg、ロルメタゼパム1mg、トリアゾラム0.25mg、トラゾドン25mg、炭酸リチウム200mg×2、スルピリド50mg×2でした。この不眠はなぜなのか必死に自分で調べました。ベンゾジアゼピン常用量依存を見つけました。医師は、知らない安全だと怒り、ラメルテオン8mgとミルタザピン15mgを処方しました。眠れましたが全く日中も

起きられなくなりました。薬を飲まないで拷問のようになり発狂しそうになりました。ミルタザピン半錠とフルニトラゼパムだけを飲んでしばらく仕事に行きました。

3. 別人に

それからの自分の症状は自分でも信じられません。別人のようです。考えがなかなかまとまらない自分に驚きました。集中が直ぐに途切れました。自分が何をしていたのか、何を考えていたのかわからなくなりました。簡単なことがなかなか理解できないで途方にくれました。何をやるのもひどく困難です。立っていることがとてもつらいです。座っていることもきついです。とてもひどく疲れています。起きていられません。人と会話をするにも支障ができました。ゆっくりと小さな声で、さえぎったりしないで話をしていただかないと、人のお話を理解することがなかなかできません。少し前に何を話されていたのか記憶がなくなってしまうことがありました。あまりに意識がもうろうとします。しばしば意識が遠のきました。とてもゆっくりとしか考えられません。話しかけられるととてもどきどきしてしまいました。少しの音で電気が身体を流れるように驚きました。音がつらいです。音楽も聞けませんでした。触

られると電気が流れたように感じました。少しでも今やろうとしていること以外のものが視界に入ると、集中を保つことが難しいです。なかなかまっすぐ歩けず、思いがけないところで転倒しました。よろよろとゆっくりしか歩けません。動悸がいつも、夜中も強いです。手や身体が震えます。しばしば下痢をします。眩暈がしました。目がぐるぐる回りました。目の焦点がなかなか合いませんでした。そわそわしてベランダやホームでは衝動的に飛び降りてしまいそうになります。セカンドオピニオンも受けたくて紹介状をお願いすると医師は、もう診ない、常用量依存を知っている、不安になるので言わないと言いました。仕事は続けられなくなりました。幸い転院できました。

4. 拷問に

ミルタザピンの服用中に息子に何度も突然怒りを覚え、殺人衝動にまでなり、怖くて飲むのを止めました。我慢して他の薬も止めてみると、大量に発汗し、呼吸困難になり、他は服薬を続けました。3ヶ月かけてフルニトラゼパム1mg、炭酸リチウム200mg×2まで減らしました。しばらく毎日2～4時間意識がなくなり、その後かえって辛くなりました。起きていると、頭と身体に電気が流れるように強く痺れ、痛く苦しく、頭が働かなく気が遠くなり、拷問のようで、起きていられず何もできず、何時間も目をつむり横になっています。耐え難くとても辛く、何度も限界に感じます。人となかなか話せません。現実と思えず、離人感が強く、毎日悪夢にうなされます。減薬開始後6ヶ月経ちましたが3ヶ月全く減らせないでいま

す。肉体的にも精神的にもこれ以上我慢できない状態に耐え続けています。あまりに過酷で厳しく、しばしば優しさを失い、妻子にはとても辛い思いをかけています。自分を保つのが難しく苦労しています。何度も心が折れてしまいそうになります。

5. 願い

常用量依存を知らない精神科医の方はいないと伺います。患者は知らずに服薬しています。医師が常用量依存を知らながらも長期処方されているのは疑問です。この健康被害は本来防げるのではないのでしょうか。ベンゾジアゼピンをはじめ向精神薬は極めて広く処方されていますが、長期服薬して安全な薬では決してなく、依存のリスクが広く社会に知られ、処方時にはきちんとした注意喚起が行われることを願っています。

ベンゾジアゼピン離脱後症候群

田中 涼

1. 背景

私はベンゾジアゼピン系抗不安薬アルプラゾラム(商品名ソラナックス)の単剤常用量依存による離脱後症候群に、断薬後2年5か月経過した今なお苦しんでいます。症状のいくつかは後遺症として生涯残存することを覚悟しています。

ほとんどの精神科医は断薬後の離脱症状はせいぜい4週間程度で消失すると考えています。それが間違いであることを私の体験を通してお伝えします。

服薬動機は顔や頭部、掌からの多汗に悩んでいたからでした。酷いケースでは発汗をつかさどる神経を焼切る手術をする人もいますし、私のように精神科の門をたたく人もいます。クリニックでは「社会不安障

害」と言われアルプラゾラムが処方されました。用量は前の通院先から引き継ぎ、一日2.4mgの最大用量でした。主治医からは、「何年も長期服用していい安全な薬」と言われ、結局、約4年半連用しました。

色々な経緯があり、私は断薬することを決めました。主治医に「薬を止める時どうしたらいいですか?」と質問すると、医師は、「ウツの薬は止め方に気を使うけど、これは大丈夫。半分に割って減らして止めたらい」とだけ言いました。依存性や離脱症状の存在、細かな漸減法など一切説明を受けませんでした。

2. 断薬後に起きたこと

結局私は、医師の指示通りの減らし方を実践し、2009年7月に断薬

しました。そこから異様な興奮状態に陥り、訳の解らない症状が怒涛のように押し寄せてきました。まずは断薬2日後、外出中、日光が異様に眩しくなりました。周りの人が普通に歩いているのが不思議なくらい異常に眩しいのです。激しい眼痛も伴いました。帰宅後、意識朦朧となって救急搬送されました。

断薬後10日くらい経って主治医に伝えました。「断薬以降あまりにも体調が悪いです」と。すると医師は「離脱症状の可能性がありません。3,4週間で消えます」とだけ答えました。その時初めて「離脱症状」という医学用語を知ったのです。

その医師の言葉を信じて私はひたすら耐えました。光は眩しく眼は痛く、テレビもパソコンも見られませんが、音もうるさく、風鈴の音はガラスが割れる音に聞こえました。深夜には虫や動物が這う音が聞こえ、部屋中に殺虫剤を撒きましたが何も出てきません。床下にも何もいませ

ん。幻聴だったのです。結局4週間を超えても多彩な症状は治まる気配は全くなく、逆に悪化したり、新たに出現したりするものもあるので。

一番不気味な症状が入眠時ミオクローヌス痙攣でした。ウトウトと眠りに落ちようとする瞬間に毎回、頭部が左右にカクカクッと痙攣して覚醒するのです。拷問そのものでした。睡眠障害は激しく、歯ぎしりが始まり、摩擦で犬歯の先がなくなってしまいました。今でもマウスピースなしに寝られません。また酷い痺れが起こり、毎晩睡眠中、手足のどこかが痺れて動かなくなるのです。寝汗も酷く、真冬の夜中に3回も全身着替えないといけませんでした。

またとても怖かったのが眼圧上昇です。断薬後、眼痛や眩しさが酷かったので頻りに眼科で検査を受けていると、眼圧が徐々に上昇していることに気がきました。正常眼圧を超え23mmHgになった時、別の医師に相談したら「依存性がついている」と指摘されました。そして、恐る恐る再服薬してみると、見事に下がったのです。その他の症状もスーッと軽減しました。断薬後3か月が過ぎた頃です。

早速主治医に伝えました。「多彩な症状は依存性からくる禁断症状ではないですか?」と。すると医師は「3か月も離脱症状が続くはずはない。再服薬で軽減するならそれは服薬前の症状の再燃だ」と答えまし

た。服薬前にこんな症状は全く未経験なのにそう言うのです。どう考えても離脱症状なので再度助けを求めたら今度は「偽性離脱症状」とも言われました。その後には「離脱を契機に顕在化した潜伏していた疾患」とも診断されました。光過敏や痺れはベンゾジアゼピン離脱に特異的な症状なのに。

結局、眼圧は再服薬したら下がり、切れると再上昇を繰り返し、最大27mmHgまで上昇しました。緑内障への移行も覚悟しとても怖かった。更に残念なことは、激しい離脱ストレスが目集中し、白内障、飛蚊症を発症したことです。当時まだ38才でした。飛蚊症は生理的ではなく目視で確認できる混濁が起きショックを受けました。また、暗闇で右の眼球を動かすとピカピカと閃光が見え始めました。検査を受けても異常は見つかりませんでした。

3. アシュトン教授からのメール

英国に、ベンゾジアゼピン離脱を詳しく研究したアシュトン教授という医師がいます。「断薬後の離脱後症候群が何か月も何年も続く人がいる。場合によると永続するケースもある」と論文に書き、アシュトン・マニュアルと呼ばれる離脱漸減法とともにネット上に公開しています。その論文やマニュアルには「入眠時に痙攣する人がいる」と書かれていたのです。

私は色々調べてアシュトン教授に

メールで問い合わせました。そして先生は「2.4mgを4年半の服用では離脱が遷延化しても驚くべきことではありません。飛蚊症もよくある症状です」と回答してくれました。

そのメールを主治医に見せるとようやく彼は私の症状を離脱症状として認めて謝罪しました。離脱と認めてもらうのに、断薬後2年を要したのでした。

4. 残存する症状と医療従事者の方に伝えたいこと

断薬後2年5か月が経過した今でも、光過敏、光視症、入眠時ミオクローヌス、耳鳴り、筋攣縮などが残存しています。特に光過敏は深刻で、車のライトや店の照明など、あらゆる光源が花火のように放射状に拡散して眩しく見えます。今のままで車の運転はできません。外出時、テレビやパソコンを見る時は今でもサングラスが欠かせません。

ベンゾジアゼピン依存の厄介な点は、患者は依存形成に気付かないということです。医師や薬を信用してしまうからです。欧米の専門家の中には「ベンゾジアゼピンはヘロインよりも離脱しにくい」と指摘する医師もいます。しかし、多くの依存患者は頼るところもなく、ネット上で情報交換しているのが現状です。

薬剤性歯肉増殖症

* Drug-induced gingival hyperplasia

** Prescrire International 2011; 20(122): 293-294

歯肉組織が過度に増殖する状態を歯肉増殖症と呼ぶ。それは、前面の歯間組織から始まり、後方へ広がる。ときには、ほとんどすべての歯を覆うほど、歯肉が肥大することもある。増殖するのは線維組織と思われる。その結果問題となるのは、主として美容上の影響である。歯肉増殖症は多くの薬によって引き起こされるが、一般的には長期間の使用で起こる。

歯肉増殖症(または肥厚症)は、歯肉組織のサイズの増加と定義される。一般人口における推定頻度は、約5%である¹⁾。

特定の薬剤に加えて、ホルモンの変化(例えば妊娠中)、一部の癌(ある種類の白血病を含む)、家族性歯肉線維腫症やランゲルハンス細胞組織球増殖症などの疾患がその原因としてあげられる¹⁻³⁾。

薬剤性歯肉増殖症の要点

- ・歯肉組織の過度の増殖状態を歯肉増殖症と呼ぶ。一般人口における推定頻度は、約5%である。歯肉増殖症の原因はさまざまであり、その中には特定の薬物による治療も含まれる。
- ・関与薬が何であるにしても、歯肉増殖症は前面の歯間組織から始まり、数か月かけて後方へ広がる。歯肉が歯全体をほぼ完全に覆ってしまうこともある。増殖する組織は線維組織と思われる。主たる関心事は美容上の問題である。歯肉増殖症の頻度と重症度を増加させる要因としては、口腔衛生の不良、既存の炎症、および、長期間の薬物治療がある。
- ・歯肉増殖症の原因となる薬を処方するときは、その危険性を患者に伝え、口腔衛生(定期的な歯石除去を含む)に厳重な注意を払うよう指導すべきである。
- ・歯肉増殖症は、服用を中止するか減量すると、普通は消失する。それが不可能な場合は、定期的な歯の検診を受けながら口腔衛生の管理に細心の注意を払うことにより、歯肉増殖症の重症度を減らすことができる。
- ・歯肉増殖症を引き起こすことが知られている一部の薬は、しばしば長期投与されることが多い。たとえばフェニトインなどの抗てんかん薬、ニフェジピンなどのCa拮抗薬、シクロスポリンなどの免疫抑制薬である。

1. 薬物の種類に関係なく同様の特徴を呈する

関与している薬に関係なく、歯肉増殖症は前面の歯間組織から始まり、後方へ広がるため、歯肉は分葉状を呈する。歯肉が歯全体をほぼ完全に覆ってしまうこともある。薬剤性歯肉増殖症の特徴は、線維性増殖性組織である¹⁾。歯肉増殖症は、時々、有痛性歯肉炎症(歯肉炎)と出血を伴う^{4,5)}。

歯肉増殖症は、しばしば、下顎より上顎に影響を与える、しかし、歯肉でも歯のない部分にはふつう影響を与えない¹⁾。患者が問題の薬を服用している限り、症状は徐々に、時には数年間かけて進行する^{1,6)}。

a) 問題は主に美容面：薬剤性歯肉増殖症の発症は、主に美容上問題となる。しかし、咬合、嚥下、スピーチにも影響を与え、咀嚼すると痛みを感じる。歯を失う危険性が増加することはないようである¹⁾。

b) 悪化要因—特に口腔衛生の不良：口腔衛生の不良は、歯垢の形成を促し、既存の炎症とあまって、

歯肉増殖症を重症化させる^{1,4)}。葉酸の欠乏も悪化の原因となるようである¹⁾。若い患者ほど影響を受けやすい¹⁾。

投与期間と用量が重要な要因となる。歯肉増殖症を引き起こす数種類の薬を同時に併用することにより、その危険性は高まる^{1,4,7)}。服用を中止することにより、これらのこの症状は消失する。

c) 一般的処置：歯肉増殖症を引き起こすことが分かっている薬を処方するときは、患者にその危険性を伝え、口腔衛生(定期的な歯石除去を含む)に厳重な注意を払うよう指導すべきである¹⁾。

歯肉増殖症は、起因薬を中止すると普通は消失する^{1,2)}。単に用量を減らすだけで十分なこともある⁷⁾。危険対益バランスが同じような他の薬に置き換えることもありうる^{1,4)}。問題薬の中止や置き換えが不可能な場合は、定期的な歯の検診を受けながら口腔衛生状態に細心の注意を払うことにより、歯肉増殖症の重症度を減らすことができる。時には、歯肉切除が提案されること^{1,4)}がある

が、薬が中止されない限り、3~6カ月後、時には最高1年後に、増殖症は再発する¹⁾。

II. 関連のある数種類の薬

数種類の薬が歯肉増殖症を引き起こすが、そのほとんどは長期間投与される薬である^{1,7)}。薬剤性歯肉増殖症の正確なメカニズムは解明されていないが¹⁾、歯肉線維芽細胞の代謝の変化による、結合組織の大幅な増加が関与していることが分かっている¹⁾。

ある特定の薬が原因で歯肉増殖症が起きる頻度は、それぞれの研究ごとに異なっている。これらの違いが生じるのは、方法論的問題、投与量と血漿中濃度、治療期間、診断基準、患者の全般的な健康状態、悪化要因などが関係している¹⁾。

a) 抗てんかん薬—特にフェニトイン：歯肉増殖症はフェニトインで治療を受けている患者、特に子供たちのほぼ半数に、治療を開始して1カ月以内に起きる^{1,6,7)}。パルプロ酸、エトスクシミド、フェノバルビタール、vigabatrin^{1,7)}も起因薬となる。

b) Ca拮抗薬：歯肉増殖症は、Ca拮抗薬ではよく知られている有害作用である。

ニフェジピンが起因薬となることが多いが、それはこの薬がよく使われているからであろう¹⁾。増殖症は、治療を開始して1~9カ月の間に現れ、その発現は投与量とは関係ないように見える^{1,4,7)}。発生頻度は0.5%~83%と、試験によりばらつきが大きい^{1,4,7,8)}。

歯肉増殖症を引き起こすその他のCa拮抗薬は、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニトレンジピン、ベラパミルである^{1,9,10)}。

c) 免疫抑制剤—特にシクロスポリン：シクロスポリンで治療を受けている臓器移植者に、歯肉増殖症が現れる頻度は約30%（研究報告間でばらつきがあり、7%～70%）である。一般に、歯肉増殖症は、治療開始後3カ月以内に発生し、1年後には安定する。

その作用は用量依存性で、シクロスポリンの血漿濃度が高いほど頻度と重症度が増す^{1,7)}。シクロスポリンを中止ないし減量すると、通常、増殖症は消失する^{1,7)}。

歯肉増殖症が現れる頻度は、タクロリムスとミコフェノール酸では低い^{1,11,12)}。

d) その他の薬：歯肉増殖症は、抗線溶系薬のトラネキサム酸でも報告されている^{1,3)}。

経口避妊薬や抗菌薬を含む広範囲の薬とも関連があるようだが、増殖

症の種類が、フェニトインやシクロスポリンやCa拮抗薬による増殖症とは少し違う。これらの薬の場合は、それが発生しても短期間で消失したり、また、さほど線維質ではない。これらすべての報告はまだ実証されていない¹⁾。

文献

- 1) "Accroissement gingival du aux médicaments" *Rev Prescrire* 2003; 23 (240): 433-435.
- 2) Durso SC "Oral manifestations of disease". In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 17th edition. Mc Craw-Hill. New York 2008:214-221.
- 3) "Histiocytic syndromes". In: "Martindale": 3 pages.
- 4) "Gingival hyperplasia due to calcium antagonists" *Prescrire Int* 1998; 17 (34): 54-55.
- 5) "Les maladies parodontales. Une cause fréquente d'extraction dentaire" *Rev*

Prescrire 2003; 23 (245):841-845.

- 6) "Le traitement de la névralgie du trijumeau: la carbamazépine est le seul médicament bien évalué" *Rev Prescrire* 2005; 25 (258): 115-120.
- 7) "Phenytoin" + "Ciclosporin" + "Ethosuximide" + "Nifedipine". In: "Martindale": 210 pages in total.
- 8) "Gingival hyperplasia with calcium antagonists" *Prescrire Int* 1993; 2 (7): 123.
- 9) "Manidipine: hyperplasies gingivales enfin signalées dans le RCP" *Rev Prescrire* 2008; 28 (295): 341.
- 10) "manidipine-Iperten. 11e inhibiteur calcique dans l'HTA" *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 727.
- 11) "Mycophenolate". In: "Martindale": 37 pages.
- 12) "10-1-3-11. Médicaments qui entraînent des hyperplasies gingivales" *Rev Prescrire* 2010; 30 (326 suppl. interactions médicamenteuses).
- 13) "Tranexamic acid". In: "Martindale": 12 pages.

オセルタミビル(タミフル)による突然型死亡 はじめての疫学研究によるエビデンス

浜六郎, 坂口啓子* 林 敬次**

はじめに

2009A/H1N1 インフルエンザ(以下09A インフルエンザ)は、2009年5月から2010年3月に世界的に流行し「パンデミック」あるいは「新型」とされたインフルエンザである。この流行以来、タミフルなど抗インフルエンザウイルス剤(抗ウイルス剤と略)の使用をWHOや各国当局が推奨し^{1,2)}、流行が終了した後も抗ウイルス剤の処方が推奨されている^{3,4)}。

しかし、システマティックレビューの結果^{5,6)}では、最初の症状

軽快時間は改善するものの、入院を改善するわけではなく、インフルエンザウイルスの活動抑制効果自体に疑問がでてきている⁶⁾。さらには、09A インフルエンザの観察研究をシステマティックレビューした結果では、タミフルが死亡を改善するという効果は得られていない⁷⁾。

インフルエンザは一般には自然に治まる軽感染症であるが、時に世界的流行「パンデミック」の状態となり、恐れられている。一方、インフルエンザの重篤化や死亡への薬剤の関与が指摘され、使用規制により著しく死亡率が改善した。

Reye 症候群に対するアスピリン使用^{8,9)}、Reye 症候群や感染後脳

症に対する非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の使用¹⁰⁻¹³⁾、スペイン風邪の死亡に対するアスピリンの大量使用¹³⁻¹⁶⁾、などである。いずれも使用の減少により罹患率、死亡率ともに激減した。特に日本におけるインフルエンザ脳症患者の症例死亡率は、タミフルの臨床導入以前に激減した^{12,13)}。

筆者が2005年に、タミフル使用と突然死や異常行動からの事故死との関連を指摘¹⁷⁻²⁰⁾して以来、タミフルと突然死や異常行動との因果関係を示す証拠は蓄積されてきている²¹⁻²⁷⁾が、日本は世界のタミフル消費の70%以上を消費してきた²⁸⁾。

そして現在に至るまで、日本の厚生労働省(厚労省)²⁹⁻³¹⁾をはじめ各国規制当局もWHOもその因果関係を認めていない¹⁻⁴⁾。

また、タミフル³²⁾、あるいは抗ウイルス剤³³⁾は、サイトカイン・ストームを防止することはできない。これは、ウイルスのノイラミニダー

* NPO法人医薬ビジランスセンター

** はやし小児科

を抑制することによって、サイトカイン・ストームを誘発したり阻止したりすることはできないからである³⁴⁾。

今回、筆者らとマーク・ジョンズ博士(オーストラリア, クイーンズランド大, 生物統計学)らのグループは, International Journal of Risk and Safety in Medicine (IJRSM) 誌上に, タミフルによる突然型死亡の増加を示す疫学研究を発表した³⁵⁾。

突然型死亡誘発：初の疫学的証拠

この研究は、**タミフルと突然型**

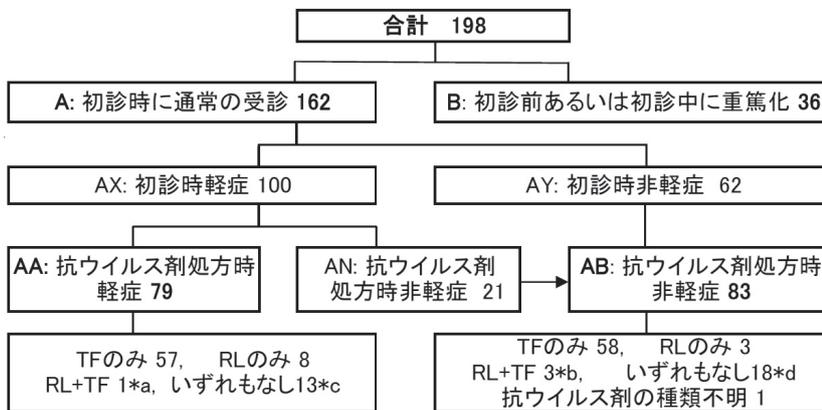
死亡との関連を指摘したはじめての疫学研究である。 使用したデータは、厚生労働省(厚労省)による09Aインフルエンザ罹患後死亡例全198人のプレスリリース情報³⁶⁾であり、用いた疫学的手法は、相対死亡率研究 proportional mortality study である³⁷⁾。

この手法は、09Aインフルエンザ推定患者中タミフルが処方された患者数を分母とし、タミフル使用後に死亡した人数を分子として死亡者の割合(死亡率)を求め、リレンザあるいは、いずれの抗インフルエンザ

ウイルス剤(抗ウイルス剤と略)も使用されなかった人についても同様に死亡割合(死亡率)を求めて、タミフルの死亡に対する危険度を比較する、という方法である。

本誌で、09Aインフルエンザの相対死亡率研究の第一報を報告した²⁶⁾。この時の手法は、突然型死亡と進行型死亡を比較し、その前に使用されていた薬剤について比較し、死亡率を比較した。いわば、症例対照研究に近い手法を用い、年齢調整はしていなかった。その結果、リレンザ使用例に対する突然型死亡のオッズ比が6.46であった。

図 全死亡例の経過による分類



*a: リレンザ使用後に脳症を発症し、タミフル服用後に人工呼吸器装着
 *b: (1) 初回タミフル, 2回目リレンザ, その後タミフル2コース, リレンザ1コース
 (2) 初回リレンザ, その後タミフル
 (3) 肺炎のためタミフルとリレンザが同時に用いられた
 *c,d: これらはすべて、重篤化の前には抗ウイルス剤が使用されなかった例
 *d: 18人中, 9人には人工呼吸器装着後にのみタミフルが使用された
 TF: タミフル, RL: リレンザ

年齢で異なる処方パターンを調整

ところが、タミフルが10代に原則禁忌とされているため、タミフルとリレンザで10代の使用状況は著しく異なる。

そこで、年齢別死亡オッズを、固定効果モデル(Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)を用いて、併合オッズ比を求め危険度とした。また、フィッシャー正確法(Exact Fisher: conditional maximum likelihood)で感度分析を行った。

国立感染症研究所が発行している感染症週報³⁸⁾では2009年7月から2010年3月までのインフルエンザ受診患者数は2066万人と報告されている。また厚生労働省の安全対策調査会に報告されていた資料³⁹⁾

表1 インフルエンザ受診推定患者数と抗ウイルス剤処方患者数(年齢別:2009.7~2010.3)

年齢(歳)	受診患者年齢分布 % *a	受診患者数	AV処方割合 % *c	推定AV処方患者数	各AV処方割合 *d		各AVの推定処方患者数		No AV推定患者数
					TF%	RL%	TF	RL	
0-9	36.4	7,520,200	85	6,392,200	77.9	22.1	4,979,500	1,412,700	1,128,000
10-19	36.8	7,602,900	85	6,462,400	21.2	78.8	1,370,000	5,092,400	1,140,400
20-59	25.3	5,227,000	85	4,442,900	86.1	13.9	3,825,400	617,600	784,000
≥60	1.5	309,900	85	263,400	82.7	17.3	217,800	45,600	46,500
合計	100	20,660,000*b	85	17,561,000	58.2	41.8	10,392,800	7,168,200	3,099,000

*a*b: データは文献[38]より *c: タミフル処方割合が最大であったシーズンの%[39].
 *d: データは文献[39]より. 高齢者は65歳以上だが60歳未満と60歳以上で両薬剤の処方割合に差はない. したがってこの差は考慮せずに層化オッズ比を計算した.
 AV: 抗ウイルス剤, TF: タミフル(オセルタミビル), RL: リレンザ(ザナミビル), No AV: 抗ウイルス剤処方なし

から、2008年までの数年間のシーズン中最大であった抗ウイルス剤処方割合が85%であったので、この割合を抗ウイルス剤処方割合として用いた(ただし、この割合として最近のデータ⁴⁰⁾により求めた60%程度を用いて再計算するとタミフルの危険度はより高まる)。

タミフル vs リレンザ=約 10 : 7

年齢別のタミフルとリレンザの処方割合については、安全対策調査会に報告されていた製薬企業(グラクソ・スミスクライン社:GSK)の推定による割合³⁹⁾を用いた。タミフル処方患者数とリレンザ処方患者数はそれぞれ、1000万人、700万人、抗ウイルス剤非服用者は約300万人と推定されたので、これらを年齢別に分配した数字を分母として用いた(表1)。

09Aインフルエンザに罹患後に死亡した全198人中、初回受診中までには、人工呼吸器を必要とするほどの重篤化が認められなかった162人(A群)につき解析した。初回受診中まで、あるいは初診の途中で人工呼吸器を必要とするほど重篤化した36人(B群)には抗ウイルス剤は用いられていなかったの、これらは、背景因子を比較するために解析した(図)。

初診時、抗ウイルス剤処方時の状態

性、年齢、タミフルやリレンザ処方の有無はもちろん、基礎疾患の有無、初診時の状態(軽症か否か)、抗ウイルス剤が処方された時の状態、発症から受診まで、あるいは抗ウイルス剤が処方されるまでの時間(海外報告では予後に影響するとされる)、解熱剤や免疫抑制剤の使用の有無(感染症の重篤化や多臓器不全の合併などに関係する)、初診時の迅速検査結果など、死亡に対する危険因子となりうる情報を、プレスリリース情報から可能な限り抽出した。

厚生労働省が医師、保健所、保健所を有する自治体に対して、これらの詳細な情報の提出を義務付け⁴¹⁻⁴³⁾、死亡例に関しては公衆衛生上必要⁴¹⁾として公表した³⁶⁾ことから、これら解析に必要な情報がほぼ全例で得られた。

タミフルの死亡に対する危険度の解析のために用いた162人の経過別人数と抗ウイルス剤の使用状況について、図に示した。

主アウトカムは突然型死亡

これまでの調査分析結果や動物実験などの知見^{12,17-27,44-46)}から、タミフルでは、特に使用直後の突然死の危険性が高いと考えられたため、突然型死亡(処方12時間以内に重篤化して死亡)の危険度を主アウトカムとして解析した。

なお、「重篤化」は、「呼吸停止や意識消失などのために人工呼吸器の装着が必要となるほどに重篤化した場合」と定義し、単に重篤なインフルエンザ、単なる「脳症」というだけでは「重篤」には分類していない。

また、09Aインフルエンザに対する抗ウイルス剤処方割合として正確な推定値が求められていなかったため、リレンザに対するタミフルの危険度を主アウトカムとした。

死亡全体の危険度、抗ウイルス剤非処方患者に対するタミフル処方患者の死亡危険度を二次アウトカムに設定した。

背景因子について

A群(通常を受診者)の死亡者に比較してB群(初診まであるいは初診の途中で重篤化)の死亡者は、年齢が若く、受診までの時間が長く、基礎疾患(危険因子)が少なく、解熱剤(感冒用薬剤などを含む)の使用が多く、早期に死亡し、09Aインフルエンザと確認された例がより多かった。

B群死亡者では、重篤化する前に

抗ウイルス剤が使用された患者はならず、重篤化後も半分以上で抗ウイルス剤が使用されていなかった。

抗ウイルス剤のうち、タミフルとリレンザが処方された割合は、重篤化前(119対15)と重篤化後(24対1)で有意の差はなかった。

AA群(抗ウイルス剤処方時軽症)の死亡者と比較して、AB群(抗ウイルス剤処方時に非軽症)の死亡者は、高齢者が多く、危険因子(基礎疾患)を有する例が多く、初診時に迅速試験で陽性であった例が少なく、抗ウイルス剤の処方時期が遅く、死亡時期も遅かった。重篤化前のタミフル使用者の割合は、AA群(73.4%)とAB群(74.5%)でほとんど同じであった。

タミフルとリレンザ後の比較

死亡数 : 119人対15人

突然型死亡 : 38人対0人

タミフル処方後の死亡者が119人であったのに対して、リレンザ処方後の死亡は15人であった。

タミフル使用後の死亡119人のうち、12時間以内に重篤化後死亡した突然型死亡が38人いた(うち28人は6時間以内重篤化)が、リレンザ処方後12時間以内の重篤化例は0人であった。

突然型死亡の危険度は約6倍

年齢調整をした結果、タミフル処方の突然型死亡の危険度(オッズ比)は5.88(p=0.014, フィッシャー正確法ではp=0.0003)、死亡全体の危険度(オッズ比)は1.91(p=0.031)であった(表2参照)。

抗ウイルス剤なしの約4倍危険

抗ウイルス剤がインフルエンザ患者の85%に処方されたと仮定した場合の、抗ウイルス剤非処方患者数は約300万人と推定された。

解熱剤は、脳症や多臓器不全を誘発し、感染動物による死亡を増大す

ることが動物実験や人でも確認され、死亡増加に係るため⁸⁻¹⁶⁾、解熱剤が処方された患者を、それぞれの

群から除き、タミフルの突然型死亡の危険度を求めた。
併合オッズ比は 3.75 (p=0.05),

フィッシャー正確法では併合オッズ比は 8.48 (p=0.009)であった。

表2 背景因子の比較(抗ウイルス剤の有無, 種類別)

背景因子	タミフル n=119		リレンザ n=15		抗ウイルス剤 なし n=31		P 値: カイ2乗法または フィッシャー正確法		
	人	%	人	%	人	%	TF vs RL	TF vs NAV	
年齢	0~9歳	19	16.0	1	6.7	5	16.1	ns	0.0821
	10~19歳	1	0.8	3	20.0	2	6.5	0.0043	
	20~59歳	47	39.5	6	40.0	16	51.6	ns	
	60歳以上*a	52	43.7	5	33.3	8	25.8	ns	
性	男性	69	58.0	10	66.7	18	58.1	ns	ns
	不明	0	0.0	0	0.0	1	3.2		
危険因子 (基礎疾患)	あり	84	70.6	11	73.3	17	54.8	ns	ns
	不明	6	5.0	0	0.0	1	3.2		
発熱(発症)~ 初回受診まで の時間	≤12時間	77	64.7	12	80.0	23	74.2	ns	ns
	13-48時間	33	27.7	3	20.0	4	12.9		
	>48時間	9	7.6	0	0.0	4	12.9		
発熱~抗ウイルス剤 処方(重篤化前) までの時間	≤12時間	43	36.1	7	46.7			ns	
	13-48時間	54	45.4	4	26.7				
	>48時間	22	18.5	4	26.7				
抗ウイルス剤 処方時の状態 *a	軽症		48.7		60.0		41.9	ns	ns
迅速検査	初回で(+)	72	60.5	9	60.0	5	16.1	ns	< 0.0001
	初回は(-)	17	14.3	4	26.7	15	48.4	ns	< 0.0001
	その他	30	25.2	2	13.3	11	35.5		ns
PCR法で新型を確認		89.1		86.7		83.9	ns	ns	
"解熱剤" *b	初診前	3	2.5 *c	0	0.0	0	0.0	ns	ns
	初診時	4	3.4 *d	1	7.1 *e	6	19.4	ns	0.0057
発熱~死亡まで(日数) *f		6.0		5.4		6.7	ns	ns	
初診~死亡まで(日数) *f		5.0		5.4		6.2	ns	ns	
抗ウイルス剤処方~死亡(日数) *f		4.0		3.6			ns		

*a: TF(タミフル), RL(リレンザ) および NAV(抗ウイルス剤なし) は、全て重篤化前の処方

*b: 「解熱剤」の定義は本文参照 *c: 全て免疫抑制剤と抗がん剤。

*d: 全て初診時で、タミフル処方前における解熱剤使用。

*e: 初診において、リレンザとともに処方された解熱剤 *f: 中央値、日数 (Mann-Whitney U test による)

表3 死亡数、死亡率、および、リレンザに対するタミフルの危険度

(年齢層別オッズ比、年齢層調整(併合)オッズ比:重篤化までの時間別)

重篤化までの時間	年齢	死亡人数		死亡割合 (/100万人)		オッズ比または併合オッズ比			% 重みづけ (固定)	
		TF	RL	TF	RL	オッズ比 *a,*b	95% 信頼区間 下限 上限	P値		
≤12時間	0~9歳	12	0	2.4	0.0	7.09	0.79	—	0.081	29.1
	10~19歳	1	0	0.7	0.0	11.15	0.10	—	0.2120	7.9
	20~59歳	16	0	4.2	0.0	5.33	0.62	—	0.1514	32.1
	60歳以上*a	9	0	41.3	0.0	3.97	0.41	—	0.3743	30.9
	合計	38	0			併合 OR *a	5.88	1.30	26.60	0.014
13-48時間	合計	41	5			併合 OR *a	2.32	0.81	6.62	0.173
>48時間	合計	40	10			併合 OR *a	0.87	0.44	1.74	0.83
全時間帯	0~9歳	19	1	3.8	0.7	5.39	0.86	224.0	0.100	7.3
	10~19歳	1	3	0.7	0.6	1.24	0.02	15.43	>0.9999	5.9
	20~59歳	47	6	12.3	9.7	1.26	0.54	2.96	0.695	48.2
	60歳以上*a	52	5	238.7	109.7	2.18	0.87	6.98	0.113	38.6
	合計	119	15			併合 OR *a	1.91	1.08	3.39	0.031

TF: タミフル RL: リレンザ —: リレンザ群の死亡数が「0」であるため推定は不可能

*a: 併合オッズ比: 固定効果法による (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland),

セルの値に「0」がある場合は、年齢層別のオッズ比は、各セルに 0.5 を加えて計算

*b: フィッシャー正確法 (conditional maximum likelihood) による併合オッズ比と 95% 信頼区間

突然型死亡は健康者に起きやすい

突然型死亡に背景因子が関係しているかどうかを検討したところ、年齢、性、発熱から受診までの時間、発熱から抗ウイルス剤処方までの時間、抗ウイルス剤が処方された時の重症度、初診時の重症度、状態などは無関係であった。

危険因子としての基礎疾患のある人よりむしろ、「ない/不明」の場合の方が、突然型が多かった。死亡全体では162人中54人(33%)であったが、タミフル服用後の突然型死亡者38人中、基礎疾患なし(不明を含む)は18人(47%)、オッズ比2.2、 $p=0.049$ で有意であった。

新情報では抗ウイルス剤非処方の10倍超危険

インフルエンザ受診患者の抗ウイルス剤処方状況に関して、2011年11月の安全対策調査会で新たなデータが公表された⁴⁰⁾。公表されたデータを総合し、国立感染症研究所が公表したインフルエンザ受診患者数2066万人³⁸⁾を分母に用いると、約60%に抗ウイルス剤が用いられ、約40%(800万人)が抗ウイルス剤非処方患者数と推定された。その結果、リレンザに対するタミフルの危険度は基本的に異ならないが、抗ウイルス剤非使用に対する突然型死亡の危険度(併合オッズ比)は13.4($p<0.0001$)まで増大しうると推計された^{35-b)}。

コホート調査では意識障害とせん妄が増加

少なくとも3件の前向きコホート研究の結果⁴⁷⁻⁵⁴⁾は、いずれも、タミフルと異常行動との関連を示している。またこのうち最も大規模で仮説検証に近いコホート研究として実施され、せん妄、意識障害が有意に増加したことが明らかになった藤田らによる1万人規模の調査は特に重要である⁵⁴⁾。データ収集後に利益

相反が問題化し、当初の研究者(藤田、横田ら)のデータが別の研究者(廣田ら)によって解析され、タミフルと異常行動との関連は否定的との結果が報告された⁵³⁾。しかし、その解析方法の誤りが大きく指摘され^{12,55-60)}、元の研究者らにより再解析された。その解析結果が2011年3月に公表された。

すなわち、インフルエンザ感染後4日間全体のハザード比は、せん妄が1.5($p=0.084$)、意識障害は1.8($p=0.039$)であったが、感染初日で最もリスク比が大きかった時期には、タミフルは、せん妄のリスクを約7倍(95%信頼区間下限は3程度)、意識障害を約5倍(95%信頼区間の下限は2程度)高めうることが報告されている⁵⁴⁾。

厚生労働省の安全対策調査会では、仮説検証的な調査でないので確定的ではないとして、因果関係を認めようとしていない³¹⁾。しかしながら、感染初日でのリスクの大きさ、95%信頼区間下限の高さ、さらには、今回の疫学研究結果と合わせて考慮すると、因果関係はほぼ間違いなくあると言える。

意識障害後に死亡増加：毒性試験で

2007年に厚生労働省が因果関係の見直しのためにメーカーに対して課した毒性試験の結果では、タミフル投与後2時間で用量依存的にラットが危険回避ができなくなり、2時間後に意識障害のあったラットは24時間以内に呼吸困難、呼吸抑制で約7倍突然死した²⁷⁾。

今回の疫学研究の結果は、以上のようにこれまでの一連の毒性試験結果や、症例シリーズで観察された突然死、前向きコホート研究の結果と一致している。

このことから、筆者らは、タミフル使用が、特に使用12時間以内の突然型死亡を誘発しうる、と結論づけた³⁵⁾。そのうえで、「予防の原則」

を考慮するならば、本研究で示されたタミフルの有害性は考慮されなければならないとした。

調査の問題点

調査の問題点として、プレスリリースを元に行っていること、分母の情報の信頼性にやや問題がある点を検討したが、厚労省が、「新型インフルエンザ」流行の全期間にわたって、一定の様式⁴³⁾を用いて報告を求め、不足情報は所轄の保健所や自治体で補充されているために信頼性は高いと考えられた。また分母の情報についても、抗ウイルス剤処方患者の割合が60%から90%まで仮定して感度分析を行った結果、いずれの割合でも有意であったため、信頼性の高い結果が得られたと考えている。事実、新たに判明した抗ウイルス剤の処方割合を適用しても、リレンザに対しても、抗ウイルス剤非処方者に対しても、突然型死亡のリスクを高めるとの結果が得られた。

まとめ

これらのデータは、タミフル使用が、特に使用12時間以内に突然型死亡を誘発し得ることを示し、その影響は抗ウイルス剤が処方された時に軽症でなくても(重症であっても)同様であることを示している。

本研究は仮説検証研究ではないものの、タミフルの使用と使用後短時間で生じる突然の重篤化との疫学的関連性は示されたと考える。一連の毒性試験結果や、症例シリーズで観察された突然死、更には複数の前向きコホート研究の結果にこれらの知見を加えると、タミフル使用と12時間以内に重篤化する突然型死亡との因果関係を示している。

最後に、論文では「予防の原則」を考慮するならば、処方に際しては、本研究で示されたタミフルの有害性を考慮すべきであるとしている。

実地診療では

学術論文にはふさわしくないため踏み込んだ意見を結論には書かなかったが、この論文の結論から、実地臨床上選択すべき道はおのずと明らかである。

タミフルでは症例シリーズ、動物実験での突然死の増加、前向きコホート研究による、せん妄や意識障害の増加、それにランダム化比較試験でも重篤な精神障害が増加した事実の上に、信頼性の高い疫学研究によってオッズ比が5を超え、p値が0.0003という高度な有意性を持ってタミフルによる突然型死亡の害があることが判明した。

単にあいまいな状態での予防の原則ではなく、ほぼ確実な因果関係をもって害が示されたうでの判断が求められる。解熱剤を使わなければ、インフルエンザによる死亡は極めて少ない。リレンザはタミフルのような害があるわけではないが効果は疑問である。インフルエンザは自然におさまる軽い感染症であることに比較して、タミフルの害は許容できない。したがって、選択はおのずと「タミフルは使用しない」となる。

暖かくしてゆっくりと休養・睡眠をとるのが、最善の方法である。

参考文献

1) WHO. Weekly Epidemiological Record 2009; 84; 197-202.
<http://www.who.int/wer/2009/wer8422.pdf>
 2) CDC. 2009. Interim Guidance
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
 3) Fiore, A et al. MMWR Recomm Rep. 2011; 60: 1-24.
 4) WHO
 a) http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/emergency_session/unedited_Emergency_report.pdf
 b) http://www.who.int/selection_medicines/Complete_UNEDITE_D_TRS_18th.pdf
 5) Jefferson et al BMJ 2009; 339: b5106
 doi:10.1136/bmj.b5106.

6) Jefferson T, Hama R et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858. CD008965.
 7) Jones, M., Hama R. A systematic review of observational studies. (Submitted manuscript).
 8) Starko KM et al Pediatrics. 1980;66(6): 859-64.
 9) Monto AS. N Engl J Med. 1999; 340(18):1423-4.
 10) Mizuguchi M et al Acta Neurol Scand Suppl. 2007; 186:45-56.
 11) Mizuguchi M. Brain Dev. 1997; 19(2): 81-92.
 12) Hama R, Int J Risk Safety Med 2008; 20 (1); 5-36. Available from: <http://npjip.org/english/no11.html>
 13) 浜六郎, やっばり危ないタミフル, 金曜日 2008
 14) 浜六郎, 新型インフルエンザでパンデミックは起きるか, 診断と治療 2008; 97(3):502-511
 15) Shimazu T. BMJ. 2009; 338: b2398.
 16) Starko KM. Clin Infect Dis 2009; 49(9): 1405-10.
 17) 浜六郎, TIP, 20(2):21-25. 2005
 18) 同, 『薬のチェックは命のチェック』 12号, 改訂版 2005年2月
 19) 薬のチェック速報版 No59(2005.11.12)
<http://www.npojip.org/sokuho/051112.html>
 20) 浜六郎, TIP誌 2005年11月号
 21) 同, TIP, 22(11):121-127, 2007
 22) 同, TIP, 22(12):131-136, 2007
 23) 同, TIP, 22(12):136-138, 2007
 24) 同, TIP, 23(1):7-8, 2008
 25a) 同, TIP, 23(7/8):75-76, 2008
 b) 同, TIP, 23(7/8):77-79, 2008
 26) 同, TIP, 25(1):6-11, 2010
 27) 同, TIP, 26(7):103-109, 2011
 28) Hoffmann-La Roche Inc.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-325b_02_15_SponsorPackage%20Roche.pdf
 29) 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(以下安全対策調査会と略), 2007.12.25
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-8.html>
 30) 同安全対策調査会, 2009.6.16
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>
 31) 同安全対策調査会, 2011.11.2
 32) Peiris, J. et al. Lancet, 2004; 363 (9409): 617-9.
 33) Cheng, X. et al. Respir Physiol Neurobiol. 2011; 175(1): 185-7.
 34) Seo SH et al. Nat Med. 2002; 8(9): 950-4.
 35) a) Hama R. Jones M et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death. Int J Risk Saf Med. 23 (2011) 201-215.
<http://iospress.metapress.com/content/5257410g24403m68/fulltext.pdf>
 b) 完全翻訳版: 薬のチェック速報版 No151:www.npojip.org)
 36) 厚生労働省, 報道発表資料:
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/index.html>
 37) Rothman KJ. Chapter 6. In Rothman KJ et al Eds. Modern Epidemiology 3rd ed. pp87-99. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2008.
 38) 国立感染症研究所. 感染症週報 (IDWR). 2010;12:10-15:
<http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-10.pdf>
 39) GSK社, 中外製薬提出資料.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/dl/s1130-19t.pdf>
 40) GSK社, 中外製薬等資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu-att/2r9852000001vg6l.pdf>
 41) 厚労省, 新型インフルエンザ対策推進本部事務局, 事務連絡
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/08/dl/info0825-03.pdf> (2009.8.25付)
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/10/dl/info1009-02.pdf> (2009.10.9付)
 42) 感染症情報センター, 病原微生物検出情報 (IASR) 30: 255-256, 2009
<http://idsc.nih.gov/iasr/30/356/tpc356-j.html>
 43) 新型インフルエンザ様症状者のサーベイランス報告書式
http://www.city.amagasaki.hyogo.jp/dbps_data/_material_/localhost/sosiki/049/iryouchoukoku_b.pdf
 44) Edwards et al (DDRE) 2005,
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
 45) Edwards ET. et al. (DDRE), Sept. 20, 2006
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4254b_09_01_Tamiflu%20AE%20Review%202006%20Redacted_D060309_092.pdf
 46) Rothstein AM et al. (DDRE) November 9, 2007.
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4325b_02_04_Tamiflu%20Adverse%](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4325b_02_04_Tamiflu%20Adverse%20)

- 20Event%20Review%202007.pdf
- 47) 横田俊平ら厚生労働科学研究費補助金 H17年度分担研究報告書:
http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf
- 48) 横田俊平, 藤田利治ら. 日本小児科学会雑誌. 2007.111:1545-58.
- 49) 藤田利治, 横田俊平ら. 日本小児科学会雑誌. 2007.111:1559-67.
- 50) 藤田利治. 2005/2006年調査: 補足集計 (2007.5.14) 資料 1-5-3
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2i.pdf
- 51) 藤原史博ら(小児感染症研究グループ), 小児感染免疫, 2009;21: 168.
- 52) 同, 同, 第40回日本小児感染症学会総会・学術集会: ポスター・口演, 2008.10.15-16
- 53) 廣田良夫ら, 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 (2009.3)
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-4g.pdf
- 54) 藤田利治, 横田俊平ら, 薬剤疫学 15(2):73-90. 2010:
http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/2/73/_pdf
- 55) 浜六郎, TIP. 2008: 23: 1-7:
http://npjip.org/sokuho/tip-jan-2008.pdf (accessed 2010-11-2)
- 56) 浜六郎, TIP. 2008: 23: 69-74: http://npjip.org/sokuho/TIP2008-78-1.pdf (accessed 2010-11-2)
- 57) 浜六郎. 臨床薬理. 2009: 40: 13S-14S
- 58) 藤田利治. 臨床薬理. 2009;40:15S-16S
- 58) 吉村功. 臨床薬理. 2009: 40: 17S-18S.
- 59) Yorifuji, T. Tsuda T et al. Epidemiology, 2009: 20: 619-21.



ダサチニブ(ネクサバル)による筋肉量の減少

腎臓癌転移を有する患者の二重盲検治験で, ソラフェニブと筋肉量の減少との関連を示唆する所見が得られた. 総数 903 例の治験の中で, ソラフェニブ 400mg 1日2回投与群とプラセボ投与群(男性 60人と女性 20人, 60才以上)を比較した. ソラフェニブ治療前と治療6カ月後・治療12カ月後に, BMI, CT または MRI による脂肪組織量の計測を行なった. ソラフェニブを服用している 48 人に有意な体重減少が見られ(6カ月後:2kg, 12カ月後:4kg), 体重減少は, 骨格筋の減少(6カ月後:5%, 12カ月後:8%)を伴った. 12カ月後の脂肪組織の量には有意の変化を認めなかった. 筋肉量減少のメカニズムは不明である. ソラフェニブ治療中に, 筋肉障害が見られた場合は, 治療継続の有益性と有害性についての再評価が必要である.

Prescribe International 20:
Dec.296-297,2011

編集部より

今月号は誌面の都合により「患者用くすりの説明書」はお休みとさせていただきます. 次月号より, また通常通りに掲載する予定です.

The Informed Prescriber

(邦文誌名: 「正しい治療と薬の情報」)

- 編集長 別府宏園(新横浜ソーククリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)
編集委員
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
榎本 武(東京・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本ハブテスト病院小児科)
福島 雅典(兵庫・臨床研究情報センター)
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿器科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

編集協力者・アドバイザー

- 青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎
大島 明 大津 史子 大西 昇
岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一
木村 健 久保田英幹 倉田 義之
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄
坂上 章子 阪田久美子 清水 健一
清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也
関 顕 高木 徹 高木 宏子
高須 俊明 田口 博園 丁 元鎮
塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎
西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三
福井 直仁 福本真理子 藤野 武彦
藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎
松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子
宮城征四郎 村田 三郎 矢尾板英夫
山本 敬 横山 正夫 他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル5階

担当 宮下郁子, 田口里恵
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円
(送料込) 製薬企業 12,000円

購読申し込みについては, 事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店
(普)No. 0014863

郵便振替 00140-8-74435

※名義はいずれも,
医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17
コモド上汐ビル902

医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2011年12月28日発行第26巻12号
本誌の掲載記事を無断で転載・複製・使用することをお断りします。

目次

アシュトン・マニュアル日本語版の誕生 177
私の離脱症状 178
ベンゾジアゼピン離脱後症候群 179
薬剤性歯肉増殖症 180
オセルタミビル(タミフル)による突然型死亡
—はじめての疫学研究によるエビデンス— 182
CAPSULE 188

アスピリン	182	タクロリムス	182	フェノバルビタール	181
アミトリプチリン	178	ダサチニブ	188	フェロジピン	181
アムロジピン	181	タミフル	182	フルニトラゼパム	178
アルプラゾラム	179	炭酸リチウム	178	ペラパミル	181
エトスクシミド	181	トラゾドン	178	ヘロイン	180
NSAID	182	トラネキサム酸	182	ベンゾジアゼピン	177,178
オセルタミビル	182	トリアゾラム	178	マニジピン	181
Ca拮抗薬	181	ニカルジピン	181	ミコフェノール酸	182
クアゼパム	178	ニトレンジピン	181	ミルタザピン	178
向精神薬	178	ニフェジピン	181	ラメルテオン	178
ザナミビル	183	バルプロ酸	178,181	リレンザ	183
シクロスポリン	181,182	パロキセチン	178	ロフラゼパム	178
ジルチアゼム	181	ピガバトリン	181	ロルメタゼパム	178
スルピリド	178	非ステロイド抗炎症剤	182		
ゾピクロン	178	フェニトイン	181		