

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（2）——

（T I P 「正しい治療と薬の情報」 22(12)：131-136、2007 より）

NPO 法人医薬ビジランスセンター 浜 六郎

前号（2007年11月号）では、オセルタミビル（OT）の固有の害には主に2つのタイプ、すなわち、短期突発型と、遅発・遷延型反応があることを述べた。

短期突発型反応の典型例は、タミフル（リン酸オセルタミビル）を1～2回服用後に生じる中枢抑制による呼吸停止および異常行動など精神神経症状であり、睡眠中の突然死や呼吸異常からの心肺停止、異常行動からの事故死につながりうる。

遅発・遷延型反応の典型例はタミフルを5日間服用終了前後から生じる多彩な臓器障害反応であり、典型例は肺炎や敗血症から多臓器不全に至る例、糖尿病や出血、さらには遅発性に精神神経症状が生じて長期間遷延するものが含まれる。

今号では、これらヒトで生じている短期突発型反応が中枢抑制反応であり、動物実験における症状や所見と極めて類似していること、したがって動物実験で再現されていることを述べる。

さらに、ここ1年余りで集積してきた新たな知見を総合して、短期突発型反応および遅発・遷延型反応の発現機序について考察を加える。

なお、2007年12月に開催された基礎作業班（10日）および、臨床作業班（16日）において発表された内容には、科学的に重大な誤りがあるため、別稿（p136）で批判した。

3. タミフルによる短期突発型反応は基本的に中枢抑制反応

——極めて類似したヒトと動物の反応——

（1）タミフルによる反応は基本的に中枢抑制剤の反応

タミフルのヒトに生じた反応は、低体温、睡眠、運動抑制、呼吸異常、呼吸抑制、チアノーゼ、虚脱、心肺停止、けいれん（低酸素性と思われる）、突然死、睡眠中突然死例における肺水腫、せん妄・異常行動を含む種々の精神神経症状である（本誌前号）。

一方、離乳前ラットにタミフルを投与した際の主要な症状は、低体温・運動抑制・睡眠、呼吸異常・呼吸緩徐・呼吸不規則・呼吸抑制・呼吸停止である。症状についても、死亡割合についても、用量-反応関係[11]、および脳中濃度-反応関係（p137）が認められている[11]。

離乳前のラットでも、死亡前にチアノーゼが高率（18匹中6匹）に認められ、死亡後の解剖で高頻度（18匹中9匹）に肺水腫を認めた[12b]。これらの症状は、すべて、睡眠中に突然死したヒトの症状ときわめてよく似ている[12b,12c]。また、これらはすべて、睡眠剤（ベンゾジアゼピンやバルビタール剤）、麻酔剤、あるいはアルコールに類似した中枢抑制作用である。

（2）ヒトと動物の反応の顕著な類似性

表6に、体温低下、呼吸抑制、虚脱、チアノーゼなど、突然死の前の症状、および、肺水腫などの所見を、ヒトと動物とで比較した。極めてよく似ていることが一目瞭然である。

表6 タミフル使用後のヒトと動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

症状		ヒト症状	動物における症状 (ラット・マーモセット*a)
急性心肺 停止・突 然死の前 に出現す る症状	体温	低体温	体温低下
	運動・行動	動こうにも動けない、発語できない	自発運動低下、行動低下*a
	睡眠	睡眠	睡眠*a
	呼吸	呼吸抑制、呼吸異常、呼吸小、小呼 吸と激しい呼吸の繰り返し、呼吸停 止	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	チアノーゼ、顔色が黒っぽい、蒼白	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱、心肺停止	虚脱*a
	死亡	死亡	死亡
突然死例、心肺停止例 の病理組織学的所見		3歳男児2人、39歳男性など、剖検 された9人中6人に肺水腫。脳浮腫 などを除き他の臓器の所見は乏し い。レントゲン上で確認され、酸素 投与で改善した一過性肺水腫例2人 の報告も。	肺水腫：死亡18匹中9匹に認め られた。その他著変を認めず(脳 の所見の記載はない)。
生死の分 かれ目、 症状発現 時期など	生存と死亡 の分かれ目	死亡しなければ、ごく一部を除き可 逆的。死亡例は低酸素により肺胞細 胞の水ポンプ作用が低下し、肺胞内 に水貯留し肺水腫。再酸素化により、 基本的に完全に可逆性。	500mg/kg では死亡や毒性所見は ないが、700mg/kg で死亡。 1000mg/kg で多くが死亡。死亡例 でも肺水腫以外、病理学的変化 が乏しい。
	発現時期	初回～1日目が多い。経過とともに インフルエンザが軽快してタミフル の脳への移行が減少するためと考え られる。ただし、ときには2～3日 目でも起きている。	離乳前ラット：死亡例は大部分 初回投与時。成長とともに BBB が発達しタミフルの脳中への移 行が減少するためと考えられ る。成熟マーモセットでは2～4 日目の場合も。
精神・感 覚系症状	せん妄等	せん妄、幻覚、異常行動など	毒性試験なし(もともと困難)。た だし、中枢抑制剤が脱制御でせ ん妄や異常行動をおこすことは 常識である。
	意識状態	意識レベル低下、意識消失	
	視覚異常	ものが大きく見えたり小さく見たり 変動、白無地が縞模様に見える	
	聴覚異常	異常に音が大きい。静かだとうるさ い。ガンガン耳の中で鳴る	

その他：マーモセット4頭に2000mg/kg使用すると1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡。他の3頭も4日目で死亡(屠殺)。全例消化管粘膜の出血があった(糜爛や潰瘍、出血、萎縮)。小児の臨床試験で服用終了後の肺炎が有意に増加。動物でも細菌性肺炎増加した(つまり再現)。

1)低体温・運動抑制・睡眠は、睡眠剤(ベンゾジアゼピンやバルビタール剤)、あるいはアルコールに類似した作用である。

2)呼吸異常・呼吸緩徐・呼吸不規則・呼吸抑制・呼吸停止も、同様に、中枢抑制剤の作用である。呼吸運動あるいは呼吸駆動(respiratory drive)に対する、バルビタール剤の影響について、Goodman&Gilman[13]にはおおむね次のように書かれている。

呼吸の状態を正常に保つため、体には、呼吸運動を駆動させるための三段階の駆動装置(respiratory drive)が働いている。

第一に神経を介した駆動(neurogenic drive)、第二に化学受容器(高炭酸ガス濃度)を介した駆動(chemoreceptor drive)、最後の手段が低酸素性駆動(hypoxic drive)である。

バルビタール剤を催眠用量の3倍以上使用すると、神経を介した呼吸運動の駆動(神経原性呼吸駆動)が消失し、次いで化学受容器の刺激が消失する。そしてさらに高用量になると、低酸素による呼吸駆動(低酸素性呼吸駆動)も消失させる。しかし、バルビタール剤で中毒を起こしても、重篤な呼吸抑制で呼吸が止まる直前までは、呼吸抑制を防御するための反射が保たれている[13](極端な低酸素血症状態で大きな呼吸運動が生じるのは、低酸素性呼吸駆動が働いているからである)。

つまり、低酸素状態になると、その状態を改善するためにふつうは呼吸を大きくして酸素を吸い込むが、大量の睡眠剤や麻酔剤が入っていると、低酸素血症による呼吸刺激が働かないため呼吸をしなくなる。

ベンゾジアゼピン系の薬剤(睡眠剤や安定剤)は大量を注射すると呼吸が止まるが、内服であれば死ぬほどの呼吸抑制になることはまずない。しかし、慢性閉塞性肺疾患(COPD)では、わずかの呼吸抑制で低酸素血症や炭酸ガス中毒が生じやすい。また、閉塞性睡眠時無呼吸の人では、低用量のベンゾジアゼピン剤でも気道の筋緊張低下なども伴い気道の閉塞を起こしやすく無呼吸に陥りやすく、呼吸刺激が抑制されやすい[13]ために危険である。

3)顔色でチアノーゼ、黒っぽいのは著しい低酸素血症を意味する。蒼白は心停止に準ずる著しい虚血を意味する、一時的な「心肺停止」状態を疑うべき症状である。

4)虚脱、心肺停止、死亡は、呼吸抑制による低酸素血症に引き続き生じる一連の症状である。心停止し、その結果、顔面蒼白となり、血圧も測定できない虚脱状態となる。心肺停止や虚脱状態が一時的、その後自分で呼吸できるようになれば、脳の障害を起こすことなく回復するが、心肺停止状態が長ければ、他の臓器は回復しても、脳には不可逆的な脳損傷による障害が残ることがある。さらに心肺停止状態が長ければ、脳だけでなく、肝臓や腎臓、心臓など障害を起こす、すなわち多臓器不全のために全身状態が徐々にあるいは急速に悪化して、感染症も来しやすくなり、何週間後あるいは、2~4か月後にも死亡することになる。

(3) 肺水腫の発症機序について—低酸素血症のため

窒息[14]や睡眠時無呼吸症候群[15-20]、呼吸抑制を起こす薬剤による中毒死[21-22]、外科手術後の「偽心原性」肺水腫[23]、高山病[24-26]、など、低酸素血症が生じて死亡した場合、しばしば肺水腫が認められる。閉塞性無呼吸による肺水腫は動物実験でも確認されている[28]。その機序は、肺胞Ⅰ型細胞による肺胞内の水を排出する作用が低酸素状態により低下した結果と考えられ、酸素供給により容易に回復する[29-30]。

1) 窒息

窒息による死亡例においては肺胞内浮腫や肺水腫は一般的な所見であることは法医学の分野では常識である。窒息後に回復した例では非心原性の肺水腫を認めることが報告されている[14]。

2) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群において無呼吸にともない低酸素性の痙攣を生じたような例では、

しばしば肺水腫が認められている[15-20]。

3)呼吸抑制を起こす薬剤による中毒死

鎮静剤や麻薬などによる中毒例でも、非心原性の肺水腫が生じることが報告されている[21-22]。

4) 外科手術後の「偽心原性」肺水腫

さらに興味深いことに、外科手術後に心原性の肺水腫とされていた 15 例が精査により心原性ではなかったことが判明したことが報告されている[23]。心原性とされた理由として、心疾患の既往 (80%)、心電図で虚血性の変化や不整脈があったこと (87%)、あるいは心原性ショック (20%) などがあげられている。平均心係数は $4.1 \pm 1.3 \text{L/分/m}^2$ 、肺毛細管楔入圧は $4 \pm 2.7 \text{torr}$ など心不全を示す徴候はいずれもなかったことから、これらの肺水腫は非心原性であったため、「偽心原性」の肺水腫であると考えられた。

5)高山病と肺水腫

高山病に伴う肺水腫もよく知られた非心原性肺水腫の一つである[24-27]。

高山病における肺水腫の発症機序としては、低酸素血症のために肺動脈血管の攣縮を招き肺動脈圧が著明に上昇することで生じるとの考えが一般的であった[24,25]。

しかしながら、最近では、肺胞細胞そのものの水輸送機能が解明されるにともない、高山病における肺水腫においても、著しい低酸素血症による肺胞細胞の水輸送機能の低下により肺胞内に水が溢れてくる機序が注目を集めるようになってきている[26,27]。

6)閉塞性無呼吸による肺水腫は動物実験でも再現

動物を閉塞性無呼吸に陥らせることにより肺水腫を再現した実験が報告されている[28]。

イヌを麻酔の上、気管内チューブを頻回に閉塞させた場合と、処置を行わなかった対照のイヌを比較した。処置群のイヌは、対照群のイヌと比べて、心係数や肺毛細管楔入圧には差はなかったが、肺重量が対照群に比較して多かった。光学顕微鏡でも無呼吸処置をした 3 頭のイヌでは肺胞内の水が観察された。電子顕微鏡では処置群の他の 2 頭のイヌにも間質に水の増加を認めた。

肺水腫を起こしたイヌの 1 頭は、実験開始後 7 時間で死亡した。ガス交換能の悪化や組織学的変化から、この肺水腫は閉塞性無呼吸の繰り返しからきたものであろうとされている。

7) 低酸素性肺水腫は水排出機能の低下による可逆的反応

これらの低酸素性の肺水腫は、肺胞「I」型細胞による肺胞内の水を排出する作用が低酸素状態により低下した結果と考えられており、酸素供給により容易に回復する可逆的反応である[29-32]。

4. タミフル服用後に生じた反応の発症機序

タミフルによる突然死や異常行動後事故死との因果関係を疑問視する理由は、主に次の 3 点である。

(1) 人における被害は全年齢にわたるにもかかわらず、動物では離乳前の動物でしか

タミフルの脳中移行・高濃度が証明されていないこと。

- (2) 突発型の反応が生じて、生存している限りは、タミフルの使用を続けても反応が消失すること。
- (3) 服用直後だけでなく、5日分服用してから発症し、しかも1週間以上、場合によっては、2～3か月も症状が持続する例がある。糖尿病の発症や肺炎など、未変化体タミフルOTの一過性の脳中高濃度では説明ができない反応がある。

これらの現象を説明できる知見が現れ、集積されつつある。それらの知見を駆使すれば、タミフルによる害反応発症機序のほぼ全体像は推察可能となってきたといえる。

発症機序のうち、突然死と異常行動など短期突発型の発症機序について表7にまとめた。

生存する限りは、継続使用しても短期突発型反応が消失することが少なくないが、その理由について、表8にまとめた。

肺炎や糖尿病、敗血症、出血、遅発性の精神神経症状など、遅発・遷延型反応を起こす仕組みについても、かなり証拠が揃ってきている。その機序について表9にまとめた。

これらのポイントを要約すると、以下のとおりである。

(1) 服用1～2回の後に生じる突発型の突然死や異常行動の機序：

インフルエンザ時の高サイトカイン状態ではヒト肝カルボキシエステラーゼ (HCE-1) の活性が低下し、オセルタミビル (OT：未変化タミフル) が血中に高濃度になり、濃度勾配により脳中にもより多く移行する。

また、通常は働いている OT の排出トランスポーターである P-糖タンパク (P-gp) の活性もインフルエンザ時の高サイトカイン状態で低下し、脳中に移行した OT を脳外に排出できず、脳中に高濃度となる。

この結果、中枢神経が抑制され、脱制御により異常行動などが生じ、呼吸中枢抑制により低酸素血症が生じ心肺停止、突然死が生じると考えられる。一定時間呼吸停止で低酸素血症が持続した後に突然死すれば、肺水腫をしばしば認めることになる。

(2) 生存する限り継続使用しても突発型反応が消失するメカニズム：

ヒトがインフルエンザに罹患した場合には、高サイトカインのために、HCE-1 活性と排出トランスポーターである P-gp の機能が一時的に低下して OT の脳中濃度が高くなるが、インフルエンザの病勢がそのピークを過ぎると、急速に両者の機能が回復し、脳中 OT 濃度が低下するためであろうと考えられる。離乳前のラットでは、未熟状態において未発育の排出トランスポーター機能が、日々の成長により高くなり、反応が生じなくなるであろう。

(3) 遅発・遷延型反応：

ノイラミニダーゼ (シアリダーゼ) はヒトの細胞に存在するシアル酸 (ノイラミン酸) を処理する酵素である。OCB は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼだけでなくヒトのノイラミニダーゼをも阻害する。シアル酸をその構成要素として有するガングリオシド (主なスフィンゴ糖脂質) の代謝が阻害され、ガングリオシドを構成要素とする生体膜の老化を招き、生体膜機能、すなわち細胞機能の低下、ひいては免疫機能・糖代謝、止血機能、神経機能に影響し、感染症の悪化や糖尿病、出血、遅発・遷延型精神神経症状などを招くと考えられる。

遅発型反応のうち遅発・遷延型精神神経異常は、OCBによるノイラミニダーゼ阻害に

より血液-脳関門（BBB）の生体膜機能が低下し、ひいてはP-gp 機能の低下が生じて、OTの脳中濃度が上昇して生じる可能性が考えられる。

表7 タミフルによる突然死、異常行動の発症機序（まとめ）

1. リン酸オセルタミビル（OP）は腸管内でリン酸基が外れ、オセルタミビル（OT）となり血中に移行し、肝エステラーゼ（HCE-1）により活性型タミフル（oseltamivir carboxylate: OCB）になる（通常約4分の3が変化し4分の1は未変化のまま全身に循環するとされる）[12]。
2. OTは脂溶性のため脳中に移行するが、血液-脳関門（BBB）、とくに排出トランスポーター機能が正常なら、低い濃度に留まる。OCBは非脂溶性のため、基本的には脳中に移行しない。
3. OTの排出トランスポーターがP-糖タンパク（P-gp）であるということが、最近判明した(3グループにより確認された[33-35])。
4. HCE-1活性は、離乳前動物は未熟のため低く、インフルエンザ初期は炎症性サイトカインの影響で低下し[36-37]、OTが血中・脳中で高濃度になりやすい。
5. BBBの一部としてのP-糖タンパク（P-gp）の機能は、未熟動物で低く、インフルエンザ急性期（高サイトカイン状態）で低下しうる[33]ため、タミフル未変化体が脳内に蓄積しやすくなると考えられる。
6. 服用1～2回で生じる低体温や呼吸抑制、突然死、肺水腫は脳中に高濃度となったOTの中枢抑制作用によると考えられる[2,3,11,38]。
7. P-gpの機能は成長に伴って急速に高まる。また、インフルエンザの回復に伴って急速に回復する。初日（ヒトでは1～2回の服用）で死亡を免れれば、成長あるいはインフルエンザ回復に伴い排出トランスポーター機能が高まる（回復する）ため、OTの脳中濃度は低下し、タミフルの服用を続けても症状は消失しうる（表8参照）。
8. 中枢抑制物質（睡眠剤や安定剤、麻酔剤、アルコールなど）が、脱制御のために異常行動や幻覚、自殺、健忘症など精神神経症状を起こしうることは薬理学の常識である[13]。これに、インフルエンザ時の高サイトカイン状態による精神神経異常、さらには、けいれんやせん妄を起しうる薬剤の影響も加わり、精神神経症状が増強されうる。
9. タミフルの害が現れやすいのは(1)肝酵素エステラーゼ（HCE-1）が少ない、(2)P-gpの機能が低い場合である。これには、個人差、インフルエンザの重さ(時期)、他薬物の影響（相互作用等）が関係する。
- 10.その他：
 - a)タミフル非服用突然死の大部分は薬剤性（テオフィリンやアマンタジンなどけいれん誘発薬剤）であり、死亡する重症脳症の原因の大部分は非ステロイド抗炎症剤である[4]。
 - b)インフルエンザだけでもせん妄を生じうるが、そう思われている多くの例が薬剤性（抗ヒスタミン剤や鎮咳剤など、かぜで処方される薬剤が多い）の可能性がある。
 - c)薬剤が関与しないインフルエンザだけによるせん妄は意外と少なく、しかも、高熱時に起きるが、タミフル服用後のせん妄は解熱後に生じることが多い。

表8 インフルエンザ罹患時と離乳前ラットにおける、体内のタミフルの変化の類似性
—突発型反応は、1～2回目がなぜ多く、服用を続けてもなぜ消失するのか—

	ヒト： インフルエンザ罹患時	動物（ラット）：離乳前	結果（タミフル濃度）
	インフルエンザ発病初期	生後7日齢	
肝臓酵素 HCE-1 活性	サイトカインが活性阻害 →活性低下	未熟なため →もともと活性低い	未変化体血中濃度上昇 →脳中へ受動的移行 →脳中濃度軽度上昇
BBB の機能	サイトカインが機能を低下	未熟なため →もともと機能不良	OT の脳中蓄積 →脳中濃度著明上昇 →突然死/異常行動
BBB 中の P-gp の機能	サイトカインが P-gp 機能を低下	未熟なため→もともと P-gp 機能不良	
	インフルエンザ回復期	成長すれば	
HCE-1 活性	→活性上昇	活性上昇	脳中濃度徐々に低下
BBB の機能	→機能が急速回復	機能上昇	脳中濃度急速低下
BBB 中の P-gp の機能	→機能が急速回復	機能上昇	→異常行動回復
OCB による影響を受けやすいヒトでは	5日間使用後、P-gp の劣化の可能性はある	先天的シアリダーゼ異常のある場合は神経障害・その他の異常	脳中濃度が急上昇 →突然死/異常行動、 その他遅発・遷延型反応

HCE-1：ヒト肝カルボキシエステラーゼ、BBB：血液-脳関門、P-gp：P-糖タンパク、
 OT：未変化体オセルタミビル、OCB：オセルタミビルカルボキシレート（活性体オセルタミビル）

表9 タミフルによる遅発型害反応の考えうる発症機序

遅発反応：肺炎、敗血症、高血糖、遅発型異常行動・突然死・遷延型精神神経症状

1. 5日間服用前後から出現する肺炎や敗血症、高血糖、遅発型の異常行動、遅発型の突然死、遷延する精神神経症状等は、OTによる中枢抑制作用では説明がつかない。
2. OTはOCBに代謝されインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害してウイルスのヒト細胞からの遊離を抑制し、抗ウイルス作用を示す
3. ノイラミニダーゼ（シアリダーゼ）はヒトのどの細胞にも存在する酵素であり、ガングリオシドなど糖脂質（スフィンゴ糖脂質）（註 a）の構成要素シアル酸の除去に関係し、細胞分化や細胞増殖、アポトーシス等の細胞減少に関わっていると考えられる。したがって、この活性が阻害されれば、種々の細胞の老化、細胞機能の低下につながりうる。なお、現在シアリダーゼは4種類確認されている[39,40]。シアリダーゼ NEU1 はリソソーム型、NEU2 は細胞質型、NEU3 は細胞膜型、NEU4 はミトコンドリア型であり、糖尿病の発症にかかわるとされている（註 b）。
4. 健常なシアリダーゼ NEU2 は、OCBにより容易には阻害されないが、一塩基変異多型（SNP）がある場合には、容易に阻害される[41]。このため、免疫や細胞の新陳代謝・機能が阻害されうる。同様の現象は、製薬企業も確認している[35]。
5. シアリダーゼ NEU2 に一塩基変異多型（SNP）がある場合にはOCBによる影響を受け易いが、この遺伝子多型がアジア人でしばしば（9.3%に）見られる[41]。
6. OCBによるノイラミニダーゼ阻害が、免疫機能や糖代謝、その他細胞機能の低下に関係すれば、肺炎や敗血症、高血糖、出血など諸臓器の不全に関係しうる。
7. OCBによりガングリオシドが劣化すれば細胞膜機能の低下を招き、これは P-gp の機能低下を招き、脳中に移行したOTの脳からの排泄を減少させ、OTの脳中濃度を上昇させ、その結果、遅発型の異常行動、遅発型の突然死、遷延する精神神経症状等を生じうる。

註 a：細胞膜（形質膜）をはじめ生体膜は、リン脂質、スフィンゴ脂質、およびコレステロールで成り立っている。スフィンゴ糖脂質は、細胞膜の二重層の外側の重要な成分で細胞膜の2～10%を構成している[42、43]。スフィンゴ脂質は、スフィンゴシン（アミノ基が結合した長鎖アルコール）と脂肪酸が結合した、セラミドを基本構造とする脂質である。スフィンゴ脂質には、スフィンゴミエリン（ホスホコリンが結合したリン脂質の一種）とスフィンゴ糖脂質（スフィンゴ脂質の基本構造であるセラミドに糖成分が1つでも結合したもの）がある。ガングリオシドは代表的なスフィンゴ糖脂質であり、セラミドに活性化されたシアル酸（通常は N-アセチルノイラミン酸）が結合することによって生じる[43]。

註 b：Yoshizumi と Miyagi ら[44]は、ガングリオシドを豊富に含有する細胞膜がインスリンの感受性に重要な役割を果たすこと、シアリダーゼ NEU3 が、ガングリオシド処理のための加水分解のキー酵素であることから実験をし、肝細胞におけるシアリダーゼ NEU3 の発現増加はインスリン感受性と耐糖能の改善につながることを見出した。

また、鈴木および宮城ら[45]は、2型糖尿病では、耐糖能正常者に比較して、シアリダーゼ NEU3 の一塩基多型(SNP)が高頻度であることが認められたとしている。

なお、これらの集積してきた知見は、お互い矛盾することがない。一見矛盾する結果があるが[46]、これは条件の違いで説明が可能である。

これらの知見を駆使することにより、タミフルと突発型反応との関係はもとより、遅発型反応の発症機序についても説明が十分可能であるという点は特に強調されなければならない。

タミフルを服用し、突然死した幼い子や成人、異常行動により事故死された中学生や高校生は、タミフルを服用していなかったら、おそらく死亡しなかったであろう。これを積極的に否定する根拠は皆無であることを考慮すれば、因果関係について、一点の曇りもない完璧な因果関係という状況には達していなくとも、「高度の蓋然性」がある状況にすでに達していると考ええる。

5. 現時点における因果関係の認識のまとめと今後の課題

現時点における因果関係の認識と今後の課題を以下にまとめておく。

！ 販売当初からの突然死の集積、動物での死亡時の症状、特に高頻度の肺水腫が、人でも動物でも認められていることから、突然死はタミフルの害反応と認識できたと考える。

” その後も同様の突然死例が多数集積している。したがって、症例対照研究など薬剤疫学的手法を用いずとも、突然死や異常行動後の事故死とタミフルとの因果関係は、高度に蓋然性があると考ええる。

但し、薬剤疫学的手法で更に調査するなら、未変化体と活性体オセルタミビルの作用機序による生体への影響を十分見据えた上で、症例対照研究を実施すべきである。なお、\$ 死亡例の未変化体オセルタミビル濃度は死後変化と測定感度の問題があり、信頼性が乏しい。したがって、因果関係判定のための参考にはならない。

% 薬剤疫学以外の研究としては、(a)感染動物を用いた実験による成熟動物におけるタミフルの脳中高濃度、(b)呼吸抑制死の確認、(c)タミフル未変化体のベンゾジアゼピン受容体との結合、(d)活性体のノイラミニダーゼ（シアリダーゼ）阻害に関する検証が重要と考える。

参考文献

- 1) N P O 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、乳幼児にはタミフルは禁止に（2005.2）<http://www.npoijp.org/contents/book/mag012.html>
- 2) オセルタミビル(タミフル)初回服用後、睡眠中に突然死、乳幼児には禁忌と考えるべき、T I P 「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.npoijp.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、T I P 「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/shingij/2007/06/s0616-2.html>
 資料3 <http://www.mhlw.go.jp/shingij/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/shingij/2007/11/s1121-7.html>
 資料3 <http://www.mhlw.go.jp/shingij/2007/11/dl/s1121-7b.pdf>
- 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):108-110、2006
<http://www.npojip.org/sokuho/tip0611-fda.pdf>
- 10) 浜 六郎、タミフルは初日昼（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):110-116、2006
- 11) 浜 六郎、タミフルは初日昼（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):127-131、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/g0012/07/53039900_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?>
- 13) Brunton LB, Lazo JS, Parker KL (Eds) (2006) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th ed McGraw-Hill, New York
- 14) [Boykett M.](#) Pulmonary oedema after acute asphyxia in a child. *BMJ.* 1989 Apr 8;298(6678):928.
- 15) [Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr.](#) Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest.* 1982 Jul;82(1):122-4.
- 16) [Chaudhary BA, Nadimi M, Chaudhary TK, Speir WA.](#) Pulmonary edema due to obstructive sleep apnea. *South Med J.* 1984 Apr;77(4):499-501. [PubMed Summary]
- 17) [Chan HS, Chiu HF, Tse LK, Woo KS.](#) Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. *Chest.* 1991 Apr;99(4):1023-5.
- 18) [Kadota Y, Imabayashi T, Gushiken T, Kawasaki K, Oda T, Yoshimura N.](#) Pulmonary edema due to acute airway obstruction immediately after tracheal extubation. *Masui.* 1998 Nov;47(11):1333-7
- 19) [Fletcher EC, Proctor M, Yu J, Zhang J, Guardiola JJ, Hornung C, Bao G.](#) Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1688-96.
- 20) [Yanaihara T, Yokoba M, Kubota M, Nishii Y, Miyamoto M, Abe T, Masuda N, Kataqiri M.](#) Recurrent pulmonary edema associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006 Nov;44(11):812-6

- 21) [Shanies HM](#). Noncardiogenic pulmonary edema. *Med Clin North Am*. 1977 Nov;61(6):1319-37 (文献 4-13 より引用)
- 22) [Mountain R, Ferguson S, Fowler A, Hyers T](#). Noncardiac pulmonary edema following administration of parenteral paraldehyde. *Chest*. 1982 Sep;82(3):371-2.
- 23) [Civetta JM, Gabel JC](#). "Pseudocardiogenic" pulmonary edema. *J Trauma*. 1975 Feb;15(2):143-9.
- 24) [Harris MD, Terrio J, Miser WF, Yetter JF 3rd](#). High-altitude medicine. *Am Fam Physician*. 1998 Apr 15;57(8):1907-14, 1924-6. (Erratum in: *Am Fam Physician* 1998 Sep 15;58(4):866.)
- 25) [West JB; American College of Physicians; American Physiological Society](#). The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10): 789-800.
- 26) [Bartsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, Swenson ER](#). Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 2005 Mar;98(3):1101-10.
- 27) [Hoschele S, Mairbaurl H](#). Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci*. 2003 Apr;18:55-9.
- 28) [Fletcher EC, Proctor M, Yu J, Zhang J, Guardiola JJ, Hornung C, Bao G](#). Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1688-96.
- 29) [Zemans RL, Matthay MA](#). Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004, **8**:469-77. Epub 2004 Jun 30.
- 30) [Planes C, Escoubet B, Blot-Chabaud M, Friedlander G, Farman N, Clerici C](#). Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial sodium channels in rat alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997 Oct;17(4):508-18.
- 31) [Nowakowski JF](#). Acute alveolar edema. *Emerg Med Clin North Am*. 1983 Aug;1(2): 313-43.
- 32) [Clerici C, Matthay MA](#). Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins. *J Appl Physiol*. 2000, **88**:1890-1896.
- 33) [Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, Ogihara T](#). Oseltamivir (TamifluTM) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2007 Oct 16
- 34) 伊藤元貢、楠原洋之、杉山雄一ほか、オセルタミビルおよびその活性型分子の体内動態を支配する代謝酵素・トランスポーターの解明 (第 29 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム)
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~soutatsu/maku29/file/program.pdf>
- 35) 平成 19 年度第 4 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 配布資料資料 1-1 タミフルの安全性評価のための非臨床試験 (中外製薬作成資料)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/dl/s1111-2a.pdf>
- 36) [Shi D, Yang J, Yang D, LeCluyse EL, Black C, You L, Akhlaghi F, Yan B](#). Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited

- by antiplatelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Dec; 319(3): 1477-84. Epub 2006 Sep 11.
- 37) [Yang J, Shi D, Yang D, Song X, Yan B.](#) Interleukin-6 alters the cellular responsiveness to clopidogrel, irinotecan, and oseltamivir by suppressing the expression of carboxylesterases HCE1 and HCE2. *Mol Pharmacol.* 2007 Sep;72(3):686-94. Epub 2007 May 30.
- 38) 浜六郎、日本の薬剤疫学の重要課題：その（1）オセルタミビル（タミフル）と突然死/異常行動死の薬剤疫学、薬剤疫学
- 39) 宮城県立ガンセンター 生化学部 研究紹介
<http://www.pref.miyagi.jp/mcc/htdocs/kenkyu/seikagaku.htm>
- 40) [Yamaguchi K, Hata K, Koseki K, Shiozaki K, Akita H, Wada T, Moriya S, Miyagi T.](#) Evidence for mitochondrial localization of a novel human sialidase (NEU4). *Biochem J.* 2005 Aug 15;390(Pt 1):85-93.
- 41) [Li CY, Yu Q, Wei L.](#) et al. A nonsynonymous SNP in human cytosolic sialidase in a small Asian population results in reduced enzyme activity: potential link with severe adverse reactions to oseltamivir. *Cell Res.* 2007 Apr;17(4):357-62.(ただし考察については異論あり)
- 42) Lodish H 著、石浦章一ほか訳、分子細胞生物学 第5版、東京化学同人
- 43) 上代淑人、監訳、イラストレイテッド ハーパー・生化学、2003
- 44) [Yoshizumi S, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Yamada T, Yamada T, Tsunoda U, Aburatani H, Yamaguchi K, Miyagi T, Oka Y.](#) Increased hepatic expression of ganglioside-specific sialidase, NEU3, improves insulin sensitivity and glucose tolerance in mice. *Metabolism.* 2007 Mar;56(3):420-9.
- 45) 宮城妙子「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」平成 15 年度採択研究 「がんや糖尿病等におけるシアリダーゼ異常の機構解明と制御」
- 46) [Izumi Y, Tokuda K, O'dell KA, Zorumski CF, Narahashi T.](#) Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite. *Neurosci Lett.* 2007 Oct 9;426(1):54-8. Epub 2007 Sep 1.