

オセルタミビルによる精神神経系害反応死亡: ケースシリーズと因果関係の総合的考察

Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships

浜 六郎

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 3-2-17 902

E-mail: gec00724@nifty.com

要約

背景

ライ症候群など感染関連脳症は、近年多くの国において公衆衛生上重要な課題の一つであった。タミフル（リン酸オセルタミビル：OP）を服用後に生じた死亡例を含む精神神経系の害反応が、日本では最近、従来の脳症とは別に問題となってきた。

方法：

筆者が相談を受けたタミフル使用後の精神神経系害反応例のうち、カルテ等診療記録や剖検記録、さらには投薬証明などが得られた例を分析し、記載した。タミフルによる精神神経系害反応や因果関係の全体像、害反応症例や個人的経験を収集するために、PubMed、医中誌 Web、厚生労働省（厚労省）や医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国 FDA など関係ホームページを検索した。動物実験や臨床試験データについては、タミフルの承認申請概要等、公表されている情報を参照した。

結果と考察：

報告した 8 人のうち死亡例が 5 人、生存例が 3 人である。死亡 5 人のうち 2 人は異常行動後の事故死であった。他の 3 人（幼児 2 人、成人 1 人）は睡眠中の突然死例である。幼児の 1 人と成人例は解剖され肺水腫が認められた。生存している 14 歳の少年は興奮し、チアノーゼを認め意識消失し、痙攣を生じたが、完全に回復した。しかしながら、生後 10 か月の女兒は意識消失と痙攣を生じた後、当初は回復したかにみえたものの、その後、身体的ならびに知的発達障害をきたした。15 歳の少年は、タミフルを 5 日分服用前後から遅発性の精神神経系害反応を生じ、その反応が遷延した（2 週間症状が持続）。

これらの反応、すなわち死亡例合計 80 人（うち突然死 50 人、異常行動からの事故死は 8 人を含む）をすべて収集して分析し、さらに動物実験や最新の知見を総合的に検討した結果、タミフルの害反応として以下の分類を提案する。

1) 突発・短期型反応：これらは、タミフルを 1～2 回服用後に典型的に生じる突発型反応であり、オセルタミビル（OT）の中枢神経抑制作用によるものである（ただし、OT は活性型オセルタミビル（オセルタミビルカルボキシレート：OCB）のプロドラッグ）。このタイプの反応には、睡眠中あるいは呼吸困難抑制に伴う突然死と、急性・突発型で持続が短時間の異常行動など精神神経異常反応が含まれる。

2)遅発・遷延型反応：これは、タミフルを数回あるいは5日間すべて服用後に生じる反応であり、おそらくOCBで生じていると思われる。たとえば、遅発性かつ遷延型の精神神経系反応や肺炎、敗血症、出血、高血糖などである。

3)アレルギー性およびその他種々の臓器における反応

上記1)と2)の反応の発症機序は、以下のようにまとめることができる。

(1)オセルタミビルは中枢神経系(CNS)の抑制作用を有している：体温低下、自発運動の低下、呼吸が緩徐あるいは不規則となり、チアノーゼ、肺水腫などが生じるが、これら症状や所見、病理学的所見は、睡眠剤や鎮静剤により生じるものと類似している。重篤な後遺症は、一過性の心肺停止に伴う遅発性神経細胞傷害(delayed neuronal cell damage)を反映したものと考えられよう。

(2)異常行動やせん妄、幻覚はもちろん自殺でさえ、中枢神経抑制剤による脱抑制あるいは制御異常によって生じうる。

(3)遅発・遷延型反応は、タミフルの抗ウイルス作用を発揮するために最も重要な酵素シアリダーゼ(ノイラミニダーゼ)の阻害作用に関連したものと考えられる。シアリダーゼは、細胞の構造および機能に重要な影響を与える糖タンパクやガングリオシドの組成に影響することで哺乳動物の免疫機能や細胞のアポトーシス、糖代謝に幅広くかかわっている。

結論

タミフル服用後短時間で睡眠中に死亡した3人と、かろうじて死亡を免れた2人(1人は後遺症があり1人は後遺症なし)、ならびに、異常行動後に事故死した少年2人に生じた害反応は、オセルタミビルの中枢抑制作用により生じたものと考えられる。また、タミフルを5日分すべて服用後に遅発型の精神神経系反応を生じた例は1人だけであったが、これは抗ウイルス活性を有するタミフル(OCB)によってヒトノイラミニダーゼの阻害が関係して生じたと考えられる。

Key words: Tamiflu, oseltamivir, adverse drug reaction, sudden death, influenza, animal toxicity, fever, delirium, organ damage, encephalopathy

略称

OCB: Oseltamivir carboxylate (オセルタミビル・カルボキシレート)

NAP: New drug approval package(新薬承認情報集)

MHLW: 厚生労働省

PMDA: 医薬品医療機器総合機構

はじめに

ライ症候群やいわゆるインフルエンザ脳症など感染関連脳症は、近年、日本だけでなく、米国など他の多くの国々において公衆衛生上重要な課題の一つであった[8,69]。幼小児に対するサリチル酸製剤の使用を制限する措置の後、ライ症候群は米国からは姿を消した[9]。同様に、日本において2000年、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の解熱剤としての使用を制限したところ、ライ症候群やウイルス感染後の脳炎/脳症の症例死亡率が劇的に減少した[37]。

しかしながら、2002/2003年の冬のシーズンにおいて、米国[8]および日本[84]においていずれも、これまで健康であった小児のインフルエンザ後の突然死が報告された。

タミフル（リン酸オセルタミビル）ーオセルタミビル・カルボキシレート（OCB）のエチルエステルプロドラッグが、これら突然死の原因として可能性があることを筆者が報告した[33,34]ところ、その後8人の家族（訳註：その後2家族が追加され合計10家族）から、タミフルを服用後に生じた死亡あるいは重篤な有害事象の原因について相談を受け、専門家としての意見を求められた。その際、精査のために診療録などの提供を受けた。このうち3人の死亡例について、2005年11月に学会発表を行った[35]。

本稿では、タミフルが関係した5人の死亡例と、3人の生命の危険を伴った精神神経系害反応例について報告する。また、これらタミフルによる害反応の発症機序と因果関係について論じる。

1. 患者および方法

2005年の学会[35]で上記3人について報告して以来、2007年8月末までにさらに5人の家族が、精査のために必要な診療記録や剖検記録、処方証明などを筆者に提供した。

精査に必要な資料がそろった合計8人について分析をした。家族に対して病歴をさらに聴取した。

タミフルによる精神神経症状の全体像を把握し、因果関係について考察するため、幅広い情報源から症例報告や有害事象報告、個人の体験談などの情報を収集した。情報源は、当センターへの電話相談、e-mail、PubMedや医中誌Webによる検索、厚生労働省（厚労省）や医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）などのホームページなど、種々のインターネット情報源などである。

動物実験データや承認前の臨床試験における知見は、基本的には、タミフルカプセル（治療および予防）、タミフルドライシロップの新薬承認情報集（NAP）[13-15]におけるデータに基づいている（訳註：なお、脳中タミフル濃度については2007年12月10日メーカー発表による修正データを用いた）。

タミフルによる害反応の発症機序と因果関係は、以下の点に注目し考察を加えた。

- (1) ヒトにおけるタミフルの害反応の臨床像
- (2) 動物におけるタミフルの毒性像
- (3) 動物とヒトにおける症状や所見の類似性
- (4) 他の中樞神経系抑制剤による精神神経症状および制御異常の型
- (5) ライ症候群や「インフルエンザ脳症」との違い
- (6) タミフル非関連突然死と痙攣誘発性薬剤について
- (7) 熱せん妄とタミフルせん妄
- (8) 脳浮腫/肺水腫と低酸素血症
- (9) 心停止後に出現した後遺症と遅発性ニューロン細胞傷害
- (10) 遅発性害反応とOCBによるヒトシアリダーゼ阻害
- (11) 死後のオセルタミビルおよびOCB濃度測定の限界
- (12) 害反応評価の方法について
- (13) 本稿で明らかになった知見
- (14) 因果関係を確認するために今後必要な研究について

症例対照研究や横断調査の統計学的検定には、EpiInfo(version 3-2-2)を用いた。感染動物に対する非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)を使用した動物における死亡率のメタ解析には、最新版 StatDirect を用いた。

2. 症例報告

2.1 症例のまとめ

8人について表1にそのまとめを示す。7人は突発型でありタミフルを1回ないし2回服用後、短時間で有害事象が発症していた。残る1人は、処方されたタミフルをすべて服用後に発症し、2週間程度持続した遅発型の精神神経症状発症例であった。

表1 症例の特徴

症例番号	年齢 年/月	性	インフルエンザ型	オセルタミビル用量	死因につながる 症状・所見	転帰	剖検所見	体温 ** (°C)
1	14	M	A	75mgx1	異常行動後事故死	死亡	実施されず	37.5
2	17	M	A	75mgx1	異常行動後事故死	死亡	実施されず	39.2
3	2/9	M	A	2mg/kg x 1	午睡中突然心肺停止 (10分間:本文参照)	死亡	実施されず	34.0
4	3/3	M	A	2mg/kg x 1	午睡中(訳注:タミフルによる睡眠中)の突然心肺停止	死亡	脳浮腫および著明な肺水腫. 肺炎なし.	?
5	39	M	B	150mg x 1	睡眠中の突然死	死亡	肺水腫、炎症や線維化のない心拡大(軽度)	?
6	14	M	A	75mg x 1	異常行動、呼吸困難、チアノーゼ、痙攣、弱い呼吸	後遺症なく回復		37.5
7	0/10	F	?*	2mg/kg x 1	四肢脱力、意識消失、チアノーゼ、痙攣	著明な心身発達遅延. 徐々に発達中		? (高くはない)
8	15	M	B	75mg 1日 +75x2 4日 +75mg 1日	5日目に嗜眠傾向あり 6日目(最終服用後) 異常行動/せん妄、服用終了3日後幻覚出現。これらの症状が服用終了後約2週間持続。	後遺症なく回復		正常

* :インフルエンザもしくはインフルエンザワクチンの害反応(ワクチン接種6日後に発熱)

** : イベント発症時に近い時期における体温(°C)

7人の突発型反応のうち2人はおそらく、非自殺性の異常行動後の事故死であった。また3人は睡眠中の突然死であった。他の2人は、生命に危険を伴う重症例であり、このうち1人は異常行動やチアノーゼ、痙攣をきたしたが後遺症なく回復したが、もう1人は、チアノーゼと痙攣を生じた後に後遺症を残した例である。

2.2 異常行動後の事故死の2人

症例1. 14歳男性（中学生）。2005年2月4日夕方より38.0℃の発熱があった。翌日朝には39.4℃とさらに高熱となり他のインフルエンザの症状も出てきたので近医を受診したところ迅速検査でインフルエンザAと診断された。帰宅後、薬剤を服用せず2時間程度昼寝をしたところ発汗し、37.5度に解熱した。この時、処方されていたタミフル1カプセル（オセルタミビルとして75mg、リン酸オセルタミビルとして98.5mg、以下同様）の初回分だけを服用し、1.5時間後くらいまでは姉とビデオを見ていたが、その後自室で寝た。その30分後頃、ベッドで寝ていると思って母親が様子を見に行くと、いなかった。少し開いている玄関ドアから母親が外を見ると、「人が転落した」と下で騒いでいた。自宅はマンションの9階にあり、下に見に行くと、わが子であった。

9階の外付け階段の手すりに、外から手でつかんだ本人の指紋が発見された。手すりをもってぶら下がり、その後に転落したと推定された（9階からの転落死）。頭部以外の全身に損傷があり出血性ショックで死亡した。アルコールを摂取した徴候はない。

症例2. 17歳男性（高校生）。2004年2月4日、39℃の発熱のため近医を受診した。迅速検査でインフルエンザは陰性であったが、インフルエンザA疑いにて、アマンタジン1回50mg1日2回などを処方され服用した。翌朝アマンタジンを1回分服用後、なお39.7℃の高熱があったため再度受診したところ、迅速検査でインフルエンザAが陽性で、タミフルを処方された。

帰宅してから正午頃に処方されたタミフル1カプセルを服用した。1.5時間後頃、気分悪い（嘔気）と訴えた。午後2時頃には体温は39.2℃となり、その後父親が出かけたため1人となった。家人全員が留守の2時間余りの間に、（訳註：素足で）家を出て庭のフェンスを乗り越え、雪が数cm積もった上を走りコンクリート塀に登り、鉄道の線路を横切り、国道に沿って設けられたガードレールをまたいで国道を横切ろうとした。

（トラック運転手の目撃では）横切る前には笑顔で柵を乗り越えたとのことであった。走ってきた大型トラックに轢かれて事故死した。事故はタミフル服用後3時間45分後であり、最終のアマンタジン（50mg）服用からは約9時間後であった。アルコールを摂取した徴候はない。

2.3 睡眠中突然死の3人

症例3. 2歳9か月男児。体重13kg。2005.2月4日、38.3℃の発熱があり受診。迅速検査でインフルエンザAと診断された。タミフルドライシロップ（25.5mg）とその他の薬剤—シプロヘプタジン（ペリアクチン）、カルボシステイン（ムコダイン）、ヒベンズ酸チペピジン（アスベリン）など—を1回分服用した。体温は39.2℃で嘔吐や頭痛はなく、服用後10分後頃に入眠した。服用1.5時間後頃、泣きながら覚醒し頭痛を訴えた。抱っこしてあやしてもなかなか泣き止まず、40～50分抱き続けた後、服用2時間20分後頃、泣き止み入眠し布団に寝かせた。服用2時間45分後頃寝返りしたとこ

ろを母親は見たが、その約 10 分後頃（服用 2 時間 55 分後）、体をさわると、ぐにやぐにやで呼吸停止していることに気づいた。救急車を呼び約 30 分後には病院に到着した。病院到着時の体温は 34.0°C であった。蘇生術がなされ、一旦心拍は再開したが、翌日、病院到着 28 時間後に死亡した。検査では、AST/ALT/LDH/CK がやや増加し、死亡直前にはさらに著明に増加していた。心停止後の低酸素性多臓器不全の所見と考えられた。アルコールを摂取した徴候はない。

症例 4. 3 歳 3 か月男児。体重 13.5kg。既往歴としてアトピー皮膚炎があったが、喘息の既往歴はなく普段は健康であった。2002 年 12 月 27 日 38.5 度の発熱が数時間続いたため、かかりつけ医を受診。受診時は体温 39.6°C で、迅速検査にてインフルエンザ A と診断された。軽度の喘鳴があったためアミノフィリン 50mg 入りの電解質輸液点滴静注とクロモグリク酸（インタール）およびプロカテロール（メプチン）の吸入を受け、タミフル 1 日 55mg (4.1mg/kg) およびその他の内服薬（抗ヒスタミン剤と去痰剤）を処方された。14 時頃帰宅した後、処方された薬剤のうち、タミフル（27.5mg）だけを内服したところすぐ寝た。1 時間後に目覚めたが、ビデオを見ながらまたすぐに入眠した。母親は、様子をときどき見ながら家事をしていたが左側臥位となっていたため眠っているものと思いビデオのスイッチを切った。16 時頃、男児が左側臥位のまま鼻汁が流れ、呼吸停止している事に気付いた。

16 時 34 分救急病院到着。直ちに挿管がなされ、心マッサージとともに、10 倍希釈アドレナリン液 1mL(0.1mg)が 3 回、アドレナリン液 1mL(1mg)が合計 11 回静注されたが、心肺蘇生せず、17 時 15 分に死亡が確認された。

司法解剖では、主要な所見および死因として以下のように報告している。

主要肉眼所見は、肺うっ血中等度で、肺水腫が高度であった。脾はうっ血中等度。腎盂粘膜はややうっ血状であった。脳はうっ血・浮腫高度(重量 1361g)。特に橋および延髄のうっ血が強度であった。脳ヘルニアの所見は認められなかった。

主要な組織学的所見としては、肺は高度の肺水腫と軽度のうっ血が認められ、所々にマクロファージの浸潤がみられた。細気管支の粘膜はわずかに肥厚し、周囲にリンパ球・好中球の浸潤を認めた。肺炎の所見はなく、『通常のインフルエンザウイルス感染による気管支炎の所見+急な心停止後のうっ血所見』として矛盾しない。これらの所見から、肺に起こった変化が当該児の死の直接原因になったとは考え難い。脳以外には特別異常所見は認められなかった。脳浮腫は軽度であり、髄膜炎・脳炎の所見は見られなかった。脳浮腫は認められたが、脳ヘルニアは確認されなかった。大脳・橋を中心に広範囲にわたって小円形細胞の増加（マイクログリオシス）が認められた。GFAP 染色では、ほとんどの星状膠細胞の星状突起は断裂していた。

この所見は、原因不明の脳-血管関門（Blood-Brain-Barrier）の破綻を示す非特異的所見のひとつである。

糖尿病はなかったにもかかわらず、血糖値が 16 時 41 分の 196mg/dL から 16 時 52 分には 466mg/dL と上昇した。極めて高用量のアドレナリンが使用されたためと考えるであろう。アルコールを摂取した徴候はない。

症例 5. 39 歳男性 (普段健康)。2005 年 2 月 25 日 19 : 30 頃、近医を受診したときの体温は 37.5℃であった。B 型インフルエンザと診断され、スルピリン 500mg を筋注のうえ、抗生剤 (セフピロム 1g : ケイテン) + 乳酸加リンゲル液 500mL を約 2 時間かけて点滴静注された。タミフル 75mg カプセルを 1 回 2 カプセル、1 日 2 回で処方され、セフカペンピボキシル (フロモックス 100mg 1 日 3 回)、ナプロキセン (ナイキサン 100mg 1 日 3 回)、アンブロキシソール (ムコソルバン)、トローチなどが処方された。

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、やや左向きで仰臥位のまま上を向き、口を開けたまま呼吸をしていないことに母親が気付いた。救急車が呼ばれて到着した時には、すでに死亡しており病院に運ばれ死亡が確認された。

大学医学部において法医解剖がなされた。報告された主要な解剖所見は以下のとおりである。

心臓は拡張し重かった (448g) が炎症反応や線維化はなかった。肺水腫を認めたが肺炎はなかった。気管支は痰を多量に認め、気管および喉頭内には淡赤～褐色粘稠内容を多量に認めた。また副腎髄質の融解を認めた。ウイルス検査でインフルエンザ B 型が認められた。尿トリエージ検査でアンフェタミン、睡眠剤、マリファナ、抗うつ剤について陰性であった。尿中トロポニン検査も陰性であった。推定死亡時刻は午前 1 時、すなわちタミフル服用 3 時間後であった。

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。

この男性はインフルエンザに罹患する前は全く健康であったということに注目する必要がある。セフピロム入りの 500mL 輸液を 2 時間で点滴中も点滴終了後もまったく何のトラブルもなく、しかも、就寝前にタミフルなどの薬剤を 1 回分服用するまでは心不全の症状も徴候も全くなかった。したがって、この男性の心不全および肺水腫は、薬剤を服用した後で生じたと推察される。アルコールを摂取した徴候はない。

2.4 生命に危険のあった 2 人 (1 人は後遺症が生じ、1 人には後遺症なし)

症例 6. 14 歳男性 (中学 3 年生)。2005 年 12 月 31 日、39℃の発熱がありインフルエンザ様の症状が出たため、家族と来ていたスキー場近くの診療所を受診し、迅速検査の結果、インフルエンザ A 型と診断された。処方されたタミフルだけを 11 時頃に服用し 1 時間後に嘔吐。スキー場から 8 時間かけて父親の車で自宅に午後 8 時頃連れ帰った。帰宅と同時に、2 個目のタミフルだけを服用。その約 1 時間後 (午後 9 時頃) 頭痛と呼吸困難を訴えながら、ウオー、ウオーと意味不明のわめき声を発して暴れ始めた。父親が抱きかかえて暴れるのが止まったが、顔色が黒っぽい色から急に唇が蒼白となり、眼球が上転して四肢は「だらん」とし、意識消失した。間もなく呼吸は再開したが、救急車が来るまでの間、呼吸は非常に小さかったので父親はまた呼吸が止まるのではないかと非常に心配であったという。救急車で搬送される間、体温は 37.5℃であった。入院後、体温が 38.8℃まで上昇したが、アセトアミノフェンを服用後 (訳註: 約 80 分後) に 36.7℃となった。この時は 2 回目タミフル服用約 7 時間後だったが、再び呼吸困難を訴え、大声をあげた後、再び錯乱状態となり眼球が上転した。

2 回目のタミフルを服用してから約 15 時間後にはすっかり回復した。脳波には、脳炎あるいは脳症の徴候を認めなかった。その後は解熱したままで、症状の再燃は認め

ず入院の翌々日退院となった。アルコールを摂取した徴候はない。

症例 7. 2002年3月12日、特にトラブルなく3324gで出生した生後10か月齢の女児。心身ともに正常発達し、6～7か月で支持なしで座位を保つことができ、9か月時に後ずさりをし、その後、前方へも少し這うことができるようになった。10か月目には、掴まり立ちができるようになり、歩こうとするしぐさも現れるようになってきていた。また、「ママ、ママ」あるいは「バババ」との声も発するようになっていた。スプーンを持つことができるようになり母親がそれに何か食べ物を載せると、それを食べるようになるようになっていた。おもちゃの電話機で電話をするまねもするようになった。2002年12月26日の定期健診において身長は71.2cm、体重は9.0kgであった。

2003年1月16日、インフルエンザHIワクチン0.1mLを接種された。その日の夕方、感体温が38.6℃に上昇し、鼻水や痰を伴う咳など冒様症状が出現したが翌日には解熱した。しかし19日ふたたび37.9℃の発熱があり受診。迅速検査でインフルエンザは陰性であったため、医師は、経口でマレイン酸クロルフェニラミン、(ポララミン)、ツロブテロール(ホクナリン)、カルボシステイン(ムコダイン)、ヒベンズ酸チペピジン(アスベリン)、プラノプロフェン(ニフラン)、坐剤としてアセトアミノフェンを処方した。母親はこの子に、これらのうちプラノプロフェンとアセトアミノフェン以外の薬剤を服用させたが、すぐに解熱したのでそれも1日(1月20日)だけとした。22日には38.6℃と発熱したため受診したが、近医では特別な検査をすることなくインフルエンザと診断し、タミフル18mg(1日2回)を処方した。

初回のタミフルを15時30分に服用した。母親は背におぶっていたが16時20分頃に様子がおかしいと気づき、背中から降ろして座らせようとしたが、一人では座れず崩れ落ちてしまった。全身の力が抜け、意識が消失し、唇は紫色でひどくゆがんでいた。再度医院を受診(16時45分)。医師が診察時には間代性痙攣を生じており、意識消失していた。ジアゼパム坐剤4mgが挿肛され、痙攣は10分で止まり、約1.5時間後、一応、意識清明となり、とりあえず神経学的異常なしとの医師の判断により帰宅した。母親の記憶では、その時のこの子の体温は、38.6℃(22日の最初の受診時の体温)よりは低かっただろうとのことである。その後タミフルを服用していない。

その後何も服用することなく、一時(25日)38.9℃に発熱したが、それ以外は解熱し回復した。

26日、22日以前にはしていた匍匐前進をしないことに母親は気付いた。上肢は特に異常なかったが、下肢を使わず両足を引きずるような、ずり這いをするようになった。掴まり立ちをせず、立たせようとしても、足を突っ張り、立とうとしなくなった。それまで正常であった心身の発達がこのイベントの直後から急激に障害され(訳註：むしろ退行し)、それ以降、満足に発達しなくなった。2歳2か月で、ようやく掴まり立ちができるようになり、2歳の終わり頃10m歩行ができるようになり、3歳で少し独歩が可能となった。

22日のイベント以降、極めて受身となりほとんど喋らなくなった。2歳の誕生日前には少し話ができるようになったが、その後3歳半までは基本的には会話が不能となった。5歳になった現在(訳註：論文提出時)、話すことができるのは、「パパ」「バイバイ」「おあふあ」(ママと言ってるつもり、「ママ」と発音できない)である。

また、その急性イベント以降は、スプーンを握ったり、それで食べようとしたりし

なくなった。再度自分で食べようとし始めたのは、3歳5か月を過ぎてからである。

現在5歳であるが、衣服の着脱が不可能であり、排泄が自立していない、食事も一人ではできず、階段の昇降も自立できていない。したがって、家庭においても社会においても、ほぼ全面的に介護や介助を要する状態が持続している。

2006年4月に撮られたMRIでは、右の海馬領野にごく軽度の萎縮、両側 Sylvius 裂の発達障害を認めている。2006年の脳波（EEG）上、明らかな発作波（spike）はないが、完全な正常波とも言い難いとの所見であった（訳註：心電図では QTc0.397 秒であった）。

2.5 遅発性で2週間症状が持続した精神神経症状

症例8. 15歳男性（中学生）。39.2°Cの発熱のため、近医を受診したところ迅速検査にて、インフルエンザBと診断された。タミフル75mgを1日2回、およびアセトアミノフェン400mg1日2回などの処方を受け、2007年2月8日夕方から服用を開始した。翌日に38.0°C、10日には37°C程度に解熱したが元気がなく、12日には平熱になったが、終日元気がなかった。

13日にタミフルの最終回の分（タミフル開始6日目、10回目）を服用して登校した。授業中、机の上に正座して大声で歌いだし、周囲の呼びかけにも視線が合わず、せん妄状態となった。帰宅後は、異常行動は目立たなかったが嗜眠傾向があり、登校もなくなり、その状態が4日間持続した。

両親が近医を受診させたところ、地域の総合病院を紹介され、タミフルによる異常行動の可能性が疑われ入院。尿、血液、生化学、頭部CT、脳MRI、脳波、などルーチンの検査には異常がなかった。血中アンモニアも正常であった。入院時の診察時、自分のマスクに「虫がいる」といい、このことから、幻覚が生じたものと考えられた。

入院後は、持続点滴を自分で抜去したり、「ここは病院じゃない。老人ホームや」といって帰りがるなど、典型的なせん妄状態が認められた。主治医により入院継続困難と判断され、しばらく外泊することになった（2月17日～23日）。

2月19日、外泊の途中で病院に戻ってきても、なかなか病院内に入りたがらなかった。検査（SPECT）開始後も興奮して安静が保てず、中断してしまった。

また、外泊の間に、セカンドオピニオンを求めに受診した病院では、待合でじっとしていることが困難で、途中で突然、外に走り出し、車にぶつかりそうになった。

外泊状態のまま、親の付き添いのもとに試験登校をし、徐々に回復傾向にあったため、23日退院扱いとなった。その後は徐々にではあるが回復していき、26日～27日にはようやく意識が回復した。回復した後、友人とのメールのやり取りから、自分のしてきた異常行動の様子を知ることができたため、恥ずかしいと強く思った。異常行動を起こしていた時のことは、意識が回復した時点で、本人の記憶にまったく留まっていない。

服用開始後、18日目、解熱後16日目、嗜眠傾向出現後14日目、異常行動出現後13日目にして、ようやく症状の一応の回復を見た。

3月7日に高校受験があり無事終えたが、異常行動後の友人関係を苦に、3月14日にあった卒業式には出席しつながらない（しかし実際には思い直して出席した）など、心の傷がまだ残っていた。希望高校への合格が判明した後は、以前どおりの本来の快活さを取り戻し完全に回復した。

これらのイベントの経過中、アルコールを摂取した徴候はない。

3. 考察

リン酸オセルタミビルは消化管内でリン酸基が外れ、オセルタミビルとなり腸管から吸収され血中に移行し、肝ミクロソームのカルボキシエステラーゼ (hCE-1) により加水分解されて OCB (Ro64-0802) とエタノールが生成される。またこれとは別に、通常約 4 分の 1 は未変化のまま全身に循環し、血液-脳関門 (BBB) を通過して脳内に移行しうるとされている [13-15]。OCB はインフルエンザ A および B ウイルスのノイラミニダーゼの強力な選択的阻害剤である。ただしリン酸オセルタミビルやオセルタミビルそのものには抗ウイルス活性はない。OCB の絶対的生体利用率 79% (SD11.6%) とされている [13-15]。

3.1. ヒトにおけるタミフルの害反応の臨床像

(1) 低体温

オセルタミビルの害反応 (AR) としてヒトで認められる極めて特徴的な症状の一つは低体温である。中外製薬 (以下、中外) によれば、2005 年 6 月までに 136 人の低体温の症例が報告されているという。文献的にも、低体温はオセルタミビルと関連があると記載され、この合併症は小児ばかりではない、成人でも低体温が生じていると報告されている [85]。中外は、低体温がオセルタミビルの害反応の一つであることに同意しており、オセルタミビルが脳内の体温調節中枢を阻害しうるとしている [16]。

体温調節中枢の抑制により体温低下が生じるということは、すなわち、1 歳未満の乳児だけでなく、1 歳以上の幼少児や成人でも、インフルエンザやその他の急性感染症時にアルコールを摂取していなくとも、オセルタミビルが血液-脳関門 (BBB) を通過しうることを意味していることは疑いない。

(2) 短期突発型の精神症状 (異常行動、せん妄、幻覚など)

症例 1 と症例 2 が、突発型の異常行動と事故を生じた典型的な例である。厚労省は幻覚を生じて異常行動を起こした 10 歳女性について報告した：体温の低下と同時に走り始め、窓から飛び降りようとしたが母親が気付いて抱き留め、事故にならずに済んだ。厚労省はこの例を 2004 年 6 月に公表し、異常行動の可能性について警告を発した [62]。中外は 2005 年 6 月までに 69 件の幻覚の症例報告を受けているが [16]、PMDA のホームページには、2005 年 3 月までにタミフルの害反応として、幻覚は 10 件、異常行動は 8 件しか報告されていない [77]。筆者が 2005 年 11 月に学会発表をした後、2006 年 1 月から 3 月までの 3 か月間で、新たに 35 件の異常行動が報告された [77]。

厚労省は、2001 年 2 月の販売開始以来 2007 年 5 月 31 日までに、タミフルの害反応報告は 1377 人であったと報告した [63, 64]。うち、重篤な精神神経症状 567 人、この中で異常行動 211 人、死亡は 71 人と報告した (訳註：その後、2007 年 9 月 30 日までに、害反応報告が 1432 人、うち、重篤な精神神経症状 635 人、この中で異常行動 282 人と報告。死亡は新たに 2 人追加されたが、先に死亡例としていた 2 人の因果関係が否定されたため 71 人と変わらず。ただし筆者の分析では否定された 2 人も関連あり)。

この厚労省報告 71 人の死亡例のうち、異常行動からの事故死は 8 人（5 人は 10 歳代、3 人は 20 歳以上）である。

FDA[27]は、103 人（うち死亡 3 人を含め 95 人は日本からの報告）の精神神経症状について報告し、75 人(73%)はタミフルを 1～2 回服用後に精神神経症状が生じていたと報告した。（最終）オセルタミビル服用後から症状発現までの時間（n=58）は以下の通りであった：0.5 時間=12(21%)、1-1.5 時間=12(21%)、2-2.5 時間=8(14%)。また、38 人(66%)で 4 時間未満に症状が発現し、54 人（93%）は最終のタミフル服用から 6 時間以内に症状が発現していた。一方、すべてを服用した後や、最終服用から 12 時間以上経ってから症状が出現した人は少なかった。このように、タミフルの服用開始から症状が発現するまでの時間は非常に短いという点は注目を要しよう。

厚労省の研究班は 2006 年 10 月、オセルタミビルと異常行動との関連を検証するために 2005/2006 の冬のシーズンにインフルエンザに罹患した 2846 人の小児を対象に疫学調査を行った結果を発表した[63]。この調査では、1 週間観察し、それぞれの日を午前、午後、夜の 3 つに分割し、それぞれの時点でタミフル既服用者とタミフル未服用者における異常言動の出現率を算出し、期間全体における累積出現率を比較した。研究班報告書では、両群に有意の差はなかったと結論した（タミフル既使用群 11.9% 対 未/非使用群 10.6%、ハザード比 1.16、95%信頼区間 0.90-1.49）。

しかしながら、この調査にはいくつかの欠点がある。まず、ランダム化比較試験でも症例対照研究でもないことである。これは単にタミフルを服用する前と後との状態を比較したに過ぎない。さらに、タミフルを最初に開始した区間においては異常行動がタミフルを服用した後であったのか前であったのかが不明である（全区間についてそのことがいえる）。

しかしながら、この調査データを用いて、発熱した初日の午後（正午から午後 6 時まで）の開始時点で確実にタミフルを使用した子（タミフル既使用群）と終了時点まで確実にタミフルを服用していない子（未使用者および非使用者：未/非使用群）とを選ぶことができる。

その結果、医師の情報に基づいた異常言動の発症割合は、未/非使用群 0.45%に対して既使用群が 1.82%であった。家族の情報によって判定した場合、「おびえ・恐怖」が認められた子の割合は、それぞれ 0.38%対 2.00%、「幻視・幻覚」は 0.005%対 0.66%、「突然大声」は 0.60%対 2.34%、「怒り出す」は 0.55%対 2.03%であった。したがって、相対危険(95%信頼区間)はそれぞれ、4.02 (1.52-10.53), 5.22 (1.85-14.68), 11.99 (1.57-91.30), 3.89 (1.56-9.62), 3.69 (1.40-9.67)であった。そして、この高い相対危険は、発熱初日の午後にはしか認められず、2 日目以降 7 日まで全く認められなかった。この傾向は、主に日本からの症例を元に FDA[26]が実施した症例の分析結果と一致し、また、高頻度の嘔吐が初日にのみ観察されたという（ランダム化比較試験の）結果とも一致している。

厚労省の別の研究班が 2007 年 12 月 25 日に 2006/07 の冬のシーズンに罹患した 10316 人の小児について分析した一次予備解析結果を公表した[98]。この報告は、重大な誤分類が存在する。たとえば、タミフル処方群の異常行動の一部をタミフル処方群から除き、それを、タミフル非処方群に入れて解析している。この計算方法の間違いにより、オッズ比が極めて低い値となった：0.382：95%信頼区間 0.338-0.432、 $p<0.0001$ ）。しかしながら、適切にオッズ比を計算すると、少なくとも 1.37 (95%信頼区間 1.18-1.58)

から、2.56 (1.83-3.61、 $p<0.000001$) となる[39]。

(3) 突然死、低酸素血症、呼吸抑制および肺水腫

厚労省が公表した 71 例[64] の中では、厚労省の分類による「突然死」の人数は 13 人であった (訳註：その後 39 人と訂正した[65])。しかしながら、筆者が突然の「心肺停止」の例なども「突然死」に入れて分析した結果では、41 人であった。この 41 人の中には、厚労省がタミフルによる可能性が否定できない「アナフィラキシーショック」(つまり害反応) と分類したが、筆者は「突然死」に分類すべきと考える 1 人が入っている。この例は 80 歳代の女性で、ジンマシンや喘鳴、喉頭浮腫などアナフィラキシーショックの典型的な症状がケースカードには全く書かれていないにもかかわらず、「アナフィラキシーショック」と診断された。しかも、家族は、医師に対して、患者がタミフルとアセトアミノフェン、セフカペン・ピボキシル (フロモックス) を服用後すぐに意識レベルが低下して死亡したと伝えている。ところが、報告医も厚労省も、アナフィラキシーの症状や所見の有無については触れずに、単にタミフルを服用直後に死亡したということからタミフルによるアナフィラキシーショックと診断しているのである。

これら厚労省が公表した 71 人のほか、厚労省が害反応と認識しないタミフルによる害反応例が 9 人あった[38]。このうち 4 人は厚労省が「**害反応**」例として一旦公表した後に「**有害事象**」に分類し直した例である。

また、筆者が提示した症例 3 や、藤井ら[29]が報告した文献報告例、インターネットで紹介された 1 人、電話相談のあった成人 2 人なども、厚労省の 71 人の中には含まれていない。

合計すると、80 人の死亡例が記録され、うち 50 人は突然死ないしは突然の心肺停止例である (10 歳未満が 18 人、32 人が 20 歳以上) (訳註：2007 年末現在で死亡数は合計 84 人、うち突然死が 52 人)。このうち、21 人は睡眠中に突然死し、13 人が呼吸障害を伴い突然死亡した。また、17 人は急性心肺停止例であった。

本稿で紹介した 8 人中、3 人 (症例 3～5) は睡眠中に突然死し、2 人 (症例 6 と 7) は、呼吸抑制のために重篤な低酸素血症となり重篤なチアノーゼと痙攣を伴っておりほとんど致死的であった。

文献報告[29]された 3 歳男児は、呼吸の異常に親が気づき、車で病院へ連れて行く間の 1 時間以内に死亡した。

2005 年 11 月の筆者による学会発表結果が報道された後、タミフルによる害反応を経験した合計 50 人以上 (本人あるいは家族) から、電話や E-mail による連絡を受けた。このうち 2 人は死亡例であった。1 人は 53 歳の男性で、呼吸困難、チアノーゼがあり救急車で搬送中に心肺停止した。もう 1 人は 60 歳の男性で、呼吸困難とチアノーゼがあり受診した病院で心肺蘇生術を受けたが死亡した。

本稿で報告した 8 人中 2 人は解剖された (症例 4 と症例 5) が、両例とも著明な肺水腫を認めた。これは、タミフルが投与され死亡したラットに高頻度に (ある実験では死亡 18 匹中 9 匹に) 認められた病変と同じであり、中枢性の呼吸抑制により低酸素血症をきたして突然死したことを示している。

厚労省のホームページ上に公表された次に示す 2 人も、タミフルによる呼吸抑制と突然死のスペクトルの連続性を考察する上で重要である。

1人は2歳の男児（MHLW-B04026215）。水頭症とアーノルドキアリ奇形があり、VPシャントを有していた。タミフルドライシロップ（オセルタミビル18mg/回）を4日間で5回服用した。4日目には非常な脱力感が出現したためタミフルの服用を中止した。4日目の遅くには体温が35℃に低下し、心停止し顔面蒼白となった。20分後に救急車内で蘇生された。病院では体温が34℃で、胸部レントゲン上、肺水腫が認められたが、肺炎は認めなかった。肺水腫（the latterは誤植）は適切な酸素療法によって容易に回復した。しかしながら、脳浮腫も認められ、心停止と蘇生を繰り返した後タミフルを開始した日から85日目に死亡した。死因はおそらく低酸素性の多臓器不全であった。

タミフルドライシロップを2日間服用したふだん元気な乳児（MHLW-B05005388）は、用いられたタミフルの用量（16.5mg/回）と、伝い歩きができていたという事実から見て生後約10か月齢であったと推定される。3日目に覚醒後、四肢が脱力していた。受診し診察中に呼吸が停止。挿管しバギングで蘇生。その後も3度にわたり心肺停止し蘇生。胸部レントゲン上肺水腫が認められたが、適切な酸素吸入後、翌日には消失。心肺停止の第5病日には人工呼吸器から離脱した。しかし、飲食は多少可能となったものの、寝たきりの後遺症が残った。

肺水腫の発症機序については後述する。

また、オセルタミビル服用後の呼吸抑制による症状のスペクトルと連続性（突然死で肺水腫のある場合とない場合、突然の心停止後に後遺症が残る場合と完全に回復する例など）について表2にまとめた。

表2 呼吸抑制によって生じた症状のスペクトルとその連続性

—オセルタミビル服用後の突然死、後遺症、完全回復例

1. 肺水腫を伴わない突然死（低酸素の時間が短すぎるためか？）
2. 肺水腫を伴う突然死(症例4, 5)(訳註:追加報告した2人も)
3. 心肺停止時間が相当長い例:蘇生後一過性肺水腫をきたし数週～数か月後に低酸素性の多臓器不全で死亡(厚労省症例-B04036215)
4. 心肺停止時間が相当長い例:蘇生後一過性肺水腫の後、寝たきり後遺症を生じた例(厚労省症例-B05005388)
5. おそらく心肺停止し、低酸素性痙攣の後、一見回復したが、発達退行、その後発達遅延など後遺症が残った(症例7)
6. 少なくとも1回の意識消失発作(訳註:おそらく心肺停止)と低酸素性痙攣をきたしたが、後遺症なく完全に回復した例(症例6および、厚労省からも同様の例が多数公表されている)
7. 脱力や呼吸困難、チアノーゼのみで痙攣はなく、完全回復(厚労省が多数公表)

訳註:なお、5と6の中間的な例として、おそらく心肺停止・低酸素性痙攣を生じ、回復後、1か月程度の間、幻覚（幻視、幻聴、幻痛）などが断続したが完全回復した例がある。

(4)精神神経症状が複合した例

タミフルを使用した後、種々の精神神経症状が複合して発現した例がある。その症状としては、低体温や幻覚、異常行動、行動抑制、呼吸抑制、チアノーゼと、その後の痙攣などである。

たとえば、電話や電子メールにより提供された情報のうち、30歳代の女性は、体温が34.1℃まで低下し、家族を呼ぼうとしたができず、意識消失した。意識が戻ってか

らも動くことができず、幻覚や幻聴も出現した。

菅谷は低体温とチアノーゼを伴った1例を報告している[86]。本稿で報告した例の中では、症例5が、せん妄、重篤な呼吸困難、シアノーゼ、呼吸抑制があり、その後痙攣を生じた。彼の体温は37.4度であった。彼は最初のエピソードから約6時間後(訳註：正しくは約7時間後)に2回目のせん妄や興奮、呼吸困難に引き続き痙攣をきたした。この時はアセトアミノフェンを服用約100分後(訳註：正しくは約80分後)で体温が36.7℃になっていた。

FDAが日本からの例として報告した症例(case#5769078)[26]は、インフルエンザに対してオセルタミビル75mgが使用された15歳の少年であった。せん妄、不随意運動、痙攣に伴って意識消失し虚脱した。病院到着時の体温は38.1℃であった。入院後体温は37.6℃に低下しバイタルサインも安定した。夜中に再びせん妄や異常行動のエピソードがあったが、後になってこのエピソードを本人は記憶していなかった。最初の脳波は異常を認めなかったが、2回目の脳波では棘状のスパイクが認められた。

この例は、痙攣例として報告されている。しかし上記のように、(訳註：単なる痙攣だけでなく)他にも種々の症状が認められている。特にせん妄は2回にわたって認められ(1回目は体温低下時で前向き健忘、意識消失、虚脱を伴っていた)、その後2日で改善している。

(5) 遅発性かつ、反応が持続する型

症例8は、遅発性反応が持続した典型例である。数日間タミフルを服用した後はじめて精神神経症状が出現した例がかなり認められる。しかしながら、場合によっては2～3回分を服用後に精神神経症状が出現し、しかも1週間あるいは数か月にわたって症状が持続した例もある。

例えば、9歳の男児[44]は、インフルエンザAに罹患してタミフルを2回分服用した。体温は平熱まで解熱したが他の症状は回復せず、意識レベルが低下し、1週間程度健忘状態が持続した。さらに約1か月後にも、特に誘因なく同様の症状が再燃し、1週間程度持続した。

死亡例の中には、突然死でもなく、また異常行動からの事故死でもない例が合計22人いる[63, 64]([59,60]は誤植)。これらのうち4人は、中枢抑制の後に肺炎が増悪し敗血症に至った可能性のある例である。9人は、主に肺炎が増悪したと考えられる例である。また、タミフル75mgを1回分服用しただけで6日後に出血をきたした透析中の腎不全患者がいる。

出血は、(訳註：80人中)8人に観察されており、このうち3人は突然死に分類された例である(2人は10歳未満の男児、1人は30歳代の男性)[63,64]。感染の重篤化や敗血症死亡に分類された4人の成人例でも出血が観察された[63,64]。

上記のような死亡につながる障害以外に、血糖値上昇はタミフルの典型的な遅発反応の一つである。血糖値上昇は、複数のランダム化比較試験を総合分析した結果が根拠となっている(治療に用いたタミフルカプセルの新薬承認情報集(NAP)[13]に引用されている)。

(6) アレルギー性、その他合併症

5人は(訳註：80人中)、アレルギー性のもと考えられた：劇症肝炎が2人で肝不

全を生じた。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。他の3人はそれぞれ、中毒性表皮融解壊死症1人、汎血球減少症1人、無顆粒球症1人であった[63,64]。

DLST が陽性の急性出血性大腸炎が報告されている[100]。

情報の詳細が不明のため、死因が分類不能な例が3人いた。

(7) タミフルの害反応像のまとめ

上記を概観すると、これまでに報告されているタミフルによる重篤な反応は、以下のように3つの群に分けることができる。

1) 突発型で、オセルタミビルの中枢抑制作用に関連した反応

(a) 突然死(睡眠中や呼吸困難、呼吸異常の後)、突然の呼吸停止や心肺停止:

ねむけ、睡眠、嘔吐、頭痛に加え、低体温などが前駆症状としてしばしば認められる。呼吸困難、チアノーゼ、興奮、大発作型痙攣とともに意識消失が突然死の前にしばしば認められる。しかしながら、突然死は睡眠中にも認められる。

(b) 異常行動など、突発型の精神神経症状

低体温、幻覚、興奮などとともに、動けないなども異常行動の前に認められることがある。幻視、幻聴、幻痛や、自殺念慮、自殺企図まで報告されている。

2) 遅発性・遷延型反応

遅発性かつ遷延する精神神経症状、肺炎や敗血症、出血、高血糖などである。このタイプの反応は通常、タミフルを数回ないしは5日分すべて服用後に生じる。ただし、腎不全があり高濃度のOCBが長時間持続すれば、1回だけしか使用していなくても生じうる。

3) アレルギー性

劇症肝炎や中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、無顆粒球症、再生不良性貧血など。

3.2. 動物におけるタミフルの毒性像

(1) 死亡

突然死は、厚労省に提出された少なくとも3つの動物実験で観察されている[14,15]。

(a) まず用量設定のために実施された生後7日齢(離乳前)のラットでの予備試験では、リン酸オセルタミビル(OP) 1000mg/kg(オセルタミビル(OT)として761mg/kgに相当する)の用量を1回投与したところ、24匹中18匹が7時間以内に死亡した。死亡ラット全例に肝細胞の空胞化が認められた。組織学的に、死亡18例中9例に肺水腫が認められた。500mg/kg(OTとして381mg/kg)以下の群や溶媒対照群では死亡は認められなかった。

(b) 7日齢のラットを用いた毒性試験(本試験)では、OP投与2~3時間後に、700mg/kg群(OTとして533mg/kg)では14匹中2匹、1000mg/kg群(OTとして761mg/kg)では14匹中3匹が死亡した。死亡前には、低体温、自発運動の緩徐、呼吸が緩徐あるいは不規則が、700mg/kg群では14匹中6匹に、また1000mg/kg群では14匹中12匹に認められた。1000mg/kg群の14匹中1匹に振戦、他の1匹に虚脱が認められた。

(c) Toxicokinetics 試験 (TK 試験) では、OP として 1000mg/kg を単回投与した。7 日齢ラットは OP を単回投与後 10 分から 4 時間の間に 56 匹中 7 匹が死亡した。症状としては、低体温、蒼白、自発運動の低下が 56 匹中 8 匹に認められた。14 日齢のラットは 28 匹中 1 匹が処置から 10 分後に死亡した。その他は生存例も死亡例も特に異常所見を認めなかった。21 日齢や 42 日齢 (各群 28 匹) には薬剤関連死亡は認められなかった。

(2) 中枢神経抑制を示唆する症状

死亡の前に認められた低体温や自発運動の緩徐、呼吸の緩徐／不規則などの症状、死亡後に剖検で高頻度に認められた肺水腫は、主な死因がおそらく中枢抑制による呼吸抑制にあったことを示唆している。

(3) 未熟な脳では OT の濃度が 64 倍

7 日齢ラットの脳中の OT の最高濃度 (C_{max}) は、成熟ラット (42 日齢) の 64 倍であった。また、7 日齢ラットの血中 OT の C_{max} 対する脳中 OT の C_{max} の比は 0.81 であったが、活性代謝物である OCB については、成熟ラット (42 日齢) の脳中 C_{max} に対する 7 日齢ラットの脳中 C_{max} は 3.1 倍に過ぎなかった。また、7 日齢ラットの血中 OCB の C_{max} 対する脳中 OCB の C_{max} の比は 0.072 (訳註：原文の 0.72 は誤植) であった [15, 17 (文献 17 追加)]。

(4) ラットにおける非致死用量は臨床用量の 10～20 倍にすぎない

ラットにおける非致死用量 (OP として 500mg/kg) は、mg/kg で換算すれば、小児の推奨用量 (OP として 5.3mg/kg/日、あるいは OT として 4mg/kg/日) の約 100 倍であるが、OCB の血中 AUC に換算すればたかだか 10～20 倍に過ぎない。また、7 日齢のラットの脳中濃度や血中濃度と 1 歳未満の乳児の脳中濃度や血中濃度と比較できるデータはない。

(5) 他の毒性：肺炎、消化管出血、腎毒性 [13]

ラットに 100mg/kg (フリー体換算量) の OCB を 2 週間静脈内投与したところ、6 匹中 3 匹に急性肺炎が生じた。この 3 匹中 1 匹は 14 日目に喘鳴を生じたため、翌日屠殺された。このラットには急性出血性肺炎 (肺炎) と肺の微小血管内に血栓塞栓症が認められた。OCB を 100mg/kg で静脈内投与した際の AUC_{0-∞} は 53.9 μg・h/mL であった。これは 75mg を 1 日 2 回 1 週間使用した場合の AUC₀₋₂₄ (4.6 μg・h/mL) の 12 倍でしかない。ラットの静脈注射安全量 (20mg/kg) における AUC_{0-∞} は 8.55 μg・h/mL であるが、これは、ヒト常用量の AUC の 2 倍に満たない。

OP を 2000mg/kg の用量で 2 週間の予定で経口投与された 10 匹中の 1 匹の雌ラットに、3 日で肺水腫と肺うっ血が認められた。

白血球増多、血糖値の上昇、組織学的に腎尿細管の異常、肝臓および腎臓の相対重量増加などは、様々な用量を様々な期間投与した様々な動物で認められている。

2000mg/kg の OP を経口で投与したマーモセットの 7 日間経口投与毒性試験において、4 匹中 1 匹が 2 日目の投与後に屠殺された。激しく嘔吐し、行動低下、睡眠し、虚脱し瀕死状態になったためである。他の 3 匹も投与を中止し、4 日目に屠殺され、この用量

は中止となった。屠殺された全例の胃の粘膜に肉眼的には発赤、組織学的には糜爛や潰瘍、出血、萎縮が認められた。2日に屠殺されたマーモセットは、同様の所見が、十二指腸や肉眼的に膨張した空腸の粘膜にまで認められた。2000mg/kgの代わりにOPとして1000mg/kgの用量が新たに開始された。この用量でも、胃粘膜には肉眼的に発赤、OPの500mg/kg群でも嘔吐が認められた。本来はその一段階下の100mg/kgの用量がNOAEL (Non-observed adverse effects level) であるが、中外は、この用量(500mg/kg)をNOAELとした。組織学的には萎縮が認められた(訳註:なお、この実験報告では、CmaxやAUC等トキシコキネティックデータは示されていない)

ヒトに75mgカプセルを1日2回使用したときの平均AUC₀₋₂₄に対する動物に毒性が現れない用量での平均AUC₀₋₂₄の比を安全係数とすると、ラット4週経口あるいはラット6か月経口毒性試験ではわずか3であり、ラット2週間経口毒性試験では8、マーモセット7日経口毒性試験では10であった(訳註:なお、ラットにOCBを2週間静脈注射した試験では安全係数は2未満であった)。

(6)アルコールとの相互作用について(部分的作動剤あるいは部分的拮抗剤)

最近、28週齢のラットを用いた実験で、エタノール(3.3g/kg腹腔内)注射の2時間前に、オセルタミビルを(50mg/kg腹腔内)投与しておくこと、エタノールによる姿勢反射消失(Loss of righting reflex: LORR)時間を短縮したが、エタノール注射1時間後、オセルタミビルの投与を受けていないラットよりオセルタミビルの投与を受けたラットの方が、直腸温が有意に低かった[46]。海馬スライスのCA1領域において、オセルタミビル(100μM)は、興奮性シナプス後電位に変化を与えることなく、集合活動電位(population spike)の増加が2連続パルス刺激(paired-pulse facilitation: PPF)により認められた。同様に、3μMのOCBはニューロンの放電を促進した。ただし、この促進はGABAにより拮抗されなかった[46]([42]は誤植)。これらの結果は、オセルタミビルはエタノールに対して作動剤として、またOCBは拮抗剤として作用するようにみえる。

しかしながら、本稿で紹介した8人ともアルコールを飲用したとは言われていない。何百件もの重篤な精神神経症状出現例(突然死を含め)のうちアルコールを摂取していたと報告されているのはわずか2人だけである。

75mgのオセルタミビルが全てOCBに代謝された場合、エチルアルコールの生成量はわずか11mgである。この量は、動物実験で用いられたアルコール注射量(3.3mg/kg腹腔内:上記)や、ヒトが通常飲酒で飲用するアルコールの量(20~25g=ビール1本もしくはワインをグラスに2杯)と比較しても、精神神経症状を引き起こすにはあまりにも少量である。

3.3. 動物とヒトでの症状や所見の類似性

表3は、動物実験による再現が困難な精神症状を除けば、オセルタミビルがヒトにも動物にもほとんど一致するほど類似した作用を有していることを示している。オセルタミビルによる害反応のスペクトルは、肺水腫も含め、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤など中枢抑制剤の害反応のスペクトルにピッタリ一致している。

表3 タミフル使用後のヒトの中枢抑制症状・死亡と動物実験の中枢抑制症状・死亡との類似点

症状・所見		ヒトの症状	動物における症状 ラットおよびマーモセット*
一般症状	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(行動抑制)、異常行動(興奮行動)	自発運動の低下, 行動低下*
	睡眠	ねむけ、睡眠	傾眠*
	呼吸	呼吸抑制, 呼吸異常, 浅/小呼吸, 不規則/混合呼吸型(深呼吸と浅呼吸の繰り返し)、呼吸停止,	呼吸緩徐・不規則
	顔色など	蒼白, チアノーゼ, 顔色が黒っぽい	死亡前にチアノーゼ
	虚脱	虚脱, 心肺停止	虚脱*
	死亡	死亡	死亡
精神・感覚系症状	せん妄, 幻覚	せん妄, 幻覚(幻視, 幻聴、幻痛), 異常行動など	これらの症状はもともと、動物実験による確認は困難であろう。タミフルの毒性試験ではこれらの毒性点は検討されていない(訳註:ただし, 中枢抑制剤が脱抑制や制御異常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, 前向き健忘	
	視覚異常	幻視以外に、大きさや模様などが現実の物とは異なって見える**	
	聴覚異常	音が異常に大きい。ないものが聞こえる。大きな音がすると思って耳を塞ぐ	
病理組織学的所見		突然死で剖検された例では、著明な肺水腫がしばしば認められる(本稿報告例も含めて11人中8人に認められていた)。蘇生例では一過性の肺水腫も認められている。突然死例では脳浮腫や出血も認められている。	肺水腫が死亡例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が、その可能性は否定しえない)。消化管出血がマーモセットの高用量群で高頻度に認められている。
生死の分かれ目, 症状発現時期など	生存例と死亡例の違いはごくわずか	死亡の危険のあった例も、一部(これまでに2人)を除き後遺症なく完全回復。生存例と死亡例の違いはごくわずかである。たいていは短期間で回復するが、一部にせん妄など精神神経症状が何も月も持続する例がある。	生存例は病理学的所見を認めず。500mg/kgは死亡なく, 700 mg/kgで少し死亡。1000mg/kgで大部分が死亡。死亡例で肝細胞の空胞化と肺水腫(死亡18中9)以外は病理学的変化乏しい。
	発現時期	大部分が初回~1日目に発症する。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。	離乳前ラットでは、死亡例は大部分が初回投与後。成長とともにBBBの排出トランスポーター機能が発達し脳中移行がなくな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。

400g前後のマーモセット雌雄各2頭に 2000mg/kg 使用、4頭中1頭が2日目に行動低下、睡眠、虚脱で死亡。他3頭も4日目で屠殺(全て死亡)(訳註:2日目死亡例は2日目も投与。他3頭には1日目だけ投与)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネチクス(Cmax、AUC等)のデータは示されていない。

*: マーモセットで見られた所見 **: 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

3.4. 精神神経症状と中枢抑制剤による脱抑制

呼吸抑制と異常行動は、どちらも中枢抑制作用による影響で生じうる反応であるが、表現型が異なる。

呼吸抑制を生じうるベンゾジアゼピンやバルビタールのような中枢抑制剤は、不安やイライラ、幻覚、軽躁状態、あるいは場合によっては敵意など、「脱抑制」もしくは「制御異常」の結果として奇妙な抑制のない行動を生じうる[7]。パノイアやうつ病、あるいは自殺行為さえも、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤でたまには生じうる[7]。

このように種々の形の「脱抑制」もしくは「制御異常」は、ベンゾジアゼピン剤やバルビタール剤の中枢抑制作用として生じうる幅広い症状スペクトルの異なる表現型であるとみることができる。

3.5. ライ症候群やインフルエンザ脳症など感染関連脳症との違い

日本で、2000年に小児の解熱に非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）の使用を規制したところ[37]、ライ症候群やインフルエンザ関連脳症例におけるNSAIDs使用者の割合が約30%から10%未満に低下し、インフルエンザ関連脳症の症例死亡割合も約30%から約10%に低下した。インフルエンザ脳症の症例死亡割合が減少以降、日本において2002年9月に小児用タミフルドライシロップが発売開始される前までに2年（2シーズンの冬）が経過していた。

筆者は、感染動物の死亡に対するNSAIDsの影響を調べた実験を収集したところ、9論文、15実験が収集できた[21, 25, 49, 50, 43, 56, 78, 79, 90]（[19, 23, 45, 46, 49, 52, 71, 72, 83]は誤植）。1つの実験は対照群とNSAIDs群の死亡がともに0であったので除外し、14実験について解析した。種々のNSAIDsが用いられていた。たとえばイブプロフェン、フオピプロフェン、メフェナム酸、インドメタシン、サリチル酸塩などである。病原微生物も、ウイルス、細菌、原虫など種々のものが用いられていた。これらの実験の死亡割合についてメタ解析を実施した。感染動物の死亡割合に対するNSAIDs使用のPeto オッズ比は7.54、95%信頼区間（CI）は、4.50–12.66（ $p < 0.0001$ ）であり、 I^2 （inconsistency）=9%（95%CI：0–52.1%）であった[36]。

このほか、NSAIDsがインフルエンザ関連脳症の主要な原因であることを示唆するエビデンスは、厚労省研究班「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関する要因解明のためのケース・コントロール研究」[81]の中に見出すことができる。4人の脳症死亡児中3人がNSAIDsを使用していたが、対照児（インフルエンザに罹患したが脳症のない例）では84人中5人（6.0%）しかNSAIDsを使用していなかった。したがって、NSAIDsの使用とインフルエンザ関連脳症死亡例との間には、強い関連が認められている。すなわち、粗オッズ比は47.4（95%CI：3.29–1458、 $p = 0.0019$ ）[36]。ただし、厚労省研究班は、NSAIDsとインフルエンザ関連脳症との間に確実な関連は認められなかったと報告した。アセトアミノフェンに関しては、オッズ比は有意でなかった（オッズ比は2.25、95%CI：0.19–58.6）[36（文献74は誤植）]。

タミフル服用後の突然死や異常行動後の事故死の臨床経過は、ライ症候群や「インフルエンザ関連脳症」の臨床経過とは著しく異なっている。後者では、発症から2～3日までの経過で死亡に至るとされ[85]、最重症例でも死亡まで半日から1日以上はかかる。ところが、タミフルによる場合は、ほんの1回分を服用後はじめの2～3時

間以内は何ともないように見えても、10分程度の後には悪化して突然呼吸しなくなる。この違いが、これまでのいわゆる「インフルエンザ脳症」あるいは「感染関連脳症」といわれていた病態と、本件のような新たな病態との最も顕著な違いの一つである。

幼児に生じるこのような新型の脳症は、幼児用のタミフルドライシロップの発売が開始された直後の2002/2003年の冬のシーズンに初めて（文献上）発見された[85]。そして、同様の成人例が、日本でタミフルカプセルが発売開始となった2001年2月2日の直後の2001年3月には報告されている[厚生省 B01-529]。60歳代のふだん健康な男性が39.0°Cの発熱があり、受診したところインフルエンザの疑いでタミフル75mg 1日2回の処方を受けた。2回目のタミフルを服用して数時間後、状態が悪化したため別の病院を受診した。この時には特に急を要するような状態ではなかったが、病院に到着と同時に心停止し、2時間後に多臓器不全で死亡した。

症例5では、NSAIDs（スルピリンとナプロキセン）が使用されている。これらのNSAIDsがウイルス感染におけるサイトカイン誘導を増強することにより心筋症の発症に影響した可能性がありうる[57]。しかしながら、タミフルによる肺水腫の関与なしに、（死亡に至るほどの状態にまで）急性左心不全が完成するにはあまりにも時間が短すぎるであろう。

突然死とその他の精神神経症状が出現する時間はたいがい、非常によく似ている[25]。この点も、タミフル服用後の突然死や精神神経症状の大部分が、感染関連脳症やライ症候群、「インフルエンザ脳症」のパターンと異なっていることを示唆している。

3.6. 非タミフル関連突然死と痙攣誘発性薬剤

突然死はインフルエンザそのものでも生じうるという意見がある。しかし、十分な検索をしても、インフルエンザそのものだけで突然死を生じたとの報告は、筆者は見ることがない。インフルエンザで生じた突然死であると考えられた例は、実はその治療に用いられた薬剤によるものである。2002/2003年の冬のシーズンに6人の幼児の突然死が報告された[84]。全例が睡眠中に死亡していた：3人は午睡中、3人は夜の睡眠中であった。4人はそれぞれがタミフルを1回だけ服用していた。また8歳の男児はアマンタジンを服用していた。1歳7か月の男児について原著者は、薬剤を服用していない、と記載していた[84]。この「非薬剤性」の例は、しばしばインフルエンザのみで生じた突然死として引用されている。しかしながら、後に、この男児は実はテオフィリンを使用していたことが判明している[99]。したがってこの男児の死因はおそらく、テオフィリンによる不整脈あるいは痙攣による低酸素血症のためであると推察される。

痙攣は、アマンタジンやテオフィリンなど、ある種の薬剤による用量依存性のある毒性反応としてよく知られている[7,24]。ペンチレンテトラゾール痙攣モデルを用いた実験で、アマンタジンは25mg/kgの用量から、特に100mg/kgの用量では痙攣を増強した[58]。電気ショックテストでは、アマンタジンは痙攣閾値を下げた[52]。テオフィリンに関して言えば、インターフェロンはヒトでテオフィリンのクリアランスを低下させ消失半減期を延長する[95]。したがって、インフルエンザに罹患時、特に高熱の際には（訳註：内因性インターフェロンの影響でクリアランスが低下し）、テオフィリンの血中濃度は上昇する。

1歳7か月の男児の例では、救急車で到着し救急医が診察した時には、死亡後2～

3時間であったにもかかわらず、すでに死後硬直が認められたという[99]。もし死亡直前に痙攣や高熱があった場合には、死後硬直は通常より早期に現れるということも、よく知られた事実である。この子が死亡前に痙攣を生じたことは、彼の双子の兄弟のもう1人もやはり喘息のためにテオフィリンを服用していてインフルエンザに罹患し、男児の死亡に母親が気付いた1時間後に痙攣をきたしたという事実からも十分示唆される[99]。

筆者は、睡眠中の突然死は、オセルタミビルなどの中枢抑制剤、テオフィリンやアマタジンのような痙攣誘発性の薬剤あるいは不整脈誘発性薬剤を使用した場合にのみ生じると考える。

3.7. 熱せん妄とタミフルせん妄

感染時にせん妄や精神病様症状が生じるのはまれではなく[72]、タミフル服用後のせん妄は「熱せん妄」であると主張する小児科専門医もいる[86]。しかしながら、タミフルを使用後にせん妄や幻覚を生じた例では34~35°Cという低体温でも生じている。

そこで、体温と異常行動との関連について検討するために、せん妄を生じた2つのグループについて解析した。すなわち、電話相談例や電子メール情報、インターネットから得た情報から、全く薬剤を使用せずにせん妄を起した群（薬剤非使用群）とタミフルを使用後にせん妄を生じた群について比較した（タミフルが服用されていなくとも、他に薬剤が使用されている場合は、「薬剤非使用群」には入れなかった）。67人のせん妄例が収集できた。薬剤非使用群が15人、52人がタミフル使用例であった。体温の情報が得られたのはこのうち、薬剤非使用群が12人、タミフル使用群が35人であった。熱せん妄とタミフル使用後のせん妄の違いについて、表4に示した。タミフル服用後のせん妄では、80%が解熱してから、あるいは解熱が始まってからせん妄が生じていたが、薬剤非使用例では発熱なしでせん妄が生じたのは12人中1人だけであった（オッズ比=44.0、95%CI：4.37-1081.12、p=0.000018）。

表4 せん妄時の体温の比較(タミフル使用後、薬剤なし、文献上の「熱せん妄」時)

	タミフル 使用後	A. 薬剤使用 なし	B. 文献公表 「熱せん妄」例
高熱のない時期のせん妄	28 (80%)	1 *a(8 %)	81 (37.0 %)
高熱時のせん妄	7 (20%)	11 (92 %)	138 (63.0 %)
対照(A, B)と比較した場合のタミフル使用後の非高熱時せん妄発症のオッズ比 (95%信頼区間*b および p 値*c)		44.0 (4.37-1081) p=0.000018	6.81 (2.68-18.02) p=0.0000018

*a: 鼻症状だけ認めた発熱前の例 *b: Cornfield によるオッズ比の95%信頼区間(EpiInfo Version 3-3-2)

*c: Fisher の直接確率法(EpiInfo Version 3-3-2)

これとは別に、PubMed を”fever”と”delirium”、医中誌 Web を「熱」と「せん妄」をキーワードとして検索し、せん妄を生じた患者の体温について報告している文献が4件検索できた[48,72,73,88]。すべて日本からの報告であり、合計226人のいわゆる熱せん妄例が報告され、そのうち219人で体温が判明していた。これらの論文の著者は

NSAIDs 系や抗ヒスタミン剤が使用されていたかどうかについては報告していないが、患者の多くがこれらの薬剤を使用していたことは疑いない。しかしながら、39.0°C未満の患者の割合は、37.0% (81/219) であり、この割合はタミフル使用後にせん妄をきたした患者における割合 80% (28/35) よりはるかに低い。オッズ比は 6.81 (95%CI: 2.68-18.02、p=0.0000018 表 4B) であった。これらの文献上、38°C未満であった患者の割合は 10.9% (24/219) に過ぎなかった。

3.8. 脳浮腫／肺水腫と低酸素血症

(1) 脑中薬剤濃度と血液-脳関門における排出トランスポーターによる除去

中枢神経系 (CNS) に作用する薬剤は、血液-脳関門 (BBB) もしくは、血液-脊髄関門を通過する必要がある。最近の研究結果では、これは単に静的・解剖学的な関門ではなく、そこでは脳毛細血管内皮細胞の血液腔に接している細胞膜における排出トランスポーターが重要な役割を演じている動的なものであることが示されている [4,7,87]。

オセルタミビルの脑中濃度が、7日齢のラットでは42日齢のラットの64倍であったという事実[15]は、排出トランスポーターが未熟な場合には、内皮細胞からの排出が容易でないということを示している。

(2) 頭蓋内圧の亢進

タミフルが頭蓋内圧を亢進しうることを支持する証拠がいくつかある。たとえば、5か月の男児にインフルエンザの予防のためにタミフルが使用されたが、嘔吐した。約30分後に母親はこの男児の大泉門が膨隆しているのに気付いた[26]。2日目 (訳註: すなわち2回目) のタミフルを翌日の夕方に服用させたところ、嘔吐はしなかったが、大泉門は膨隆した。母親の話では「夕方にタミフルを服用させると1~2時間後に大泉門が膨隆し、翌朝にはもとに戻っている」とのことであった。母親によれば、このエピソードは8日間の服用期間中ずっと繰り返し出現していたという[26]。この事実は、乳児がインフルエンザに罹患していなかったこと、この年齢ではBBBが未熟であることから、オセルタミビルそのものによって頭蓋内圧が上昇したことを確実に示している。

成人のインフルエンザ予防に用いたタミフルのランダム化比較試験で、タミフル群の頭痛と嘔気、嘔吐の頻度がプラセボ群に比較して多かった[15]。頭痛、嘔気、嘔吐を生じるのに必要な使用人数 (Number Needed to Harm: NNH) は、それぞれ 25、24、55 であった。このことも、タミフルが頭蓋内圧を亢進しうることを示唆している。

小児を対象にしてインフルエンザの治療のためにタミフルを使用したランダム化比較試験において、タミフル群はプラセボ群に比較して嘔吐の頻度が第1日目だけ有意に高かった (オッズ比 3.4 : 95%CI: 1.9-6.1) [14]。第1病日における NNH は 15 であった。また、2日目以降の嘔吐のオッズ比は 0.8 (95%CI : 0.47-1.4) であった。この事実もやはり、インフルエンザの治療に用いた場合、第1病日だけタミフルが頭蓋内圧を高めることを示している。

(3) 脳浮腫とアクアポリン

最近の研究では、脳[54,45,75]および肺[5,54,75]など種々の臓器や組織における浮腫

の発症および除去にアクアポリン (AQP) が重要な役割を果しているとの知見が示されている[5,45,51,54,60,75]。AQP4 は種々の物質や要因によって生じた大脳浮腫に反応して upregulate される[54,75]。AQP4 が介在した細胞を貫く水の移動は、中毒や脳梗塞に伴う脳浮腫の出現に不可欠であるばかりか、血管性脳浮腫における水のクリアランスにも不可欠である[54]。

(4) 肺水腫とアクアポリン

肺水腫が生じた病的な肺において作用しているトランスポーター分子として最もよく研究されているのは、上皮 Na⁺チャンネル (ENaC)、Na⁺/K⁺-ATPase ポンプ、およびある種のアクアポリン水チャンネルである。

肺胞細胞と毛細血管内皮細胞はどちらも active transport により水を肺胞内から血管へ移動させている。肺水腫はそのいずれかあるいは両者が傷害されることにより生じる。急性肺傷害 (ALI)、とくに重症敗血症 (敗血症とは感染による全身性炎症反応症候群) では、肺胞細胞を傷害するというよりも、どちらかという炎症反応が毛細血管内皮細胞を傷害するため、肺毛細血管の水の透過性が高まる結果、臨床的な肺水腫をきたすと考えられる。この内皮細胞の変化とは異なり、ALI では多くの場合、肺胞細胞は保たれており、ALI において肺胞の水クリアランス (AFC) は維持され、おそらくはむしろ増加している[102]。

(5) 肺水腫・脳浮腫と低酸素血症

剖検された 2 人における肺水腫の発症機序については完全に解明されたわけではないが、両例の呼吸停止前の肺水腫の発症に、オセルタミビルの呼吸抑制作用による重篤な低酸素血症が少なくとも関与していた可能性はありえよう。ヒト及び動物において認められた、死亡例と生存例との顕著な違いは、その中間例もあり、印象的である[63,64]。すなわち、死亡例ではヒトでも動物でも重篤な肺水腫が高頻度に認められたが、動物やヒト生存例では完全に回復した。本稿で報告したケースシリーズのうち症例 4 と症例 5 に重篤な肺水腫が認められたが、症例 6 と FDA が報告した症例 #576078[26]は後遺症なく完全に回復した。完全回復例は、多数報告されている[63,64](表 2)。

中間的な症例もある。1 例は、蘇生された後で一過性の肺水腫があり重篤な低酸素性の脳症を生じ、後に死亡した男児の例である。他の 1 例は、蘇生後に一過性の肺水腫を認め、その後極めて重篤な後遺症が残った例である。

重篤な低酸素血症を生じた後に肺水腫をきたすことは、種々の病態、例えば急性の窒息[6]や睡眠時無呼吸症候群[11, 12, 10, 28, 98]、高山病[2, 41, 42, 94]の他、抜管直後[47]、呼吸抑制を起こす薬剤による影響[70, 83] ([64, 76]は誤植)、その他[19, 83]である。高山病で著しい低酸素血症が生じた場合には、肺水腫だけでなく脳浮腫も伴い、しばしば死の転帰をたどる[41]。高山に曝されることで死亡する場合、高山病性肺水腫 (HAPE) が最も一般的な死因である[20, 76]。

低酸素血症は培養肺胞細胞において時間および濃度依存性に ENaC と Na⁺/K⁺-ATPase の合成と活性を downregulate する[20, 76]。しかもこの効果は酸素化によって完全に可逆性であった[20, 76]。

AQP-非依存性の水輸送 (細胞貫通性あるいは傍細胞性経路のいずれか) が、肺胞の

水クリアランス (AFC) において主要な役割を担っている[91]。

3.9. 後遺症と心停止後の遅発性神経細胞傷害

症例7と厚労省から公表された2例 (B04024215 と B05005388) は心肺停止し蘇生後に後遺症あるいは低酸素性多臓器不全を生じた。これまで、オセルタミビルがこうした後遺症を生じうることは知られてはいないが、これら3人の臨床経過を見ると、全身虚血後の神経障害後遺症[3, 22, 55]と一致している。しかしながら、acute disseminated encephalomyelitis (ADEM: 急性播種性脳脊髄炎) [23, 31]、レット症候群[71, 93]、乳幼児の apparent life threatening events (ALTE) [61]などについてもその原因の可能性として鑑別する必要がある。

全身虚血後には、多彩な神経系後遺障害を生じる。(生存した場合の) 最も重症例は脳死、ついで植物状態、高次脳機能障害、健忘(記憶喪失)、皮質盲、無酸素後ミオクロヌス、遅発性白質脳症、下肢麻痺[22]や後肢麻痺(動物) [55]を伴う脊髄卒中などである[3]。

胸腹部大動脈瘤の129人の手術で30日以内の死亡率は35%であった[22]。手術後に生存していた116人中、脊髄虚血が25人に起きた。部分虚血が6例(24%)に生じ、残りは完全麻痺であった[22]。

12分間出血性ショックを起こした後、5分間心停止させたラットでは、蘇生後6時間から7日後において、海馬CA1領域のニューロン傷害と、後肢の重篤な麻痺、腰部脊髄のニューロン傷害が生じた[55]。この実験結果から、全身虚血後の後肢麻痺は脊髄傷害に由来すると推測されている。

本稿の症例7において、会話や言動面での知的障害が認められ、MRIにおいて右海馬領域における軽微な萎縮所見や、シルビウス裂の発育不良傾向が疑われる所見を認めたことは、海馬領域における傷害と一致する。この患者が、イベントの数日後から「ずり這い」(足をひきずりながら這う) 動作を見せたことは、全身虚血後の後肢麻痺の所見と一致する。したがって、この女兒は、オセルタミビルにより呼吸抑制から心肺停止をきたし、中枢神経系、特に海馬と腰部脊髄において遅発性にニューロン細胞傷害をきたしたと考えることが妥当である。母親が最初に気付いたときの行動上および知的障害の程度が極めてわずかであったということから、ADEMの可能性は除外しうる。ADEMでは通常、一峰性の症状の明瞭なピークがある[23, 31]からである。またMRI上所見が極めてわずかである点も、ADEMとして合わない。

最近、この女兒は徐々にではあるが、発達しつつある。つまり発達障害は進行性でないということを示している。また、揉み手のような単調な上肢の交互運動もなく、レット症候群として否定的である。

本例は、問題イベントの後で突如として出現している。レット症候群では6か月程度まで一応正常に発達したようにみえた後、徐々に発達障害が認められるものであり、本例のように急激に発達障害が始まるのではない[71]。

この女兒の呼吸障害はタミフルを服用後ごく短時間で生じた。この急性のイベント以外で覚醒中に呼吸障害を生じたことはない。この点も、本例をレット症候群とするのが不適切である理由の一つと考えられる。

痙攣や gastro-oesophageal reflux disease (GORD)、respiratory syncytial virus (RSV) 感染、百日咳、他の下気道および上気道炎 (URTI、LRTI)、吸引性肺炎、喘息そ

の他、耳鼻咽喉科的な問題点、心臓関係（心不整脈や QT 延長）、先天性代謝異常などが、McGovern[61]の総説では低酸素血症を生じうる原因としてあげられている。また、医薬品や毒物の摂取が原因であった例が 11 人報告されている（この総説の症例の 1.5%に相当する）。

症例 7 の低酸素血症の一次的な原因は痙攣ではなく、痙攣はむしろ、呼吸抑制に伴う低酸素血症による二次的なものであった可能性がある。この女兒は胃-食道逆流症はなく、RSV や百日咳のような重症呼吸器感染症に罹患していたわけでもない。下気道および上気道炎(URTI、LRTI)では種々の薬剤を使用する。このような例では、薬剤そのものが、生命に危険イベントを起こすことが否定しえない。症例 7 の女兒は吸引も喘息もない。QTc 時間は 0.397 であり、問題のイベントの前後でアダムス・ストークス症候群のような失神のエピソードは経験したことはない。先天性代謝異常も疑われたことがない。

3.10. 遅発性反応と OCB によるヒトシアリダーゼ（ノイラミニダーゼ）阻害

Li らは、dbSNP データベースにおいて非同義置換一塩基変異多型(nonsynonymous single nucleotide polymorphism=SNP)である R41Q をヒト細胞質内シアリダーゼ HsNEU2 (OCB の作用部位ノイラミニダーゼに相当)の活性部位近くに確認したと報告した。

この SNP があれば、OCB に対するヒトシアリダーゼの結合能を、予想以上に増強し、シアリダーゼ活性が減少しうる。この SNP (R41Q)のある人（アジア人の約 9.29%に認められ、ヨーロッパやアフリカの人々には認められない）に対してオセルタミビルを使用すると、理論的にこれらの人のシアリダーゼ活性が減少しうることから、彼らは、このアジア人に多い SNP によるシアリダーゼの変異のホモ型が、オセルタミビルによる精神神経症状の発症と関係しているのではないかとした。

海馬スライス CA1 領域において、GABA に拮抗されることなく、OCB はニューロン放電を増強し、エタノールでさらに増強した[46]。これらの結果から、論文の著者らは、オセルタミビルは中枢に対して、特に、エタノールのような他の物質と併用した場合に影響があるとした。

どちらの論文[46, 59]の著者も、タミフルによる主要な害反応像としての睡眠中の突然死と、未変化体オセルタミビルがおそらく関与していることについては触れていない。しかしながら、OCB によりヒト細胞質シアリダーゼが阻害されれば、遅発性の精神神経系反応だけでなく、高血糖、感染の増悪、腎障害や肝障害、消化管出血など[63, 64]、遅発性の害反応の発症機序になる可能性がある。

哺乳動物のシアリダーゼはこれまでに、4 種類の亜型が知られている。細胞内の局在部位によって、リソソームのシアリダーゼ NEU1、細胞質のシアリダーゼ NEU2、細胞膜関連シアリダーゼ NEU3、ミトコンドリアのシアリダーゼ NEU4 である[96, 97]。

肝細胞のシアリダーゼ NEU3 は、ガングリオシドの構成と PPAR- γ （ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体）に対するシグナリングを介して、インスリン感受性と耐糖能に関連している可能性がある[101]。

シアリダーゼと癌に関するレビューを紹介した著者[103]（[66]は誤植）は、次のように述べている。

シアル酸は一般に、糖脂質や糖タンパクの糖鎖の末端に見出され、糖タンパク

の形態 (conformation) に影響を与えたり、分子や細胞の機能部位を認識したり隠蔽することにより、多くの細胞機能に重要な役割を果たしていると考えられている。シアリダーゼによるシアル酸の除去は、糖タンパクや糖脂質の糖鎖分解の初期反応であるが、動物シアリダーゼは単にリソソームでの異化分解に関わるのみではなく、シアロ複合糖質 (sialoglycoconjugates) を修飾することにより、多くの細胞現象を制御している可能性がある [66, 67, 80] ([62, 73] は誤植)。事実、シアリダーゼが細胞分化や細胞増殖、アポトーシス等の細胞現象に関わっている証拠が蓄積してきている。

がん化におけるシアリル化の異常には、転移能や浸潤能が深くかかわっていることがこれまで観察されてきたが、シアル酸量と悪性形質間にははっきりした関連性は得られていない。実験結果が必ずしも一定方向を示さないからである。

シアリダーゼは、このほかにも、ヘルパーT細胞、好中球、サイトカイン [92] などの免疫機能 [82, 89, 92] をはじめ、種々の生理機能に広く関係しているとされる。遅発性の肺炎や、感染が増悪し敗血症となり播種性血管内凝固症候群 (DIC) を含む多臓器不全を生じることに、このことが関係している可能性がありえよう。

長期に免疫機能を障害すれば、がん発症の可能性を高めるかもしれない。当該製薬企業は、長期がん原性試験を 2 件実施し、オセルタミビルカプセルの予防使用に関する新薬承認情報集にその結果を報告した。それぞれマウスとラットに対する、2年間の試験である。

マウスの2年間のがん原性試験では、死亡割合と肝細胞腫瘍発生割合が、いずれもオスにおいて用量依存性に有意の増加を示した (製薬企業は因果関係を否定)。安全用量は 125mg/kg であり、これはヒト臨床用量における OCB の AUC で換算した場合、わずか 6 倍高いだけであった (OCB は遅延型毒性の原因と思われる)。

ラットに対するタミフルの2年間のがん原性試験においては (0mg/kg を 2 群と、50mg/kg、150mg/kg、500mg/kg の用量につき、オス、メス各 75 匹ずつを使用)、リンパ腫 (各用量のオス発症数: 0, 1, 1, 1, 3)、胸腺上皮腫 (メス: 0. 1. 1. 2. 3)、血管腫 (オス: 2, 1, 1, 3, 5) で、腫瘍の発生割合が用量依存性に有意に増加していた (製薬企業は因果関係を否定)。

発がんしない確実な安全量は 50mg/kg であるが、これは OCB の AUC で換算すると、臨床用量のたかだか 1.6 倍でしかない。中間レベルでも 5.8 倍でしかない。

タミフルによる急性出血性大腸炎の例は文献上、1 件しか報告されていないが、これはアレルギー性の機序によるものである。しかしながら、これまでに判明している死亡例 80 人中、8 人に出血のエピソードがあり、このうち 1 人では、重篤な感染や敗血症、多臓器不全などは認めていない (第 2.5 項を参照)。

プラスミノゲンはノイラミニダーゼに結合して活性化されプラスミンが生成する。したがって、ノイラミニダーゼはプラスミンの受容体であり、プラスミノゲンに対する結合能が WSN ウイルスの病原性に関係するとされている (WSN ウイルスは、ヒトから分離した A/WSN/33 (WSN) をマウスに組み入れたもので、マウスの鼻に摂取すると全身症状を呈する神経毒性型インフルエンザウイルスである) [31]。

OCB によりヒトのノイラミニダーゼ (シアリダーゼ) が阻害され、ヒトの正常なプラスミノゲンが活性化される可能性について確実に否定することはできないであろう。その場合には正常な線溶現象に影響が出て DIC など凝固異常が生じうる可能性があり

得よう。

3. 11. 死亡後のオセルタミビルおよび OCB 測定における問題点

現在実施されている研究で遭遇している問題の一つに、組織中の問題物質の測定に関する感度の問題がある。たとえば、2006年7月3日、13歳の男子はタミフル服用後に異常行動を起こし事故死した。：本例は、翌日マスメディアにより報道された。司法解剖の過程で脳中および血漿中のオセルタミビルおよび OCB の濃度が HPLC-UV 法にて測定された。HPLC-UV 法による測定で、福家らによる報告[30]によると、100ng/g (ng/mL) 以上のオセルタミビルや OCB の濃度の測定が可能であるという。大腿動脈血中の OCB 濃度は 400ng/mL であった。標本中最も高濃度であったのは肝臓中濃度で、18300ng/g であった。しかしながら、採取された脳組織の全てで、濃度はこの方法による測定限界未満であった。この点に関連して、タミフルを健康人ボランティアが 75mg カプセルを服用した場合の平均 C_{max} が 60ng/mL であり、この濃度は、福家らが用いた測定方法の検出限界よりかなり下のレベルであることは注目されてよい。さらに、オセルタミビルは循環血中で急速に加水分解される。ラットやマウスから採取した血漿標本中における半減期は 20~60 分であったという。ヒトの遺体血液中の半減期は、ラットやマウスよりは長いと思われるが、それでも死後 24 時間以内には血液中也組織中也、ほぼ完全に OCB に変化してしまっている。したがって、福家らが、彼らが用いたよりも鋭敏な測定方法 PLC/MS/MS 法（測定限界は 1ng/g）をたとえ用いたとしても、遺体の脳中あるいは血漿中に未変化体オセルタミビルを検出することはほとんど不可能であったと考えられる（なお、上記例のような場合、後者の方法が用いられない限り因果関係を容易に否定することはできない）。

3. 12. 害反応 (adverse reaction) の評価方法について

薬剤と有害事象との間の因果関係が否定できない場合、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の定義[43]に従えば、その有害事象は「害反応 (adverse reaction)」とすべきものである。

オセルタミビルが日本あるいは他の国々で発売されてから、まだ短期間しか経っていない。発売当初、突然死や、異常行動からの事故死は、タミフルの使用に伴って特異的に起きる害反応であるとは認識されていなかった。今日では事実上、もはやだれも、因果関係の存在を否定することはできない。したがって、これらの「イベント」は「害反応 (adverse reaction)」に分類すべきである。日本の厚労省が採用している「否定的」あるいは「示唆する結果ではない」などは、「完全否定」とは同じではない。厚労省は、因果関係の可能性の存在に含みを持たせつつ、因果関係を事実上否定している。

多くの同様の有害事象が収集された場合には、これらの有害事象の因果関係は個々に評価すべきでなく、それらをまとめて総合的な解析がなされる必要がある。個々の症例は他の症例と比較し、類似性と相違について考察がなされる必要がある。さらには、臨床観察された有害事象は、動物の毒性試験で認められた毒性症状・所見の特徴と比較検討する必要がある。ところが、今日においても、厚労省およびその諮問機関は、個々の症例の因果関係を個々に見るだけであり、事実上因果関係を否定したままである。本稿で詳細に述べてきたとおり、ヒト害反応症状と動物の毒性徴候との間に

は密接な関係があるにもかかわらず、FDA も、厚労省も、厚労省の諮問機関も、両者の比較を全くしていない。しかしながら、2007年2月における一連の死亡事故の発生で、被害者および遺族やマスメディアから批判を受け、厚労省は因果関係の再検討を決定した。

それまで正常に発達してきた子が10分後には突然死亡するといったことは、痙攣誘発性薬剤の使用例以外に、これまでの「インフルエンザ脳症」やライ症候群では報告されることがないという点は強調されねばならない。大部分の異常行動例において、せん妄状態に陥った際の体温は熱せん妄例よりも、ずっと低かった。

タミフルと死亡（睡眠中の突然死と異常行動後事故死）との間の因果関係は、したがって極めて強いと考えられる。処方されたタミフルをすべて服用後に発症し、1週間以上、場合によっては何か月も持続する遅発性・遷延性の精神神経異常、タミフル服用後に発症する肺炎、出血性障害、高血糖、腎障害などもタミフル、なかでもOCBと関連しているのではないかと考えられる。

これらの事実を考慮すれば、たとえ合併症や併用薬剤を使用中の高熱例など交絡因子を抱えた人に突然死や異常行動後事故死、遅発型反応があったとしても、症状発症前にタミフルを服用したという事実がある限りは、タミフルとの関連を十分疑いうる。

3.13. 本稿における新知見

本稿は、診療記録や遺族らから再聴取した病歴情報に基づいた8人の症例報告を基本としている。しかしながら、突然死や事故死した場合、診療した医師が診断する場合にも、家族から聴取した病歴情報に基づくだけである。

本稿の最大の特徴は、臨床経過も死亡に至る原因についても多彩であることである。すなわち、3人が突然死し、2人が異常行動後に事故死した。かろうじて死亡を免れた2人のうち1人は後遺症なく回復したが、1人は後遺症があった。また、1人は遅発性の精神神経症状があり2週間持続した。これらの症例に基づく証拠力は、厚労省から開示された多数の害反応（副作用）症例報告—当該製薬企業が当局（厚労省）に提出したもの—によって強化されている。さらに、ロシュ社が実施した毒性試験結果の概略報告も利用することができた（訳註：つい最近、TK試験データが製薬企業によって、厚労省安全対策調査会（作業部会）において訂正された[17]）。

本稿は、これまでの知見に、以下の主要な3点を新たに加える。本稿は、タミフルを使用後に死亡あるいはかろうじて死を免れた複数の症例（訳註：追加2人を含め10人の症例シリーズ）を報告した初めての原著論文である。また、タミフルの害反応の全体像を総説した初めての論文であり、さらには、タミフルの害反応の全体像のそれぞれについて因果関係とその発症機序を総説した最初の論文である。これまでもこの件に関する知見を報告している。たとえば、塩見は単に「有害事象」として報告し、タミフルによる害反応（adverse reaction）と認識していない[84]、異常行動後事故死の2人と突然死1人についての筆者自身の学会報告[35]、インターネットで公表されている71人の死亡例[83,64]、筆者が個人的に収集した死亡例も何人かいる。しかしながら、動物実験とヒトのデータの両面から、この問題（タミフルの害反応の全体像）について総合的に考察を加えた原著論文は、本稿が最初である。

3. 14. 因果関係の確認と更なる解明のための研究の可能性

タミフルによる害反応が生じた患者の数は相当な数に上る。1シーズンに大阪だけで5人の幼児がタミフル服用後に死亡した。この事実は、日本全体では50~60人が死亡していたかもしれないという数に相当する。これらの害反応は、重要かつ重篤であり、まれではあるが死亡とタミフルとの関連は疫学的に一症例対照研究の手法を用いて検証される必要がある。過去にはそうした症例対照研究は不可能であったと考える。理由は、インフルエンザ様の症状があつて受診すれば、たいていの場合医師はタミフルを処方していたため、マッチさせるべき対照を選ぶことが非常に困難であったからである。しかしながら、通常のインフルエンザにはタミフルは不要である。この考え方はヨーロッパでは受け入れられているが、日本では受け入れられていなかった。しかしながら、2007年3月、日本の当局は、10歳代には処方しないように（原則禁止）との指示をだした。したがって、もし、この冬の間にも通常のインフルエンザに対する使用が継続されるなら、タミフルの害を考えて服用しない人とこれまでどおりに服用する人がいるであろう。したがって、訴訟を怖れて重大な報告バイアスが生じる可能性があるとしても、この方法（症例対照研究）が、さらなる関連性を調べるためには最適の方法である。

タミフル使用と突然死との関連を確認するために特に重要な薬剤疫学以外の研究方法は、感染毒性実験である。この実験では、インフルエンザウイルスなどウイルスを感染させるか、あるいはリポタポリサッカライド（エンドトキシン）を投与した動物では、オセルタミビルの血漿中の濃度に対する脳中濃度の割合が非常に高くなるはずである。また、感染動物を用いた毒性実験が実施されれば、非感染動物のオセルタミビルの脳中濃度に対する感染動物の脳中濃度の比も高くなっているはずである。これはちょうど、成熟ラットの脳中濃度に対する離乳前ラットの脳中濃度の違いと同様である。

4. 結論

1. オセルタミビル（未変化体）は、睡眠剤や鎮静剤、麻酔剤と同様、中枢抑制作用を有していると結論付けられる。症状や臨床所見、臨床用量の10~20倍超（AUCで換算）の用量で実施された動物での病理組織学的検索所見は、肺水腫、低体温、動作緩慢、緩徐/不規則な呼吸などの点でよく似ている。
2. せん妄や異常行動、幻覚あるいは自殺さえも、中枢抑制剤（オセルタミビルも）による脱抑制で制御異常を生じた症状として、この中に含めうる。
3. したがって、特に幼児に多い突然死や10歳代に多い異常行動後の事故死などが、タミフル服用後（特に初回服用後）短時間で生じたような場合には、おそらくタミフル使用に関連した害反応であろうと結論付けることができる。
4. タミフルを服用後、呼吸困難にチアノーゼを伴い、その後痙攣を生じ、心肺停止した場合には、後遺症を生じても生じなくても、関連があると思われる。重篤な後遺症は、オセルタミビルの毒性による心肺停止後に生じる遅発性ニューロン細胞傷害（delayed neuronal cell damage）によるものであろう。
5. 遅発・遷延型反応は通常、タミフルをほぼ5日間服用した後に生じるが、これはおそらく、OCBによるヒトシアリダーゼ（ノイラミニダーゼ）の阻害と関連していると思われる。遅発性の精神神経系反応（1週間以上にわたり持続し、誘因なく増悪する

場合もある)、遅発性の肺炎、感染症の増悪（しばしば敗血症、多臓器不全、死亡に至る）、出血性障害、高血糖、腎障害などである。

6. これらの事実を考慮すれば、たとえ、併用薬剤を使用中であったり、高熱など、交絡因子を抱えた人に突然死や異常行動後事故死、遅発型反応があったとしても、症状発症前にタミフルを服用したという事実がある限りは、タミフルとの因果関係を除外することは賢明でない。

追加情報など：

なお、上記のうち3人（睡眠中突然死した2歳男児と、異常行動から事故死した14歳と17歳の少年2人）については、2005年11月12日三重県津市で開催された第37回日本小児感染症学会において発表した[35]。

本論文脱稿後、2007年末までにさらに別の2人の家族から診療記録や解剖記録が提供された[40]。1人は睡眠中突然死し、剖検で肺水腫を認めた44歳の男性である。また、29歳の女性は、タミフル服用後低体温（34℃）となり重篤なチアノーゼと痙攣をきたして死亡し剖検で肺水腫が認められた[40]。その後厚労省は別の2人の感染症増悪による死亡例を報告した[65]。また、論文脱稿後に、血液-脳関門におけるオセルタミビルの排出トランスポーターがP-糖タンパクである、ということ、3か所の研究者たち[18,68,74]が異口同音に報告している。

（訳註：以上の結果、死亡例はこれまでに合計84人、うち突然死は52人となった。

筆者が病歴等で詳細に検討を加えることができた突然死5人中4人が解剖され、4人とも肺水腫が認められている）。

利益相反など

浜六郎は、8人（追加症例2人を加えて合計10人）につき、副作用被害救済制度への救済申請の際、専門家としての意見書を提出している。当該製薬企業を含めて製薬企業や、日本政府からの研究費は一切受け取っていない。

また、この出版に際しては患者もしくは遺族（家族）から書面で同意を得ている。

謝辞

タミフルによる重篤な害反応を被った子や故人の医療記録を提供していただいた家族、遺族の方々に深く感謝いたします。また、Graham Dukes 医師には編集に際して多大な援助を頂き、発症機序の考察に際しては奥西秀樹教授（島根大学医学部薬理学教室）に貴重な助言を頂きました。深く感謝いたします。

参考文献の訂正：

文献9を以下に訂正。

[9] E.D. Belay, J.S. Bresee, R.C. Holman, A.S. Khan, A. Shahriari, L.B. Schonberger. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med.* **340** (1999) 1377-82.

文献103として以下を追加。

[103] T.Miyagi, K.Kato, S.Ueno and T.Wada. Abberant Expression of Sialidase in Cancer. *Trends in Glycoscience Glycotechnology* **16** (2004) 371-381.