

オセルタミビルによる精神神経系害反応の機序が明確になってきた

Mechanisms of neuropsychiatric reactions to oseltamivir become clearer.

NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック) 浜 六郎

編集長殿一

厚生労働省（厚労省）の諮問機関、薬事食品衛生審議会（安全対策調査会）はこれまで、オセルタミビル（タミフル、中外・ロシュ）と精神神経系有害事象との因果関係を繰り返し否定してきた[1]。それにもかかわらず、臨床的にも、動物実験によるエビデンスは集積してきており、今ではタミフルによる精神神経系害反応の発症機序が明瞭になってきている[2-8]。

たとえば、用量依存性の死亡の増加や中枢抑制による症状が7日齢のラットで認められており、しかもその動物の症状・所見とヒトの症状・所見がよく似ているのである[2]。

タミフル服用後の症状は、未変化体オセルタミビル (OT) によるものと考えられる。これは、成熟ラットの脳中 OT 濃度に比較して、7日齢のラットの脳中 OT 濃度が 64 倍にもなっていることから推察される。このように脳中濃度が高くなるのは、OT をオセルタミビルカルボキシレート (OC) に代謝する肝ミクロゾームのカルボキシエステラーゼ (CE-1) が未熟であること[3]に加えて、血液-脳関門 (BBB) における OT の排出トランスポーターである P-糖タンパク (P-gp) [4]が、7日齢ラットでは未熟であることによると考えられる。

未熟であることだけでなく、年長幼児や成人でも、インフルエンザ感染のピークで高サイトカイン状態があれば CE-1 や P-gp が障害されることによって脳中 OT 濃度が高くなりうることは推察するに困難でない。

一方、オセルタミビルが異常行動をきたす機序については、バルビタール剤やベンゾジアゼピン剤、アルコールなど中枢抑制剤による制御障害 (dyscontrol) に関連したものではないかと考えられている[2]。しかしながら、さらに詳細な機序についてはよく分かっていなかった。

最近、Yoshino ら[5]は、オセルタミビル (25mg/kg、100mg/kg) を全身投与 (腹腔内 : ip) して、微量透析装置を用いて内側前部前頭葉(mPFC)における細胞外ドパミン量を測定した結果、対照値に比較してそれぞれ 156%、223%増加したことを報告した。セロトニンの量は変化がなかった。ドパミンの増加は mPFC におけるドパミン遊離の増加に基づくと推察された。

ドパミン遊離の増加の機序は、以下の理由から、覚醒剤のアンフェタミンや、コカインなどの麻薬とは明瞭に異なり、ベンゾジアゼピンによる増加の機序に似ている。

- (1) フェンシクリジンやメタンフェタミンなどの覚醒剤によるドパミン遊離の程度は、投与前の 10 倍以上にも増加した[6]が、タミフルによる増加はそれよりもはるかに少ない。
- (2) ラット脳のシナプトゾーム (synaptosomes) を用いた *in vitro* の実験では、OT も OC も、シナプス前のドパミンの再取り込みを抑制せず、シナプス後のドパミン遊離も増加させなかった。一方、メタンフェタミンはドパミンの再取り込みを抑制し、ドパミン遊離も増加させ、コカインは、ドパミンの再取り込みだけ阻害した[7]。
- (3) 100mg/kg の OT を投与されたラットが投与 10 分後に運動失調を生じ、それが数分間持続した[5]。
- (4) ジアゼパムは、マウスに対しては 2 相性の影響を与えている：低用量 (0.25mg/kg 以下) では運動量が増加する (処置前のレベルの約 1.5 倍) が、高用量 (0.5mg/kg 超) では運動量が低下する[8]。ジアゼパムによる運動量の増加は、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルで確実に抑制されたほか、カテコラミン合成阻害剤である *e*-methyltyrosine でも抑制され、さらにはドパミン受容体拮抗剤であるハロペリドールやスピペロン、さらには SCH23390 でも確実に抑制された。これらの結果を総合すれば、ジアゼパムを少量投与後に観察される運動量の増加は、運動活性に関係する脳内ドパミン系が活性化された結果によると言えそうである。

参考文献

- [1] 厚労省. 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)および、同基礎WG:最終会議は2008年7月10日開催された第7回臨床WG会議:
<http://www.mhlw.go.jp/shingji/2008/07/s0710-6.html>
- [2] Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. The International Journal of Risk & Safety in Medicine (2008) 20: 5-36. available at:
<http://npjip.org/sokuho/published-paperJRS431.pdf>
日本語訳：<http://npjip.org/sokuho/107honyaku.pdf>
- [3] 日本ロシュ(中外製薬)、新薬承認情報集、タミフルドライシロップ3%:
http://164.46.226.166/shinyaku/g0201/11/5303990_21400AMY00010.html
- [4] [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. 36(1) (2008):6-9. Epub 2007 Oct 16

- [5] [Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, Yui K, Kato S](#). Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):67-9. Epub 2008 Apr 9.
- [6] [Nishijima K, Kashiwa A, Hashimoto A, Iwama H, Umino A, Nishikawa T](#). Differential effects of phencyclidine and methamphetamine on dopamine metabolism in rat frontal cortex and striatum as revealed by in vivo dialysis. *Synapse*. 1996 Apr;22(4):304-12.
- [7] [Satoh K, Nonaka R, Ogata A, Nakae D, Uehara S](#). Effects of oseltamivir phosphate (Tamiflu) and its metabolite (GS4071) on monoamine neurotransmission in the rat brain. *Biol Pharm Bull*. 2007 Sep;30(9):1816- 8. available at: http://www.jstage.ist.go.jp/article/bpb/30/9/1816/_pdf
- [8] [Söderpalm B, Svensson L, Hulthe P, Johannessen K, Engel JA](#). Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(1):97-102.

利益相反: なし