

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、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)
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、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* _a
死亡	死亡	死亡

31

タミフル使用後ヒトに生じた中枢抑制症状や死亡と、動物実験における中枢抑制症状・死亡の類似点

病理組織学的所見		3歳男児突然死剖検で、肺水腫、脳浮腫。39歳男性の睡眠時突然死剖検例でも急性左心不全、肺水腫。突然死剖検2例中 2例とも肺水腫、他にも多数	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で大部分死亡。死亡例でも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。

32

タミフルの中枢抑制作用はバルビタール剤、ベンゾジアゼピン剤類似であり、ベンゾジアゼピン受容体(BZD)に作用する?

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
	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	

※マーモセット400g前後の雌雄核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、他の3頭も4日目で屠殺(全て死亡)。全例消化管粘膜出血あり(糜爛、潰瘍、出血、萎縮)。トキシコキネテックス(AUC等)のデータは示されていない。

- ・ヒトRCTで、服用終了後の肺炎増加(有意)、動物実験の高用量で細菌性肺炎の増加→再現
- ・末梢型BZDへ作用、生体ノイラミニダーゼ(シアリダーゼ)阻害→免疫抑制、遅発性神経障害、糖尿病、出血等、種々障害に関与が

33

突然死例における肺水腫と低酸素血症

- ・強い低酸素血症持続で:肺水腫/脳浮腫、窒息、高山病、睡眠時無呼吸症候群、呼吸抑制剤、手術後の抜管直後など
- ・動物を低酸素状態に→肺水腫/脳浮腫再現
- ・著しい低酸素血症
→肺胞Ⅱ型細胞の水ポンプ作用低下
→肺水腫
再酸素化で(酸素が補給されると)急速に回復

34

突発型反応の発症機序(1)

- 1)リン酸オセルタミビルは腸管内でオセルタミビルとなり血中に移行し、肝エステラーゼ(HCE-1)により抗ウイルス作用のある活性型タミフル(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)。
- 2)未変化体タミフルは脂溶性のため脳中に移行するが、血液-脳関門(トランスポータ機能)が正常なら、低い濃度に留まる。OCBは非脂溶性のため脳中に移行しない。
- 3)トランスポータは「P-糖タンパク」であることが最近判明した(3グループが確認)。

35

35

突発型反応の発症機序(2)

- 4) HCE-1活性は、離乳前動物は未熟のため低く、また、インフルエンザ初期は炎症性サイトカインの影響を受けて低下し、未変化体タミフルが血中・脳中で高濃度になりやすい。
- 5) 血液-脳関門としてのP-糖タンパク(トランスポータ)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)で低下するため、タミフル未変化体が脳内に蓄積しやすい。
- 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未変化体タミフルの中核(脳)抑制作用による。
- 7) P-糖タンパク機能が成長で上昇し、インフルエンザ回復で回復し、死亡しなければ症状は消失する。タミフルの服用を続けても症状は消失しうる。

36

36

突発型反応の発症機序(3)

- 8) 中枢抑制剤(睡眠剤,安定剤,麻酔剤,アルコール等)が異常行動や幻覚、自殺、健忘症など精神神経症状を起こしうるのは薬理学の常識
- 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が少ない
- (2) 排出ポンプ(トランスポータ)活性が低い場合
- これは ・個人差
- ・インフルエンザの重さ(時期)
 - ・他の薬物(相互作用)などが関係

37

遅発型反応の発症機序として考えること

OCB(活性体)によるヒトneuraminidase阻害

- Sialidase: 細胞構造中の糖蛋白, ガングリオシドの処理に関係→免疫機能/アポトーシス, 各臓器固有細胞機能(種々の生体機能)に関係するKey enzyme
- Sialidase阻害(欠乏)は、先天性sialidosis(神経障害)、2型糖尿病発症や発癌との関連も指摘されている。
- 肺炎/敗血症、高血糖、糖尿病、出血、腎障害など: OCBによるneuraminidase(sialidase)の阻害による可能性が高い
- 4~5日服用で血液-脳関門としてのP-糖タンパクを支える細胞膜構造の変化があれば、P-糖タンパク活性が低下し、未変化体タミフルの脳中濃度上昇
→遅発型精神神経症状・遅発型突然死もありうる

38

38

タミフルによる害反応の発症機序(まとめ)

- ① **突発型: タミフル未変化体:**
高サイトカインで障害された血液-脳関門を通過、排出されず脳中に高濃度に蓄積→中枢抑制作用を発揮→
- a) 突然死(心肺停止、肺水腫)
- b) 異常行動等突発性精神症状(事故死など)
- 低体温、幻視、幻聴、幻痛、凶暴性、自殺念慮等種々
- ② **遅発型: タミフル活性型(OCB)**
Neuraminidase(sialidase)阻害→細胞傷害性
→肺炎、敗血症(MOF)、高血糖、出血、腎障害
- ③ **アレルギー性**
TEN、無顆粒球症、再生不良性貧血、劇症肝炎(DLST陽性も陰性もあり)、アレルギー性出血性腸炎など
- ④ **その他(分類不能)**

39

今後の課題:

- ① 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から、突然死はタミフルの害反応と認識で来た。
- ② その後多数例が集積。症例対照研究など薬剤疫学的手法を用いずとも突然死/異常行動死との関連は明瞭
- ③ 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作用機序による生体への影響を十分見据え、症例対照研究を実施すべき。なお、
- ④ 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から、信頼性が乏しい。
- ⑤ 薬剤疫学以外の研究として、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、呼吸抑制死の確認、タミフル未変化体のベンゾジアゼピン受容体との結合、活性体のneuraminidase(sialidase)阻害に関する検証が重要と考える。

40

