

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<sub>max</sub>)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<sub>max</sub>に対する脳中OTのC<sub>max</sub>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<sub>max</sub>に対する7日齢ラットの脳中C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>に対する脳中OCBのC<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>は53.9μg·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AUC<sub>0-24</sub>(4.6μg·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<sub>0-∞</sub>は8.55μg·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AUC<sub>0-24</sub>に対する動物に毒性が現れない用量での平均AUC<sub>0-24</sub>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、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見える。

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つて耳を塞ぐ	
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、700mg/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]。パラノイアやうつ病、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、フロビプロフェン、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、厚生省研究班「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、厚生省研究班は、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[厚労省B01-529]。60歳代のふだん健康な男性が39.0℃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てい、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ン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℃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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> および p 値 <sup>c</sup> )		44.0 (4.37-1081) p=0.000018	6.81 (2.68-18.02) p=0.0000018

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

<sup>c</sup>: 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) 脳中薬剤濃度と血液-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  $\text{Na}^+$ チャンネル (ENaC)、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -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