

- [56] S. Kurosawa, F. Kobune, K. Okuyama and A. Sugiura, Effects of antipyretics in rinderpest virus infection in rabbits, *J. Infect. Dis.* 155 (1987), 991–997.
- [57] J.W. Larrick and S.L. Kunkel, Is Reye's syndrome caused by augmented release of tumour necrosis factor?, *Lancet* 2 (1986), 132–133.
- [58] M.B. Lazarova and K.S. Roussinov, On certain effects of dopaminergic agents in pentylenetetrazol convulsions, *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 4 (1978), 50–55.
- [59] C.Y. Li, Q. Yu, Z.Q. Ye, Y. Sun, Q. He, X.M. Li, W. Zhang, J. Luo, X. Gu, X. Zheng and L. Wei, 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.* 17(4) (2007), 357–362.
- [60] M.A. Matthay, H.G. Folkesson and C. Clerici, Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema, *Physiol. Rev.* 82 (2002), 569–600.
- [61] M.C. McGovern and M.B. Smith, Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review, *Arch. Dis. Child.* 89 (2004), 1043–1048.
- [62] MHLW, Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 202, 2004 (in Japanese); available at: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html#gai2>.
- [63] MHLW, Documents for advisory panel for drug safety, 2007 (in Japanese): Documents list for the first working panel for drug safety in 2007 held on 4 April: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-2.html> ((i) document 5-1-4: list of death cases, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2ad.pdf>; (ii) document 6: Epidemiological studies on Tamiflu, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2f.pdf>).
- [64] MHLW, Documents list for the second working panel for drug safety in 2007 held on 16 June: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0616-2.html>, document-3: On the analysis of ADR reports on Tamiflu: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0616-2k.pdf>.
- [65] MHLW, Documents list for the fifth working panel for drug safety in 2007 held on 25th December: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/s1225-7.html> (i) document-4-5: On the death from adverse reactions to Tamiflu (in Japanese), <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1216-1o2.pdf>; (ii) document-3-4: Epidemiological study on the symptoms during influenza (in Japanese), <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1225-7y.pdf>).
- [66] T. Miyagi, T. Wada, K. Yamaguchi and K. Hata, Sialidase and malignancy: a minireview, *Glycoconj. J.* 20(3) (2004), 189–198.
- [67] E. Monti, A. Preti, B. Venerando and G. Borsani, E8docannabinoids in the immune system and cancer, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66(2/3) (2002), 319–332 (referred from Miyagi 2004).
- [68] K. Morimoto, M. Nakakariya, Y. Shirasaka, C. Kakinuma, T. Fujita, I. Tamai and T. Ogihara, Oseltamivir (Tamiflu™) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein, *Drug Metab. Dispos.* 36(1) (2008), 6–9 (Epub 2007 Oct 16).
- [69] T. Morishima, T. Togashi, S. Yokota, Y. Okuno, C. Miyazaki, M. Tashiro and N. Okabe, Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan, *Clin. Infect. Dis.* 35 (2002), 512–517.
- [70] R. Mountain, S. Ferguson, A. Fowler and T. Hyers, Noncardiac pulmonary edema following administration of parenteral paraldehyde, *Chest* 82(3) (1982), 371–372.
- [71] Y. Nomura and M. Segawa, Natural history of Rett syndrome, *J. Child Neurol.* 20 (2005), 764–768.
- [72] A. Okumura, T. Nakano, Y. Fukumoto, K. Higuchi, H. Kamiya, K. Watanabe and T. Morishima, Delirious behaviour in children with influenza: its clinical features and EEG findings, *Brain Dev.* 27 (2005), 271–274.
- [73] S. Onoe, T. Nishigaki and M. Kosugi, Usefulness of EEG recording for delirium in children with high fever, *No To Hattatsu (Brain and Development)* 35 (2003), 29–35 (in Japanese).
- [74] A. Ose, H. Kusuhara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibaşaki, T. Fujita, A. Yamamoto and Y. Sugiyama, P-glycoprotein restricts the penetration of oseltamivir across the blood-brain barrier, *Drug Metab. Dispos.* 36(2) (2007), 427–434.
- [75] M.C. Papadopoulos, S. Krishna and A.S. Verkman, Aquaporin water channels and brain edema, *Mt. Sinai J. Med.* 69 (2002), 242–248.
- [76] C. Planes, B. Escoubet, M. Blot-Chabaud, G. Friedlander, N. Farman and C. Clerici, Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial sodium channels in rat alveolar epithelial cells, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 17 (1997), 508–518.
- [77] PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (2000–2006): Lists of ADR; available at: http://www.info.pmda.go.jp/fsearch/jsp/menu_fukusayou_base.jsp.
- [78] S. Rezkalla, G. Khatib and R. Khatib, Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents, *J. Lab. Clin. Med.* 107 (1986), 393–395.
- [79] S. Rezkalla, R. Khatib, G. Khatib, F. Smith, M. Walsh, J. Sowers and R. Kloner, Effect of indomethacin in the late phase of coxsackie virus myocarditis in a murine model, *J. Lab. Clin. Med.* 112 (1988), 118–121.
- [80] M. Saito and R.K. Yu, Biochemistry and function of sialidases, in: *Biology of the Sialic Acids*, A. Rosenberg, ed., Plenum Press, New York, 1995, pp. 261–313 (Chapter 8).

- [81] T. Sato et al., Japanese Task Force. A case control study on factors related to onset and severity of influenza-associated encephalopathy; Result: Report of the 2002 study, 2003 (in Japanese).
- [82] R. Schauer, Achievements and challenges of sialic acid research, *Glycoconj. J.* **17** (2000), 485–499.
- [83] H.M. Shaniés, Noncardiogenic pulmonary edema, *Med. Clin. N. Am.* **61**(6) (1977), 1319–1337.
- [84] S. Shiomi, Clinical spectrum of influenza-associated encephalopathy, *Pediatric Internal Medicine* **34** (2003), 1676–1681 (in Japanese).
- [85] N. Sugaya, Influenza-associated encephalopathy in Japan, *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **13** (2002), 79–84.
- [86] N. Sugaya and G. Goto, Discussion on the adverse event during the course of influenza treatment, their management and the risk factors, *Clinical Practice and New Drugs* **42**(6) (2005) (9 pages sponsored by Chugai Pharm Co.) (in Japanese).
- [87] H. Sun, H. Dai, N. Shaik and W.F. Elmquist, Drug efflux transporters in the CNS, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55** (2003), 83–105.
- [88] H. Takahashi, T. Nakazawa, K. Watanabe, K. Kaneko, T. Otsuka, M. Saito, K. Kuremoto, S. Niijima, K. Takahashi, H. Tada, K. Kiya, T. Taniguchi, K. Wada and K. Kiyokawa, A Survey on delirium associated with high fever in children, *Jpn. J. Pediatrics* **49** (1996), 263–266 (in Japanese).
- [89] C. Traving and R. Schauer, Structure, function and metabolism of sialic acids, *Cell. Mol. Life Sci.* **54** (1998), 1330–1349.
- [90] L.K. Vaughn, W.L. Veale and K.E. Cooper, Antipyresis: its effect on mortality rate of bacterially infected rabbits, *Brain Res. Bull.* **5** (1980), 69–73.
- [91] A.S. Verkman, M.A. Matthay and Y. Song, Aquaporin water channels and lung physiology, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **278** (2000), L867–L879.
- [92] P. Wang, J. Zhang, H. Bian, P. Wu, R. Kuvelkar, T.T. Kung, Y. Crawley, R.W. Egan and M.M. Billah, Induction of lysosomal and plasma membrane-bound sialidases in human T-cells via T-cell receptor, *Biochem. J.* **380**(Pt 2) (2004), 425–433.
- [93] L.S. Weaving, C.J. Ellaway, J. Gecz and J. Christodoulou, Rett syndrome: clinical review and genetic update, *J. Med. Genet.* **42** (2005), 1–7.
- [94] J.B. West, American College of Physicians; American Physiological Society, The physiologic basis of high-altitude diseases, *Ann. Intern. Med.* **141**(10) (2004), 789–800.
- [95] S.J. Williams, J.A. Baird-Lambert and G.C. Farrell, Inhibition of theophylline metabolism by interferon, *Lancet* **2** (1987), 939–941.
- [96] K. Yamaguchi, K. Hata, K. Koseki, K. Shiozaki, H. Akita, T. Wada, S. Moriya and T. Miyagi, Evidence for mitochondrial localization of a novel human sialidase (NEU4), *Biochem. J.* **15**(390(Pt 1)) (2005), 85–93.
- [97] H. Yamanami, K. Shiozaki, T. Wada, K. Yamaguchi, T. Uemura, Y. Kakugawa, T. Hujjiya and T. Miyagi, Down-regulation of sialidase NEU4 may contribute to invasive properties of human colon cancers, *Cancer Sci.* **98**(3) (2007), 299–307.
- [98] T. Yanaihara, M. Yokoba, M. Kubota, Y. Nishii, M. Miyamoto, T. Abe, N. Masuda and M. Katagiri, Recurrent pulmonary edema associated with obstructive sleep apnea syndrome, *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* **44**(11) (2006), 812–816.
- [99] Y. Yasui, Y. Fujii and Y. Sakashita, A survey on the sudden death during influenza infection in Osaka in the year 2003. Slide report at the Conference in Osaka on 21st December, 2003 (in Japanese).
- [100] S. Yoneda, Y. Kobayashi, T. Nunoi, K. Takeda, A. Matsumori, M. Andoh, H. Tsujinoue, K. Nishimura and H. Fukui, Acute hemorrhagic colitis induced by the neuraminidase inhibitor oseltamivir, *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* **103**(11) (2006), 1270–1273 (in Japanese) (English abstract is available at PubMed).
- [101] S. Yoshizumi, S. Suzuki, M. Hirai, Y. Hinokio, T. Yamada, T. Yamada, U. Tsunoda, H. Aburatani, K. Yamaguchi, T. Miyagi and Y. Oka, Increased hepatic expression of ganglioside-specific sialidase, NEU3, improves insulin sensitivity and glucose tolerance in mice, *Metabolism* **56**(3) (2007), 420–429.
- [102] R.L. Zemans and M.A. Matthay, Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury, *Crit. Care* **8** (2004), 469–477.

正誤表

ページ 行	誤	正
p5 本文下から6行目	neuronal damage	neuronal cell damage
p6 上から14行目	1.Introduction	Introduction
p6 下から6行目	2.Materials and methods	1.Materials and methods
p3 下から12行目	<i>2.1.Case reports</i>	2.Case reports <i>2.1 . Summary of case reports</i>
p12 下から6行目	April 2006. の後の空白	Her QTc interval was 0.397 seconds in October 2006.
p15 上から16行目	[26]	[27]
p15 上から19行目	[98]	[65]
p16 ちょうど中間	the latter	the lung edema
p17 Table 2 5.末尾	gradual development).	gradual development:case 7).
p17 本文上から6行目	6 hours	7 hours
p17 本文上から7行目	100 min	80 min
p17 下から2行目	[59,60]	[63,64]
p19 下から11行目	in plasma was 0.72[15].	in plasma was 0.072[15,17]
p20 上から20行目	real NOAEL.の後の空白	No toxico-kinetic data including Cmax and AUC were available for this experiment.
p20 下から12行目	[42]	[46]
p22 下から11行目	[19,23,45,46,49,52,71,72,83]	[21,25,49,50,43,56,78,79,90]
p23 上から5行目	[74]	[36]
p23 下から18行目	[25]	[26]
p25 上から15行目	[15]	[15,17]
p26 下から18行目	[64,76]	[70,83]
p27 下から3行目	QT	QTc
p28 下から19行目	[66]	[103]
p28 下から12行目	[62,73]	[66,67,80]
p29 上から22行目	[30]	[32]
p31 下から1行目	doses 10-20 times	doses more than 10-20 times
p33 上から18~19行目	[9] の文献全体	[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. <i>N Engl J Med.</i> 340 (1999) 1377-82.
p36 最下段の下に追加		[103]T.Miyagi, K..Kato, S.Ueno and T.Wada. Abberant Expression of Sialidase in Cancer. <i>Trends in Glycoscience Glycotechnology</i> 16 (2004) 371-381.

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）-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、以下の点に注目しつつ考察を加えた。

- (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(訳註: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℃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℃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。