

ノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制

NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）浜 六郎
（TIP「正しい治療と薬の情報」2012年1月号に掲載）

はじめに

オセルタミビル（タミフル）の害は、突発型と遅発・遷延型がある¹⁻⁴。服用直後から半日後程度で急激に現れ持続時間の短い反応には、異常言動を伴うせん妄や意識障害とそれによる事故（死）、呼吸停止による突然死や低酸素脳症による後遺症などがある¹⁻⁵。これら突発型は、主に未変化のオセルタミビルが脳中に移行した結果生じるものと推察される¹⁻⁴。

一方、遅発・遷延型の反応には、血糖値の上昇や腎障害、出血、感染症の増加、遅発性の精神神経症状、発がん性などがある。こうした反応は、服用者側のノイラミニダーゼが阻害されることによる¹⁻⁴。

さらに最近、ノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制作用は、見かけ上の症状改善効果をもたらしている可能性があることが判明した⁶。

最近公表されたコクラン共同計画のレビュー結果の唯一のタミフルの効果が、症状改善までの時間が21時間短縮することであった⁶。

ところが、この21時間の短縮自体、本質的な治癒に至る時間の短縮ではなく、単に見かけ上のことである可能性が、今回の研究結果で示唆されたのである。

コクラン共同計画のノイラミニダーゼ阻害剤評価チームで検討して気付いたこの事実は極めて重要である。ぜひ注目をしておいていただきたいことであり、この点について、特に詳しく解説する。

気づく発端は予防の臨床試験

インフルエンザ予防を目的とした日本のタミフルのランダム化比較試験⁷を検討した時にまず疑問をもった^{8-9, 2,3}。

この試験では、インフルエンザ罹患（インフルエンザ症状とインフルエンザ感染が証明されたもの）の頻度を比較している。インフルエンザ感染は、ウイルスの検出または、4倍以上の抗体価上昇で診断していた。

インフルエンザ症状の出現頻度はタミフル群とプラセボ群で差がなかったが、インフルエンザ感染が確認された割合は、有意にタミフル群が少なかった。これをもって、タミフルはインフルエンザ予防に有効であったとされている。

しかし、タミフルはウイルスを感染細胞の表面に留めておくだけであり、症状の出現頻度が差がないなら、インフルエンザ感染を防止したことにはならないと、筆者は判定してきた^{8-9, 2,3}。

場合によっては抗体の産生を抑制したために、「インフルエンザ症状あり」の人が、インフルエンザ感染と診断されなかった可能性もありうるのではないかと考えた。

予防の臨床試験では断定できず

この論文⁷⁾では、4倍以上抗体が上昇した人の割合など、抗体上昇は全体として有意の差がなかったとされている。しかしながら、A/H3N2抗体が検出されなかったヒトの割合はプラセボ群19%(29/153)に対してタミフル群は25%(38/155), linear trendで $p=0.130$ であり、対象人数が少なく、抗体産生が抑制されていた可能性は否定できない結果であった。とすれば、インフルエンザ症状の出現頻度は両群で違わないのに、タミフル群に抗体陽性者が少ない傾向があるということだ。ただし、抗体産生が少ないのは、感染が少なかったため、という可能性も考えられるので、このデータだけで、タミフルが抗体産生を抑制すると断定するわけにはいかない。

この問題点を解決するには、本来抗体産生程度が同程度になるはずの2群の患者に、タミフルを用いた場合とプラセボを用いた場合で比較すればよいのではないか。このためには、タミフルの治療に用いた臨床試験が適切である。少なくともタミフル群とプラセボ群でインフルエンザに感染している割合は同じはずだからである。実際、試験開始前後で抗体価が測定され、比較されている。

治療試験で抗体産生抑制を確認

タミフルカプセル（治療用）の申請資料概要をみると、いくつかのランダム化比較試験でタミフル群にインフルエンザと診断された患者が微妙に少ない傾向が見られた。

タミフルの第Ⅲ相ランダム化比較試験では、はじめ組み入れたインフルエンザ様の症状（influenza-like illness）の人(intention to treat population: ITT 解析集団)のうち、インフルエンザウイルスが検出されたか、HI抗体価が4倍以上上昇した人を、試験終了後に、「インフルエンザ感染者」と判定して、それらの人だけ（intention to treat infected population : ITTI 解析集団）で、効果判定を実施している。

英国政府（NICE）、EMA（欧州医薬品庁）などから、いくつかの治療のランダム化比較試験の生データが、コクランチームに入手できていたので、2011年4月のミーティングの際に、予備的な分析の結果を示して仮説を提示し、正式に検討することを提案した。

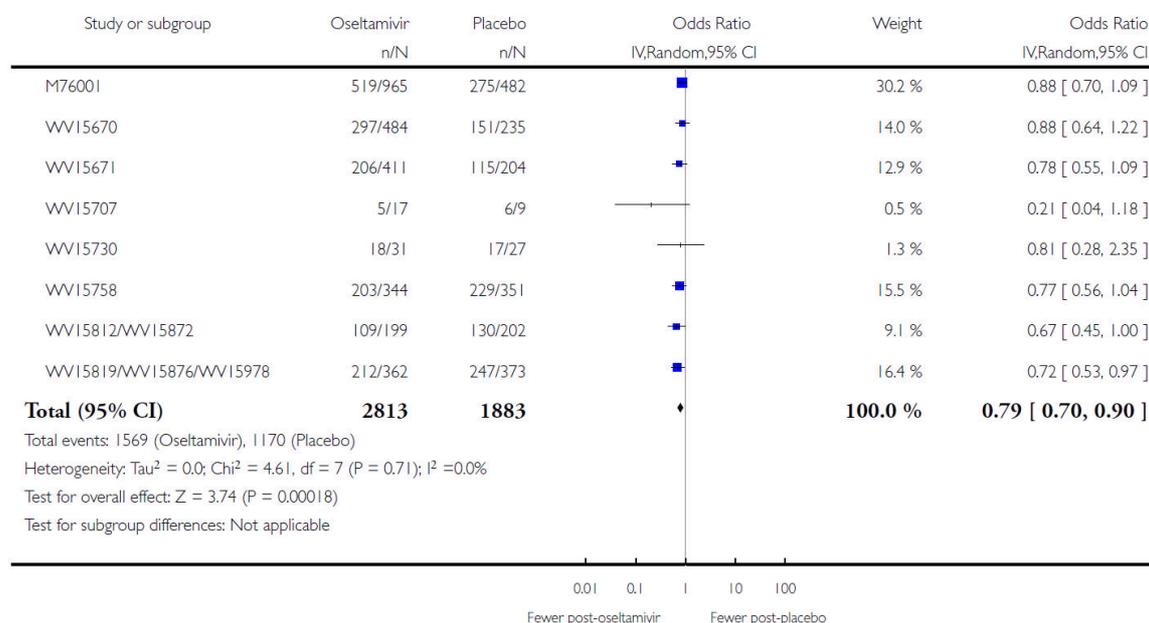
この仮説が、コクラン共同計画のプロトコル確定後に新たに設定した仮説5つのうちの第2仮説である。

予備的解析では、7つの臨床試験を検討してメタ解析をした。タミフル群とプラセボ群とで、インフルエンザと診断された患者のオッズ比は0.83($p=0.009$)であり、抗体が4倍以上上昇した者のオッズ比は0.81 ($p=0.0019$)であった。異質性は認めなかった。リレンザ（ザナミビル）ではそのような現象は認められなかった。

コクランチームの統計学者による正規の検討では、8件の臨床試験がメタ解析され、同様の結果を得た。インフルエンザと診断された患者のオッズは0.83(95% CI :

0.73 to 0.94, $P = 0.003$), 4倍以上抗体上昇のオッズ比0.79 (95% CI : 0.70 to 0.90, $P < 0.001$) であった (図 1 参照) 6). 異質性は認めなかった。

図 1 : ITT 解析集団中の 4 倍以上抗体上昇者 : タミフル群 vs プラセボ群(文献 6 より)



4 倍以上抗体上昇者 (陽性者) のオッズ比=0.79 (95%信頼区間 : 0.70-0.90, $p=0.00018$)。この結果は、タミフルがインフルエンザ感染時に HI 抗体価の上昇を抑制することを示す。

治癒しやすい人がタミフル群に

つまり、タミフル群には、本来インフルエンザと診断されるべきであるのに、タミフルを服用したために抗体産生が少なくなり、その結果インフルエンザと診断されず解析から除外された人が多くなる。そして、抗体産生が少ない人は、比較的免疫力が低く、治りにくいのではないか。逆にいえば、治癒しやすい人がタミフル群に残ることになったのではないか。

計算可能なデータから、インフルエンザ症状はあるが、インフルエンザと診断されなかった人の治癒までの期間を推計すると、タミフル群のほうが、プラセボ群よりも長い傾向が見られた 10)。

つまり、メーカーや規制当局が採用した ITTI 解析集団を元にした解析は、タミフル群に治りやすい人が多いという偏りのある状態での判定であった。今回のコクランレビュー 6) で、ITT 解析集団を元に解析した理由は、このためである。したがって、根本的な効果判定の見直しが必要である。

21 時間短縮は ITT 集団解析結果

今回のコクラン共同計画のレビューで唯一効果と言える結果が、症状が消失するまでの時間が 21 時間早まった、というものである。これは、ITT 解析集団を解析

した結果であり、バイアスのある ITTI 解析集団の解析結果ではない。その意味で、この結果については、ある意味では信頼性が高いといえる。

しかしながら、この 21 時間早まった、という結果についても、本質的な効果と言えそうにない。本質的な効果とは、ウイルスの増殖を抑制した結果で症状が軽くなることであるが、そう結論するのは、早計だからである。

ウイルスを抑制した結果ではなく、むしろ、タミフルについては、未変化体の中枢抑制による解熱作用と、抗体産生の抑制など免疫抑制の結果である可能性があることを、考察で述べておいた 6)。

鼻粘膜の抗体産生抑制はより強い： マウス実験

ノイラミニダーゼ阻害剤の免疫抑制の機序については、相当のスペースを割いて、考察 6) において述べておいた。

その重要なポイントの一つは、マウス実験による呼吸器粘膜における IgA 抗体産生低下に関する実験結果 11) である。

タミフルの臨床試験で検査され診断に用いられた抗体は、インフルエンザウイルスに対する血中の HI 抗体 (IgG 抗体) である。

一方、インフルエンザの感染防御に最も重要な抗体は、鼻粘膜や気管支-肺胞局所の IgA 抗体である。

マウスのインフルエンザ感染実験で認められた IgG 抗体の産生低下はわずか (対照群の 70~90%程度) で、統計学的に有意でなかったが、これは、実験に用いた動物が少数であったためかもしれない。

しかし、実験 12 日目の鼻洗浄液や気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IgA 抗体は、対照群の約 5 分の 1 (19~22%) に低下し、有意であった。IgA 産生リンパ球も 21~23%程度に低下しており、この変化は顕著であった (表 1)。

この実験の著者らは、この結果から、タミフルで鼻粘膜局所の抗体産生が低下した人は再感染のリスクが高まりうる、と警告している。

表 1：粘膜と全身の HA 特異抗体反応

(インフルエンザ A/H1N1 ウイルス感染マウス：文献 11 より)

感染後12日目 における測定結果		分泌液、血漿中の抗体価 #a				抗体産生細胞数 (10 ⁶)				
		鼻洗 浄液 IgA	BALF IgA	血漿		鼻粘膜 IgA	縦隔 リンパ節 IgA	肺 IgA	脾臓	
				IgA	IgG				IgA	IgG
対照群	抗体価	2.3	4.2	6.1	8.7	38.6	73.8	118.9	104.1	222.1
タミフル群	抗体価	0.5	0.8	5.6	7.9	8.2	17.2	27.9	99.8	151.6
	対対照群%	22 *	19 **	92	91	21 **	23 *	23	96	68

#a：平均値 (おそらく幾何平均)。SD は原著参照。 BALF:気管支肺胞洗浄液

*: p<0.05, **: p<0.01

RS ウイルス感染の症状を軽減

タミフルはインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害することでインフルエンザの症状を軽くしている、と一般には理解されている。それならば、ノイラミニダーゼを持たないウイルスの症状は軽くしないはずである。

ところが、乳幼児に重症呼吸器感染症を引き起こすRS ウイルスを感染させた動物の症状（体重減少）も、タミフルは軽減した¹²⁾。

周知のごとく、RS ウイルスはノイラミニダーゼを持っていない。したがって、この実験でタミフルが阻害したのは、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼではないことを、この実験は明瞭に示している。

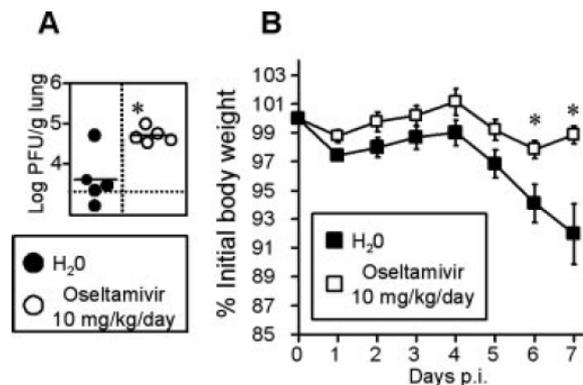
この実験¹²⁾では、臨床用量に近い用量のタミフルが感染に伴う症状を軽減するだけでなく、RS ウイルスを感染させたマウス T 細胞の GM1 の発現を抑制し、RS ウイルスの排出期間を延長したのである。

sialoglycosphingolipid GM1 は、糖脂質の一種で、感染防御機能に必要な免疫細胞のシグナリングに重要な役割を持っている¹²⁾。したがって、この実験は、タミフルのインフルエンザ症状軽減作用が、ウイルスのノイラミニダーゼ阻害の結果ではなく、宿主のノイラミニダーゼを阻害し、免疫応答を抑制した結果であることを意味しているのである。

そこで、この論文の著者は、もしもタミフルが抗ウイルス機能に重要なヒト T 細胞の（内因性）ノイラミニダーゼをも阻害するならば、この抗炎症作用は、RS ウイルスのようなノイラミニダーゼを持たないウイルスのウイルス排出期間を延長させるだろう¹³⁾としている。

図 2:RSV 感染マウスに対するオセルタミビル投与(10mg/kg/日)の結果(文献 12 より)

A:ウイルス力価 B:体重（開始時に対する%）



RSV 感染マウスに対してオセルタミビル(10mg/kg/日)を投与した結果、ウイルスのクリアランスが遅延し、RSV による病状を減弱した。

A. :肺組織中の RSV 力価. 各点は個々の動物の値, 短い水平線は平均値を示す. 点線(3.3×10^3)は検出限界.

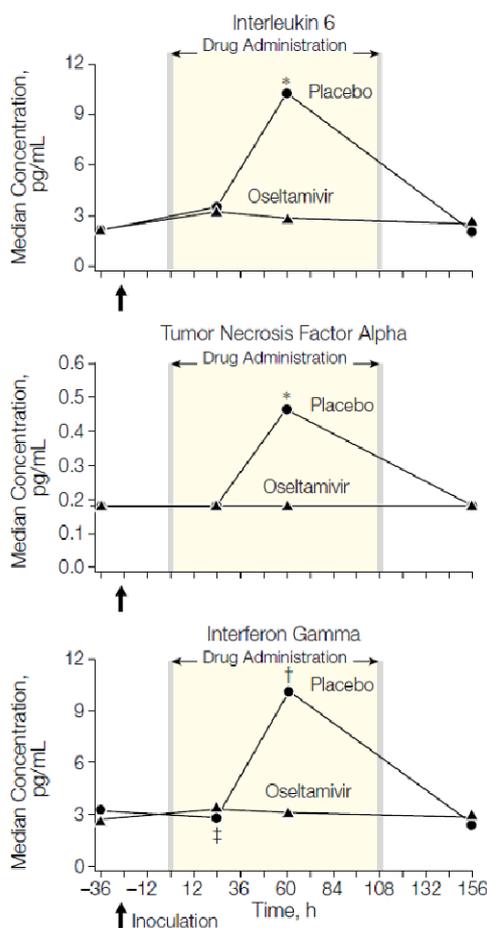
B. :RSV 感染マウスに対して水(n=10)とオセルタミビル投与(10mg/kg/日:n=12)を比較. 体重の減少(±SEM)を示す. *:いずれも, 対照群(水)に対して $p < 0.05$.

サイトカイン抑制は宿主のノイラミニダーゼ阻害の結果

ヒトのボランティアを対象にしたインフルエンザ感染実験では、タミフルが、インターフェロン γ 、TNF- α 、インターロイキン (IL) -6 などサイトカイン誘導を抑制することが報告されている (図 3) 13)。

これらサイトカインの誘導抑制が、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害し、ウイルスの増殖を抑制した結果であれば、ノイラミニダーゼ阻害剤の重症化軽減効果は期待されることになる。

図 3:インフルエンザ AN1N1 感染ボランティアの鼻洗浄液中インターロイキン-6, インターフェロン γ , TNF- α (タミフル群 vs リレンザ: 文献 13 より)



サイトカイン濃度の測定は、市販キットを用いて、初日、3、5、9日目に実施した。

* : p<0.1, † : p<0.01, ‡ : p<0.05

(タミフルの申請資料概要 19) には、7日目にもサイトカインが測定されたと記載されているが、その結果は、文献 13 にも、申請資料概要にも記載されていない)

しかしながら、RS ウイルス感染動物の免疫抑制と症状軽減がヒト臨床用量範囲で生じたこと 12) を考慮すれば、インフルエンザウイルスについても、感染症状の軽減効果が、宿主の抗体産生の抑制、サイトカイン誘導の抑制の結果である可能性を

強く示唆する。

通常のインフルエンザウイルス感染の治療にタミフルが用いられた場合には、感染前からタミフルが用いられた場合よりも、サイトカイン誘導抑制効果が顕著ではなかった。しかし、これについても、サイトカイン抑制はインフルエンザウイルスを抑制した結果かどうかは不明である。

他のノイラミニダーゼ阻害剤も

少量のザナミビル吸入（1日10mg吸入）では、28日間使用でも、抗体産生能には影響がなかったとされている¹⁴（この実験ではザナミビル群とプラセボ群とで使用前の抗体価に著しい偏りがある）。

しかし、市販のインフルエンザワクチンを接種し、1日20mgのザナミビル（24人）もしくはプラセボ（16人）を14日間用いたところ、インフルエンザA/H1N1に対する抗体がザナミビル群でプラセボ群に比較して有意に低下していた¹⁵。血中IgG抗体は、7日目で対照群の42%、9日目では48%であった。プラセボ群とザナミビル群の血中IgA抗体（平均値 μ g/mL \pm S.E.:標準誤差）はそれぞれ、7日目で 50 ± 5 と 9 ± 5 で、9日目で 250 ± 37 と 70 ± 37 であった。論文の表には有意との表示はないが、n数、平均値、SEから計算で求めると、7日時点では $p<0.001$ であり、9日目の時点では $p=0.002$ でいずれも有意であった（表2）。ザナミビル群がプラセボ群に比して7日目18%であり、9日目で対照群の28%と著しく低値であった。最終抗体価（21~42日目）でも、対照群の 197 ± 33 に対して、ザナミビル群では 74 ± 33 と38%の低値であった（ $p=0.0157$ ）。

表2：インフルエンザワクチン接種後の健常ヒトでの特異抗体価の上昇
（ザナミビル吸入 vs プラセボ：文献15より）

抗体の種類	群	抗体価	ワクチン7接種後日数				
			0	7	9	12	21-24
A/H1N1 IgG	対照群	抗体価	41 \pm 20	331 \pm 88	768 \pm 153	993 \pm 200	897 \pm 153
	ザナミビル群 20mg \times 14日	抗体価	29 \pm 11	140 \pm 34	372 \pm 85	556 \pm 116	581 \pm 120
		対対照群%	71	42 *	48 *	56	65
A/H1N1 IgA	対照群	抗体価	4 \pm 1	50 \pm 5	250 \pm 37	264 \pm 46	197 \pm 33
	ザナミビル群 20mg \times 14日	抗体価	1 \pm 1	9 \pm 5	70 \pm 37	115 \pm 46	74 \pm 33
		対対照群%	25 #	18 ###	28 ##	44 #	38 #

値は平均値 \pm SE. *: ザナミビル群が対照群に比し有意に低値（ $p<0.05$ ）（原著は、対照群がザナミビル群に比し有意に高値と記載したが、基準である対照群よりザナミビル群が低値であることに意味があるので、表現を変えて記載した）。

###: $p<0.0001$ ##: $p<0.01$ #: $p<0.05$ IgAの両群の差について検定した結果が原著には示されていないが、n数、SE値、平均値から計算した（5日目、15日目のデータは割愛）。

ヒトにA型インフルエンザウイルスを接種し、ザナミビル600mgを1日2回静注したプラセボ対照試験では、対照群と異なり、体温の上昇がごくわずかで、呼吸

器症状もなかった¹⁶⁾。また、インターフェロン γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10などサイトカイン、ケモカインの誘導をほぼ完全に抑制し、macrophage inflammatory protein (MIC)や、macrophage chemotactic protein (MCP)などもほぼ完全に抑制された。

ただし、Tリンパ球(Th1)を刺激するケモカインの一種である regulated-on-activation normal T cell-expressed and –secreted cytokines (RANTES)は、最初は抑制されているが5~7日にかけてかえってプラセボ群よりも多くなる傾向がみられており、2週目以降のサイトカイン、ケモカインが逆に上昇する可能性について否定できない結果となっている¹⁶⁾。

ノイラミニダーゼ阻害剤がインフルエンザウイルスを感染細胞表面に留める結果、ウイルス検出が減少するのであり、ウイルス量を抑制したことには直接つながらない。むしろ、サイトカイン類、ケモカイン類の減少は、免疫細胞の活性抑制作用の結果であり、ノイラミニダーゼ阻害剤に共通する性質と考えられる。

静注製剤のペラミビル(ラピアクタ)や吸入が1回で有効とされるラニナミビル(イナビル)に関しては、タミフルやザナミビルのようなサイトカイン抑制、抗体産生抑制、免疫細胞の活性抑制について文献検索では検出されなかった。また、申請資料概要¹⁷⁾や、医薬品医療機器総合機構(機構:PMDA)による審査結果¹⁸⁾を見ても記載がなかった。

しかしながら、これら免疫抑制作用は、宿主のノイラミニダーゼを阻害することに基づくと考えられるべきである。すなわち、静注製剤のペラミビルは静注ザナミビルと同様にサイトカイン・ケモカインの抑制を起こしうると考えるべきである。また、ラニナミビルは吸入ながら、血中移行が大きく、しかも活性代謝物(ノイラミニダーゼ阻害活性を有する代謝物)のヒトでの半減期が約3日(70時間あまり)と長い^{17,18)}。

このことから、これら他のノイラミニダーゼ阻害剤についても同様に免疫抑制作用があると考えられるべきである。

これらノイラミニダーゼ阻害剤を使用中に症状が軽減したとしても、使用後には、ウイルスや細菌感染症の増加、インフルエンザウイルスの再感染の危険性が高まると考えられる。したがって、この点からも、使用しないほうが賢明である。

参考文献

- 1) Hama R. [Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression](#). BMJ. 2007 Jul 14; 335 (7610): 59.
- 2) Hama R, Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships Int J Risk Safety Med 2008; 20 (1); 5-36. Available from: <http://npojip.org/english/no11.html>
- 3) 浜六郎, やっぱ危ないタミフル, 金曜日 2008
- 4-a) 同, オセルタミビル(タミフル)の害ー主要な2タイプとその発症機序の考察(1), 22(11): 121-127, 2007
- b) 同, 同(2), TIP, 22(12): 131-136, 2007

- c)同, オセルタミビル (タミフル) の害—作業班に開示された因果関係を示唆する知見について, TIP, 22(12) : 136-138, 2007
- d)同, オセルタミビル (タミフル) の脳中移行に関する訂正とその解説, TIP, 23(1) : 7-8, 2008
- 5) Hama R, Jones M, Okushima H, Kitao M, Noda N, Hayashi K, Sakaguchi K.
Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza. *Int J Risk Safety Med* 2011; 23 (4); 201-215.
<http://iospress.metapress.com/content/wv5ur34015j6/>
<http://npojip.org/sokuho/111221.html>
- 6)Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ.
Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965.
DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
<http://www.thecochranelibrary.com/details/file/1440293/CD008965.html>
- 7)柏木征三郎、工藤翔二、渡辺彰、吉村功、リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討—プラセボを対照とした第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験成績—、感染症学雑誌 2000;74(12):1062-76.
- 8) 浜六郎, オセルタミビル (タミフル) はインフルエンザ予防に無効, *T I P* 2005;20(2):18-20.
- 9)同, 『薬のチェックは命のチェック』 12号, 改訂版 2005年2月
- 10)浜六郎、未公表データ
- 11) Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, Hiro-O Ito, Fujihashi K, Kido H. [Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus.](#) *Microbes Infect.* 2010 Sep;12(10):778-83.
- 12) Moore ML, Chi MH, Zhou W, Goleniewska K, O'Neal JF, Higginbotham JN, Peebles RS Jr. [Cutting Edge: Oseltamivir decreases T cell GM1 expression and inhibits clearance of respiratory syncytial virus: potential role of endogenous sialidase in antiviral immunity.](#) *J Immunol.* 2007 Mar 1;178(5): 2651-4.
- 13) Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P, Straus SE. [Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment.](#) *JAMA.* 1999 Oct 6; **282** (13):1240-6.
- 14) Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. [Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers.](#) *Clin Pharmacokinet.* 1999;36 Suppl 1:51-8.
- 15)Cox RJ, Mykkeltvedt E, Sjursen H, Haaheim LR. [The effect of zanamivir treatment on the early immune response to influenza vaccination.](#) *Vaccine.* 2001 Sep 14;19(32):4743-9.
- 16)Fritz RS, Hayden FG, Calfee DP, Cass LM, Peng AW, Alvord WG, Strober W, Straus SE. [Nasal cytokine and chemokine responses in experimental influenza A virus infection: results of a placebo-controlled trial of intravenous zanamivir treatment.](#) *J Infect Dis.* 1999

Sep; 180(3): 586-93.

17)医薬品医療機器総合機構審査結果,

a)ペラミビル (ラピアクタ) :

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000001/34001800_22200AMX00010_A100_1.pdf

b)ラニナミビル (イナビル) :

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_A100_1.pdf

18)申請資料概要

a)ペラミビル (ラピアクタ) :

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000001/index.html>

b)ラニナミビル (イナビル) :

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/index.html>

19) タミフル 75、申請資料概要

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g001202/index.html>