

第43回 ノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制

浜六郎 NPO法人 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)代表

はじめに

今回はノイラミニダーゼ阻害剤の免疫抑制について述べる。ノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制作用は、見かけ上症状の改善をもたらす、効果の評価・解釈にも影響するので重要である。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の一員として検討中に筆者が気付いたこの事実は極めて重要である。ぜひ注目していただきたい。

問題に気付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におけるタミフルのランダム化比較試験を検討したときにまずこの点に疑問が生じた。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た。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、これはおかしい。タミフルはウイルスを感染細胞の表面にとどめておくだけであり、インフルエンザ感染を防止したことにはならない。筆者はそう判定してきた。ただし、場合によってはもう一つの可能性は、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得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

抗体が4倍以上上昇した人の割合はプラセボ群とタミフル群で有意の差はわからなかったが、タミフル

群が少ない傾向があった。インフルエンザ症状の出現頻度は変化していない。インフルエンザ感染陽性者が少ないのは、抗体産生が低下したことも関係したのではないかと考えた。ただし、感染が少なかった可能性も、このデータだけで完全否定するわけにはいかない。

抗体産生抑制の比較には治療の臨床試験が適切だ。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、試験開始前後で抗体を測定して比較すればどちらかが分かるはずだ。

治療試験で抗体産生抑制を予備的に確認

タミフルカプセル(治療用)の申請資料概要を見ると、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。タミフルの臨床試験では、始めに組み入れたインフルエンザ様の症状のある人のうち、インフルエンザウイルスが検出されたか、4倍以上抗体価が上昇した人を、後でインフルエンザ感染者とし、それらの人だけで効果を判定している。

抗体だけで見てみればどうだろうか。幸いメーカーや英国政府、欧州医薬品庁(EMA)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前に予備的な分析結果を示して本格的に検討することを提案した。

7つの臨床試験を検討して予備的にメタ解析をしたところ、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が0.83($p=0.009$)、抗体上昇者のオッズ比は0.81($p=0.0019$)であった。異質性は認めなかった。リレンザではそのような現象は認められなかった。

統計学者により最終的に8件の臨床試験の解析結

果でも同様の結果を得た(オッズ比0.79、 $P<0.001$)。

タミフル群に治りやすい人が多くなる

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インフルエンザと診断されず解析から除外された人がいる。そのため、インフルエンザ感染者とされなかった人はプラセボ群よりもタミフル群の方に多くなる。

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と考えた。計算可能なデータから推計すると、インフルエンザと診断されなかった人ではタミフル群の治療期間がプラセボ群よりも治療に要する期間が長い傾向が見られた。

つまり、タミフルの臨床試験の解析方法はタミフル群に治りやすい人が多くなるという偏りを持った状態で効果判定がなされていることを示していた。根本的な効果判定の見直しが必要である。

鼻粘膜の抗体産生抑制はより強い：マウス実験

血中のインフルエンザに対する抗体はHI抗体(IgG抗体)だが、インフルエンザの予防に最も重要なのは鼻粘膜局所のIgA抗体である。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、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、鼻汁や気管支肺胞洗浄液(BALF)中の投与12日後のIgA抗体は対照群の20%前後に低下し、有意であった。IgA産生リンパ球も20%近くに低下しており、この変化は顕著であった。この論文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ると警告している。

ノイラミニダーゼのないRSV感染も軽減

ノイラミニダーゼを持たないウイルスの感染防御機能を阻害したという報告はノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制を示す決定的な知見である。

糖脂質の一種「sialoglycosphingolipid GM1」は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。臨床用量に近い用量のタミフルがRSウイルスを感染させたマウスT細胞のGM1発現を抑制し、感染に伴う症状を軽減するとともにRSウイルスの排出期間を延長した。RSウイルスがノイラミニダーゼを持たないことは周知の通りである。

タミフルのインフルエンザ症状軽減作用はウイルス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する。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としている。

宿主ノイラミニダーゼ阻害でサイトカイン抑制

人ボランティアを対象にしたインフルエンザ感染実験で、タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤がインターフェロン γ 、TNF- α 、インターロイキン-6などサイトカイン誘導を抑制すると報告されている。ウイルスのノイラミニダーゼを阻害することによってウイルスの増殖が抑制されてヒトのサイトカイン誘導が抑制されたのならよいのだが、ウイルスに対する抗体産生の抑制、ノイラミニダーゼを持たないウイルス感染症状も軽減することから、これらサイトカインの抑制も、宿主のノイラミニダーゼを阻害することによる免疫細胞機能の抑制の結果である可能性が高いということになる。

ラビアクタ、イナビルでも免疫を抑制するはず

常用量のリレンザ吸入では免疫抑制はほとんどないが、リレンザの高用量・長期の吸入や静注ではタミフル内服と同様の影響が認められ、免疫抑制作用はノイラミニダーゼ阻害剤に共通する性質と考えられる。従って、静注のラビアクタ(ペラミビル)や1回吸入でよいイナビル(ラニラミビル)も同様に免疫抑制作用があると考えべきである。

使用後のほかの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を考えれば用いない方が賢明である。

参考文献

1) TIP誌、2012年1月号