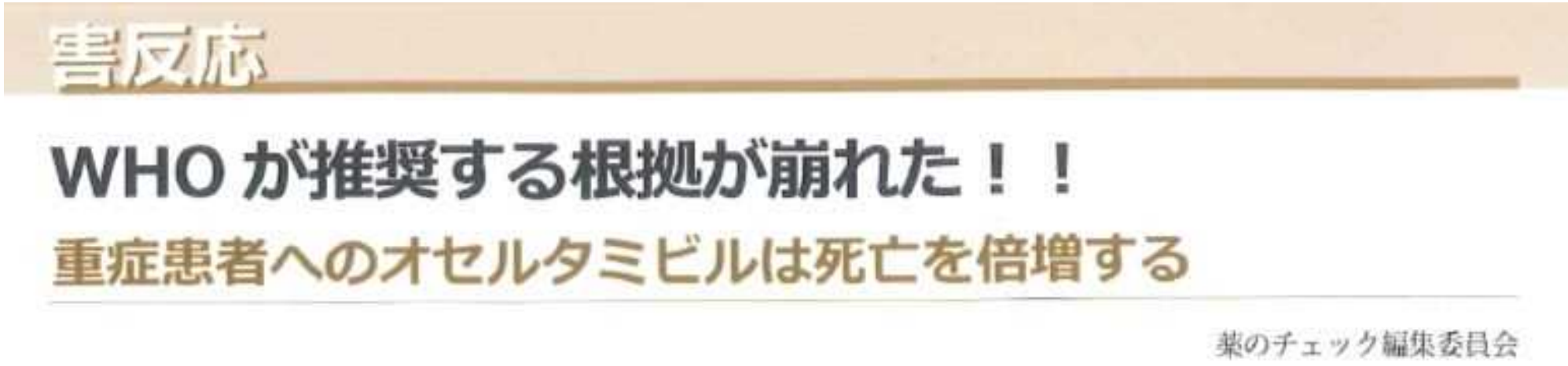


Web資料
（３）死亡倍増の機序
「予想外」でも「驚くべき」でもない

2026-11-10

薬のチェック編集委員会

重症インフルエンザの死亡倍増の機序の基本的機序は、遅発型反応の機序と同じ

The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir

Hama R. Infect Dis (Lond). 2016 Sep;48(9):651-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1189592.

引用文献[６]より

Rokuro Hama

Non-Profit Organization, Japan Institute of Pharmacovigilance, Osaka, Japan

ABSTRACT

Oseltamivir is recommended for the treatment and prophylaxis of influenza in persons at higher risk for influenza complications such as individuals with diabetes, neuropsychiatric illnesses, and respiratory, cardiac, renal, hepatic or haematological diseases. However, a recent Cochrane review reported that reduction of antibody production, renal disorders, hyperglycaemia, psychiatric disorders, and QT prolongation may be related to oseltamivir use. The underlying mechanisms are reviewed. There is decisive evidence that administration of a clinically compatible dose of oseltamivir in mice challenged by a respiratory syncytial virus (RSV) that lacks a neuraminidase gene showed symptom-relieving effects and inhibition of viral clearance. These effects were accompanied by decreased level of T cell surface sialoglycosphingolipid (ganglioside) GM1 that is regulated by the endogenous neuraminidase in response to viral challenge. Clinical and non-clinical evidence supports the view that the usual dose of oseltamivir suppresses pro-inflammatory cytokines such as interferon-gamma, interleukin-6, and tumour necrosis factor-alpha almost completely with partial suppression of viral shedding in human influenza virus infection experiment. Animal toxicity tests support the clinical evidence with regard to renal and cardiac disorders (bradycardia and QT prolongation) and do not disprove the metabolic effect. Reduction of antibody production and cytokine induction and renal, metabolic, cardiac, and prolonged psychiatric disorders after oseltamivir use may be related to inhibition of the host's endogenous neuraminidase. While the usual clinical dose of zanamivir may not have this effect, a higher dose or prolonged administration of zanamivir and other neuraminidase inhibitors may induce similar delayed reactions, including reduction of the antibody and/or cytokine production.

ARTICLE HISTORY

Received 23 March 2016
Revised 1 April 2016
Accepted 5 April 2016
Published online 1 June 2016

KEYWORDS

Antibody; endogenous neuraminidase; oseltamivir; pro-inflammatory cytokines; QT prolongation; renal impairment

オセルタミビルの遅発型 害反応の機序

Hama R. Infect Dis (Lond). 2016 Sep;48(9):651-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1189592. 引用文献[６]の要旨を翻訳

要旨：オセルタミビルは、インフルエンザ感染の高リスク者（糖尿病や精神神経疾患、 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液系疾患など）を合併する患者の治療と予防 に推奨されている。

しかし、最近のコクランレビューでは、抗体産生の低下、腎障害、高 血糖、精神障害の増加、QT 間隔の延長が、オセルタミビルの使用に関連しうることが報告 された。

本稿では、その発現機序について検討を加える。 決定的エビデンスは、ノイラミニダーゼ遺伝子を持たない RS ウイルス（RSV）を感染さ せたマウスに臨床使用相当量のオセルタミビルを投与すると、症状が緩和し、ウイルス消 失が阻害されたことである。

この作用は、ウイルス感染に反応して宿主の内因性ノイラミ ニダーゼによって制御されている（つまり増加するはずの）T 細胞表面のスフィンゴ糖脂質 (ガングリオシド) GM1 が（オセルタミビルにより）低下するという現象を伴って起きてい る。

ヒトのインフルエンザウイルス感染実験では、臨床用量のオセルタミビルは、ウイル スの排出を部分的に抑制するが、インターフェロン-γ、インターロイキン-６（IL-6)、腫瘍 壊死因子アルファ(TNF-α）などの炎症性サイトカインはほぼ完全に抑制した。

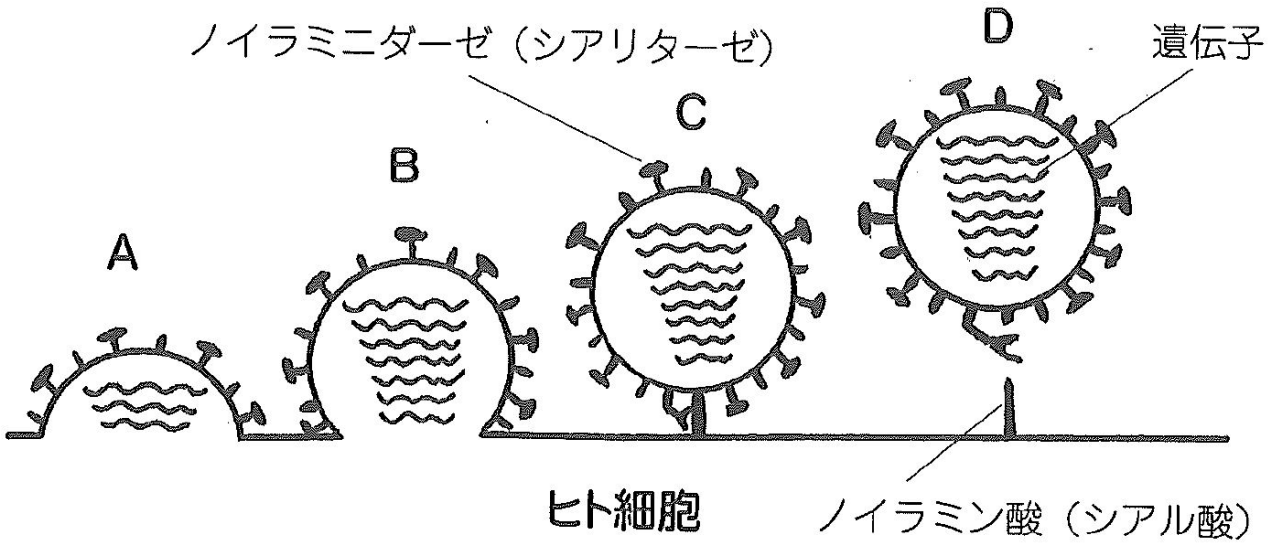
このような 結果は、他の多くの臨床的、非臨床的エビデンスによって支持されている。腎疾患や心疾 患（徐脈、QT 間隔の延長）に関する臨床的エビデンスは、動物の毒性試験により裏付けら れており、代謝作用（糖尿病誘発作用）についても、毒性実験結果は矛盾しない。

オセル タミビル使用後の抗体産生およびサイトカイン誘導の低下、腎障害、代謝障害、心疾患、 遷延型の精神障害は、宿主の内因性ノイラミニダーゼの阻害に関連していると考えられる。

常用量のザナミビルにはこの作用はなさそうだが、ザナミビルや他のノイ ラミニダーゼ阻害剤を、より高用量または長期使用すると、抗体産生やサイトカイン産生の低下など同様の遅発型反応を誘発しうる。

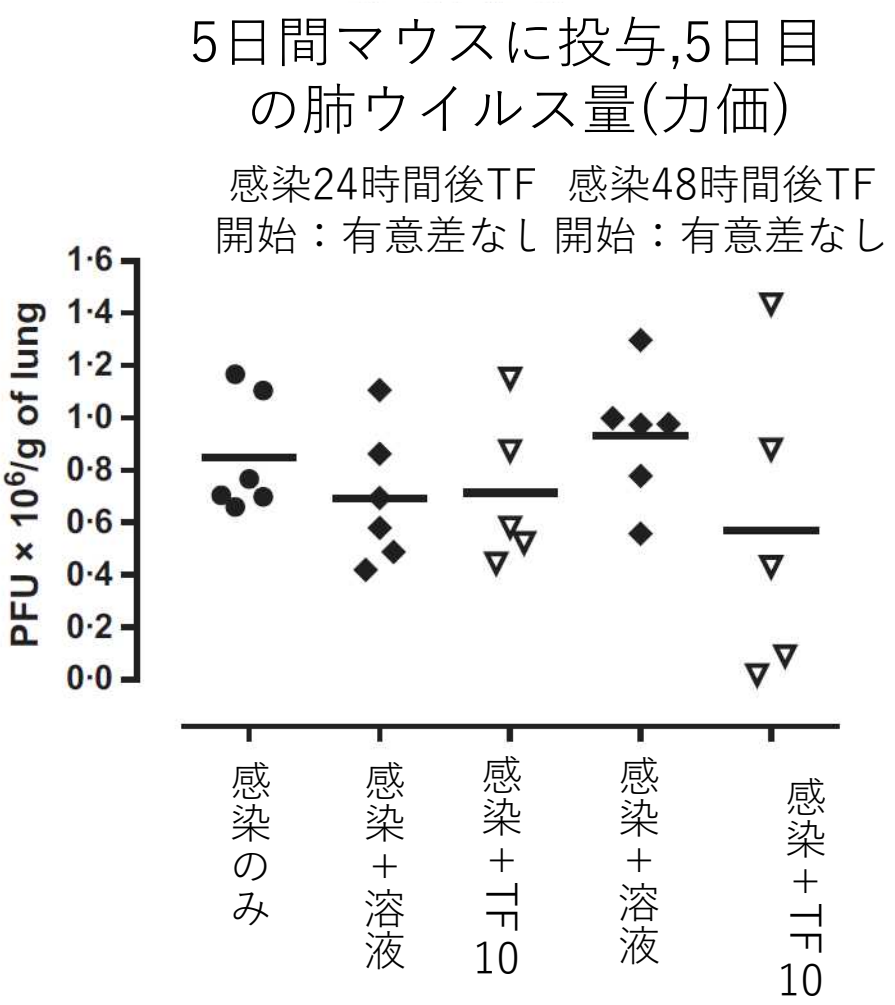
図１：タミフルのインフルエンザウイルスへの作用点

印刷版の図２と同じ



インフルエンザウイルスが出芽し（A,B)、ウイルスはヒトの細胞とノイラミン酸（糖鎖）でつながっている（C)。ノイラミン酸をノイラミニダーゼが切断するとウイルスが細胞から離れる(D)。タミフルは、ウイルスのノイラミニダーゼを阻害し、ウイルスがC 状態にとどまるが、ウイルスを殺すわけではない。文献[7] 浜六郎「やっぱり危ない　タミフル」より

図２：オセルタミビルは肺内インフルエンザウイルス量を減らさない



MDCKプラークアッセイ法を用い感染後薬剤投与実験出定量した肺ウイルス量測定値.

インフルエンザウイルス接種後24時間と、48時間後にオセルタミビル(10 mg/kg/日)の投与を開始して、5日間で終了し、5日目に肺ウイルス量を測定.

感染のみ（無処置:naïve）
n=6
インフルエンザ感染例n=5～6

縦軸は、肺重量１gあたりの、プラーク形成単位×10^6

PFU: plaque forming unit
（プラーク形成単位）

Wong ZX, Jones JE, Anderson GP, et al. Oseltamivir treatment of mice before or after mild influenza infection reduced cellular and cytokine inflammation in the lung. Influenza Other Respir Viruses. 2011;5:343–350.

図３：インフルエンザの経過とサイトカイン、オセルタミビル

Wright P, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. in “Fields Virology” 5th ed. Vol 2 Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2007より引用、カラー部分追加

↓オセルタミビル開始時、ウイルスはすでに減少開始

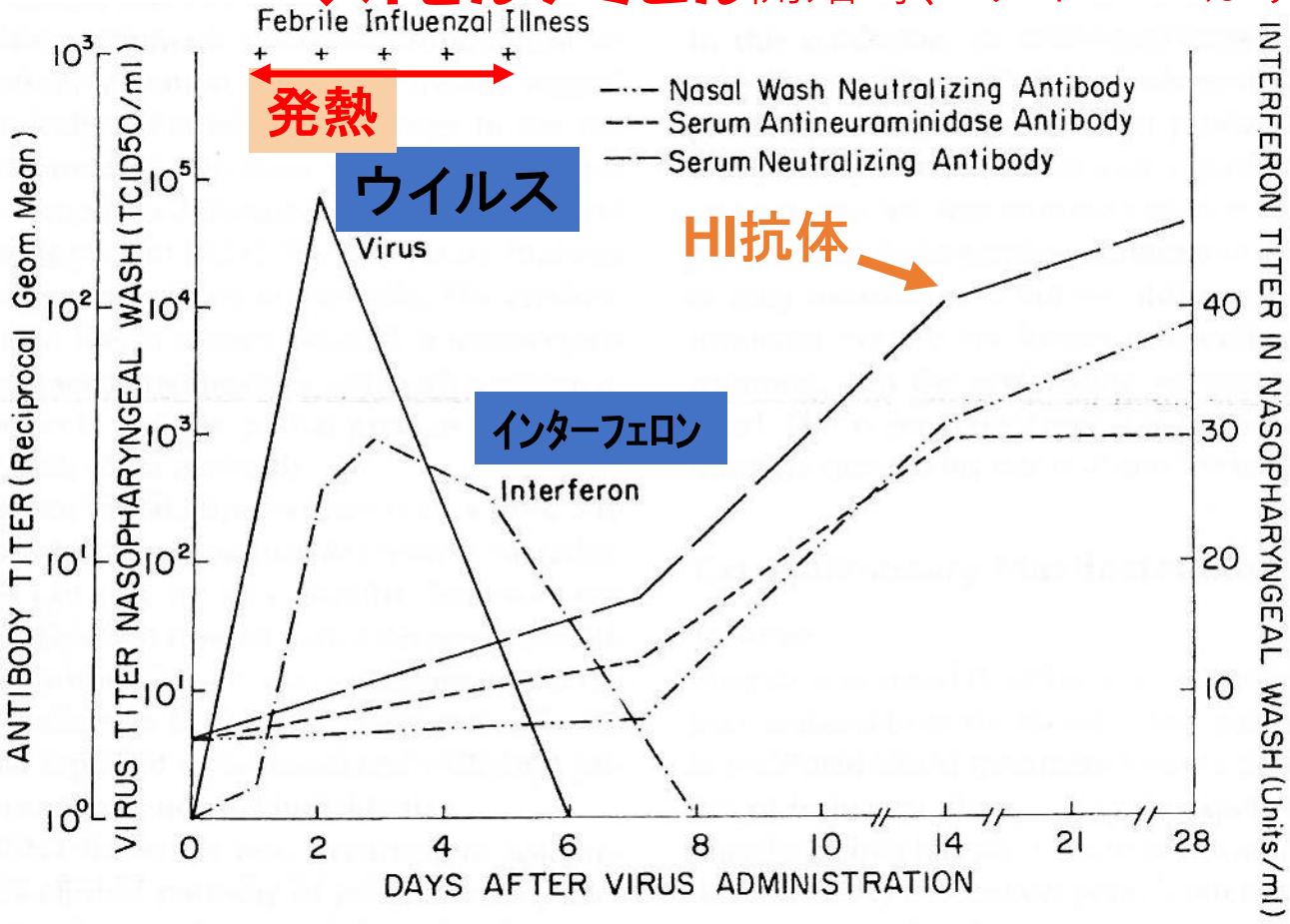
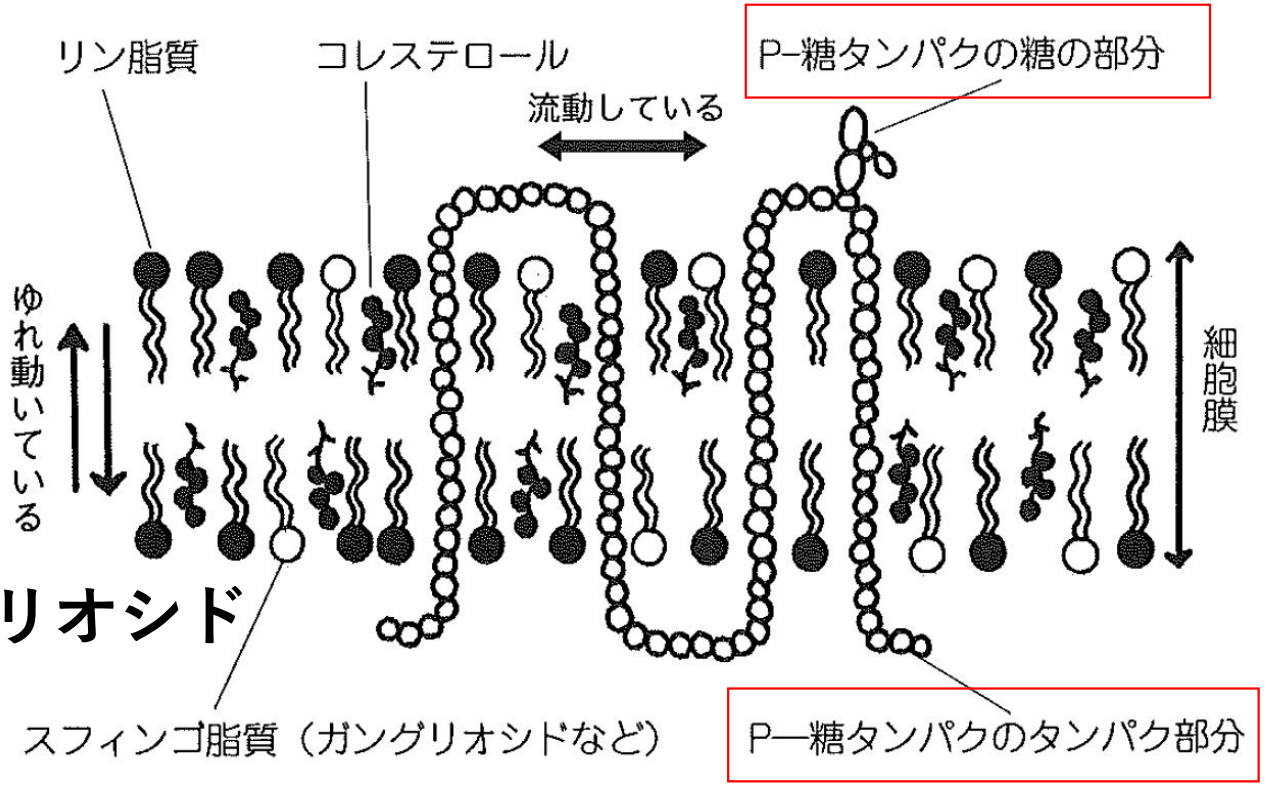


Figure 48.10 Six seronegative volunteers received $10^{4.0}$ $TCID_{50}$ of wild-type A/Bethesda/1015/68 virus intranasally on day 0.

図４：ノイラミニダーゼは、ヒトの身体で重要な役割

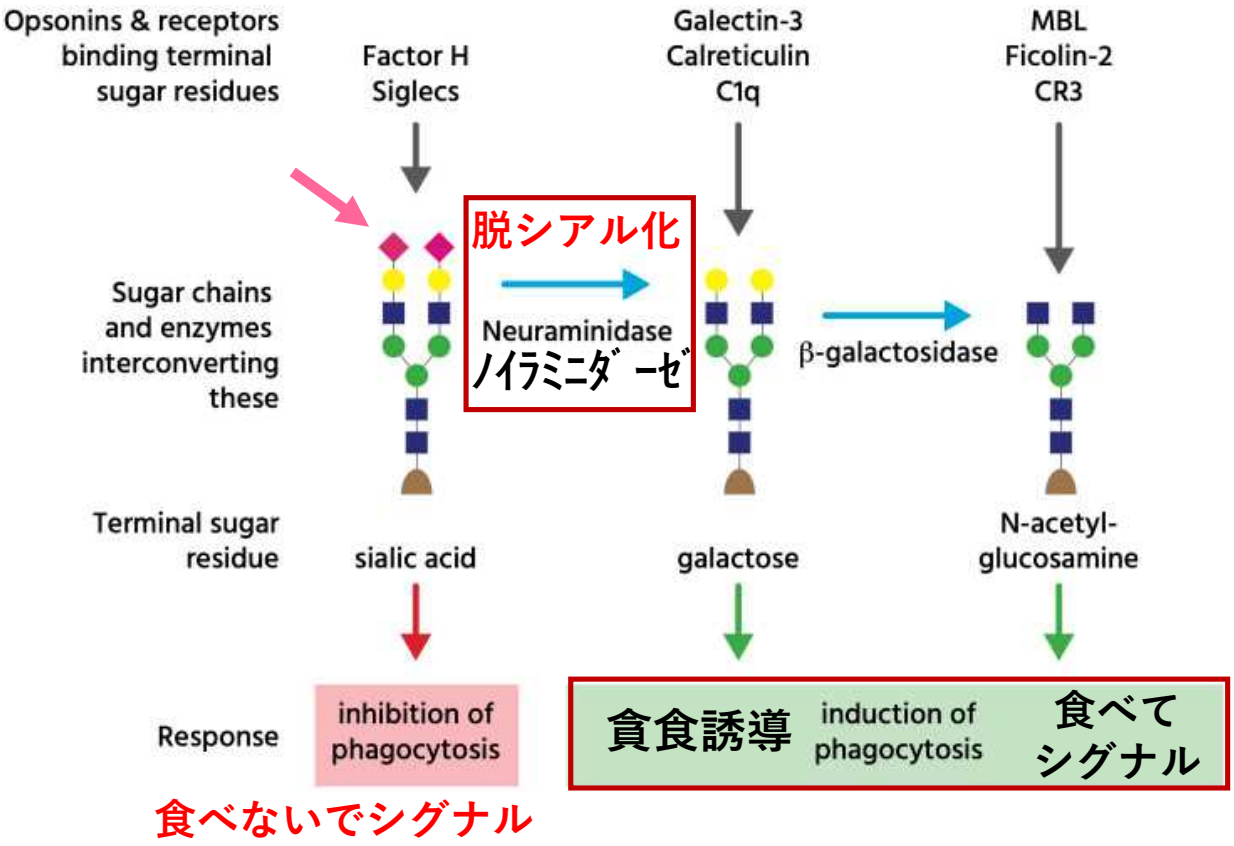
感染や組織の損傷⇒ガングリオシドが変化して対応.

普段は、古くなった細胞膜をリフレッシュ



文献[7] 浜六郎「やっぱり危ない　タミフル」より

図５：老化細胞成分の除去(貪食)はノイラミニダーゼによる脱シアル化で始まる

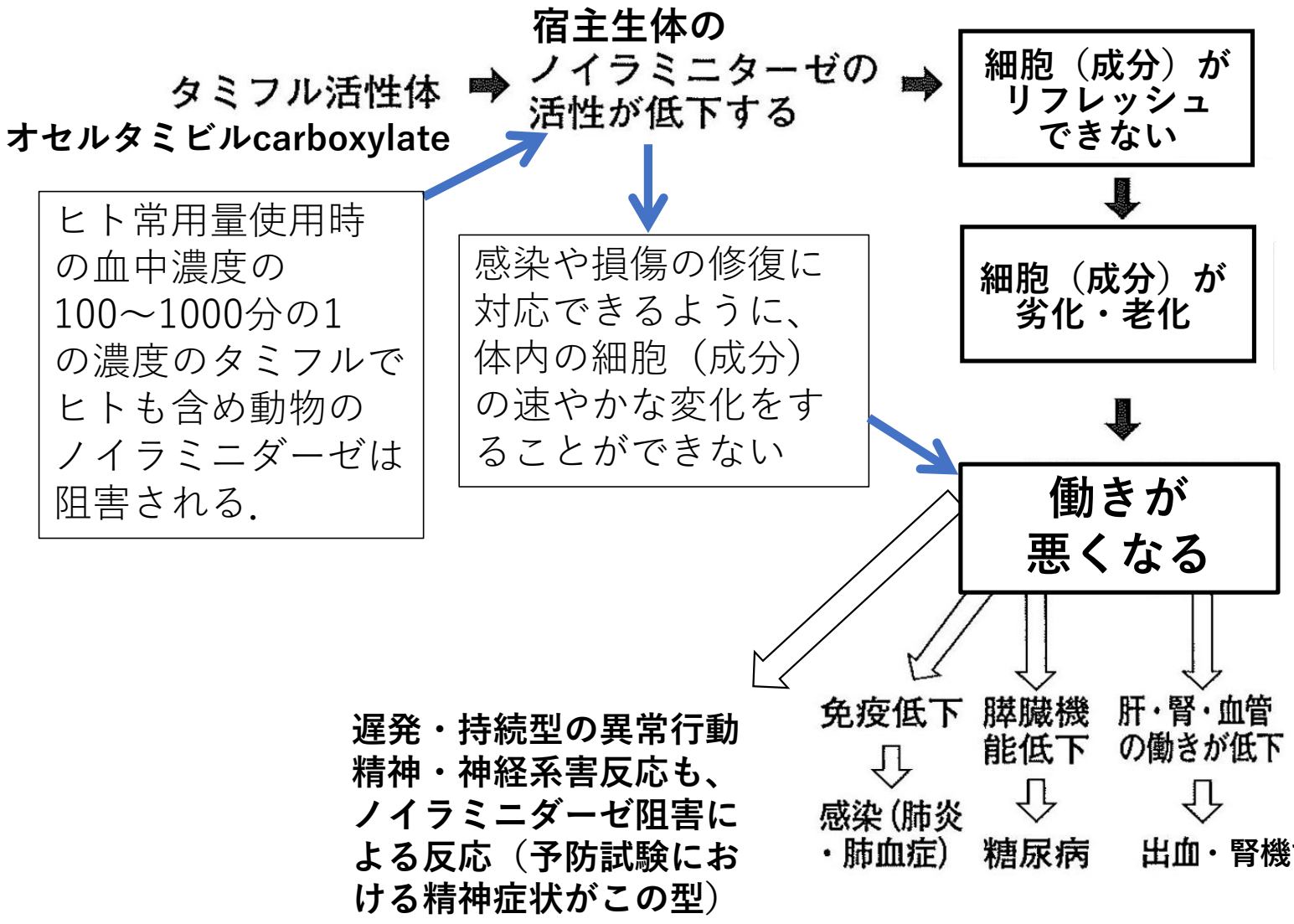


Cockram et al 2021 Front Immunol 2021 Jun 9;12:629979.
The Phagocytic Code Regulating Phagocytosis of Mammalian Cells
doi: 10.3389/fimmu.2021.629979 PMID: 34177884

食作用を制御する糖鎖。図中の色分けされた形状は、N-グリコシル化された細胞表面糖タンパク質上の典型的な糖鎖における糖残基を示している。**末端の糖（単糖）は通常シアル酸（ピンク色のひし形）であり、これは補体を阻害する因子H、または食作用を阻害するSiglec受容体のいずれかと結合し得る。しかし、ノイラミニダーゼがこの末端のシアル酸残基を除去するとガラクトース残基（黄色の円）が露出する。**このガラクトース残基は、オプソニンであるガレクチン-3、カルレティキュリン、およびC1qと結合する。続いて、β-ガラクトシダーゼが末端のガラクトース残基を除去するとN-アセチルグルコサミン残基（青色の正方形）が露出する。この残基は、オプソニン（兼補体制御因子）であるMBL（マンノース結合レクチン）およびフィコリン-2、さらには補体受容体3（CR3）と結合する。

なお、この図は実際の糖鎖構造やそれらによる食作用の制御を大幅に簡略化したものである。

図6：オセルタミビルで肺炎・腎障害、死亡率増加が起きる仕組みの基本



人体内では毎秒、約200万個の老化赤血球、100万個のアポトーシス白血球が、食作用により除去される。

老化細胞（成分）表面分子のシアル酸（ノイラミン酸）をノイラミニダーゼが除去すると、貪食細胞に「食べて」という信号が送られる。⇒貪食を開始。

ノイラミニダーゼを阻害するとこれができない。

貪食細胞自身も、老化すれば、同様に除去される。

ノイラミニダーゼ阻害では老化する⇒処理できない。

図７
オセルタミビルが
内因性ﾉｲﾗﾐﾆﾀﾞｰｾﾞ阻害
その決定的証拠
動物実験

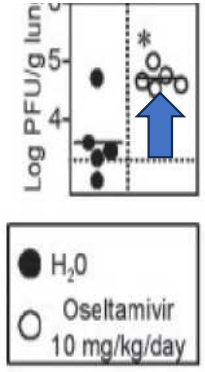
表 1: 粘膜と全身の HA 特異抗体反応 (インフルエンザ A/H1N1 ウイルス感染マウス : 文献 11 より)

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 IgA	血漿 IgG	鼻粘膜 IgA	縦隔リンパ節 IgA	肺 IgA	脾臓 IgA	脾臓 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	%1	21 **	23 *	23	96	68

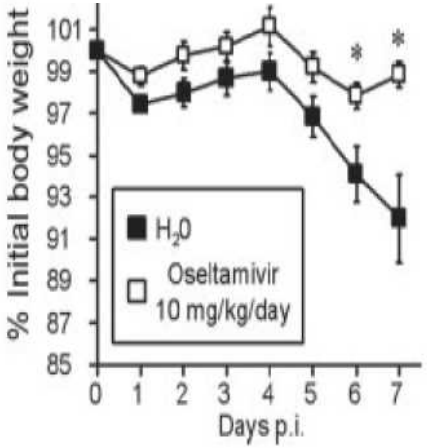
支肺胞洗浄液 *: p<0.05, **: p<0.01

ノイラミニダーゼを持たないRSウイルス
感染マウスの症状が、タミフルで軽減
⇒なぜか？マウスの免疫を抑制した結果

A:ウイルスは増えるが



B:体重減少は少ない



人でも同じ
ウイルスは減らず、
インターフェロン↓
人の免疫を抑制し
→抗体価上昇しにくい
→再感染しやすい

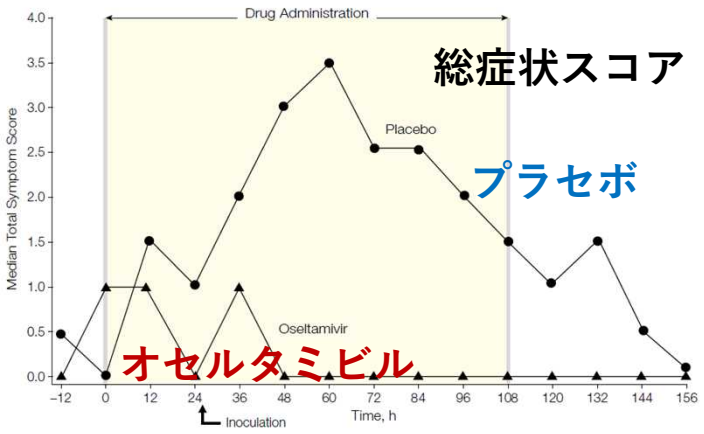
の減少 (± SEM) を示す .*: いずれも , 対照群 (水) に対して p<0.05.

↑ IgA抗体が5分の1に
↓
次回から感染しやすくなる

TIP誌2012年
1月号

図８：ヒトでの証拠：インフルエンザウイルス感染実験の結果

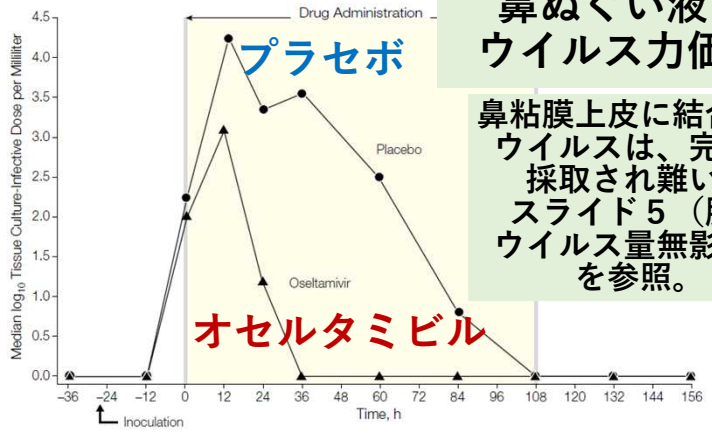
Figure 2. Effect of Oral Oseltamivir Prophylaxis on Illness Following Experimental Influenza A/Texas/36/91(H1N1) Inoculation



総症状スコア
プラセボ
オセルタミビル

The total symptom score area under the curve value was lower in the combined oseltamivir groups (n = 21) compared with placebo (n = 12); $P = .02$. Fourteen symptoms related to influenza were included in the score.

Figure 3. Effect of Oral Oseltamivir Treatment on Vital Titers in Nasal Lavages Following Experimental Influenza A/Texas/36/91(H1N1) Infection



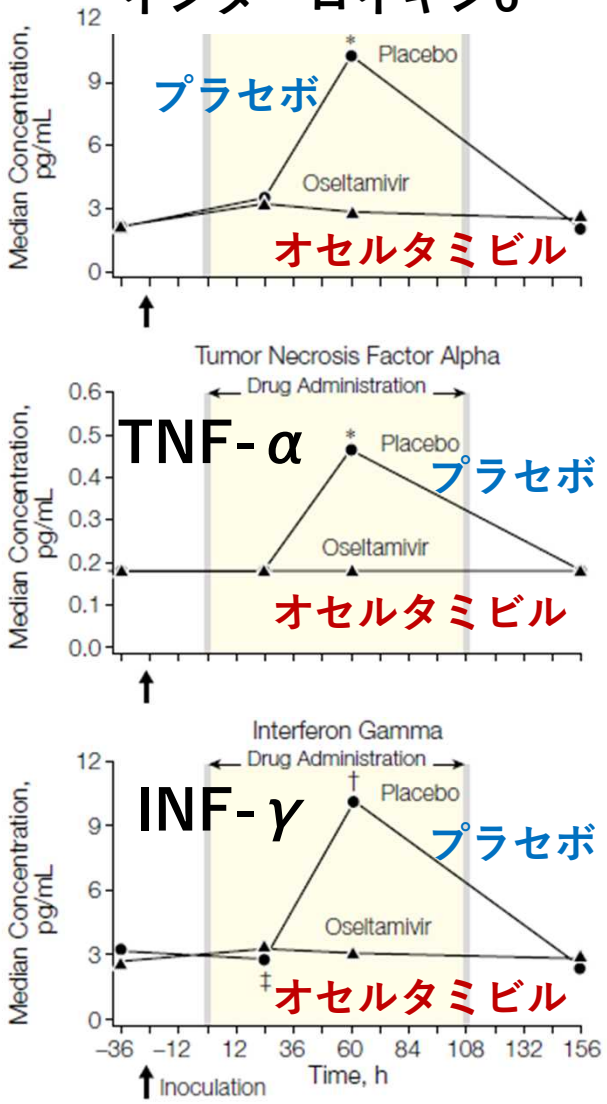
鼻ぬぐい液
ウイルス力価

プラセボ
オセルタミビル

鼻粘膜上皮に結合したウイルスは、完全に採取され難い。スライド５（肺のウイルス量無影響）を参照。

The viral titer area under the curve value was lower in the combined oseltamivir group (n = 56) compared with placebo (n = 13); $P = .02$.

インターロイキン6



プラセボ
オセルタミビル

TNF-α

プラセボ
オセルタミビル

INF-γ

プラセボ
オセルタミビル

8) Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. JAMA. 1999;282:1240–1246. doi: 10.1001/jama.282.13.1240. PMID: 10517426

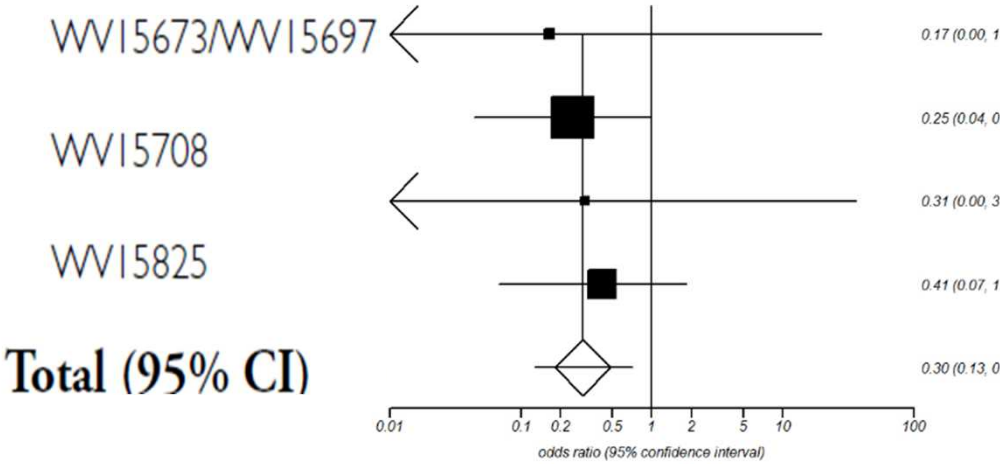
Figure 5. Median Nasal Lavage Fluid Levels of Interleukin 6, Interferon Gamma, and Tumor Necrosis Factor Alpha in Volunteers Experimentally Infected With Influenza A/Texas/36/91(H1N1)

ウイルス量は無変化だが炎症性サイトカインが完全抑制
内因性ﾉｲﾗﾐﾆﾀﾞｰｾﾞ阻害は明らか⇒感染症の治癒が遅れることは確実

Cytokine levels for days 1, 3, 5, and 9 were determined using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. Asterisk indicates $P \leq .01$; dagger, $P \leq .001$; and double dagger, $P < .05$.

図９：予防RCTにおける腎障害：背景は有利だが、結果は腎障害増加

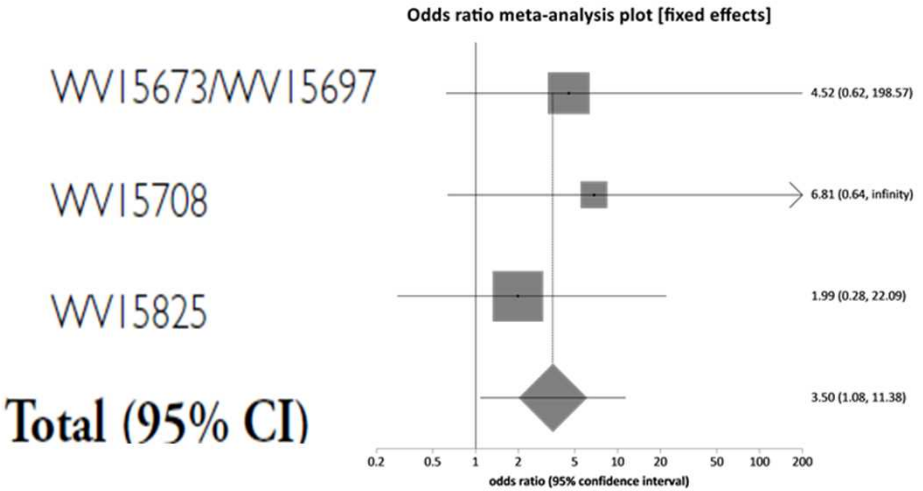
ベースラインの腎機能高度異常例



腎機能ベースライン
高度異常例（1.74mg/dL以上）

Pooled odds ratio = 0.30 (95% CI = 0.13 to 0.71)
P = 0.0066

試験中の腎障害有害事象



Fixed effects
Pooled OR = 3.50(95% CI = 1.077 to 11.38)
P = 0.0488
Exact Fisher 95% CI = 1.077 to 20.77
Exact Fisher two sided P = 0.0304
I^2 (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72.9%)

I^2 (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72.9%)

表：オセルタミビルおよびその他のノイラミニダーゼ阻害剤の害反応のスペクトル

障害臓器系統	症状群	個別の症状と反応
突発型の害反応（未変化体オセルタミビルによる害反応）		
消化器系	胃腸系	吐き気、嘔吐（中枢性の可能性あり）
中枢神経系	軽度から中程度の症状	低体温、睡眠障害、頭痛、嘔吐、大泉門の膨隆
	精神症状 （重篤、生命にかかわる）	感覚障害、認知機能障害、異常行動（抑制性または興奮性）、意識障害～意識喪失、パラノイア、妄想、幻覚、精神病、うつ病、攻撃性、激越（アジテーション）、せん妄、自殺念慮、自殺行動（自殺未遂、自殺既遂）
	呼吸抑制 （重篤、生命にかかわる）	チアノーゼ、呼吸困難、過呼吸（頻呼吸）、呼吸抑制、不規則呼吸、呼吸不全、非心原性肺水腫（酸素供給で改善）、呼吸停止、心肺停止、死亡
遅発型～遷延型の害反応（ノイラミニダーゼ阻害剤に共通の害反応、ただし剤型により差あり）		
免疫／炎症／感染性に関連する反応	抗体	呼吸器系の分泌型 IgA が 5 分の 1 に減少、IgG 抗体は約 20％減、注意：インフルエンザに対する抗体だけでなく、他の病原体への抗体産生も低下
	サイトカイン	サイトカイン～ケモカイン（IL-6、IFN- γ、TNF- αなど）の誘導抑制
	細胞への影響	鼻洗浄液、肺の炎症細胞の減少、肺における CD8+ T 細胞の減少
	再感染の危険性	インフルエンザの再感染、肺炎、その他の感染症の悪化
腎臓	機能性変化／組織学的	腎尿細管上皮やボーマン嚢の変性 / 再生変化、尿量および腎臓重量増加、タンパク尿など
代謝	糖尿病患者	高血糖、糖尿病の悪化、新規発症糖尿病
心臓	収縮機能	心拍数低下、徐脈、QT 延長
神経系	侵害受容体	手足や体の他の部分の痛み（四肢痛など）
精神系	遅延型発症かつ 長期持続型精神症状	遅発性の精神症状（異常行動、精神病症状、幻覚、妄想、興奮、統合失調症様反応、統合失調症の悪化、うつ病など）
消化器系	消化管	消化管出血、腸管穿孔
その他		出血（肝機能障害および／または血液学的障害）
死亡	上記の総合的反応として、死亡が増加（オセルタミビル）	

遅発型反応の機序に関する Hama R の総説 [6] の**表 1** をもとに、少し改訂し、今回の死亡増加を追加した。

WHO が推奨する根拠が崩れた！！

重症患者へのオセルタミビルは死亡を倍増する

薬のチェック編集委員会

まとめ

●入院した重症インフルエンザ感染者に対する抗ウイルス剤の効力は不明でした。最近、公的研究資金による国際共同研究グループが実施した重篤なインフルエンザ患者を対象とするランダム化比較試験（RCT）において、抗ウイルス剤を使わない群に対して、オセルタミビル（商品名：タミフルなど）を用いた群で死亡が約２倍になったとの結果が得られました。

●さらに、症状が重篤なほどその危険度が大きく、細菌感染の合併例では約４倍に、免疫抑制状態の人では約16 倍に高まる可能性が報告されました。

●オセルタミビルは、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症状を軽減すると信じられていますが、それは間違いです。詳しくは本文で説明しますが、オセルタミビルはヒトの体内のノイラミニダーゼを阻害して熱やインターフェロン・TNF- αなどのサイトカインを出にくくし、ウイルスに対する攻撃を抑えるので、インフルエンザの症状を一時的に軽くします。

●しかし、ノイラミニダーゼは古い細胞（成分）の除去に必須の酵素です。これを阻害すると新陳代謝が低下し、抗体を作る免疫力など体の諸機能が低下します。死亡率が高まるのは当然です。

● WHO がオセルタミビルを推奨する唯一の使い道「重症者への使用」の「根拠」そのものが、崩れました。オセルタミビルは、いよいよ使い道がありません。