World News 海外情報

日本感染症学会の虚偽の見解に対して、海外から批判

林 敬次／浜 六郎

はやしけいじ：小児科医、医療問題研究会代表／はまろくろう：内科医

タミフルを強力に推奨する日本感染症学会

2009年12月に、タミフルなど抗インフルエンザウイルス剤の健康成人での研究を評価したコクラン共同計画（⇒110頁）の系統的レビュー（⇒110頁）が改訂され、肺炎などの合併症の予防効果には根拠がないことが英国医学雑誌（BMJ）に掲載されました。日本で5500万人分（2010年3月末）もの備蓄をし、1千万人以上へ使用した主な目的は、肺炎など合併症の予防です。その根拠が怪しいとされたのに、このBMJの記事は日本ではまったくといってよいほど話題になりませんでした（詳しくは本誌38号84頁参照）。

日本でタミフルやリレンザの消費を強力に推進してきたのは日本感染症学会です。同学会は、2009年5月21日、すべてのインフルエンザらしい人にも早急に投与、との緊急提言をしました。欧州委員会から利益相反疑惑が指摘されているWHOでさえ、その使用はハイリスクグループに限定しています。「すべてのインフルエンザらしい人」にも使用した結果、日本での抗インフルエンザ剤の使用量は突出しました（2009年1～9月の売上げは558億円で前年度比3.3倍、世界中の売上高の約31%を占める）。

開業医からの質問に対して学会は虚偽の回答

「合併症を予防できるという証拠はない」“Paucity of good data has undermined previous findings for oseltamivir’s prevention of complications from influenza”という趣旨のコクラン・レビューの結論は、日本感染症学会の提言とは全く相容れない内容でした。しかし、BMJという国際的に定評のある医学雑誌に載った論文であり、コクラン共同計画のレビューでもあるため、同学会はこれを無視するわけにいかず、2010年1月になって、同学会のホームページ（以下、HP）のトピックス－日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」の「ご意見・ご質問」（樋口光宏氏：樋口内科医院）に対する回答として載りました。

http://www.kansensho.or.jp/topics/090525influenza_qanda.html

しかし同学会の「回答」は全く根拠がないばかりか、虚偽の内容もありました。

たとえば、レビュー論文の著者の一人Chris Del Mar（クリス・デル・マール）さんは、WHOの専門委員でもあるのですが、学会HPには「クリス・デル・マールは、すべての患者をノイラミニダーゼ阻害薬で治療すべきであるという意見を表明しています」と記載していました。

そんなことはあり得ないと考え、林がデル・マールさんに「回答」の当該部分を英訳して送ったところ、彼は2010年5月12日付けで「回答」に対する批判を日本感染症学会へ送り、内容を改訂することと、彼の批判を日本感染症学会のHPに掲載することを要求しました。英語だけでなく日本語訳もそえてあり、翻訳上の間違いがないことを確認できます。

日本感染症学会のHPの「質問と回答」は、デル・マールさんの批判にもかかわらず長い間変更なしでしたが、2か月あまり経った7月22日に、ようやく改訂版を掲載しました。

樋口医師の質問に対する日本感染症学会の回答と、デル・マールさんの批判の概略、それを受けての日本感染症学会の変更の概略を紹介します。

Chris Del Mar（クリス・デル・マール）氏による学会回答への批判

1．日本感染症学会の回答は、（合併症を予防できる証拠はないとするコクラン・レビューが）

a）もっぱら軽症例においての結論、であり

b）予防面では明確に有意とする結論で、肺炎への進展を有意に予防したという根拠となる論文がある

c）季節性インフルエンザに関する見解であり、パンデミックインフルエンザ（H1N12009、いわゆる新型インフルエンザ、訳者注）に対する見解ではない

d) パンデミックインフルエンザに対してもノイラミニダーゼ阻害薬を使用することはむしろ“seems reasonable”であるとしています、という内容です。

このような学会の回答に対してデル·マールさんは以下のように批判しています。
a) コクラン・レビューは「健康成人」を対象とした試験をレビューしたものであり、その中には重症化した例もあった（つまり、軽症・重症で分けたのではない）。
b) 予防面では、感染防止だけでなく、肺炎などの合併症を予防する証拠もなかった。日本感染症学会があげている論文（JAMA と Lancet）も、肺炎への進展への有意な抑制効果は示していない。だからこそ、コクラン・レビューでは Kaiser 2003 論文（タミフルが肺炎など合併症防止に有効とした論文）を問題にしたのだ。
c) および d)“seems reasonable”というのは、季節性インフルエンザの合併症を抑制する効果がないことから、H1N12009 に対しても同様に当てはまるように思われる（seems reasonable）としたもの（つまり、H1N12009 インフルエンザに使うことが妥当などとは言っていないし、むしろ季節性インフルエンザに関する治療および予防効果に関しても同じように考えるのが妥当と思われる、と言っている）。

この批判があった結果、学会 HP の 7 月 22 日の改訂版では、「これ（コクラン・レビュー）は、最近の多くの論文を検証して、ノイラミニダーゼ阻害薬はインフルエンザ感染時に肺炎などの合併症を有意に予防しない、という結論を出したものです」との見解に変更しています。つまり、コクラン・レビューがパンデミックインフルエンザ（H1N12009 インフルエンザ）には当てはまらないということを唯一残して後（a～d）は全て撤回したのです。

2．日本感染症学会は、パンデミックインフルエンザの重症化防止にはタミフルなどの「早期投与が有効という論文」として、ニューイングランド医学雑誌（NEJM）や米国医師会雑誌（JAMA）などの論文を引用しています。

これに対しても、すでにデル·マールさんが「これら 2 つの論文は非対照観察研究（⇒ 110 頁）であり、信頼できず、RCT（⇒ 110 頁）のみが意味のある研究結果を導くための唯一の方法と考えます」と批判しているにもかかわらず、同じような「非対照観察研究」を載せています。ただし、「早期投与が有効という論文」の部分を、「早期投与を勧める論文」と言い換えていますので、「有効」との根拠になる論文ではないことを認めたということになるでしょう。

つまり日本感染症学会が、タミフルなどを使う唯一の根拠にしている論文も、ただ「勧めている」だけであり、有効性の根拠にはならない、と認めているということがわかります。

3．日本感染症学会は「BMJ のコクラン・レビュー論文は、タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤の意義を否定するようなものでなく、それの意義を支持する論文がやや古くなったことや、迅速検査や RCR 法などの進歩を受けてさらに新しいエビデンスを求めた見解である」と述べています。

これに対してデル・マールさんは、イギリスやオーストラリア政府の要請を受けて、最新の偏りのない研究結果を臨床医に示すために実施した、としています。そして、同学会が引用を誤らないために、当該レビューだけでなく Doshi P や Cohen D などの論文（注）を入念にご参照いただきたい、と注意を付け加えています。

4．極めつけは、つぎの一文です。

BMJ 論文の 1 st author（筆頭著者、訳者注）である Chris Del Mar は、H5N1 高病原性鳥インフルエンザに関する委員会や今回のパンデミックインフルエンザウイルス H1N12009（新型インフルエンザ）に関する WHO の委員会の委員でもあります。Chris Del Mar はその委員会の席上で、今回の新型インフルエンザに対しては全ての患者をノイラミニダーゼ阻害薬で治療すべきであるという意見を表明しております。私どもの提言と何ら変わるものではございません。

と、日本感染症学会は、あたかもデル・マールさんが「全ての患者をノイラミニダーゼ阻害薬で治療すべきである」という意見の持ち主であるかのように記載しています。しかし、デル·マールさんは「そんな意見は表明していない」と明言し、WHO の提言も日本感染症学会のいうようなものでないことを付け加えています。余談ながら、当初の HP では、Chris Del Mar と呼び捨てでしたが、7 月 22 日の改訂版では「Chris Del Mar 先生のご発言」と敬称をつけて呼んでいます。

注：日本語を PDF で筆者の林さんから提供可。ご希望の方は編集部までご一報ください。

上述の日本感染症学会のHPでの回答と、それに対するクリス・デル・マールさんの批判を、比較しやすいように文末に表としてまとめました。

学会は回答の7割を削除または訂正

結局、日本感染症学会は、デル・マールさんからの批判を受けて、1600字余の樋口医師への回答の7割を削除あるいは訂正し、「改訂前の回答のなかに、Chris Del Mar先生のご発言として不適切な引用があったことを深くお詫びし、削除させて頂きます。」としました。「回答」の大部分が間違いであったことを認めたことになり、提言自体に科学的根拠がなかったことを実質的に認めました。

そもそも、いわゆるパンデミックと言われた09Aインフルエンザ（HINI2009）にタミフルなど抗ウイルス剤を使用し、世界的に備蓄することを推奨している専門家が根拠としている臨床試験は、季節性インフルエンザに対するものです。コクラン・レビューが、季節性について結論付けているだけで09Aインフルエンザには当てはまらない、などという日本感染症学会の回答は、まったくおかしな話です。

コクラン・レビューの意義をごまかそうとした、日本感染症学会の態度は日本医学の恥です。日本感染症学会は、以下のことに誠意ある対応をすることで、自らの恥をぬぐう努力をすべきでしょう。

1．デル・マール氏からの批判文全文をHP上に公開すること。
2．抗インフルエンザ剤をH1N12009インフルエンザに使い、備蓄の根拠となっているランダム化比較試験は、季節性インフルエンザを対象としたものである。したがって、これらランダム化比較試験のシステマティックレビュー結果であるコクラン・レビューを重視して提言を変更すること。
3．「ノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与を勧める論文」として紹介しているNEJMの2010;10:362とJAMA 2009;302:1896-902はいずれも、コクラン・レビューの結果を覆す根拠にはならないことを認めて、樋口医師への回答を再度変更すること。

以上、日本感染症学会に対して、コクラン共同計画などの海外の科学者と連帯した働きかけができました。今後も、真実を求め、海外の科学者との連携を密にし、日本感染症学会をはじめとする非科学的で企業の利益を優先する学会などの科学的根拠を無視した宣伝と誘導に対抗してゆかなければならないと思った次第です。

表：日本感染症学会のHPでの回答と、それに対するクリス・デル・マール氏の批判

日本感染症学会のHPでの回答	クリス・デル・マール氏の批判
コクラン・レビューは、もっぱら軽症例においての結論にすぎない。	「健康成人」についてであり、軽症だけでなく重症化した例もあった。
予防面では明確に有意であるとする結論でもありました。	ノイラミニダーゼ阻害剤はインフルエンザの感染防止だけでなく、合併症予防の効果を示す証拠もない。また、肺炎などの合併症を予防する証拠もなかった。
レビューは、H1N12009（新型インフルエンザ）に対して『ノイラミニダーゼ阻害薬を使用することはむしろ「seems reasonable」である』としています。	季節性インフルエンザの合併症を抑制する効果がないことから、H1N12009に対しても同様に当てはまるように思われる（「seems reasonable」）と主張している。
権威ある医学雑誌NEJMとJAMAの2つの論文をあげて「重症化防止にはノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与が有効」と主張。	これら2つの論文は非対照観察研究であり、信頼できず、「RCTのみが意味のある研究結果を導く為の唯一の方法と考えます」と批判。
レビュー論文の著者の一人でWHOの専門委員でもあるクリス・デル・マールが「全ての患者をノイラミニダーゼ阻害薬で治療すべきであるという意見を表明しています」	そんな意見は表明していない。
BMJのコクラン・レビュー論文は、タミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤の意義を否定するようなものでなく、それの意義を支持する論文がやや古くなったことや、迅速検査やRCR法などの進歩を受けてさらに新しいエビデンスを求めた見解である。	イギリスやオーストラリア政府の要請を受けて、「最新の偏りのない臨床研究結果」を臨床医に示すためである。日本感染症学会が引用を誤らないために、当該のレビューと合わせてDoshi PやCohen Dなどの論文を入念にご参照いただきたい、と注意。
肺炎への進展を有意に予防したとするタミフルやリレンザの開発治験時の論文がございます。（JAMAとLancet）	これらの研究のどちらも、インフルエンザによる肺炎への進展への有意な抑制効果は示していない。だからこそコクラン・レビューでKaiser 2003論文を問題にしたのだ。