

タミフルの効果と害について

2009年インフルエンザシーズンは、いたずらに恐怖を煽ったとしか表現のしようのないものでした。タミフルを使ったから日本では死者が少なかったのだ、という発表がなされたりしました。果たして、タミフルにそれほどの効果があったのでしょうか？ 害は？

2011年12月、英文医学雑誌 International J. Risk Safe Med に、タミフルと突然死との関連に関する世界で初めての研究論文が載りました（注）。

また、2012年1月17日には、コクラン共同計画が、タミフルのインフルエンザの重症化を防ぐ効果を疑問視する、との報告書を発表しました。

研究論文の筆頭著者であり、コクランのタミフル検討メンバーでもある浜六郎医師にインタビューいたしました。質問項目は読者から寄せられたものを基に編集部でまとめたものです。（2012年1月19日）

注：論文のタイトルは、Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza、日本語訳は、オセルタミビルと突然型死亡 - 2009A/H1N1 インフルエンザの相対死亡率研究。

まずは、素朴な疑問・質問

浜さん、よろしく願いいたします。まずは、素朴な疑問・質問からです。

Q1：タミフルと抗生物質は違うのでしょうか？ タミフルを処方されたときに、「飲むのを途中で止めると耐性ができるから、最後まで飲みきるように」と医師にいわれたのです。それって抗生物質みたいだなあと思うのですが。

浜さん：タミフルと抗生物質は違います。

坂口：「最後まで飲みきるように」と医師が言うのは、どういうことなのでしょう？

浜さん：それはちょっと僕にもわからないんですけど。おそらく、抗生物質では耐性ができることはあるので、タミフルは細菌を抑える薬ではないけれども、インフルエンザを抑えるという似たようなことで、言われているのかもしれないね。

坂口：ということは、タミフル耐性とは別ですか？ おそらくお医者さんたちは、「ちゃんと飲まないとうイルスが耐性化するよ」と考えていらっしゃるのではないかと…。

浜さん：抗生物質は耐性ができるからということの意味よりも、例えば扁桃腺炎が起きて中途半端に抗生物質を使うと菌が残ってしまって、体調が悪くなったときに、また菌がはびこって、扁桃腺炎が再発する。そういうのを繰り返しているうちに慢性化してしまう、大きく腫れあがってしまう。そういう状態になってしまいますから、細菌による感染症の場合、治りきるまできちんと使わなくてはいけない、ということが一番大事なことです。

坂口：それを、タミフルを飲みきりなさいと当てはめることに、お医者さんの勘違いがある？

浜さん：タミフルはむしろ、使い続けることによって耐性ができやすくなります。たくさんの方が長いこと使う、一応5日間ということですが、全員がそういうふうに使っていると、ウイルスがだんだん耐性化してしまいますから、抗生物質のときの飲みきらなくてははいけないということと、タミフルのときの飲みきらなくてははいけないということと、意味が別ですね。

Q2：浜さんの論文は、タミフルと突然死との関連ですが、1回目のタミフル服用で息子さんがせん妄、異常言動を経験したというおかあさんからの質問ですが、回りの方に聞いてみても、自分ところの子どものような症状は何もなかったなげうちの子だけがそうだったのでしょうか？という質問です。

浜さん：全員がそうなると、薬として、そもそも使えませんから、ごく稀な人にしか起きないというものですよね。子どもさんによっては、タミフルが吸収されやすいとか、脳に対して影響のあるものが残りやすいとか、脳の中に移行しやすいとか、いくつかの段階でタミフルの影響が現れやすい体質・性質というものが、あるでしょうからね。

坂口：それは、一般的に、他の薬でも副作用のでやすい人、出にくい人ってありますよね、それと同じように考えておいていいものですか？ タミフルの場合は、それが死につながるものがあるから、危ないんだよ、と。

浜さん：そうですね。それと、もうひとつは飲むタイミングによります。インフルエンザの一番症状がきつい時期に、非常に早めにタミフルを飲むと、脳の中に移行しやすい、ということがあります。

坂口：しかし、タミフルは48時間以内に飲みましょう、とされていますから、一番危ないときに飲むことになるのですか。

浜さん：そうなんです、その中でも24時間以内が一番、脳の中に入りやすい時期ですから、異常行動とか、突然死が起こりやすい、ということになってくる、ということですね。

Q3：ところで、一度飲んで副作用が出なかった場合に、友人の話ですが、ということでの質問です。かかりつけのお医者さんに見放されるのがいやなので、もしインフルエンザにかかってタミフルが処方されたら飲むと思う、と言っているのですが、一度めで出なかったから次は大丈夫ということはどのようなのでしょうか？

浜さん：同じ人でも飲むタイミングによって脳に入りやすい時期がかわりますから、たまたま前回飲んだときには、そういう時期をはずしていたとして、次に飲むときは場合によっては一番（脳に）入りやすい時期にあたると、影響が出てしまうことはありえますから。

いずれにしても飲む必要はありませんし、危険なだけですから、危険が起こりうる機会が多少でも増えることはよくないですから、（飲むのは）止めておいたほうが良いと思います。

Q4：タミフルはインフルエンザウイルスが細胞から離れないようにすることでウイルスが増殖するのを防ぐというけれど、細胞の中に閉じ込められたウイルスは、どうなるのでしょうか？

浜さん：正確に言えば、細胞の中に閉じ込められるのではなくて、細胞の中で部品を合成して完成したウイルスが細胞の表面に出てきて、表面から離れるときに、くっついている紐のようなものを切る、というのがノイラミニダーゼという酵素で…

坂口：ノイラミニダーゼ、それは人の体についているもので…

浜さん：いえ、ウイルス本体に付いていて、ウイルスのノイラミニダーゼによって自分自身が紐を切って細胞から離れて行くわけです。その紐を切る酵素を、タミフルが切れないようにする。それで細胞の表面にくっついてしまうわけですね。そのくっついた状態のままですから、その状態が続くわけですね。

Q5：タミフルで抑えられたインフルエンザウイルスが、しばらく経って、また出てくることはないのですか？

浜さん：本来、くっついていても、体が熱を出したり、サイトカインという攻撃物質を出して、ウイルスをやっつけるわけですよ。それで自然に収まってくるわけです。体にウイルスがくっついていても自然にやっつけるわけですよ。だけどその働きが不完全な場合は、残っていたウイルスがまた復活する、ということはあることですね。

坂口：ということは、タミフルで抑えるよりは、自分自身の力でウイルスを抑え込むほうがいい、と。

浜さん：感染防御といいますか、感染している状態をやっつける、自然に備わった働きがありますから、それを邪魔しなければ、自然におさまってくるわけですね。だが、タミフルはそういう自然にある力、体の働きまでも削ぐ働きもありますから、逆に、タミフルを使い続けることで症状が長引くということにつながったりしますから。

いずれにしても、タミフルは使わないほうがいい、と考えています。

つぎに、統計、臨床試験のこと、薬理学作用などの質問

坂口：次に、浜さんの論文やコクラン報告書でもそうですが、統計のことだと臨床試験、薬理的なことなどの専門的な話が出てきます。それについて、いくつか質問をさせていただきます。

Q 6：12月に発表した論文の内容はNPOJIPのホームページで読めますが、専門的すぎてわかりづらいところがあります。その論文のことを報道した新聞記事を読んで、自分なりにまとめたのですが、

「2009年8月～2010年3月に当時の新型インフルエンザで死亡したとして厚生労働省が公表している198人の経過を分析したところ、タミフルを処方された112人のうち、37人が処方後12時間以内に呼吸困難など、容態が変化した。一方、別の治療薬（リレンザ）では、投薬後に急変した例はない」

こういう理解でいいのでしょうか？

浜さん：そうですね、112人というのは解熱剤も処方されていない方です。

Q 7：厚労省が公表している198人というのは、どういう発表の仕方でしょうか？

浜さん：いわゆるWHOもパンデミックだと宣言しました。それで、大変だ、大変だ、とマスメディアもあげて問題化しましたから、厚労省も死亡例が出ると、ひとりずつ、プレスリリースという形で記者発表して。

坂口：それは、あの当時に、毎日のように新聞記事に「インフルエンザで死亡」と載っていた、そのことですか？

浜さん：そうです。全部、メディア発表しましたから、それをしかもインターネットで公表しましたから。

坂口：今でも見ることができますか？

浜さん：厚労省のホームページにアクセスすれば、今でも、だれでも見ることができます。全例見れます。

坂口：それを浜さんたちが解析すると、タミフルによる突然死との関係が非常に強いということがわかった、ということですか？ 198人を分析した結果、簡単な数字だけでも言っていたいただきたいのですが。詳しくは、論文を読むことにしてタミフルとリレンザを比較した場合、どうなのですか？

浜さん：リレンザを服用した方15人のうち死亡はなかった。タミフルの場合、37人、解熱剤も服用していた方も入れると38人ですが。分母がどうか、ということにもよりますが、分母はそれほど大きく変わらない。タミフルを服用した人数がおよそ1000万人、リレンザを服用した人数が700万人と一応推定できます。

坂口：1000万人と700万人ということは、単純にいうと10対7ですね。その10対7に対して、タミフルは37人（解熱剤併用含むと38人）亡くなって、リレンザでは0だと。これはあまりに差が大きすぎる、ということですね？

浜さん：単純に集計するば、倍率というのは無限大になるのですが…

坂口：無限大になるということは、リレンザは0だから本来比較にしようがない、ということ？

浜さん：比較のしようがないんだけど、それをある計算方法を使えば、タミフルはリレンザの約6倍になるということです。

Q8：インフルエンザが重症化した時は、タミフルではなく、リレンザを使用したほうがまだ安全、というふうに受け取ってしまわないでしょうか？

浜さん：タミフルとリレンザを比較した場合はそうですけども、それは短絡すぎますね。リレンザを使ったから安全というわけではない。タミフルに比較すれば安全ですけども、使わないのに比べると、それはわかりませんから。

Q 9 : 「使わない人に比べる」ということは、インフルエンザ治療薬を使わない人もいて、比べてですか？

浜さん：タミフルもリレンザも使わない人（約300万人）とリレンザとほぼ一緒です。

坂口：リレンザを飲んでも、何も飲まなくても、一緒だと。ということは、飲まなくていいじゃないか、となるわけですね。

Q 10 : 吸入タイプのリレンザやイナビルは、錠剤やカプセルのタミフルとちがって、耐性や脳血管への移行が少ないと言われているそうなのですが、血中に吸収される量が少ないのでしょうか？

浜さん：吸入ということでは、リレンザとイナビルは似ていますが、吸収という点でかなり違います。イナビルは相当、血液中にも入っていくと思います。1回の使用だけで血液中の量が半分になるのが70時間くらいなんです。約3日ですね。だから1回吸入しただけでずっと効く、となるわけですけど。そのために副作用、害のほうも心配になりますね。

Q 11 : ところで、タミフルによる突然死あるいは異常行動ですが、それぞれ作用の仕方は別々に考えたほうがよいですか？

浜さん：一見非常に違うように見えますけど、実は同じ薬理作用、毒性作用の延長上にあることなんです。

いずれにしても、脳を麻痺させるために起こることです。軽く麻痺させると、正常の行動を調整している脳の中樞が麻痺するとでたらしめに行動するようになる。もっともっと麻痺させると一番大事な機能まで麻痺させてしまう。そのことによって呼吸が止まるわけですね。

Q 12 : 浜医師の論文によると、タミフルとリレンザとでは、突然死の発症率に明らかな有意差がでましたが、それでもタミフルの承認は取り消されないのでしょうか？

浜さん：これはもう、タミフルの毒性があるということは明らかなんですけど、それを国が認めるかどうか、ですよね。何か理由をつけて、因果関係を証明したことにはならない、と言って、取り消しということにはならないかもしれませんが、しかし、今回はさすがにこれまでの疫学調査と違って、かなり重みがあると思いますから、厚労省は慎重に検討しているのだと思います。

坂口：12月に要望書を出されましたが、国からの回答は？

浜さん：慎重に検討して、とそれだけです。今のところ回答はありません。

Q 12：タミフルを使う前に、異常行動や突然死を起こしやすいかどうか、突然死や異常行動につながる遺伝子を解明するような研究はなされていないのでしょうか？

浜さん：なされていないことはないんですが、それが解明されたからといって役に立つものではないですね。いずれにしても、タミフルは本質的にインフルエンザを軽くするものではありませんので、意味がないことだと思います。

異常行動に関する解明は……異常行動につながる…（後が続かない）

坂口：浜さんは、インフルエンザにそもそもタミフルは飲む必要はないと考えていらっしゃるから、遺伝子の解明なんて意味がないとお思いかもしれませんが、一般的にはまだまだインフルエンザは怖い、かかったときに何かほしい、自分の子がタミフルの害にあわないという検査ができるのなら効果を信じてタミフルを、という思いから、こういう質問になっているのだと思うんです。

浜さん：ノイラミニダーゼというのは人の細胞にもありまして。ノイラミニダーゼに作用しやすいかどうか、人の細胞がタミフルの影響を受けやすいかどうか、そういうことを調べることはできないわけじゃないでしょうけど、調べたからといって安全なわけではないです。

一番肝腎なのは、脳の中に入りやすいかどうか。それは直接、調べられている遺伝的なこととは関係ありません。今の研究で予測はむつかしいと思います。

ひとつ方法があるとしたら、1回飲んでみたらいい。ところが、タミフルは正常な状態で服用しても影響はないですよ。実際にインフルエンザに罹った状態で服用するから異常が起こるわけで、試すとすれば実際にインフルエンザに罹ったときに1回服用してみる、ということでしょうけど、その1回で害が起きたら何にもなりませんから、テストのしようがないとなります。

では、次に、2012年1月17日に発表されたコクラン共同計画の、タミフルに関する報告書について、いくつか質問いたします。

その前に、コクラン報告書の内容は、海外ではかなり話題になっているのですが日本では、1月21日現在、読売新聞しか報道していませんので、ご存知ない方もいるでしょうから、新聞記事からあらましを紹介いたします。

医学研究の信頼性を検証する国際研究グループ「コクラン共同計画」（本部：英国）は17日、インフルエンザ治療薬タミフルが重症化を防ぐ効果を疑問視する報告書を発表した。

報告書は、製薬会社に有利な結果に偏る傾向がある学術論文ではなく、日米欧の規制当局などが公開した臨床試験結果など1万6千ページの資料を分析。タミフルの使用で、インフルエンザの症状が21時間ほど早く収まるものの、合併症や入院を防ぐというデータは見つからなかった。報告書は「当初の症状を軽減する以外、タミフルの効果は依然として不明確」と結論、「副作用も過小評価されている可能性がある」と指摘した。（読売新聞2012年1月18日夕刊）

Q 13：タミフルがインフルエンザの症状を21時間ほど早くおさめるなら、重症化を防止するかどうかはわからなくても、飲みたい、という人はいると思うのですが、この点はどうなのでしょう？

浜さん：21時間治るのが早まる、というのも見かけだけです。インフルエンザで出る熱などの症状は、身体がウイルスをやっつけるために起こす反応なんですが、タミフルがその反応を弱める結果、症状が見かけでは治まる可能性が高まるということも分かってきました。かえって感染に弱くなるということが起きるでしょうね。

Q 14：実際の診療で使っていて、効いていると思わなかったら、お医者さんたちはタミフルを使わないと思うのです。インフルエンザを根本的に治すものでないことは気づいているけれど、とりあえず目の前の症状が治まれば、と処方しているのでしょうか？

また、なぜ、世界中でタミフルが使われてきたのでしょうか？

浜さん：さあ、どうなのでしょう。今、僕が言ったような、タミフルが持つ作用機序を知らされていませんから、タミフルが効く、と本気で考えている医師も結構多いのではないかと思いますよ。

Q 15:日本では、国も専門家も、インフルエンザが重症化しないようにタミフルを早く使うことを強く勧めていたと思います。コクランの結論と食い違うのは、なぜなんですか？

浜さん：みなさんそう思っておられますけども、実は国は、強く勧めてはいないんですよ。

坂口：え？ 現に、備蓄したでしょう？ 今年も、つい先日の18日に、新型インフルエンザ専門家会議が、「従来どおりタミフルおよびリレンザを備蓄」するよう求めた、と新聞に出ていました。勧めているからではないんですか？ インフルエンザ陽性ならタミフル、48時間以内にタミフル、とされてきたと思うんですけど
浜さん：そのように勧めてもいるのですが、だれにでも勧めるのはおかしい、と批判すると、「いえ、ふだん健康な人は必ずしも服用が必要とは限らない、添付文書に書かれている通りです」と言っています。つまり、都合よくどうとでも取れるように、言い逃れが出来るようにしているのです。

それで、一般の人には脳症が怖い、症状を早く軽くするんだったら、重症化も防止してくれるだろうと思わされているだけなんですね。

2009年のインフルエンザの流行をパンデミックと称して、死亡した人はタミフルを遅く服用した人が多かったという論文が、海外から多数出版されました。きちんとした比較にならない論文ばかりで根拠にはならないのですが、何しろWHOがそういう論文のデータを支持していますから、みなさんが信じてしまうのも、無理のないことなんですが。

Q 16: コクランの結論と違うというのは、根拠データが違うということですか？

浜さん：そうですね。2009年の流行の前に分かっていたのは、メーカーに都合の良い試験を中心にまとめたものでした。肺炎など合併症に効く、という論文が欧米でも根拠になっていました。しかし、これは正式に出版されたものだけではなかったのです。

坂口：正式に出版されたものではなかった、というのはどういう意味でしょう？

浜さん：いわゆる学会の発表だとか、短いレターだとか、です。正式なピュアレビュー(査読)を受けたものではないということです。そういうものを勝手にメーカーが発表したものをまとめたものが根拠となっていたんです。

コクランは、評価するためにメーカーへ生データを要求したのですが、提供されませんでした。そこで、2009年12月のレビューでは、出版されたものだけで評価して、合併症を防止する証拠はないという結論になりました。その後、メーカーから生データが提供されましたが、ごく一部でした。結局入手するためにいろいろ手を尽くしたのですが、その結果、欧米の国の機関からのデータが入手できました。だから、根拠データはずいぶん違うわけですね。

Q 17：欧米の規制当局からのデータというのが、16000 ページにも及ぶというものなんですね。これで全部ですか？

浜さん：いいえ、これでもまだ一部です。分析すべきデータというのは非常にたくさんありまして、調べたところでは、分析しなければならないのは 67 件あるとわかりました。

坂口：それは、臨床試験ですか？

浜さん：はい、しかも第 3 相の、効果に関する臨床試験。今回は、そのうちの 25 件、タミフルが 15 件、リレンザが 10 件で、あと 42 件はデータ不完全で未検討です。だから今回対象となった 25 件も完全ではなく、試験全体の一部なんです。

Q 18：日本のデータは入っているのですか。

浜さん：日本のデータとして入っているのは、インターネットでも取れる「承認概要」というものですが、正式のレポート全体ではないです。

情報公開法を使って、承認の根拠になったデータの開示を厚労省へ求めたのですが、開示しないとの通知がきただけです。それで、現在、その決定を取り消すよう、裁判をしています。コクランのグループの了解のもとです。

Q 19：副作用の過小評価というのはどういう意味ですか？

浜さん：予防の臨床試験では頭痛がタミフル群に多いのに、治療の臨床試験では差がなかったのです。これはおかしいことなんですね。これはなぜかというところ、有害事象の収集の仕方に問題があったからです。

このことは、今後、予防の試験を分析する検討でもっとはつきりしてくると思います。

坂口：ところで先ほど、ウイルスをやっつけるために私たちの体が起こす反応を、タミフルが弱めるので症状が軽くなるとおっしゃいましたが、その点をもう少し説明してください。

浜さん：このことが、今回のレビューで見つけた最も重要なことと、僕は思っています。

タミフルを治療に用いた臨床試験では、インフルエンザ症状のある人を対象にして公平に、タミフル群とプラセボ群に分けています、まず。

そして、効果の解析には、その中から、インフルエンザだと診断できた人だけを取り出して解析しています。その診断には抗体が使われています。

その臨床試験を分析した結果、タミフルは抗体を作りにくくすることがわかりました。

したがって、タミフルを飲んだグループから、本当はインフルエンザにかかっているのに、抗体検査が陽性に出ないからインフルエンザではないと診断されて、効果の解析から外された人がプラセボ群よりも多くなっていたわけです。

坂口：タミフルが抗体を作りにくくするとわかっているのに、比較する前に、解析する前にはずしていて偏りがある、ということでしょうか？

浜さん：そうなんです。メーカーは、タミフルは抗体を作りにくくしない、と言っているんですね。それは主張しているだけで、実際には作りにくくしているんですね。その外された患者さんの割合も相当高いものですから、解析から外された人は抗体ができにくい、治りにくい人である可能性が高いですね。タミフル群には、より治りやすい人が多く残った、つまり、多く含まれていた可能性があるのです。

これをランダム化比較試験と称してメーカーは報告しています。国は承認しています。こういう偏った臨床試験のままで認めています。このことが一番のポイントです。

坂口：単純にまとめますと、タミフル群とプラセボ群とで比較しているんだけど、タミフル群がよく出るように比較している、ということですか？

浜さん：そうですね。タミフル群には早く直りやすい人が多く含まれるような、そういう群で比較した、ということです。

Q 20：コクランは医学研究の信頼性を検証する国際研究グループとして世界的に高い信頼を得ていますが、そのコクラン・レビューでタミフルの効果は疑問と判定したことに対して、メーカーであるロシュ社や日本の学会は反論すると思いますか。どういうロジックで反論してくるのでしょうか？

浜さん：わかりません。ただ、たとえば、もともと国の研究として実施された藤田利治さんらの調査があります。1万人を対象にした疫学研究ですけども。その結論は、タミフルによって、せん妄や意識障害が、統計的に意味のある差で増えたというものでした。ところが、この論文でさえ、因果関係を決定づけるための研究ではなかった、ということで、証明したことにはならないと言って国は認めていません。

Q 21 : WHOもFDAもタミフルを推奨する中で、コクランだけが頑張っているように思うのですが、それはなぜでしょう？ 資金の背景が違うのでしょうか？

浜さん：そうですね。コクランの2009年の報告は、オーストラリア政府と英国政府の研究予算で行われました。今回の研究は、英国政府の研究資金です。批判的研究にも国が資金を出す、ということが違いますね。

残念ながら、WHOもFDAも、日本も、製薬企業からの資金に相当頼っています。日本の政府からも資金は出ない。批判的な研究に対して、ほんっとに資金がでないですね。

Q 22 : タミフルに関するコクラン・レビューはまだ続くのでしょうか？

浜さん：はい。次の重要テーマは、害についてです。治療ではインフルエンザ症状があるために、精神神経症状などは証明しにくいんですね。予防では、そもそもインフルエンザにかかっていない人を対象にしますので、差が出やすくなります。予備調査ですでに確かめていますし。

坂口：はい、ありがとうございます。みなさんから寄せられた質問はこれで終わりです。次のコクラン報告を待つことにして、そのほかおっしゃりたいことがございましたら、簡単にお問い合わせいたします。

浜さん：一つは、インフルエンザの感染を防ぐのに重要な役割を持っている、鼻粘膜や気管支などで作られる抗体があります。これが、動物実験の結果、タミフルを使わない場合の5分の1しかできなくなっているということがわかっています。

二つ目は、タミフルは、インフルエンザをやっつけるための反応を弱めて症状を軽くするということが、動物実験で確かめられたことです。

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から症状が軽くなるんだ、とメーカーは言っています。それだったら、ノイラミニダーゼを持たないウイルス感染による症状は軽くしないはずですね？ところが、ノイラミニダーゼを持たないRSウイルスという、赤ちゃんがなる呼吸器の病気のウイルスがありますが、これを感染させた動物の症状も軽くしたんですね。

つまり、タミフルが邪魔しているのは、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼではなくて、ウイルスに感染した動物やヒト自身の免疫細胞の働きを弱めて、インターフェロンが出る、その他ウイルスをやっつけるためのいろんな反

応を少なくしたりして症状を軽くしたからなんです。これは決定的な証拠ですね。

だから、タミフルやリレンザだけでなく、ラピアクタやイナビルなど、インフルエンザウイルス用の薬剤というのは、使えば使うほど、本来身体が持っている免疫を弱めて、インフルエンザにかかりやすくなる、と考えなければいけなくなってきました。

ですから、みなさん、ほんつとに慎重に、賢い判断をしていただきたいと思います。

坂口：はい。長い時間ありがとうございました。