

2009年7月6日(月)9時

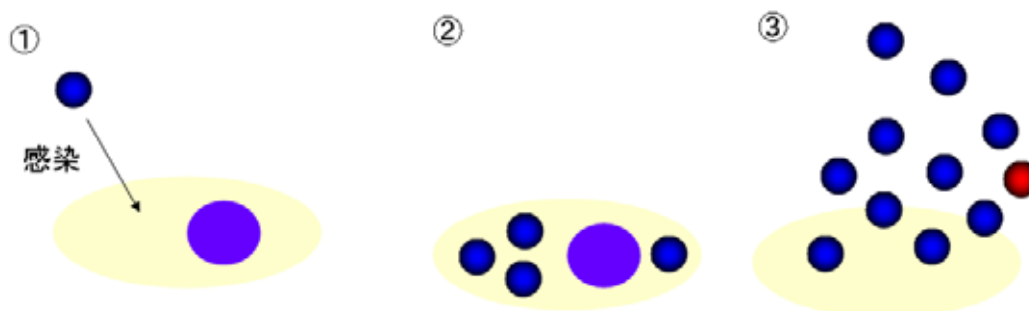
タミフル耐性の新型インフルエンザが出現
予防投薬は耐性化を加速する???

タミフル耐性新型インフルエンザの存在が報告された。6月30日デンマークで1例。7月3日大阪で1例(6月18日耐性遺伝子を確認していたが論文投稿を優先させたため公表が遅れた)。世界での広がりを考えると、何も驚くことではない。ただ気になることは、2名とも新型インフルエンザ患者との接触後にタミフルを予防投与されていた点である。まだ2名なので決定的なことは言えないが、下記のような仮説は有り得るだろうか?

ウイルスの増幅と遺伝子変異

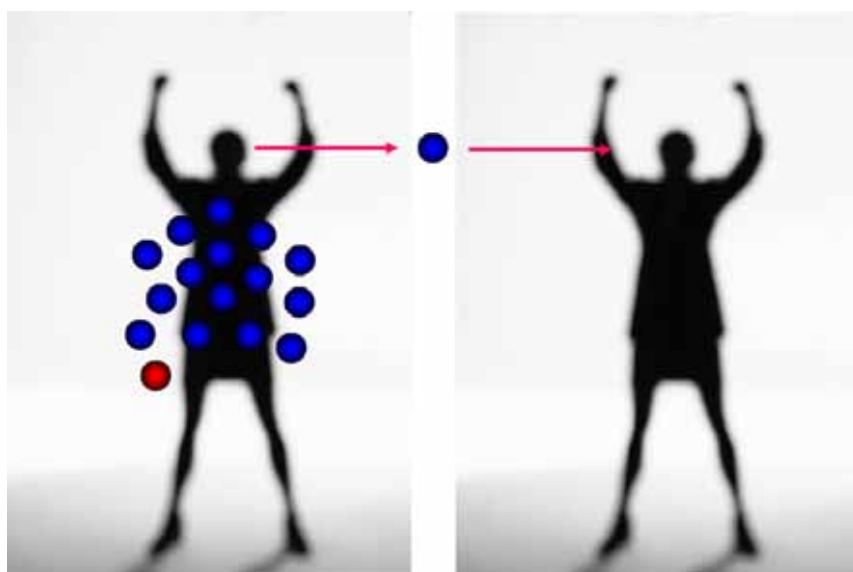
● タミフル感受性インフルエンザウイルス

● タミフル耐性インフルエンザウイルス



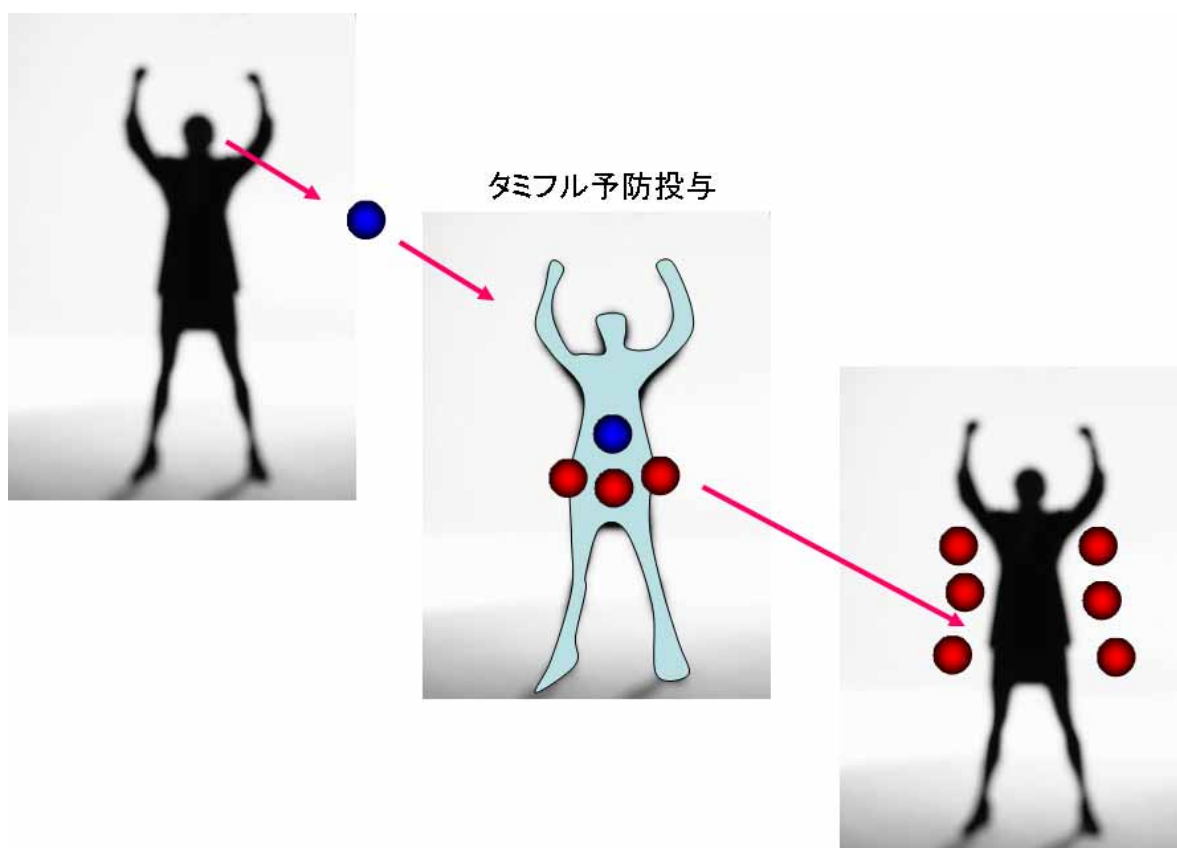
そもそもインフルエンザウイルスは細胞表面上のヘモアグルチニンを介して気道上皮細胞に感染する()。ウイルス自体は細菌のように増殖能力を有さないが、細胞という工場を借りて細胞内で増幅し()、細胞を破壊しながら細胞外に離散し()、周辺の細胞に感染を繰り返す。インフルエンザウイルスはRNAタイプであり、エイズウイルスと同様、増殖を繰り返すうちに遺伝子変異を一定の確率で起す。タミフルやリレンザはインフルエンザウイルスが細胞外に離散する際必要なノイラミニダーゼを阻害することによりウイルス増幅を阻害する。

発症後にタミフルを投与する場合



体内でインフルエンザウイルスが十分に増殖してから発熱などをもって発症する。遺伝子変異を起したからといって早く増殖するわけではないので、発症した時点でタミフル耐性遺伝子をもつインフルエンザウイルスは必ずしもその頻度は多くない。過去のデータと数理モデルから他者に感染させるタイミングは発症日ないし発症後 1 日が最も多く、そのためタミフル未内服で感染が広がることになる。その結果、タミフル耐性を持たないインフルエンザウイルスが広がる確率が高い。逆にタミフル耐性をもつウイルスが伝播する確率はゼロではないが、希ということになるだろう。

発症前タミフル予防投与



次に、インフルエンザ発症者と濃厚接触した人に対してタミフルを予防内服させる場合について考えてみたい。タミフルを内服していても、体内でのウイルス増殖をゼロにできるわけではない。しかし増幅する間に遺伝子突然変異を起してタミフル耐性を獲得したインフルエンザウイルスは、タミフル投与下体内で耐性をもたないインフルエンザウイルスより早い速度で増殖する。その結果、タミフル予防投与中の体内では、タミフル耐性インフルエンザウイルスが濃縮されることになる。そして、このタミフル投与中の患者から他者に感染が及ぶ際には、タミフル耐性インフルエンザが感染する確率が高くなるはずだ。

このように発症者も濃厚接触者にもものべつまくなしにタミフルを投与することにより、ある閾値を越えると急速に耐性をもつウイルスの頻度が増える可能性をはらんでいる。季節性インフルエンザ・ソ連型(H1N1)では、昨年急速に耐性化率が増加している。

一方、タミフル予防内服中の人は体内ウイルス量は少ないので軽症ですむであろう。高熱を伴い重症化すれば自宅等で隔離されるため、感染を広げ難いであろうが、微熱程度の軽

症であった場合、本人でさえもインフルエンザを発症しているとは気付かずに、あるいは検査をしても偽陰性（本当はインフルエンザであるがウイルス量が少なく陰性になってしまう）であり、日常生活を営むことによってタミフル耐性インフルエンザの感染を拡大してしまう可能性がある。

そのため、予防内服者は軽微な症状でも無理せず自宅待機するなどの配慮が必要となるであろう。

また、学校閉鎖をどのように行うかなど、タミフルが効かない、ワクチン数が不十分といった事態も念頭に置いて対策を考えるべきである。

以上は、論文でもエビデンスとして示されておらず、あくまで私個人の仮説ではあるが、最近報じられた新型インフルエンザの 2 例が 2 例とも予防投薬を受けており、気になったので提示した次第である。