

タミフル耐性インフルエンザウイルスの現状

新潟県保健環境科学研究所 ウイルス科 主任研究員 ○広川智香

インフルエンザは冬季に流行する呼吸器感染症です。日本ではインフルエンザの治療薬として主にタミフルという薬が使用されています。2007年11月以降、ヨーロッパを中心にタミフルが効きにくいインフルエンザウイルスが検出されました。これを受けて日本でも調査を行ったところ、タミフル耐性ウイルスの存在が確認されました。新潟県を含めたタミフル耐性ウイルスの状況についてお話しします。

1 インフルエンザとは

インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって起こる呼吸器感染症です。16世紀のイタリアの占星術師たちはインフルエンザの流行が周期的に現れてくるところから、星や寒気の影響によると考えました。この「影響」を意味するinfluenzaがインフルエンザの語源といわれています。

(1) インフルエンザの症状

ウイルスが感染して1～3日後に38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感などの症状が突然現れ、咳、鼻水などのかぜと似た症状も現れます。いわゆる「かぜ」に比べて全身症状が強く、高齢者や小児では重症化することもあります。

(2) インフルエンザウイルスの特徴

現在ヒトの世界で流行しているインフルエンザウイルスには、A香港型、Aソ連型、B型の3種類があります。インフルエンザウイルスはその表面をエンベロープという脂質の膜に覆われており、粒子内部には8本に分かれたRNA遺伝子を持っています。また、ウイルス粒子の表面にはヘマグルチニン（赤血球凝集素：HA）とノイラミニダーゼ（NA）という2種類の糖蛋白があり、A型ではHAに16種類、NAに9種類の亜型があります。Aソ連型はA/H1N1、A香港型はA/H3N2と表記されます。

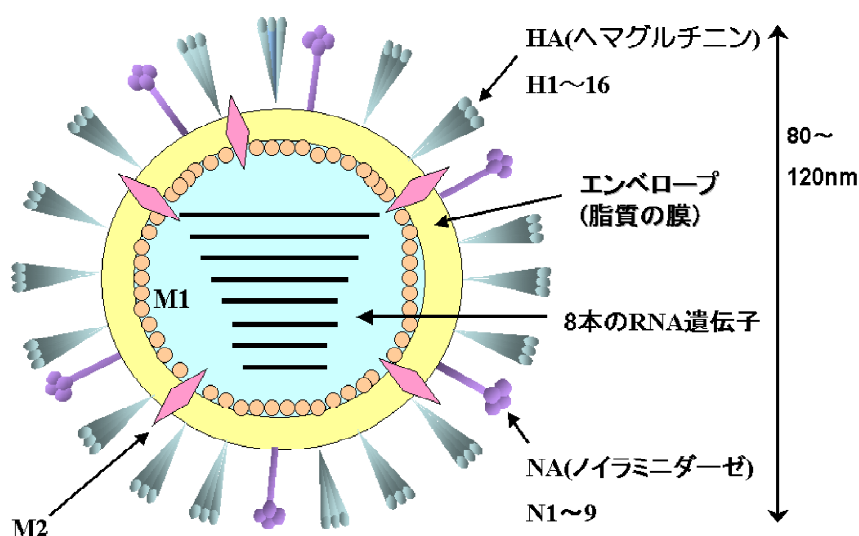


図1 A型インフルエンザウイルスの模式図

(3) 感染経路と増殖機構

インフルエンザにかかっている人の咳やくしゃみ、つばなどの飛沫にはインフルエンザウイルスが多く含まれており、これらを鼻や口から吸い込むことによりウイルスに感染します。ウイルスが体内に入ってから増殖機構を図2に示します。ウイルスが増殖するためには生きた細胞が必要です。鼻や口から入ったインフルエンザウイルスのHAと鼻やのどの細胞表面にある受容体が結合することにより宿主細胞に吸着し、細胞内に侵入していきます。その後細胞内ではウイルス遺伝子からウイルス粒子形成に必要なウイルスRNAと蛋白質が合成され、細胞膜をウイルスの膜として利用し、子孫ウイルスとして外に飛び出していきます。このときに宿主細胞から子孫ウイルスを切り離すようにNAが働きます。放出されたウイルスは別の細胞へ次々と感染していきます。

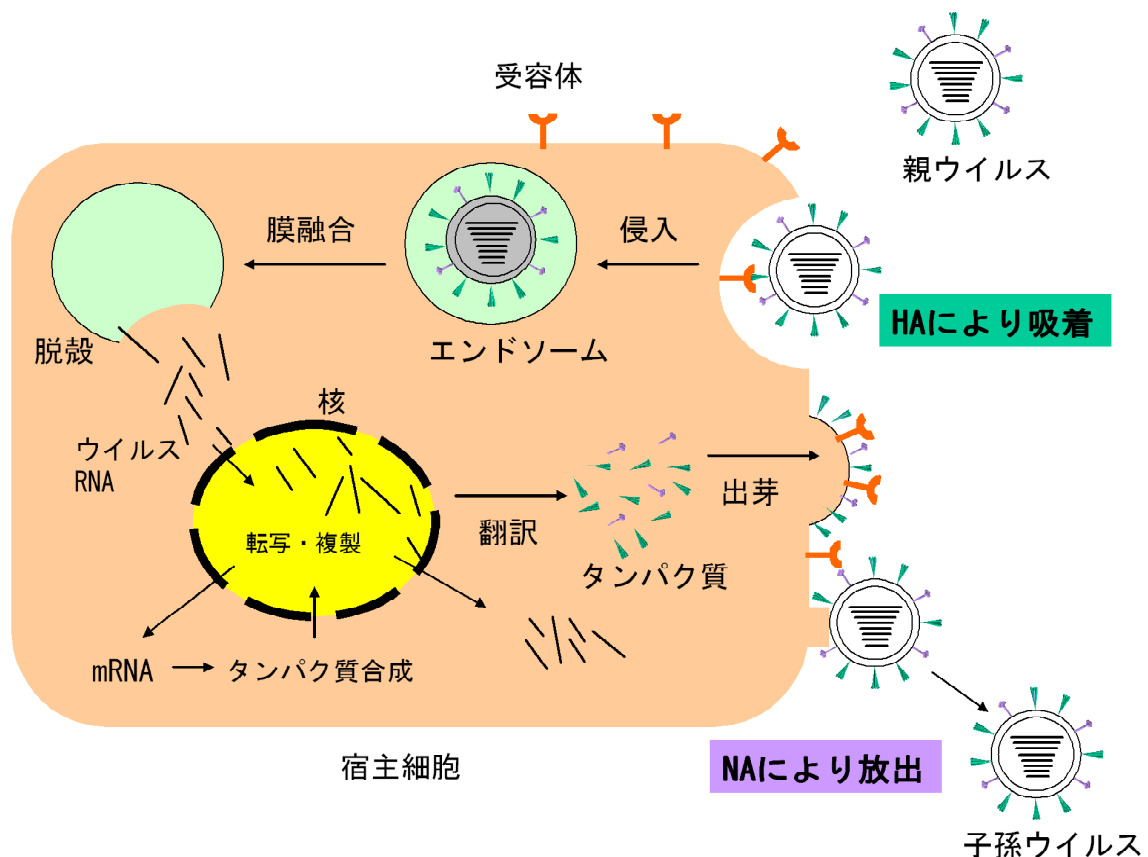


図2 インフルエンザウイルスの増殖機構

(4) インフルエンザの治療

日本では、インフルエンザの治療薬としてNAを阻害するタミフルという薬が主に使用されています。この薬は、インフルエンザウイルスが細胞内で増殖し外へ飛び出していくときに働くNAを阻害し、ウイルスが増殖するのを抑えるものです。NA阻害薬としてはこのほかにザナミビルという薬があり、これらはA型、B型の両方のウイルスに効果があります。また、A型のみにも効果を示すアマンタジンという治療薬もあります。アマンタジンはウイルス増殖過程で細胞質へのウイルス遺伝子の放出に関わるM2蛋白を阻害するものです。

2 タミフル耐性ウイルスとは

2007年11月以降、ヨーロッパを中心にタミフルが効きにくいAソ連型インフルエンザウイルスが検出されるようになりました。タミフルが標的とするウイルスのNAのアミノ酸に変異が起こり、本来効くはずの薬が効きにくくなるというものです。

(1) 検査方法

- ① インフルエンザの患者さんから採取した咽頭ぬぐい液や鼻腔ぬぐい液を培養細胞に接種しウイルスを分離します。
- ② 分離したウイルスからRNAを抽出し、DNAに置き換えます。
- ③ 得られたDNAからNA遺伝子を増幅します。
- ④ 特定の場所の遺伝子配列についてアミノ酸に変異がないか調べます。
- ⑤ NA遺伝子のアミノ酸番号275番目のアミノ酸にヒスチジンからチロシンへの変異が見られた場合をタミフル耐性株と判定します。

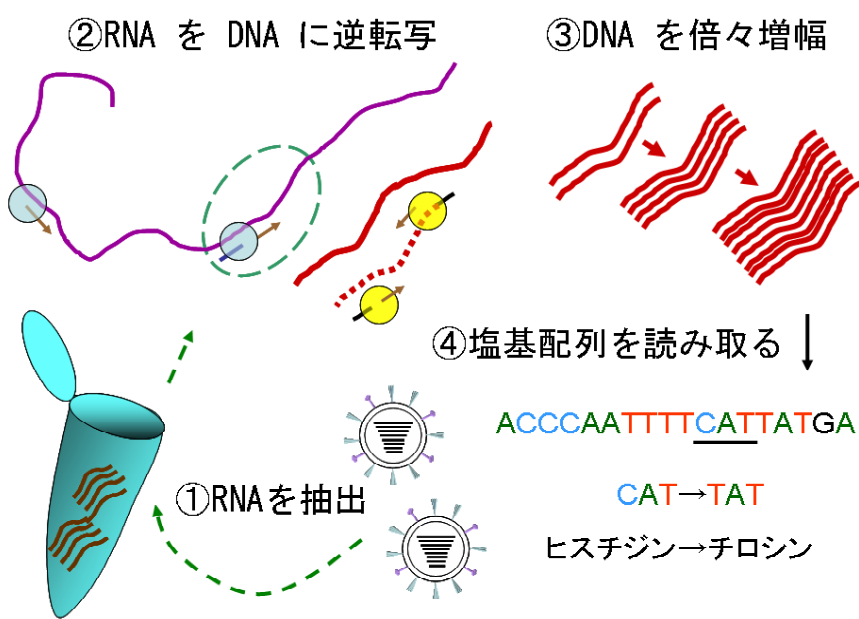


図3 耐性ウイルスの検査の流れ

(2) 世界での検出状況

2007年11月頃から、タミフルに耐性を示すAソ連型のインフルエンザウイルスがノルウェーの67%を筆頭に、EU諸国全体では20%以上の高頻度で検出されるようになりました。2008年4月から10月13日までの報告では、世界全体の出現頻度は39%であり、2007年10月から2008年3月までの16%を大きく上回りました。

(3) 2007/08シーズンの日本での検出状況

日本は世界一のタミフル使用国で、全世界の生産量の70%以上を占めるといわれています。世界の状況と日本でのタミフル使用状況を背景に、2007年9月から2008年8月までに分離されたAソ連型インフルエンザウイルスに対する耐性株緊急サーベイランスが実施されました。この調査の結果、日本国内で分離されたAソ連型インフルエンザウイルス1734株中、45株の耐性株が見つかり、出現頻度は2.6%でした。国内で耐性株が検出されたのは本州の10県でした。このうち鳥取県での発生頻度が32.4%と高く、それ以外の県では1.2~7.3%でした。新潟県では、分離した53株について検査を実施しましたが耐性

株は見られませんでした。

また、日本国内で分離されたA香港型、B型のうち、それぞれ 89 株、78 株について検査が行われましたが耐性株は見られませんでした。

(4) 2008/09 シーズンの日本での検出状況

2009年1月16日現在、日本国内で分離されたAソ連型インフルエンザウイルス52株中、51株の耐性株が確認され出現頻度は98%と高くなっていました。新潟県でも3株の耐性株が確認され、18道府県で耐性株が検出されています。

また、日本国内で分離されたA香港型、B型のうち、それぞれ26株、6株について検査が行われましたが、今のところ耐性株は検出されていません。

表 Aソ連型タミフル耐性株の出現頻度
(2008/09シーズン)

地域	解析数	耐性株数
北海道・東北	18	18
関東	3	3
信越・北陸	7	7
東海	4	4
近畿	8	7
中国	11	11
四国	1	1
九州・沖縄	0	0
全国平均	52	51(98%)

3 まとめ

2007/08 シーズンのAソ連型インフルエンザウイルスに対する耐性株緊急サーベイランスでは、日本全国での出現頻度は2.6%と諸外国に比べ低い結果で、新潟県では耐性株は確認されませんでした。しかし2008/09シーズンに入り、2009年1月16日現在の出現頻度は98%と非常に高くなっています。現在、インフルエンザの治療には主にタミフルが使用されており、新型インフルエンザ対策として新潟県でもタミフルの備蓄を進めているところです。このため、県内でのタミフル耐性ウイルスの動向を把握し防疫対応に役立てることが重要と考え引き続き調査を進めていきます。

これまで見つかっているタミフル耐性ウイルスはAソ連型インフルエンザウイルスですが、今後A香港型およびB型インフルエンザウイルスについても情報を収集しながら検査を行う必要があると考えています。

参考

- 1) http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html
(各国の耐性株出現頻度速報)
- 2) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3462.html>
(2007/08 耐性株の国内発生状況 [第2報])
- 3) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3483.html>
(2008/09 耐性株の国内発生状況 [速報])