

<速報>2013/14 シーズンに札幌市で検出された抗インフルエンザ薬耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルス

2013/14 シーズンには、日本国内におけるインフルエンザウイルスの検出は、A(H3N2)の割合が最も多く、次いでA(H1N1)pdm09、B型ウイルスの順となっている。札幌市では12月27日までにA(H3N2)ウイルス13株、A(H1N1)pdm09ウイルス5株、B型ウイルス1株が分離されている。A(H1N1)pdm09ウイルスの抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスにおいて、札幌市で検出されたA(H1N1)pdm09ウイルスがいずれもNA蛋白にH275Y耐性変異をもち、オセルタミビル（商品名タミフル）およびペラミビル（商品名ラピアクタ）に耐性を示すことが確認されたので報告する。

日本国内におけるインフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランスは、国立感染症研究所と全国の地方衛生研究所が共同で実施している。2013/14 シーズンに札幌市の患者から分離されたA(H1N1)pdm09ウイルス5株について、札幌市衛生研究所において遺伝子解析による薬剤耐性マーカーの1次スクリーニングを行ったところ、5株すべてがH275Y変異をもつことが明らかになった。そこで、引き続き国立感染症研究所においてオセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル（商品名リレンザ）およびラニナミビル（商品名イナビル）に対する薬剤感受性試験を実施した。その結果、H275Y変異をもつ5株はいずれもオセルタミビルおよびペラミビルに対して耐性を示すことが確認された。一方、ザナミビルおよびラニナミビルに対しては感受性を保持していた。

一方、11月中旬に札幌市内の病院で、健康成人の重症インフルエンザ症例の発生があり、国立病院機構仙台医療センターでの患者臨床検体の検査によってA(H1N1)pdm09ウイルスの遺伝子が検出された¹⁾。そこで、このウイルスRNAについて、国立感染症研究所において遺伝子塩基配列の解析を行った結果、札幌市衛生研究所で分離された5株と同様にH275Y変異をもつことが明らかになった。

2013/14 シーズンに札幌市で検出されたオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルス計6株は、4例が10歳以下の小児、2例が成人から検出された。いずれも散発例であり、各々の患者の間での直接の感染伝播は無かったと判断された。しかし、6株のウイルスのHA遺伝子およびNA遺伝子の塩基配列はほぼ同じであり、同一の耐性ウイルスが札幌市内で伝播されている可能性が高い。6名の患者は検体採取前に抗インフルエンザ薬の投与を受けておらず、薬剤により患者の体内で耐性ウイルスが選択された可能性は否定される。日本国内における薬剤未投与例からの耐性ウイルスの検出率はシーズン毎に増加傾向にあり、海外の状況も同様である²⁾。一方、札幌市以外の北海道内においては、今シーズンにこれまで検出されている9検体のすべてはA(H3N2)ウイルスであり、A(H1N1)pdm09ウイルスは検出され

ていない。

米国においては、2013/14 シーズン（第 51 週まで）に 768 株の A(H1N1)pdm09 ウイルスが解析され、10 株（1.3%）のオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスが検出されている³⁾。その大半は、ルイジアナ州で検出されており、ルイジアナ州における A(H1N1)pdm09 耐性ウイルスの検出率は 57%となっている。また、ルイジアナ州および隣接するミシシッピ州で検出された 5 株のオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスのうち少なくとも 4 例は薬剤未投与例であったことが確認されている。遺伝子配列からは、札幌市の耐性ウイルスはルイジアナ州の耐性ウイルスとは区別される。

2007/08 シーズンにヨーロッパで出現したオセルタミビル耐性のソ連型 A(H1N1)ウイルスは、2008/09 シーズンには世界中に拡がり、日本でも耐性株がほぼ 100%を占めて大きな問題となった。一般に、H275Y 変異をもつオセルタミビル耐性ウイルスは、野生型の感受性ウイルスに比べてウイルスの安定性・適応性が低く、伝播・生存には不利だと考えられてきた。しかし、世界中に拡がったオセルタミビル耐性ソ連型 A(H1N1)ウイルスの NA 蛋白には、H275Y 変異に加えて、新たに R222Q と V234M の 2 つの変異が起こっており、さらに HA 蛋白には T82K、K141E および R189K の 3 つの変異が加わっていた。その結果、ウイルスの安定性や適応性が保持されて、野生株である感受性ウイルスを凌駕する結果になったと考えられている^{4,5)}。一方、A(H1N1)pdm09 ウイルスについては、NA 蛋白の V241I、N369K および N386S の 3 つの変異が H275Y 変異ウイルスの安定化に寄与することが報告されている⁶⁾。今シーズンにおける米国ルイジアナ州の耐性ウイルスは、この 3 つの変異のうち V241I および N369K の 2 つのみもっていた。これに対して、札幌市の耐性ウイルス 6 株のすべては、V241I と N369K の 2 つに加えて、N386K 変異をもっていた。386 番目のアミノ酸の K が S と同様に H275Y 変異ウイルスの安定化に寄与するかどうかは現時点では不明であるが、その可能性は否定できない。

NA 蛋白に H275Y 変異をもつインフルエンザウイルスに関しては、オセルタミビルの臨床効果の低下が、特に小児において顕著に認められることが報告されている^{7,8,9)}。また、ペラミビルの作用機序はオセルタミビルと同様であり、オセルタミビル耐性ウイルスはペラミビルに対して交叉耐性を示すことが報告されている^{10,11)}。しかし、作用機序の異なるザナミビルとラニナミビルには交叉耐性を示さない。A(H1N1)pdm09 ウイルスについては、日本国内で使用されている 4 種類の抗インフルエンザ薬のすべてに耐性を示す変異ウイルスは、これまでに 1 例も報告されていない。今回の札幌市の耐性ウイルスについても、オセルタミビルとペラミビルに対する感受性は 500 倍以上低下していたが、ザナミビルとラニナミビルに対する感受性は低下していなかった。地域における耐性ウイルスの検出状況を考慮し、臨床経過から薬剤耐性が疑われる場合には、交叉耐性を示さない薬剤を使用することを

考慮すべきであろう。

オセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビルは研究用試薬を購入し、ラニナミビルは第一三共株式会社から研究用に提供を受けた。

参考文献

- 1) 今インフルエンザシーズンの初めに経験した A(H1)pdm09 亜型ウイルスによる健康成人の重症インフルエンザ肺炎症例について—札幌
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/4216-pr4073.html>
- 2) Emi Takashita et al., *Influenza Other Respir Viruses* 7: 1390-1399, 2013
- 3) US CDC, *FluView 2013-2014 Influenza Season Week 51 ending December 21, 2013*
- 4) Jesse D. Bloom et al., *Science* 328:1272-1275, 2010
- 5) Teridah E. Ginting et al., *J Virol* 86:121-127, 2012
- 6) Aeron C. Hurt et al., *J Infect Dis* 206:148-157, 2012
- 7) Naoki Kawai, et al., *J Infect* 59: 207-212, 2009
- 8) Naoki Kawai, et al., *Clin Infect Dis* 49: 1828-1835, 2009
- 9) Reiko Saito, et al., *Pediatr Infect Dis J* 29, 898-904, 2010
- 10) Ellen Z Baum, et al., *Antiviral Res* 59: 13-22, 2003
- 11) Mariana Baz, et al., *Antiviral Res* 74: 159-162, 2007

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター

高下恵美 江島美穂 伊東玲子 三浦舞 小田切孝人 田代真人

札幌市衛生研究所 保健科学課 微生物係

大西麻実

札幌市保健所 感染症総合対策課 感染症総合対策係

川西稔展

国立病院機構仙台医療センター 臨床研究部 ウイルスセンター

西村秀一