

インフルエンザウイルスにおける薬剤耐性遺伝子の検索

大沼正行 西潟剛

Detection for drug resistant genes in influenza viruses

Masayuki OONUMA and Tuyoshi NISHIGATA

キーワード：インフルエンザ、薬剤耐性、山梨県

インフルエンザは、インフルエンザウイルス（以下、「inf」）が原因で、強力な感染力と頻繁な抗原変異により毎年冬季に流行する急性呼吸器感染症である。感染力が非常に強いことから、学校等のヒトが集まる施設において集団感染が発生し、学級閉鎖等の措置がとられることがある。inf の主な症状は、上気道炎や発熱、頭痛、関節炎などであるが、免疫力・体力の低い高齢者や乳幼児はしばしば重篤な症状を引き起こすこともあり、ワクチン接種による予防対策や NA 阻害薬による治療が欠かせないものとなっている。

NA 阻害薬は、流行をくり返す季節性 inf (A/B 型) による重篤な諸症状を緩和するため、医療現場では広く治療や予防目的で使われているが、ウイルスは遺伝子変異を起こしやすいため、NA 阻害薬耐性 inf の出現は常に危惧されている。

過去、流行株であった A ソ連型 (A/H1N1) ウイルスは 2007 年より NA 阻害薬耐性株が世界各地で検出され始め、2008/2009 シーズンには国内でも耐性率が 99.6% となった¹⁾。2009 年以降は NA 阻害薬感受性の AH1pdm が大流行し、A ソ連型 (A/H1N1) ウイルスが検出されなくなったため、NA 阻害薬耐性株の流行は無くなっている。

我が国は、世界最大の NA 阻害薬使用国であり、NA 阻害薬耐性 inf の流行は社会的な影響が大きく、流行早期の探知が重要となっている。

現在、NA 阻害薬耐性 inf の検出は、「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス」（以下「サーベイランス」）に基づき、国立感染症研究所が季節性 inf (A/B 型) の薬剤感受性試験を、各地衛研が AH1pdm の H275Y 遺伝子変異の検出を全国規模で実施している。当所は、同サーベイランスにより、これまで AH1pdm の遺伝子変異の検出を行ってきた。今回は、さらに AH3 型及び B 型の遺伝子変異の検出を行い NA 阻害薬耐性 inf の調査を実施したので報告する。

調査方法

2017/2018 シーズン（2017 年 9 月～2018 年 8 月）、2018/2019 シーズン（2018 年 9 月～2019 年 8 月）の 2 シーズンにかけて感染症発生动向調査事業として県内の医療機関で患者から採取された咽頭拭液等を検査対象とし

た。2017/2018 シーズンに 249 検体、2018/2019 シーズンに 266 検体が当所に搬入され、インフルエンザ診断マニュアル（第 3 版）に基づいて、亜型の同定試験を実施した。

NA 阻害薬耐性検査は同マニュアルに従い、AH1pdm はウイルス培養液を検体としてリアルタイム RT-PCR 法を行い、AH1pdm の NA 阻害薬耐性の原因となる H275Y 遺伝子変異の検出を行った。AH3 型及び B 型は咽頭拭液等を検体として、ダイレクトシーケンス法を用いて遺伝子変異の検出を行った。

結果

1 ウイルス検出状況

当所に搬入された 515 検体を検査したところ、486 検体から inf が検出された。内訳は、AH1pdm が 135 株 (27.8%)、AH3 型が 231 株 (47.5%)、B 型が 120 株 (24.7%) であった。

図 1 にシーズン別の定点当たり患者報告数及び検出状況を、図 2 にシーズン別の型別検出状況を示した。

1) 2017/2018 シーズン

定点当たり患者報告数は、2017 年第 47 週から上昇し、2018 年第 3 週にピークとなり、第 18 週に流行が終息した。inf の検出状況は、AH1pdm が 63 検体 (26.3%)、AH3 型が 73 検体 (30.4%)、B 型はビクトリア系統が 1 検体 (0.4%)、山形系統が 103 検体 (42.9%) それぞれ検出され、B 型は山形系統が優勢であった。シーズン初期は AH1pdm と B 型（山形系統）が中心となり、中期から AH3 型が増加し 3 つの型が同時に、後期には主に AH3 型が検出された。また、例年、B 型は後期を中心に検出されるが、当該シーズンは初期から後期までシーズンを通じて検出された。

2) 2018/2019 シーズン

定点当たり患者報告数は、2018 年第 50 週から上昇し、2019 年第 4 週にピークとなり、第 18 週に流行が終息した。inf の検出状況は、AH1pdm が 72 検体 (29.3%)、AH3 型が 158 検体 (64.2%)、B 型はビクトリア系統が 11 検体 (4.5%)、山形系統が 5 検体 (2.0%) それぞれ検出され、B 型

はビクトリア系統が優勢であった。シーズンを通じて主に AH1pdm と AH3 型が検出され、後期は例年と同様に B 型の検出数が増加した。

県内のウイルス検出状況は、2 シーズンともに全国の検出状況と同様であった^{2,3)}。

2. NA 阻害薬耐性調査

1) AH1pdm

2017/2018 シーズンは 63 株中 62 株を、2018/2019 シーズンは 72 株中 63 株を解析し、H275Y の遺伝子変異および H275H と H275Y が混合した遺伝子変異ともに検出されなかった。

2) AH3 型

AH3 型について、3 カ所の遺伝子変異の検出を行った結果、2017/2018 シーズンに解析した 73 株及び 2018/2019 シーズンに解析した 157 株では耐性に関与する変異は認められなかった。

3) B 型

B 型について、5 カ所の遺伝子変異の検出を行った結果、2017/2018 シーズンに解析した 97 株及び 2018/2019 シーズンに解析した 16 株では耐性に関与する変異は認められなかった。

考 察

今回調査を実施した 2017/2018、2018/2019 の 2 シーズンにおいて、NA 阻害薬耐性に関与する遺伝子変異を持つ inf は検出されなかったが、サーベイランスによる全国調査の結果⁴⁾では、耐性株が検出されていることから、県内でも NA 阻害薬耐性 inf が検出される可能性があるため、調査を継続する必要がある。

また本調査では耐性調査を実施していないが、2018 年 3 月から販売開始されたバロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ）の同サーベイランスの耐性調査の結果、NA 阻害薬よりも耐性率が高いことが明らかとなった³⁾。このことから、今後はゾフルーザを含めた薬剤耐性 inf の全国的な調査の動向を注視していく必要がある。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所：2008/09 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y) の国内発生状況[第 2 報], 病原微生物検出情報, **30**, 101-106 (2009)
- 2) 国立感染症研究所：インフルエンザ 2017/2018 シーズン, 病原微生物検出情報, **39**, 181-183 (2018)
- 3) 国立感染症研究所：インフルエンザ 2018/2019 シーズン, 病原微生物検出情報, **40**, 177-179 (2019)
- 4) 国立感染症研究所：抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス, [https://www.niid.go.jp/niid/ja/influr-resist.html] (最終検索日：2021 年 1 月 10 日)

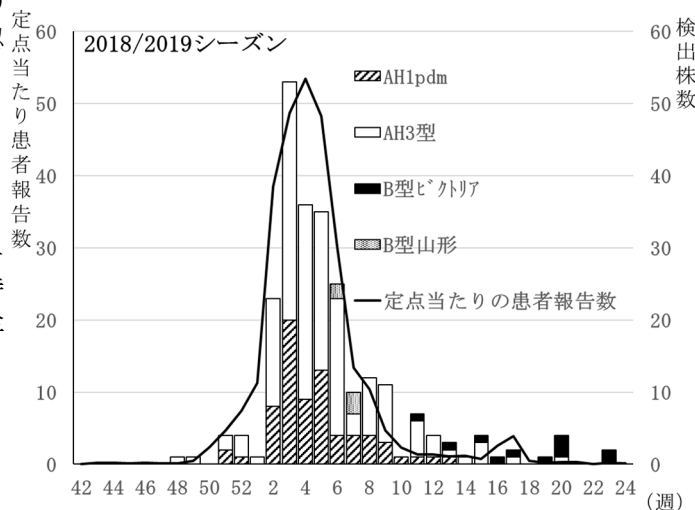
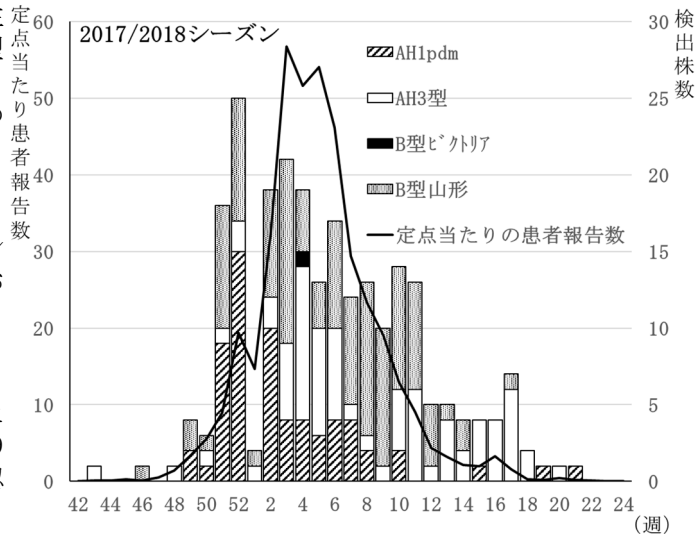


図1 シーズン別 定点当たり患者報告数および検出状況

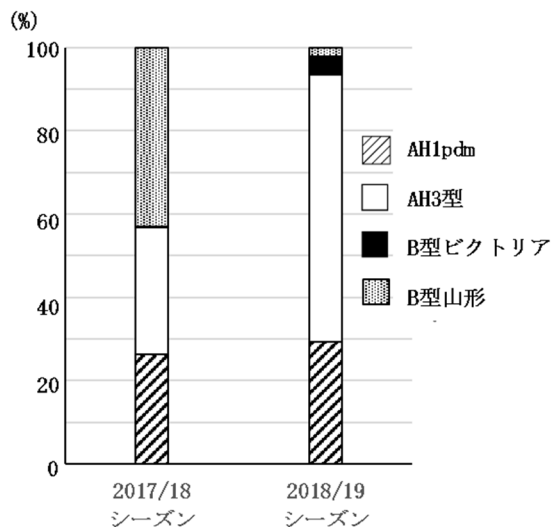


図2 シーズン別の型別検出状況