話 題
インフルエンザ

順天堂医学. 2009, 55
P. 245 ~ 249

抗インフルエンザ薬の現状と問題点

佐々木 信 一*
SHINICHI SASAKI

難 波 由喜子*
YUKIKO NANBA

栗 山 祥 子*
SACHIKO KURIYAMA

木 村 透*
TOORU KIMURA

長 島 修*
OSAMU NAGASHIMA

吉 岡 泰 子*
YASUKO YOSIOKA

富 永 滋*
SIGERU TOMINAGA

現在日本で使用可能な抗インフルエンザ薬にはM2阻害剤(アマンタジン), NA阻害剤(オセルタミビル, ザナミビル)の2種類があり, 前者はA型インフルエンザに, 後者はAおよびB型インフルエンザに有効性が認められている。しかし, 近年その耐性化が問題となっており, 季節性インフルエンザのみならず, 高病原性H5N1インフルエンザウイルスや, 今年勃発した新型インフルエンザウイルスH1N1でもオセルタミビル耐性ウイルスが検出されてきている。幸い, 今のところザナミビル耐性は認められていないが, 耐性ウイルス対策として新規抗インフルエンザ薬が開発されてきており, 臨床応用が始まっている薬剤も認められる。以前のパンデミックの経験から, 秋以降に新型インフルエンザH1N1のかなり大きな第2波が日本を襲うことが予想されており, 新しい薬剤の早急な開発が待たれる。また同時に, 公衆衛生学的対策, 院内感染対策, ワクチンや抗インフルエンザ薬の適正使用といった総合的な戦略が必要不可欠と考えられる。人類がこのインフルエンザにどう立ち向かうのか。今, その進化が試されている。

キーワード: 抗インフルエンザ薬, アマンタジン, オセルタミビル, ザナミビル, 薬剤耐性

はじめに

インフルエンザと人類の戦いは, 遙か遠い昔から続いています。“influenza”の語は16世紀のイタリアで名付けられました。当時はまだ感染症が伝染性の病原体によって起きるという概念が確立しておらず, 何らかの原因で汚れた“空気”によって発生するという考え方が主流でした。冬季になると毎年のように流行が発生し春を迎える頃になると終息することから当時の占星術師らは天体の運行や寒気などの影響によって発生するものと考え, 『影響』を意味するラテン語: influenza (英語でいうinfluence) にちなんでこの流行性の感冒をインフルエンザと名付けました。この語が18世紀にイギリスで流行した際に英語に持ち込まれ, 世界的に使用されるようになったのです。人類は常にインフルエンザに“影響”され続けているわけです。

20世紀初頭, 第一次世界大戦末期に世界を襲った

1918年のスペイン風邪流行は, 多くの死者を出し, 皮肉にも大戦終結の一因となりました。当時の死亡統計(図-1)が物語るのは, その影響の甚大さと共に, 第2波,

図-1 1918年スペイン風邪流行時の世界主要都市(ニューヨーク, ロンドン, パリ, ベルリン)における死亡統計

* 順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科
[July 13, 2009 原稿受領]

第3波の恐ろしさであり、今年勃発した新型インフルエンザH1N1の秋以降の流行を占う重要な資料であります。

本稿では、そのインフルエンザに対する戦略の一つである抗インフルエンザ薬について概説し、耐性の問題、秋以降の第2波に向けた展望を考えてみたいと思います。

インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスはオルトミクソウイルス科に属し、エンベロープを有する、マイナス鎖RNAウイルスです。A, B, Cの3型があり、パンデミックで問題になるのはA型インフルエンザウイルスであります(詳細は他稿参照)。A型インフルエンザウイルス表面には赤血球凝集素(hemagglutinin: HA)とノイラミニダーゼ(neuraminidase: NA)の糖タンパクとM2タンパク質がM1タンパク質の裏打ちするエンベロープに突き刺さった形で存在します。内部には数珠状に連なったNPにウイルスRNA(vRNA)が巻き付き、さらにウイルスRNA合成酵素(PA, PB1, PB2のサブユニットから成る)が結合しています(図-2)。

インフルエンザウイルスは、そのウイルス表面のHAを感染細胞のプロテアーゼで開裂させ気道上皮細胞に特異的に接着し感染します。気道上皮細胞内で複製をした後、細胞から出芽し、NAが働くことによって細胞外へ放出されます。

抗インフルエンザ薬の種類と薬剤耐性

現在認可されている抗インフルエンザ薬は、その作用機序により2種類に分けられます。1つはアマンタジン、リマンタジンといったM2阻害剤であり¹⁾、もう一つはザナミビル(リレンザ)、オセルタミビル(タミフル)といったNA阻害剤です²⁾。現在はこれら以外の作用機序をもつ化合物も開発途上にあります。

1. M2阻害剤

アダマンタン誘導体であるアマンタジン、リマンタジン(図-4)はA型インフルエンザウイルスのみに存在するM2タンパク質のイオンチャンネルを阻害し効果を発揮します。故にB型には効果がありません¹⁾。M2タンパク質は4量体を形成し、酸性条件下で活性化するイオンチャンネルとして働いています。細胞に吸着したウイルス粒子は、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、次いで酸性のエンドソーム内でM2イオンチャンネルが活性化されると、水素イオンがウイルス粒子内に取り込まれ粒子内が酸性化されま

す。すると、酸に弱いウイルスRNPとM1タンパク質の結合がほぐれ脱殻し、RNPが細胞質に放出され感染が進行していきます。M2阻害剤はこのM2イオンチャンネルの機能を抑制し、ウイルス粒子内の酸性化を妨

図-2 A型インフルエンザウイルスの構造

図-3 A型インフルエンザウイルス感染様式
出典：フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

図-4 抗インフルエンザ薬

げることによってウイルスの増殖を抑制します(図-3)。アマンタジンはわが国では1975年以降パーキンソン病治療薬として使用されてきましたが、抗インフルエンザ薬として使用可能となったのは、香港で1997年にH5N1ウイルスが発生した後の1998年です。リマンタジンはわが国では未承認ですが、アマンタジンよりも副作用が少ないといわれています。

アマンタジンは临床上、予防効果と治療効果が認められており、発症後48時間以内に投与すれば治療効果が大きく、後述のNA阻害剤に比べて安価という特徴があります。しかしながら一方で、B型には効果が無く、不眠、抑うつなどの中枢神経系副作用が出やすい、耐性が生じやすいといった問題があります。

近年ではH3N2やH1N1ウイルスにおいて、自然界に急速にアマンタジン耐性ウイルスが増加しており、日本でも2005～2006年シーズンでは皆無であったH1N1亜型のアマンタジン耐性ウイルスが、翌シーズンには64.2%に、また同シーズンのH3N2亜型でも89.6%に耐性ウイルスが検出されています³⁾。また、アマンタジン耐性ウイルスは近年アジアに出現したH5N1ウイルスにも確認されており⁴⁾、WHOはアマンタジンに感受性が無い限り、抗インフルエンザ薬としての使用を避けるように勧告しています⁵⁾。

2. NA阻害剤

NA阻害剤は、NAの活性部分に結合し、酵素活性を阻害することでウイルスの細胞からの遊離を抑制し、その効果を発揮します。NAはA型およびB型インフルエンザウイルスの粒子表面に存在する膜蛋白質で、糖鎖末端のシアル酸を切り離すシアリダーゼ活性を有して

います。インフルエンザウイルスは前述のごとく、ウイルス粒子上のHAが開裂し、細胞表面のシアル酸に結合することにより細胞内に進入します。細胞内で新たに合成されたウイルス遺伝子とタンパク質が細胞表面で組み合わされて、子孫ウイルスが細胞外に放出されます。その際、ウイルスのHAとNAならびに細胞表面の糖タンパク質や糖脂質からシアル酸を除くことにより、細胞表面からのウイルスの遊離を促進します。NA阻害剤は、このNAの活性部分に結合し、酵素活性を阻害することでウイルスの感染拡大を抑制するのです。

近年登場したNA阻害剤はウイルスのNAを特異的に阻害するよう、NAの3次元構造に基づきデザインされ開発されました^{6) 7)}。NAの活性部分を構成するアミノ酸はA型9つのNA亜型間でよく保持されており、NAの3次元構造解明により抗ウイルス薬のターゲットとして注目されました。そうして開発されたザナミビル(リレンザ)とオセルタミビル(タミフル)が、2001年にわが国でも認可され臨床応用が可能となりました(図-4)。

NA阻害剤は、アマンタジンと異なり、A型、B型両ウイルスに有効で、感染初期に投与すれば極めて効果の高い薬物です。認可以来、わが国での使用頻度は急速に高まり、現在NA阻害剤の消費量は全世界の7割にも達しています。ザナミビルは吸入で、オセルタミビルは経口で投与されます。

NA阻害剤にも耐性の問題が生じてきています。図-5のごとく、オセルタミビル耐性H1N1ウイルスは世界各地で認められており、つい先だって、新型インフルエンザH1N1においても確認されました⁸⁾。NA阻害剤耐性獲得には、主に2つの機序が報告されています。1

図-5 オセルタミビル耐性ウイルスの世界分布 (WHO ホームページより)

つはNAの構造自体が変化し薬剤の結合から逃れる直接的な機序、もう1つはHAの構造変化により、ウイルスとシアル酸との結合力が弱まることで、ウイルスのNA依存度が低下するという間接的な機序です。

培養細胞(MDCK:Medin-Darby canine kidney細胞)においてNA阻害剤存在下でウイルスを継代すると、まず最初にHAにアミノ酸変異が生じ、次いでNAにアミノ酸変異が生じるという報告があります⁹⁾。NA阻害剤耐性ウイルスにおいて最も高率に認められるアミノ酸変異はNAの292番目のアルギニンがリジンに置き換わる変異(R292K)で、このアミノ酸はNAの活性部位内の基質結合部位に位置しています。その他に報告されている変異(H274Y, E119G/A/D/V, R152Kなど)はNA阻害剤作用部位近傍に位置しています(図-6)。ザナミビルはオセルタミビルよりも元来のNAの基質に類似しているため、耐性ウイルスが出現しにくいといわれています¹⁰⁾。

図-6 耐性メカニズム例：274Y

ノイリミニダーゼの活性部位は図の灰色で示したようなポケットの構造になっており、ザナミビルやオセルタミビルはここに入り込むことで、活性を阻害する。ところが、274番目のヒスチジンがチロシンに変異した場合、ポケットの形がゆがんでしまい、オセルタミビルのベンチロキシ基の部分がうまく入り込むことができなくなる。その結果、オセルタミビルの阻害活性は265分の1になってしまう。

これまで耐性ウイルスは、アマンタジンでは出現しやすく、NA阻害剤では出現しにくいと考えられてきました²⁾。In vitroの実験では、アマンタジン存在下でインフルエンザウイルスを1回継代しただけで耐性ウイルスが検出される一方、NA阻害剤では多数回の継代をしなければ耐性ウイルスは検出されません。しかしながら、最近の疫学調査では驚愕的な結果が明らかになってきました。2007～2008年シーズンにヨーロッパをはじめとした世界各地でH274Y変異を有するH1N1亜型オセルタミビル耐性ウイルスが高率に分離されたのです(図-5)。幸いこの耐性ウイルスは、ザナミビルには感受性でした¹⁰⁾。

高病原性のH5N1ウイルス感染症患者では、オセルタミビルによる治療が報告されています。しかしながら、既にH5N1ウイルス感染症患者からもオセルタミビル耐性ウイルスは検出されて来ています。ベトナム¹¹⁾、およびエジプト¹²⁾でH5N1ウイルス感染により死亡した患者から耐性ウイルスが検出されました。このことは耐性ウイルスが病原性を維持していることを示しており、今後の対策における驚異といえるでしょう。幸い、この耐性ウイルスもザナミビルは感受性を保っていました。

さらに今年勃発した新型インフルエンザH1N1に対しては、当初NA阻害剤は有効とされていました^{13) 14)}。しかしながら、デンマークと日本でオセルタミビル耐性新型インフルエンザH1N1が検出され、今後の動向が注目されています⁸⁾。

現在、ザナミビル、オセルタミビル以外のNA阻害剤も開発中であり、peramivir, CS-8958などがその代表です¹⁵⁾。耐性ウイルスの動向から、その早急な臨床応用が待たれるところです。

3. その他の抗インフルエンザ薬

C型肝炎治療に用いられているリバビリンやその前駆体であるピラミジンはウイルスゲノムの転写と複製

図-7 インフルエンザに対する multidrug approach
文献17より引用

を阻害する事によって多種多様の抗ウイルス作用を発揮しますが、抗インフルエンザ作用も有することがわかっています。しかしながら、M2阻害剤やNA阻害剤ほどの効果はなく、その副作用から臨床応用はされていません。T-705という薬剤は宿主細胞内でウイルスのポリメラーゼを阻害し、抗RNAウイルス活性を示します。この薬剤もインフルエンザウイルスに対する有効性がマウスにおける実験で確認されています¹⁶⁾。さらに、siRNAや抗体療法、薬剤の併用療法等も幅広く研究されています¹⁷⁾。

今後の展望

2009年春、人類は約40年ぶりにインフルエンザのパンデミックに遭遇しました。2009年7月10日現在、世界で94,512名の患者が報告され、日本でも2,253名の患者が認められています。高温多湿の現在、収束しているインフルエンザも、秋以降第2波がやってくることは、過去の経験や南半球で生じている爆発的流行を見るにつけ、疑いの余地がありません。過去のパンデミック時と異なり、現在われわれは抗インフルエンザ薬という強い味方を有しています。しかしながら、その耐性獲得はわれわれの想像を優にしのぐスピードで生じており、予断を許さない状況といえるでしょう。われわれ医療従事者は、図-7のごとく多角的抗インフルエンザ薬の開発¹⁷⁾を急ぐ一方で、最新の情報を正しく判断し、公衆衛生学的対策、院内感染対策、ワクチンの有効利用、抗インフルエンザ薬の適正使用等、あらゆる手段、知恵、そして道徳をもって事に当たるべきと考えます。人類が太古の昔から影響を受け続けてきたインフルエンザにどう対応するのか。今、人類の進化が試されているような気がします。

文 献

- 1) Davies WL, Grunert RR, Haff RF, *et al*: Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *Science*, 1964; **144**: 862~863.
- 2) Hayden FG: Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001; **356**: 1877~1884.
- 3) Saito R, Suzuki Y, Li D, *et al*: Increased incidence of adamantane-resistant influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses during the 2006~2007 influenza season in Japan. *J Infect Dis*, 2008; **197**: 630~632; author reply 2~3.
- 4) He G, Qiao J, Dong C, *et al*: Amantadine-resistance among H5N1 avian influenza viruses isolated in Northern China. *Antiviral Res*, 2008; **77**: 72~76.
- 5) Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, *et al*: WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis*, 2007; **7**: 21~31.
- 6) von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, *et al*: Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*, 1993; **363**: 418~423.
- 7) Kim CU, Lew W, Williams MA, *et al*: Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J Am Chem Soc*, 1997; **119**: 681~690.
- 8) Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1: Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. World Health Organization, 2009. (Accessed at http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html.)
- 9) Tisdale M. Monitoring of viral susceptibility: new challenges with the development of influenza NA inhibitors. *Rev Med Virol*, 2000; **10**: 45~55.
- 10) Collins PJ, Haire LF, Lin YP, *et al*: Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. *Nature*, 2008; **453**: 1258~1261.
- 11) de Jong MD, Tran TT, Truong HK, *et al*: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*, 2005; **353**: 2667~2672.
- 12) Tamiflu resistance found in Egypt patients. World Health Organization, 2007. (Accessed at http://www.emro.who.int/csr/media/pdf/ai_press_22_01_07.pdf.)
- 13) Dawood FS, Jain S, Finelli L, *et al*: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 2009; **360**: 2605~2615.
- 14) Rungrotmongkol T, Intharathap P, Malaisree M, *et al*: Susceptibility of antiviral drugs against 2009 influenza A (H1N1) virus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; **385**: 390~394.
- 15) Yun NE, Linde NS, Zacks MA, *et al*: Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1). *Virology*, 2008; **374**: 198~209.
- 16) Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, *et al*: Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; **51**: 845~851.
- 17) White NJ, Webster RG, Govorkova EA, *et al*: What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? *PLoS Med*, 2009; **6**: e1000091.