

パプアニューギニア (PNG) の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) — 疫学とウイルス解析 —

班 員：高須 俊明 (日本大学・医・神経学)
研究協力者：駒瀬 勝啓 (北里研究所・基礎研・ウイルス二室)、
三木 健司、河西 竜太 (以上 2 名、日本大学・医・神経学、
北里研究所・基礎研・ウイルス二室)
CS ムゴネ、MP アルパース (以上 2 名、PNG 医学研究所)、
JM ムゴネ、J マーカス、P アスオ (以上 3 名、ゴロカ基盤病院・小児科)

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea (PNG)
— Epidemiology and virus analysis —

Toshiaki TAKASU¹, Katsuhiko KOMASE², Kenji MIKI^{1,2}, Ryuta KAWANISHI^{1,2},
C.S.Mgone³, M.P.Alpers³, J.M.Mgone⁴, J.Marcus⁴, P.Asuo⁴

¹Department of Neurology, Nihon University School of Medicine,

²Lab. of Virology II, Basic Research Center, The Kitasato Institute,

³PNG Institute of Medical Research,

⁴Department of Pediatrics, Goroka Base Hospital

1. ゴロカ地域の SSPE 患者における麻疹予防接種歴、麻疹罹患年齢、潜伏期間の長さ、および発病年齢の特徴と、麻疹患者における麻疹罹患年齢の特徴

ABSTRACT

Part 1

Characteristics of measles immunization, age at measles illness, length of incubation period and age at SSPE onset among SSPE patients and characteristics of age at measles illness among measles patients, in Goroka area, Eastern Highlands Province

Last year we reported a continuing very high incidence of SSPE in the Goroka area, Eastern Highlands Province, PNG. To know if there is any peculiar feature not seen in SSPE elsewhere we analyzed the clinical data of 34 SSPE cases in Goroka.

We registered 63 patients at Goroka Base Hospital Pediatric Department during a 19 months' period from April 1998 to November 1999, for this study. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) anti-measles virus IgG antibody was estimated with antigen solid phase enzyme immunoassay (S-EIA). We employed the following diagnostic criteria of SSPE: (1) the clinical picture of a patient is compatible with SSPE, and (2) anti-measles antibody is positive in CSF. If both of these were fulfilled in a patient a diagnosis of SSPE was made.

We obtained 34 SSPE cases. An analysis of the data in the 34 revealed that

- (1) Immunization against measles had been made in more than half of the cases; (n=19).
- (2) The age at measles illness was 6-11 months in 7 (50.0%), below 1 year in 7 (50.0%), below 2 years in 10 (71.4%), 2-4 years in 2 (14.3%) and 5 years or above in 2 (14.3%); (n=14). The age distribution in Goroka at

measles illness was different from that in Karachi, Pakistan, where it was below 1 year only in 17% and below 2 years only in 35.4%.

(3) The interval between measles illness and the onset of SSPE ranged from 2 through 8 years with a median value of 5 years. The interval in Goroka was shorter than that in Karachi where it ranged from below 1 year through 17 years and the median value was at 6-7 years.

(4) The age at SSPE onset ranged from 3 through 14 years with a median value of 6-7 years and a peak at 5 years. The distribution in Goroka at SSPE onset was different from that in Karachi where no peak was observed around 5 years and the median value was at a higher age (10 years).

We also reviewed the admission books of Goroka Base Hospital Pediatric Ward to know the date of and the age on admission of all measles cases.

(1) The number of admission cases of measles was high in 1985, 1988, 1992 and 1993. It was low in 1990, 1991, 1994, 1995, 1997 and 1998.

(2) The age at measles illness was 0-5 months in 14.6%, 6-11 months in 38.7%, below 1 year in 53.3%, 2-4 years in 14.9%, and 5 years or above in 7.8% of the admission cases.

SSPE cases in Goroka show a unique feature not seen in SSPE of other areas. A shorter incubation period is most outstanding. We must consider that the clinical efficacy of measles immunization may perhaps be lowered in Goroka and the vaccines employed for measles immunization in Goroka may perhaps have caused SSPE. The actual states of measles immunization, measles illness and SSPE in Goroka area are special among the whole provinces in PNG.

パプアニューギニア (PNG) 国東部高地州ゴロカ地域には亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) が多発していること、その多発が 1997 年においても継続していることを昨年報告した。本年は多発している SSPE 症例が疫学的にどのような特徴を有するかを知るために行なった解析の結果から、次のことを報告する。著しい多発が続いている東部高地州ゴロカ地域の SSPE は、(1) 麻疹予防接種歴有りが約 8 割を占める、(2) 2 歳未満麻疹罹患が約 7 割、1 歳未満麻疹罹患が約 5 割を占める、(3) 潜伏期間が中央値 5 年と短い、(4) 発病年齢が中央値 6-7 年と低く、5 歳に一つの峰を作るという 4 点において、他の地域または他の多発地域であるパキスタン国カラチの SSPE に見ない特異な様相を呈している。

〔対象と方法〕

1997 年 4 月 1 日から 1998 年 11 月までの 1 年 7 ヶ月にゴロカ基盤病院小児科を受診し病状と経過から“SSPE”または“SSPE 容疑”の臨床診断を受けた 43 例と、“対照”4 例、“麻疹後”1 例、“急性麻疹”6 例、“不明”9 例を併せて、合計 63 例を解析対象とした (表 1、2)。各症例の神経学的診察と血清学的検査 (エスアールエルに依頼) を施行した。

200 倍希釈血清または 20 倍希釈脳脊髄液 (以下髄液) を用い抗原 (麻疹ウイルス) 固相化酵素抗体法 (S-EIA) により吸光度を測定し、標準曲線を用いて IgG-S-EIA 価を決定した。吸光度 ≥ 4.0 を陽性、 < 2.0 を陰性、 < 4.0 かつ ≥ 2.0 を判定保留とした。血清 S-EIA 価 $\times 1$ 、髄液 S-EIA 価 $\times 1/10$ は抗麻疹ウイルス抗体陽性最大希釈倍数に相当する。

髄液の抗麻疹ウイルス抗体が陽性の場合に血清学的に SSPE、陰性の場合と髄液未検で血清陰性の場合に血清学的に非 SSPE、判定保留の場合と髄液未検で血清陽性か未検の場合に血清学的に SSPE か非 SSPE かの診断保留とした。

臨床的に“SSPE”または“SSPE 容疑”と診断され、血清学的に SSPE と診断された症例を最終診断 SSPE とした。

〔結果〕

A. SSPE（表3から9まで）

1. 診断結果による解析（表3、4）

63例中39例が血清学的にSSPE、5例が血清学的に非SSPEと診断され、16例が診断保留とされた（表3）。血清IgG-S-EIA値は血清学的に診断したSSPE例では7.9から20,330.0に、非SSPEは2.0未満から33.3に、診断保留では3.1から4,380の間にあった（表5）。髄液IgG-S-EIA値は血清学的にSSPEと診断した例では4.1から3,900に、非SSPEと診断した例では2.0未満、診断保留では2.9から3.7の間にあった。

臨床診断が“SSPE”または“SSPE容疑”であり、血清学的診断がSSPEであった患者は34例であり（表4）、この34例をSSPEとし、以下の解析を行なった。

2. 性による解析（表6）

男21例、女13例であった。

3. 西暦年による解析（表7）

(1) 出生年

出生年月日は22例で確認され、1982年から1995年の間に広く分布していた。

(2) 麻疹予防接種年

初回接種の有無は19例で確認され、接種15例（うち10例で接種年月日を確認）、非接種4例であった。

第2回接種は14例で確認され、接種10例（うち6例で接種年月日を確認）、非接種4例であった。

(3) 麻疹罹患年

初回罹患の有無は15例で確認され、罹患10例（全例、罹患年を確認）、非罹患5例であった。

第2回罹患歴は5例で確認され、すべて非罹患であった。

(4) SSPE発病年

SSPE発病年は28例で判明した。1993年から1998年の間に発病していたが、27例は1996年位後に発病していた。

(5) 初診年

初診年が判明している29例は、1997年と1998年に初診していた。

4. 年齢による解析（表8）

(1) 麻疹予防接種年齢

初回接種の有無は16例で判明し、接種13例（うち11例で接種年齢を確認）、非接種3例であった。2歳未満接種9例（うち1歳未満接種8例、0-5月2例、6-11月6例）、2-4歳接種2例、5歳以上接種なしであった。

第2回接種の有無は10例で判明し、接種8例（うち7例で接種年齢を確認）、非接種2例であった。

(2) 麻疹罹患年齢

初回罹患の有無は20例で確認され、罹患14例、非罹患6例であった。

2歳未満罹患は10例（うち1歳未満罹患7例、すべて6-11月での罹患）、2-4歳罹患2例、5歳以上罹患2例であった。中央値は11月-1歳。

第2回罹患歴は7例で確認され、罹患1例、非罹患6例であった。

(3) SSPE発病年齢

SSPE発病年齢は28例で判明した。3歳から14歳の間発病していた。6歳未満で10例、6-10歳で12例、11歳以上で6例が発病していた。中央値は6-7歳。5歳と11歳に峰を作っていた。

(4) 初診年齢

初診年齢は29例で判明。1歳未満から16歳の間で初診していた。5歳に峰があった。中央値7歳。

5. 間隔の長さによる解析（表9）

(1) 麻疹予防接種と麻疹罹患の間隔

8例で確認された。麻疹予防接種の前の麻疹罹患が3例、後の麻疹罹患が5例であった。間隔の長さは、麻疹予防接種後の麻疹罹患では0月～1年であった。中央値0-1月。

(2) 麻疹罹患とSSPE発病の間隔 (SSPEの潜伏期間)

14例で確認された。間隔の長さは2年から11年の間に(うち9例は4年から6年の間に)あった。中央値5年。

(3) SSPE発病と初診の間隔

28例で確認された。間隔の長さは0月から2年の間に(うち22例は3月以下)あった。中央値1月。

B. 麻疹 (表 10)

(1) 麻疹罹患年

1984年から1998年、登録期間の総和は127ヵ月であった。入院患者数の総和は1,407名、登録の行なわれたすべての年に入院があったが、1985年、1988年、1992年、1993年には特に入院数が多く、1990年、1991年、1994年、1995年、1997年、1998年は特に入院数が少なかった。

(2) 麻疹罹患年齢

年齢は1,381名で判明、2歳未満77.3%(うち1歳未満53.3%、0-5ヵ月14.6%、6-11ヵ月38.7%)、2-4歳14.9%、5歳以上7.8%であった。年による罹患年齢の差は顕著ではないが1993年には幼若年齢罹患がやや少なく年長罹患がやや多い傾向があり、1988年と1993年はその前年に比べ幼若罹患がやや少なく年長罹患がやや多い傾向がみられた。

(3) 性

1,407例は男1.51、女1の比率であった。

1984-1998年における罹患年齢の男女差は顕著でないが、6-11ヵ月罹患患者比率が女でやや多く、2-4歳罹患患者比率が男でやや多い傾向がみられた。

〔考 察〕

PNG国は19の州と1首都地区に分かれている。5州と1首都地区は本島の南部沿岸に、5州は高地に、4州は北部沿海に、5州は本島以外の島々に位置する。高地州は南部高地州(Southern Highlands Province, SHP)、シンプ州(Simbu Province, Simbu)、東部高地州(Eastern Highlands Province, EHP)、エンガ州(Enga Province, Enga)、西部高地州(Western Highlands Promince, WHP)から成る。1990年代初め、人口の38.1%が国土の13.8%を占める高地に住み、人口の5.42%が国土の0.05%を占める首都地区に住み、他の地域に住み、人口の残る56.5%が国土の86.1%を占める他の地域に住んでいた¹⁾。十歳以上人口識字率は、首都地区で81.3%と最も高く、高地5州では23.3から30.2%と最も低かった¹⁾。このように、高地州は人口密度が比較的高く、識字率が低い。ゴロカは東部高地州にある州都である。

麻疹予防接種

PNG国には1982年に標準量のSchwartz株ワクチンを生後9ヶ月に接種する方式で、麻疹予防接種が導入された。1987年にEdmonston株ワクチンを正規量接種する方式に変更が行なわれ、1989年には、Edmonston株高用量方式に、さらにEdmonston高用量を生後6ヶ月に接種する方式へと変更が行なわれた。そして、1992年、再びSchwartz株ワクチンを標準量、生後6ヶ月で、さらにSchwartz株ワクチンを高い用量、生後6ヶ月で接種する方式に改められて現在に到っている。

1990-94年における麻疹予防接種の接種率実績は、5年間の平均でPNG全国48%に対して、高地5州の中でEHPとWHPは低く他の3州は高かった¹⁾(SHP78%, Simbu66%, EHP35%, Enga66%, WHP33%)。同期間の年別1歳未満乳児麻疹予防接種率は1990, 91, 92, 93, 94年の順で(1992年はデータなし)、PNG

全国が 65, 64, 27, 35%に対して、高地 5 州の中で EHP と WHP は特に 93, 94 年が低く他の 3 州は高かった¹⁾ (SHP102, 85, 74, 56%, Simbu81, 96, 35, 53%, EHP57, 55, 19, 8, Enga83, 75, 54, 51%, WHP67, 56, 0, 8%)。このように、ゴロカは麻疹予防接種率が低い。

麻疹

1990 年から 94 年の期間における麻疹入院患者数は PNG 全国で 1,499 に対して SHP で 117、Simbu で 77、EHP で 400、Enga で 68、WHP で 192、人口十万当たり麻疹入院数は、PNG 全国で 40 に対して 5 高地州で 60、EHP で 131 であった¹⁾。同期間における麻疹死亡数は PNG 全国で 49 に対して SHP で 0、Simbu で 1、EHP で 25、Enga で 1、WHP で 6、人口十万当たり麻疹死亡数は、PNG 全国で 1.3 に対して 5 高地州で 2.4、EHP で 8.2 であった¹⁾。このように、東部高地州は、麻疹による入院数、死亡数がそれぞれ全国 19 州と 1 首都地区を合わせた数の 27%、51%を占めていて、全国、高地州全体に比べて人口当たり麻疹入院数がそれぞれ 3.3 倍、2.2 倍、麻疹による死亡数がそれぞれ 6.3 倍、3.4 倍と際立って多く、麻疹による侵襲を最も強く蒙っている地域であり、ゴロカはその中にある。

われわれが今回調査したゴロカ基盤病院小児科の麻疹入院患者数の推移から見て、ゴロカ地域では、1984 年以後の 15 年間に麻疹の流行が 3 回 (1985, 1988, 1992-93 年の 3 回) あったと考えられる。

1990 年から 94 年までの期間における PNG 全国の麻疹患者の麻疹罹患年齢は、1-11 月 35.4%、1-4 歳 45.1%、5 歳以上 20.0%であった¹⁾。これに比べると、われわれが今回調査したゴロカ基盤病院小児科罹患の麻疹入院患者においては、麻疹罹患年齢は幼若年罹患の傾向が著しく、生後 5 ヶ月以前に 15% 近くが、1 歳未満に約 5 割が、2 歳未満に 7 割近くが罹患していた。このように、ゴロカで麻疹罹患年齢が低いことは、ゴロカ特有の現象である可能性が高い。

SSPE

ゴロカ地区における 15 歳未満人口百万当たりの年間 SSPE 発生頻度は、われわれの推定では 123 で、PNG 全国の 27、高地 4 病院・沿海 2 病院の 78、他の多発地域であるパキスタン国カラチ 14、日本 0.57 に比べ著しく高い^{2,3)}。

1997-98 年にゴロカ基盤病院に受診した 34 例の SSPE が示した疫学像は次の 4 点において、特異的な様相を呈した。特に SSPE の潜伏期間が短いことは特異的であり他の地域の SSPE に見ず、乳児期麻疹罹患が多いことはカラチの SSPE と異なっている^{2,3)}。

(1) SSPE 患者の麻疹予防接種歴

有りが約 8 割 (19 例中 15 例)、接種年月日が確認された者が約 5 割を占めた (カラチでは不明。日本では数%)。

麻疹接種の臨床的有効率が低いことを考える必要もある。低い理由として、接種ワクチンが有効性を失っていることを考える必要もある。接種時期が不適切であることを一部の例では考える必要もある。接種を受けた個体において抗麻疹ウイルス抗体価が十分に上昇しなかった可能性を考える必要もある。予防接種に用いたワクチンが当地の SSPE の発生に原因として働いたかを検討する必要がある。

(2) SSPE 患者の麻疹罹患年齢

2 歳未満罹患が約 7 割 (14 例中 10 例 (71.4%))、1 歳未満罹患が約半数 (14 例中 7 例 (50%) ですべて 6-11 月) を占めていた (カラチではそれぞれ 35.4%、17%、日本ではそれぞれ 71%、39% ; カラチ n=65、日本 n=183)。

麻疹入院患者の年齢分布 (麻疹罹患年齢) 分布と大きく変わらないので、麻疹罹患年齢による SSPE 罹患率の差が大きいと考えられる。予防接種を生後 6 ヶ月で行うことが正当化される。

(3) SSPE の潜伏期間

2 年から 8 年、中央値 5 年であった (カラチでは 1 年未満から 17 年で、中央値 6-7 年、n=64)。理由は不明である。潜伏期の比較的短い例のみが 1997-98 年に受診した可能性を検討する必要がある。

ある。

(4) SSPE 発病年齢

発病年齢は 3 歳から 14 歳の間であり、幼年に（特に 5 歳に）一つの峰を作り、中央値 6-7 歳であった（カラチでは 4 歳から 19 歳の間広がっていたが幼年の峰はなかった。中央値 10 歳。； n=91 であった）。

発病年齢の比較的低い例のみが 1997-98 年に受診した可能性を検討する必要がある。1988 年から 1992 年にかけて集められた高地 4 病院、北部沿海 2 病院の症例で、発病年齢の低さが指摘され、1986 年の麻疹大流行に関連して発生した SSPE のうち発病年齢の比較的低い例のみがその期間に受診した可能性を考慮する必要性が指摘されている⁹⁾。

他の高地州の SSPE、PNG 全国の SSPE に関する現有の臨床疫学的データは限られており、未分析である。ゴロカ地域の SSPE との比較は、今後の分析と調査に委ねられる部分が多い。

〔結 論〕

(1) ゴロカにおける麻疹予防接種は、有効性が低い事を考える必要がある。予防接種に用いたワクチンが当地の SSPE の発生に原因として働いたことを考える必要がある。

(2) ゴロカの麻疹は、幼若年罹患が多く、約 15% が 5 ヶ月未満で、約 5 割が 1 歳未満で、約 7 割が 2 歳未満で罹患している。

(3) ゴロカの SSPE は患者の過半数が麻疹予防接種を受けており、乳児期に麻疹に罹患した者が多く、潜伏期間が短く、発病年齢が低い。潜伏期間が短いことは特異的であり、乳児期罹患麻疹が多いことはカラチと異なっている。

(4) ゴロカ地域は、麻疹予防接種、麻疹、SSPE に関して、PNG 全国の中で特殊な状態にある。

〔文 献〕

- 1) Papua New Guinea Department of Health. National Health Plan, Volume Two, Technical Data, 1996-2000.
- 2) 高須俊明, 国分裕司, 西村敏樹, 三木健司, 河西竜太, 駒瀬勝啓, 吉川泰 弘: パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎, 麻疹, および麻疹予防接種 —学術調査, 共同研究, および NGO 活動—(その 1). 熱帯. 31: 251-258, 1998
- 3) 高須俊明: パキスタンの亜急性硬化性全脳炎と日本脳炎様脳炎. 学術月報. 47: 940-949, 1994
- 4) Lucas K. Editorial; Subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. PNG Med J; (1993) 36:185-186

2. PNG の SSPE 患者、麻疹患者の髄液、末梢リンパ球からの RT-PCR 法による麻疹ウイルスゲノムの検出、解析

ABSTRACT

Part 2

Detection and analysis of measles viral genome in cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of the SSPE or measles patients using RT-PCR method

To know the reason of the high incidence of SSPE in Papua New Guinea from an aspect of virus property, we attempted to analyse the measles virus genome amplified from the CSF and PBMC of the SSPE and measles patients using RT-PCR method. Two regions (Na and Nb regions) existed on the N gene of measles virus genome were amplified and analysed. One new wild-type sequence of the Na region derived from a SSPE patient and three new wild-type sequences of Nb region derived from measles patients were found. Phylogenetic tree analysis showed that these sequences closely related each other. In other hands, vaccine like sequences were also detected. Some of them were considered to be contamination of the laboratory strain during the experimental handling.

However the sequence corresponded with the vaccine strain completely also found from SSPE patient. The problem whether vaccine like strain relates to the high incident of SSPE or not is still unclear

[はじめに]

亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis; SSPE) は麻疹ウイルスの持続感染によって発症すると考えられている。パプアニューギニア (PNG) における SSPE の顕著な多発は、宿主側の生物学的な要因や社会環境的な要因とともに当地で流行している麻疹ウイルスの性状に起因する可能性が考えられる。しかし、当地の地理的事情、設備的問題等から現在まで、麻疹患者、SSPE 患者からの麻疹ウイルス分離には成功していない。そこで、PNG の麻疹ウイルスがすでに報告されている他の地域、年代の麻疹ウイルスと比較してどの様な分子進化上の位置に位置づけられるか、あるいは麻疹患者由来、SSPE 患者 由来のウイルス間ではどの様な関連があるかを知る目的で患者髄液、白血球からの RT-PCR 法を用いて麻疹ウイルスゲノムを検出し、塩基配列の解析を行った。

[材 料]

Primers

Na region

cDNA synthesis; PNG NF910: 5'-TCGTAGAGGCAGGATTAGCCAG
Poly T : 5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
PCR; PNG NF1237: 5'-GGAGGTCAGCTGGAAGGTCAG
PNG NF1626: 5'-TGTCCGTGTCTGAGCCTTGTTCT
PNG NF1279: 5'-CAAGGCTTGTTTCAGAGATTGC

Nb region

cDNA synthesis; PNG NF206: 5'-GGAGCCATCAGAGGAATCAAACAC
Poly T : 5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
PCR; PNG NF238: 5'-GTACCAATCCCTGGAGATTCCCTC
PNG NF264: 5'-TACCACTCGATCCAGACTTCTGG
PNG NF635: 5'-CGTAACCGCCTTTGCGAGCAAG
PNG NF667: 5'-CTTAGCTCCGAATCAGCTGCCG

[方 法]

cDNA の合成 : SSPE、麻疹患者の髄液、分離した白血球から Trizol LS (Gibco BRL, USA) を用いてプロトコールに従って RNA を抽出した。抽出した RNA を鋳型に PNG NF910 primer、Poly T primer (Na region)、PNG NF206、Poly T primer (Nb region)、Avian myeloblastosis virus (AMV) Reverse Transcriptase XL (Takara, Japan) を用いて cDNA を合成した。

PCR : 合成した cDNA を鋳型に Na region は 1 st PCR に PNG NF1237 primer、 PNG NF1626 primer、2nd PCR に PNG NF1279 primer、PNG NF1626 primer を用いた semi-nested PCR 法により、又、Nb region は 1st PCR に PNG NF238 primer、PNG NF667 primer、2nd PCR に PNG NF264 primer、PNG NF635 primer を用いた nested PCR 法で標的配列を増幅した。

塩基配列の決定、解析 : ABI auto sequencer 377 を用いて塩基配列を決定し、遺伝子解析ソフト、GENETYX. ver 10 を用いて解析した。

[結 果]

N 遺伝子 Na 領域に対するウイルスゲノムの解析

昨年度確立した、N 遺伝子上の 超可変部位である Na 領域に対する RT-PCR 法では、SSPE 患者由来の CSF 17 検体中 4 検体から、分離した末梢リンパ球 22 検体中、6 検体から予想された大きさの DNA バンドが増幅された。又、麻疹患者由来の末梢リンパ球 3 検体からは検出されなかった。増幅された SSPE 患者由来の DNA の塩基配列を決定したところワクチン株 (Edmonston 株) と一致するものが 9 例、過去に報告のない新規の配列が 1 例だった。

N 遺伝子 Nb 領域に対するウイルスゲノムの解析

Na 領域は Edmonston 株由来のワクチン株ではほとんど変異がない。そこでワクチン株間の鑑別が可能な領域である Nb 領域を増幅する RT-PCR 法を確立した (Fig.1)。この方法により、SSPE 患者由来の CSF 17 検体中 8 検体から、分離した末梢リンパ球 22 検体中、5 検体から予想された大きさの DNA バンドが増幅された。又、麻疹患者由来の末梢リンパ球 3 検体中 3 検体からもバンドが増幅された。増幅された SSPE 患者由来の DNA の塩基配列を決定したところ研究室内でのコンタミと想像されるもの 10 例、ワクチン株である可能性がまだ考えられるものが 3 例だった。又、麻疹患者由来の 3 例の配列は同一で、過去に報告のない新規の配列であった。

新規麻疹ウイルスゲノムの系統樹上の位置づけ

RT-PCR 法で得られた SSPE 患者由来の Na 領域、及び麻疹患者由来の Nb 領域の新規配列は PNG 固有の麻疹ウイルスゲノムである可能性が高い。そこで WHO Measles strain bank の標準株を用いて、今回、得られた配列の分子進化的な位置づけを知るためにそれぞれの領域の系統樹を作成した (Fig2、Fig3) (1) (2)。SSPE 患者由来の Na 領域の配列 (PNG 98-SSPE、Fig. 2)、麻疹患者由来の Nb 領域の配列 (PNG 98、Fig.3) は共に D 群に属し、近種である可能性が示された。

[考察]

PNG における高頻度の SSPE の発症の原因として、宿主側の要因とともにウイルス側の要因が考えられる。PNG で流行しているウイルスがどのようなウイルスであるかを知る事は SSPE の発症を考える上で重要である。ウイルス分離がなされていない現状において、患者検体から PCR 法を用いてウイルスゲノムを検出、解析し、過去の報告から分子進化的に大きく 8 グループに分類されている麻疹ウイルスのどこのグループに所属するのか、または新たなグループに分類されるのかを知ることはウイルスの性状を考察するための次善の策である。SSPE の多発の原因をウイルス側に求めれば、1) SSPE を発症しやすい麻疹ウイルスの存在、2) 不適切なワクチン接種による副作用の可能性が少なくとも考えられる。今回、SSPE 患者からの PNG 固有と思われるウイルスゲノムが検出できたこと、そしてそれが PNG の麻疹患者から検出されたゲノムと近種である可能性が高い事が系統樹解析から示された。一方、実験室内のコンタミとは断定しきれないワクチン様の配列を持つウイルスゲノムも検出された。今後はより慎重に検体を扱い、例数を増やし、ワクチンとの関連を含めて SSPE の多発に関与する麻疹ウイルスの性状を検討していく必要があると思われる。

[文献]

- 1) WHO EPI ; Standardisation of the nomenclature for describing the genetic characteristic of wild-type measles viruses meeting. 26-27 May 1998 (Geneva)
- 2) Nishimura T., Komase, K., Terao, K., Agboatwalla, M., Shahid, M., Akbani, Y., Akram, D., Kazmi, S. U., Ahmed, A., Yoshikawa, Y. and Takasu, T. : Sequence analysis of the H, F and N genes of wild measles virus strains isolated in Karachi, Pakistan. *Nihon Univ. J. Med.* 39: , 1997

表1. 登録症例

群	登録期間	対象例	非対象例
A	1997年4月以前	0	3
B	1997.4.1-1998.3.31	43(No.1-43)	0
C	1998.4.1-1998.11	20(No.44-63)	2
合計		63	5

ゴロカ基盤病院における登録症例のうち1997年4月1日以後の登録例のみを研究対象とした。No.は本研究シリーズ番号。

表2. 対象例の臨床診断

群	症例数	“SSPE”	“SSPE容疑”	“対照”	“急性麻疹”	“麻疹後”	“不明”
B	43	28	3	3	3	1	5
C	20	11	1	1	3	0	4
合計	63	39	4	4	6	1	9

“対照”の内容は、脊髄圧迫1例、脳炎容疑1例、遺伝変性疾患容疑1例、不祥1例であった。“不明”の内容は、病歴未入手8例、空番1例であった。

表3. 対象例の血清学的診断

群	症例数	SSPE	非SSPE	保留	未診断
B	43	27	4	10	2
C	20	12	1	6	1
合計	63	39	5	16	3

髄液中麻疹ウイルス抗体が陽性である場合にSSPE、陰性である場合に非SSPE、判定保留である場合に保留とした。未診断は、検体未入手2例、空番1例である。

表4. 臨床診断と血清学的診断の相関

臨床診断 \ 血清学的診断	SSPE	保留	非SSPE	未診断	合計
	“SSPE”と “SSPE容疑”	34	7	1	1
“対照”	2	1	1	0	4
“急性麻疹” と“麻疹後”	1	5	1	0	7
“不明”	2	3	2	2	9
合計	39	16	5	3	63

表5. EIA測定値

シリーズ番号	氏名	S-EIA 値	C-EIA 値	血清学的診断
61	BT	7.9	4.1	SSPE
34	AJJ	68.7	4.4	SSPE
55	JJ	79.8	1,160.0	SSPE
33	AN	770.0	260.0	SSPE
35	NA	890.0	260.0	SSPE
35	NA	930.0	260.0	SSPE
37	AO	980.0	3,900.0	SSPE
27	SO	1780.0	828.0	SSPE
7	FA	1900.0	1,270.0	SSPE
3	DP	1940.0	960.0	SSPE
32	ET	1950.0	560.0	SSPE
31	SG	2400.0	1,950.0	SSPE
50	AS	2480.0	520.0	SSPE
22	LT	2660.0	734.0	SSPE
53	MJ	2670.0	1,920.0	SSPE
16	IG	2760.0	95.0	SSPE
42	JM	2800.0	881.0	SSPE
54	AY	2920.0	1,240.0	SSPE
20	FA	2980.0	1,360.0	SSPE
28	JS	3020.0	2,770.0	SSPE
36	HR	3140.0	128 over	SSPE
58	BBP	3160.0	1,400.0	SSPE
46	TS	3200.0	1,160.0	SSPE
21	RP	3250.0	1,650.0	SSPE
47	GA	3280.0	2,760.0	SSPE
43	AA	3700.0	1,080.0	SSPE
26	BJ	3750.0	2,060.0	SSPE
23	VK	3820.0	2,774.0	SSPE
23	VK	3890.0	2,774.0	SSPE
4	UL	3940.0	2,800.0	SSPE
10	JM	4850.0	842.0	SSPE
24	OP	5140.0	1,770.0	SSPE
62	BN	5360.0	1,480.0	SSPE
12	NK	5730.0	2,540.0	SSPE
14	MJ	6540.0	2,024.0	SSPE
52	LB	6980.0	1,240.0	SSPE
51	KZ	8420.0	3,040.0	SSPE
56	EJ	8450.0	2,680.0	SSPE
39	KK	9060.0	3,900.0	SSPE
空番	RM	12800.0	1,600.0	SSPE
36	HR	20330.0	920.0	SSPE
25	MN	*6400	*200	SSPE
8	LK	未検	128.0	SSPE
8	LK	未検	1,680.0	SSPE
31	SG	未検	1,120.0	SSPE
4	UL	未検	2,800.0	SSPE
30	SA	2.0 未満	未検	非SSPE
41	PA	6.4	2.0 未満	非SSPE
45	SK	11.9	2.0 未満	非SSPE
2	NK	23.0	2.0 未満	非SSPE
19	TT	33.3	2.0 未満	非SSPE
5	NJ	未検	2.0 未満	非SSPE
63	ME	3.1	未検	保留
40	ODP	11.9	3.7	保留
60	BA	14.8	未検	保留
38	RT	18.7	未検	保留
57	JM	30.1	未検	保留
29	AA	38.3	未検	保留
11	GM	41.4	未検	保留
59	NG	190.0	2.9	保留
18	JS	330.0	未検	保留
15	DS	616.0	未検	保留
13	DA	746.0	未検	保留
6	HR	1720.0	未検	保留
17	SS	2490.0	未検	保留
48	ST	2920.0	未検	保留
49	RS	4380.0	未検	保留
1	RK	未検	未検	保留
9	NE	未検	未検	保留

* : PNG 保健省中央公衆衛生試験所で測定

表6. SSPE例の性

群	症例数	女	男
B	25	10	15
C	9	3	6
合計	34	13	21

表7. SSPE例の出生、麻疹予防接種、麻疹罹患、SSPE発病および初診時の西暦年

西暦年	出生	麻疹予防接種		麻疹罹患		SSPE発病	初診
		初回	第2回	初回	第2回		
1982	1	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0
85	3	1	0	0	0	0	0
86	2	1	0	1	0	0	0
87	2	0	0	0	0	0	0
88	2	0	0	1	0	0	0
89	1	1	0	1	0	0	0
90	2	1	0	1	0	0	0
91	2	1	1	1	0	0	0
92	5	3	0	3	0	0	1
93	0	2	1	1	0	1	0
94	1	0	1	0	0	0	0
95	1	0	3	1	0	0	1
96	0	0	0	0	0	4	0
97	0	0	0	0	0	17	19
98	0	0	0	0	0	6	8
以上小計	22	10	6	10	0	28	29
出生日不明	12	—	—	—	—	—	—
“完全接種”	—	4	4	—	—	—	—
“接種”	—	1	0	—	—	—	—
非接種	—	4	4	—	—	—	—
接種年不明	—	15	20	—	—	—	—
麻疹非罹患	—	—	—	5	5	—	—
麻疹年不明	—	—	—	19	29	—	—
SSPE年不明	—	—	—	—	—	6	—
初診日不明	—	—	—	—	—	—	5
合計	34	34	34	34	34	34	34

表8. 麻疹予防接種、麻疹罹患、SSPE発病および初診時の年齢

年齢	麻疹予防接種		麻疹罹患		SSPE発病	初診
	初回	第2回	初回	第2回		
0月	0	0	0	0	0	↓
1	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	
4	1	0	0	0	0	
5	1	0	0	0	0	
6	2	1	3	0	0	
7	0	0	1	0	0	
8	0	0	0	0	0	
9	2	1	1	0	0	
10	2	0	2	0	0	
11	0	0	0	0	0	
1歳	1	2	3	1	0	1
2	1	0	1	0	0	0
3	0	1	1	0	1	1
4	1	0	0	0	2	3
5	0	2	1	0	7	6
6	0	0	0	0	4	3
7	0	0	0	0	3	3
8	0	0	1	0	1	1
9	0	0	0	0	2	3
10	0	0	0	0	2	3
11	0	0	0	0	5	3
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	1	0
15	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	1
0-5月	2	0	0	0	0	不明
6-11月	6	3	7	0	0	不明
1歳未満	8	3	7	0	0	1
1歳	1	2	3	1	0	1
2歳未満	9	5	10	1	0	2
2歳	1	0	1	0	0	0
2-4歳	2	1	2	0	3	4
5歳以上	0	2	2	0	25	23
6歳未満	13	8	14	1	10	13
6-10歳	0	0	1	0	12	13
11歳以上	0	0	0	0	6	4
麻疹罹患前初回接種						
2週以上	1	—	—	—	—	—
2週未満	2	—	—	—	—	—
麻疹罹患後初回接種						
2週以上	3	—	—	—	—	—
2週未満	2	—	—	—	—	—
以上小計	11	7	14	1	28	29
“完全接種”	1	1	—	—	—	—
“接種”	1	0	—	—	—	—
非接種	3	2	—	—	—	—
接種年齢不明	18	24	—	—	—	—
麻疹非罹患	—	—	6	6	—	—
麻疹年齢不明	—	—	14	27	—	—
SSPE発病年齢不明	—	—	—	—	6	—
初診年齢不明	—	—	—	—	—	5
合計	34	34	34	34	34	34

表9. 麻疹予防接種と麻疹罹患の間隔、麻疹罹患とSSPE発病の間隔およびSSPE発病と初診の間隔

間隔の長さ	麻疹予防接種と麻疹罹患の間隔	麻疹罹患とSSPE発病の間隔	SSPE発病と初診の間隔
負値	3	0	0
0月	1	0	11
1	1	0	6
2	0	0	2
3	0	0	3
4	0	0	0
5	0	0	1
6	0	0	1
7	1	0	2
8	0	0	1
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
1年	2	0	0
2	0	1	1
3	0	1	0
4	0	4	0
5	0	3	0
6	0	2	0
7	0	0	0
8	0	1	0
9	0	0	0
10	0	1	0
11	0	1	0
以上小計	8	14	28
不定	20	19	0
不明	6	1	6
合計	34	34	34

表10. 麻疹入院症例の西暦年別麻疹罹患年齢と性

西暦年	登録期間	年 齢						性	
		0-5ヵ月	6-11ヵ月	1歳未満	2歳未満	2-4歳	5歳以上 (例数)	男 : 女	例数
1984	3ヵ月	11.7 [%]	45.0 [%]	56.7 [%]	81.7 [%]	15.0 [%]	3.3 [%] (60)	1.48 : 1	(62)
85	11	17.9	34.3	52.1	72.1	20.7	7.1 (140)	1.45 : 1	(137)
86	—	—	—	—	—	—	—	—	—
87	3	16.7	41.2	58.3	75.0	25.0	0 (12)	3.67 : 1	(14)
88	11	12.8	40.8	53.6	77.7	17.1	5.2 (211)	3 : 1	(216)
89	5	9.7	30.6	40.3	66.7	25.0	8.3 (72)	1.25 : 1	(72)
90	12	26.5	20.6	47.1	64.7	14.7	20.6 (34)	1.69 : 1	(35)
91	12	16.7	31.0	47.6	81.0	14.3	4.8 (42)	3.2 : 1	(42)
92	12	16.4	37.3	53.8	80.6	13.2	6.2 (546)	1.77 : 1	(543)
93	12	7.9	50.9	58.8	77.4	10.2	12.4 (184)	1.24 : 1	(181)
94	12	18.3	32.4	50.7	73.2	12.7	14.1 (72)	1.96 : 1	(71)
95	12	20.0	40.0	60.0	80.0	20.0	0 (5)	1.5 : 1	(5)
96	—	—	—	—	—	—	—	—	—
97	12	12.5	54.1	66.7	79.2	8.3	12.5 (25)	1.5 : 1	(25)
98	10	0	0	0	50.0	0	50.0 (4)	3 : 1	(4)
84-98	127 例数	14.6 (202)	38.7 (534)	53.3 (736)	77.3 (1,068)	14.9 (206)	7.8 (107)	1.51 : 1	(1,407)
84-98	127 男	14.7	36.5	51.2	77.2	15.7	7.1 (828)		
84-98	127 女	14.6	41.9	56.5	77.7	13.7	8.6 (547)		

Fig.1 PCRによる増幅部位

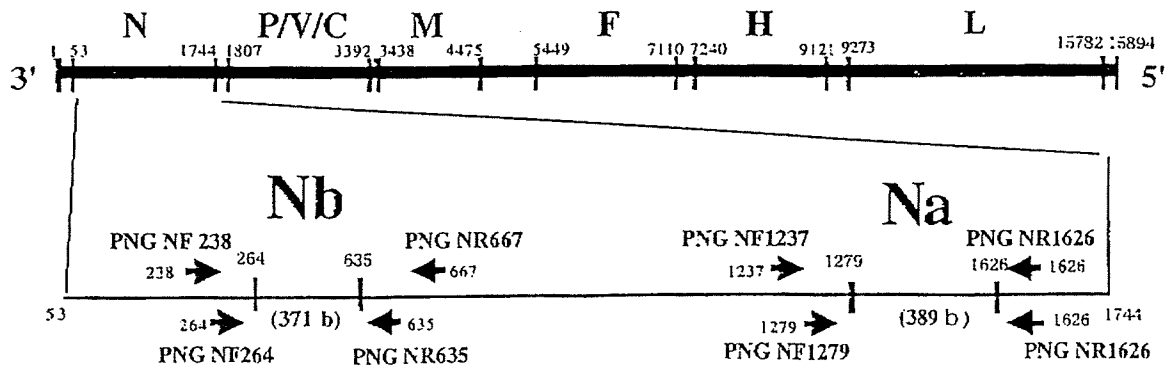


Fig.2 麻疹ウイルス野外株のN蛋白遺伝子に基づく系統樹 (Na 領域)

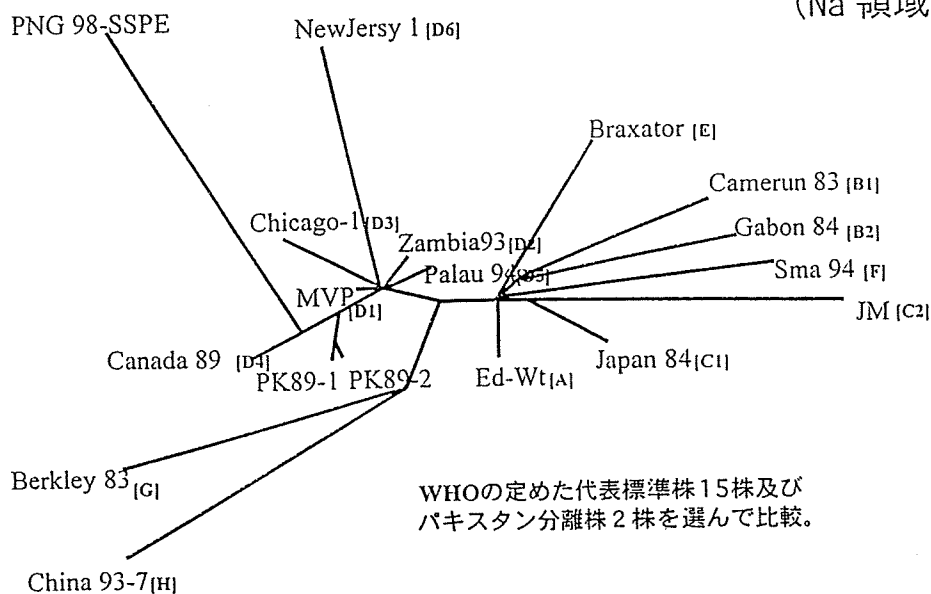
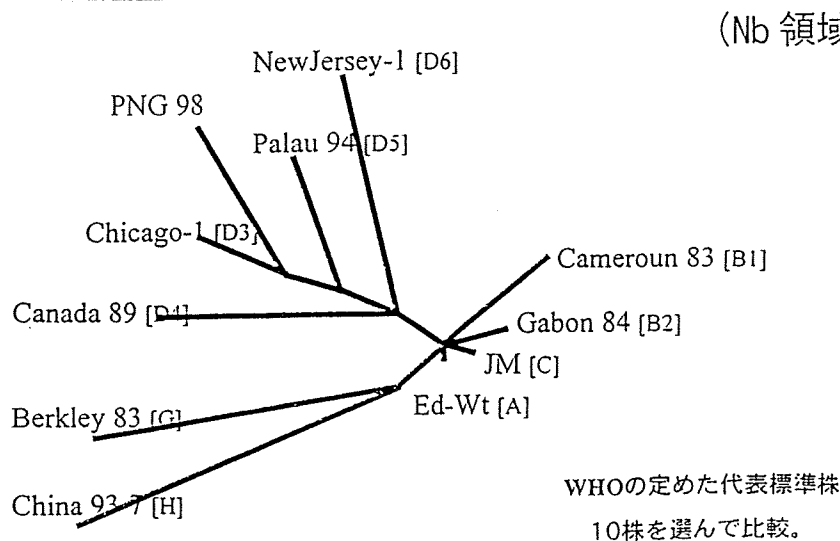


Fig.3 麻疹ウイルス野外株のN蛋白遺伝子に基づく系統樹 (Nb 領域)



亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の生存例の検討

班 員：二瓶 健次 (国立小児・神経)

研究協力者：越智 友子 (国立小児・神経)

Clinical study of alived subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) patients

Kenji NIHEI, Yuko OCHI

Department of Neurology , National Children's Hospital

ABSTRACT

1, We studied 176 cases with SSPE by using quitionare. 98 cases are still alive. About harf of these cases treated with interferon or inosiplex are in satage 1 or 2 of Jabbour. Though, these treatment are effective, more effective treatment are needed for these patients.

2, More patients will appear by the results of recent longer incubation period after measles

3, About harf of patients ware diagnosed as brain tumor, psychological disease or epielpsy other than SSPE at the first visiting to hospital. But period untill diagnosis of SSPE is shorter than before 1989. Recenty, almost SSPE patients are diagnosed before the end of stage 1 of Jabbour.

4, 10 cases after measles vaccination have a tendency of short incubation time, high rate of motarity, and fast clinical coourse. The reason of the different of clinical course after natural measles and vaccination are needed to be clarify.

【はじめに】

SSPE は麻疹罹患から長い潜伏期間の後に発症する遅発性ウイルス感染症の代表的な疾患である。麻疹ワクチンの普及により SSPE の発症は減少したとはいえ、とくに最近の予防接種法の改正によりワクチン接種率が低下し最近でも麻疹の流行があり毎年数名の患者が発生している。一方最近いくつかの治療が試みられるようになり生命予後も延びてきているが未だに予後不良の疾患である。今回、最近の生存例について検討したので報告する。

【方法】

1、1972 年から 1996 年までに発症した SSPE で把握できた 284 例について施設に対してアンケート調査を行なった。

2、全国の SSPE の親の会 (青空の会) の会員 (104 名) に対するアンケート調査を行い、その現状の一部を報告する。

【結果と考察】

1、1972 年から 1996 年までに発症した SSPE で把握できた 284 例について施設に対してアンケート調査を行い、明確な回答が得られた 176 例のうち 98 例が 1996 年の時点で生存していた。その性比は 1.5:1 で SSPE の発症の性比とかわりはなかった (図 1)。治療については無治療、interferon (IFN)、IFN + inosiplex (INP) について分けてみると治療群で生存例が多くなっており性差もみられていない。平均生存月数 (図 2) は無治療群は治療群に比べて明らかに少ないが、IFN + INP 群が IFN 群に比べて

少ないのは、比較的新しい治療法のため経過観察期間が短いためと考えられる。1996年時点における、生存例の臨床症状については(図3)Jabbourの分類で無治療群では平均4期、IFN群では3.0期、IFN+INP群では2.5期であった。2期の状態にいるのが、IFN群では52.6%、IFN+INP群では47%、3期の状態はIFN群では26%、IFN+INP群では25%で治療あった。すなわち1期と2期が治療群では約半数を占めており、これらの群は治療に反応する可能性があるので適切な治療法の開発が早急に望まれる。

SSPE発症年度別推移は図4に示すごとくであり、生存例、死亡例の比較では(図5)最近の方が生存例が多い。麻疹罹患年度別の推移を見ると図6のごとくで、生存例と、死亡例の比較は図7のごとくで、やはり最近の例の方が税損例が多い。これは最近の治療法の改善に伴うものと考えられる。麻疹罹患からSSPE発症までの潜伏期間は図8、9のごとくであり、最近のSSPEの方が潜伏期間が長い傾向が見られるが、これは最近の麻疹のウイルスに変化を示しているの、麻疹の減少により潜伏期間の長い症例が目立ってきたためとも考えられる。麻疹罹患の年度別の潜伏期間は図(10、11)のごとくで、むしろ短くなっている傾向が見られる。これは潜伏期間の長い例、すなわちSSPE予備軍存在することを示唆し、これから発症してくるものと予想される。

麻疹の既往がなく、ワクチン歴のある例は10例に認められ、そのワクチン接種年齢は1.6歳であった。自然麻疹歴のものと比較すると(図12)SSPE発症年齢はややワクチン歴のものが低く、潜伏期間が短い特徴が見られている。発症に性差は見られなかった。死亡率が高く生存期間短い特徴が見られている。ワクチン株によるSSPE発症については議論のあるところであるが、このような特徴的な所見からするとさらに検討する意義があるものと考えられる

2、現在、SSPEの親の会に104名の患者の会員が登録されているが、自主退会、住所不明の7名を除き97名にアンケート調査用紙を送付し回答は76名(78.5%)であった。このうち男性が50、女性が26名、SSPE発症年齢は2-20歳で、現在の年齢は6-27歳であった。このうち死亡は20例(このうち解剖がされたのが5例)で、56名が生存している。生存している患者の内訳は男50例、女26例、SSPE発症年齢は2-20歳で、現在の年齢は6-27歳であった。SSPE初発症状でSSPEと診断される場合は少なくてんかん、精神病、脳腫瘍と診断されることが多い。いまだに初期診断は難しい疾患である。1989年前後でもあまり差は見られなかった。しかし、診断までに要した期間は1990年以降の方が短く、症状が出始めてから1か月位、すなわちJabbourの1期で診断されることが多くなった。1989年以前は2カ月がピークであり、Jabbourの病期で2期になって診断されることが多かった。

【結論】

1、176例のSSPEに対して各施設へのアンケート調査を行い、98例の生存が1996年の時点で確認された。それぞれの臨床症状のステージはJabbourの1期、2期合わせて約半数で、比較的よい状態にいたことが推察された。最近の治療法の効果によるところが大きいのが、この時期では回復可能でありさらに適切な治療法の開発が望まれる。

2、SSPE発症年度別に潜伏期間をみると最近の例では潜伏期間が長くなる傾向が見られたが、麻疹罹患年度からSSPEの発症を見るとむしろ潜伏期間が短くなっているが、これは最近のSSPE潜伏期間が10年近くであるということから考えると、SSPE発症予備軍がかなりいることを示唆しており、今後の注意が必要である。

3、患者家族へのアンケートでは、症状発現時にSSPEと診断されることはむしろ少なく、これは最近の1990年以降、以前で余り差はなかった。いまだに診断が苦慮する疾患である。しかし診断までの期間は早くなっており、1990年以降では発症1か月以内、すなわち1期の後期には多くは診断されるようになった。

4、ワクチン接種の既往がある例が10例に認められたが、そのワクチン接種年齢は平均1.6カ月である。ワクチン株によりSSPEが発症するかどうかについては議論があるところであるが、自然麻疹

歴の SSPE よりは潜伏期間が短く臨床経過が早い、予後が悪いなどの特徴があり、その違いの機序を解明する必要がある。

図1
性比(男:女)

	生存例性比	死亡例性比	計
無治療	1 : 0	7.5 : 1	8 : 1
INFのみ	1.2 : 1	1.8 : 1	1.5 : 1
INF+INP	1.1 : 1	1.5 : 1	1.2 : 1
計	1.1 : 1	2.1 : 1	1.5 : 1

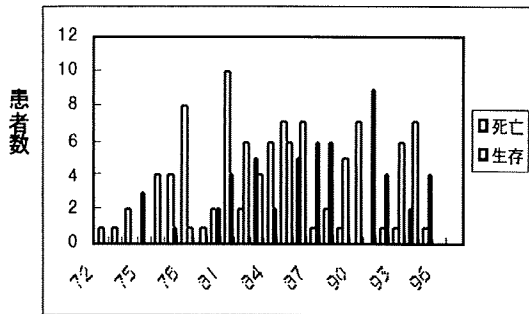
2
図3

治療法の評価②
生存例の現状(病期)

	I	II	III	IV	平均病期
無治療	0	0	0	1	4.0
INFのみ	1	10	5	13	3.0
INF+INP	6	32	17	13	2.5
計	7	42	22	27	2.7

4
図5

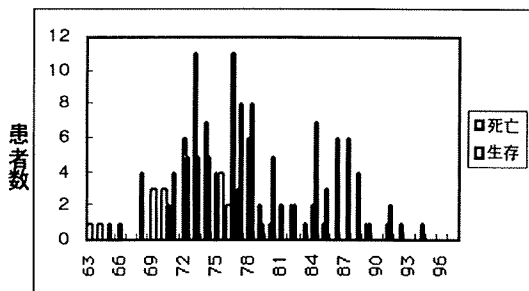
SSPE発症年別の患者数(単位:人)



・ SSPE罹患年

図7

麻疹罹患年別の患者数(単位:人)



麻疹罹患年

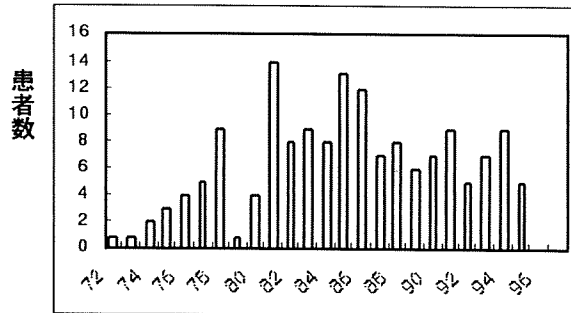
図2
治療法の評価①

平均生存年月(単位:月)

	生存例	死亡例	計
無治療	135.0	50.3	55.0
INFのみ	128.5	80.3	103.6
INF+INP	71.6	63.4	70.2
計	89.1	67.3	80.0

3
図4

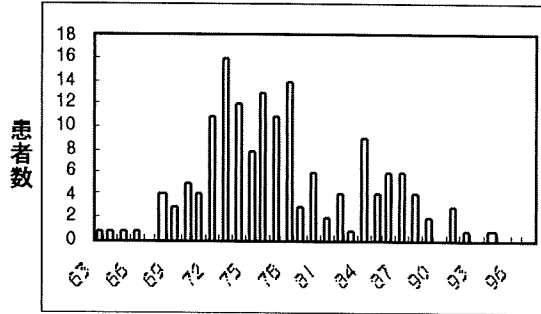
SSPE発症年別の患者数(単位:人)



SSPE罹患年

図6

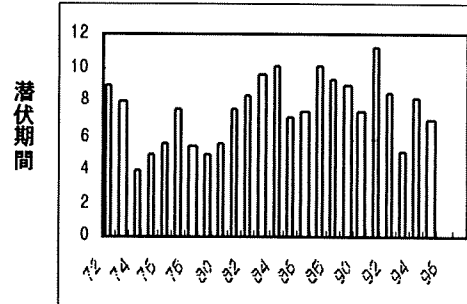
麻疹罹患年別の患者数(単位:人)



・ 麻疹罹患年

図8

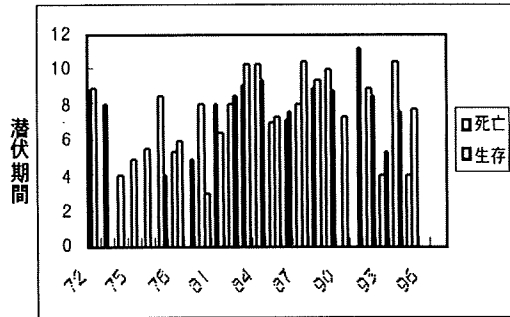
SSPE発症年別の潜伏期間(単位:年)



SSPE発症年

図 9

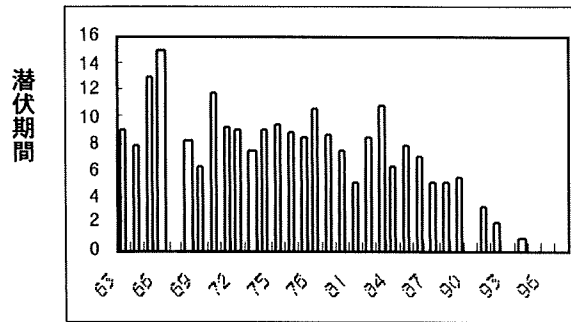
SSPE発症年別の潜伏期間（単位：年）



SSPE発症年

図 10

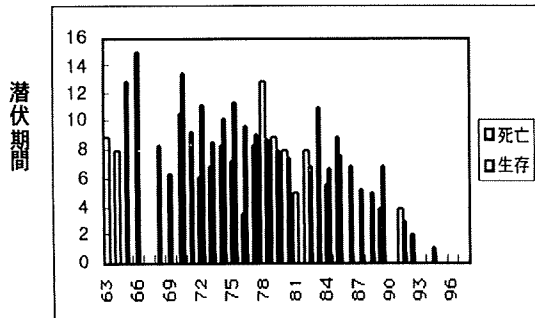
麻疹罹患年別の潜伏期間（単位：年）



麻疹罹患年

図 11

麻疹罹患年別の潜伏期間（単位：年）



麻疹罹患年

図 12

ワクチン接種例

ワクチン 麻疹罹患

SSPE 発症年齢	8.1 歳	9.5 歳
潜伏期間	6.6 年	8.0 年
生存例：死亡例	1:1.5	1:0.8
性比(男：女)	3:2	3:2
死亡例の生存年月	27ヶ月	72ヶ月

※ワクチン接種年度の集中はない

HTLV-I Tax による JC virus の活性化に関する研究

共同研究者：岡田 由紀 (北海道大学・医・分子細胞病理)
：澤 洋文 (北海道大学・医・分子細胞病理)
：田中 伸哉 (北海道大学・医・分子細胞病理)
：伊藤 智雄 (北海道大学・医・分子細胞病理)
班 員：長嶋 和郎 (北海道大学・医・分子細胞病理)

Analysis of transcriptional activation of promoter/enhancer region of JC virus by HTLV-I Tax

Yuki OKADA, Hirofumi SAWA, Shinya TANAKA, Tomoo ITO, Kazuo NAGASHIMA

Laboratory of Molecular and Cellular Pathology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

ABSTRACT

PML is the demyelinating disease caused by the human polyoma virus, JC virus. Recently, we had two autopsy cases of PML; one having only HTLV-I infection as a predisposing condition and the other showing necrotizing white matter lesions which was also complicated by HTLV-I infection. In order to determine the possible role of HTLV-I in the activation of JC virus we investigated the interaction between the tax protein, which is a specific transcriptional activator in HTLV-I infection, and the promoter/enhancer region of JC virus. Both early and late protein transcription signals of the two types of JC virus, the archetype and PML type, were subcloned into luciferase reporter vectors. The JCV promoter-luciferase vectors were co-transfected into human embryonic kidney cell lines, 293 cells with HTLV-I Tax expression vectors. After harvesting transfected cells, a dual luciferase assay was performed using the cell lysates. The results showed that in the PML type virus both early and late protein transcription signals were markedly activated by HTLV-I Tax, while in the archetypal virus only the late transcriptional signal was moderately activated. Thus, it is proposed that the severe white matter lesions observed in PML with HTLV-I infection could be induced by JC virus transactivated with the Tax protein, and that HTLV-I positive patients are at high-risk for PML even in those who may not be immunocompromised.

〔はじめに〕

進行性多巣性白質脳症(PML)は、Hodgkin 病、白血病、悪性腫瘍、サルコイドーシス、腎移植後に免疫抑制性療法を受けた時や、先天性および後天性免疫不全症候群 (AIDS) などの免疫不全状態において発症する脱髄性脳症である。臨床的には進行性に種々の神経症状を呈し、重篤な神経障害を起こす疾患である。AIDS 発生以前では非常にまれな疾患であったが、AIDS の流行後、PML に罹患する患者の数が次第に増加してきており、AIDS 関連脳症の一つとして注目されている[1]。PML は JC ウイルス (JCV)の感染に起因するとされている。JCV は、パポバウイルス科ポリオーマウイルス属に属するウイルスであり、多くの健常人が JCV に不顕性感染しており、ウイルスを尿に排泄している。最近ヒト扁桃腺に JC virus が存在することが報告され、経口感染が示唆されている[2]。尿から分離されたウイルスを原始型(archetype)とよび、ウイルス DNA の塩基配列が、PML 脳から分離したウイルス(PML type)