

【14:15~14:30】

15. プリオン蛋白類似蛋白(PrPLP)の同定

演者名 坂口末廣¹
共同演者 李愛民¹ 新竜一郎¹ Bhabesh C. Roy¹
中桶了太¹ 有馬和彦¹ 重松和人²
片峰 茂¹

1) 長崎大学医学部 細菌学 2) 長崎大学医学部 第2病理

【14:30~14:45】

16. ニワトリ及びノックアウトマウスを用いた抗 PrP モノクローナル抗体の樹立

演者名 中村尚登¹
共同演者 青木悠里¹ 三多弘幸¹ 松田治男¹
村本 環² 北本哲之² 毛利資郎³

1) 広島大・生物生産・免疫生物
2) 東北大学大学院医学系研究科病態神経
3) 九州大学大学院医学系研究科実験動物学講座

【14:45~15:00】

17. ヒト型プリオン蛋白特異的モノクローナル抗体#41、#71の解析とCJDにおける同抗体反応プリオン蛋白の局在

演者名 田中智之¹
共同演者 北元憲利² 村本 環³ 北本哲之³
毛利資郎⁴

1) 和歌山医大 微生物学教室 2) 姫路工大 人間環境学部
3) 東北大学大学院医学系研究科病態神経
4) 九州大学大学院医学系研究科実験動物学講座

15:00~15:15

総合討論

【15:15~15:30】

18. スクレイピー感染因子の濾過実験

演者名 立石 潤¹
共同演者 毛利資郎² 北本哲之³ 佐藤 裕⁴

1) 老人保健施設春風 2) 九州大学動物実験施設
3) 東北大学大学院医学系研究科病態神経
4) 旭化成プラノバ事業推進部

【15:30~15:50】

19. 硬膜移植後のCJDに認められるバリエント型

演者名 北本哲之¹

1) 東北大学大学院医学系研究科病態神経

15:50~16:15

重点課題中間報告

片峰 茂

分 担 研 究 報 告

パプアニューギニアの SSPE ; 高地における麻疹予防接種の 実態に関する症例分析とケースコントロールスタディ (中間報告)

班 員：高須 俊明 (日本大学・総合科学研究所)
班 員：中村 好一 (自治医科大学・保健科学・疫学-地域保健学)
研究協力者：三木 健司 (日本大学・医学部・神経内科)
ムゴン JM (パプアニューギニア国東部高地州・ゴロカ総合病院・小児科)
ムゴン CS (パプアニューギニア医学研究所・分子遺伝学)
駒瀬 勝啓 (北里研究所・生物製剤研究所・開発研究部門))
尾島 俊之 (自治医科大学・保健科学・疫学-地域保健学)
谷原 真一 (自治医科大学・保健科学・疫学-地域保健学)
大木 いずみ (自治医科大学・保健学科・疫学-地域保健学)
國分 裕司 (日本大学・医学部・神経内科)
河西 竜太 (日本大学・医学部・神経内科)
亀井 聡 (日本大学・医学部・神経内科)
アスオ P (パプアニューギニア国東部高地州・ゴロカ総合病院)
アルパース MP (パプアニューギニア医学研究所)

〔研究要旨〕

昨年、パプアニューギニア国高地に SSPE が多発していることを報告し、SSPE 患者に麻疹予防接種を受けた者の率が高いことを報告し、予防接種の有効性が低い可能性、さらに予防接種が SSPE の危険因子となっている可能性を指摘した。本年は、麻疹予防接種の実態を把握するために症例分析を行ない、接種が SSPE の危険因子であるか否かを知るためにケースコントロールスタディを開始した。

1. 症例分析：著しい多発が見られている高地州で発病した 55 名を対象とし、麻疹予防接種歴、麻疹罹患歴を検討。(1) 接種を受けた者 19 名、未接種 3 名、不明 33 名、(2) 罹患した者 10 名、未罹患 12 名、不明 33 名、(3) 接種も罹患もせず 2 名、接種のみす 11 名、罹患のみす 2 名、接種を受け罹患した 8 名に分かれ、この 8 名中、1 名は接種の後 20 日未満の時に罹患し、4 名は接種の前 4 週間未満の時に罹患し、残りの 3 名は接種の前 1 ヶ月以上の時に罹患していた。パプアニューギニア国高地で行なわれている麻疹予防接種は、有効性が低い可能性が大きい。罹患の直前・直後に実施した接種は、ウイルス持続感染を促進し、SSPE 発生のリスクを高めた可能性がある。乳児麻疹による死亡率の高い国での幼若乳児への予防接種方策の実施には、十分な注意が必要である。パプアニューギニア国高地の SSPE 患者に麻疹非罹患者が多いか否かを今後、見極めて行く必要がある。

2. スタディ (中間報告)：1997 年 4 月 1 日から 1999 年 3 月末日までの間にゴロカ総合病院小児科を受診し SSPE と診断された患者を症例とし、各症例に対し性、年齢が同じである 3 名の上記病院入院非 SSPE 患者を対照として、麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴の両群間比較を企てた。現段階で、症例 29 例の接種率 84.6%、罹患歴 52.65%に対し、対照 32 例の接種率 93.8%、罹患歴 7.1%である。中間段階では、接種を受けたことが同地の SSPE 危険因子とはなっていないこと、麻疹に罹患したことが SSPE の危険因子になっていることが示唆される。今後、対照症例を増やし、接種を受けたタイミングと麻疹罹患のタイミングの前後関係と間隔の長さを分析した上で、比較検討することが必要である。

Subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea; case analysis and a case control study (an

interim report) in connection with the actual condition of vaccination against measles in the highlands of Papua New Guinea

Toshiaki TAKASU¹, Yosikazu NAKAMURA²,
Kenji MIKI³, Joyce M. MGONE⁴, Charles M. MGONE⁵, Katsuhiko KOMASE⁶,
Toshiyuki OJIMA², Shinichi TANIHARA², Izumi OKI²,
Yuji KOKUBUN³, Ryuta KAWANISHI³,
Peter G. ASUO⁷, Michael P. ALPERS⁸

¹University Research Center, Nihon University

²Department of Health Science, Jichi Medical School

³Department of Neurology, Nihon University School of Medicine

⁴Department of Pediatrics, Goroka General Hospital, Eastern Highlands Province, Papua New Guinea

⁵Division of Molecular Genetics, Papua New Guinea Institute of Medical Research,

⁶Division of Research and Development, Research Center for Biologicals, The Kitasato Institute

⁷Goroka General Hospital, Eastern Highlands Province, Papua New Guinea

⁸Papua New Guinea Institute of Medical Research

ABSTRACT

Last year we reported a continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) and a high rate of vaccination against measles (measles vaccination) among SSPE patients in the highlands of Papua New Guinea (PNG). These facts imply that the efficacy of measles vaccination may be low or even measles vaccination may enhance the risk of SSPE. This year we performed case analysis to know the actual condition of measles vaccination and a case control study to know if or not measles vaccination be enhancing the risk of SSPE.

Part 1. Case Analysis

We analyzed the histories of measles vaccination and measles illness in 55 SSPE patients who came to the pediatric department of Goroka General hospital (GGH), Eastern Highlands Province, PNG, to know the actual condition of measles vaccination in the highland provinces where a high incidence of SSPE is continuing. (1) Measles vaccination; the date ascertained in 19, not performed yet in 3, and of which history unknown in 33. (2) Measles illness; the date ascertained in 10, not contracted yet in 12, and of which history unknown in 33. (3) Measles vaccination and measles illness combined; neither of the dates ascertained in 32, only the date of measles vaccination ascertained in 11, only the date of measles illness ascertained in 2, and the dates both ascertained in 8. Among these 8, 1 contracted measles illness within 20 days after measles vaccination had been given, other 4 had contracted measles illness within 4 weeks before measles vaccination was performed, and the other 3 had contracted measles more than 4 weeks before measles vaccination was performed. Measles vaccination conducted in the highland provinces in Papua New Guinea may likely be low in efficacy. Measles vaccination performed shortly either before or after measles illness may possibly facilitate virus persistent infection thereby enhancing the risk of the development of SSPE years afterwards. More careful indication is needed in execution of the intensive measles vaccination policy even to young infants 6 months or over in countries where infantile mortality due to measles illness is high or "every opportunity" vaccination policy in PNG. It remains to be seen through whether or not the rate of measles illness be low among SSPE patients in the

highland PNG.

Part 2. Case control study (an interim report)

To know whether or not vaccination against measles be a risk factor of SSPE in that area, we designed a hospital case control study. We selected as case patients who came to Pediatric Department of GGH during a period from 1st April 1997 to the end of March 1999 and were diagnosed as SSPE. We also started to select as control a triple number of non-SSPE in-patients at GGH with the same age and gender as paired SSPE case. We collected 29 cases and 32 controls as of November 29th, 1999. We calculate rates of positive history of measles vaccination and measles illness. Case's rate of positive history of measles vaccination was 84.6%, and control's rate of positive history of measles vaccination was 93.8%. Case's rate of positive history of measles illness was 52.6%, and control's rate of positive history of measles illness was 7.1%. We may draw a provisional conclusion that measles vaccination is not, but a positive history of measles illness is a risk to SSPE. Further accumulation of control as well as further analysis of vaccinated case and control to compare the difference in length of time interval distribution before or after measles illness between case and control is needed to complete the study and to draw a final conclusion.

〔目的〕

昨年、亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）がパプアニューギニア国（Papua New Guinea, PNG）高地に多発していること^{1,2)}、SSPE 患者に麻疹予防接種率が高いことを報告し、予防接種の有効性が低い可能性、さらに接種が SSPE の危険因子になっている可能性を指摘した。本年は、麻疹予防接種の実態を知るために症例を分析すると共に、麻疹予防接種が SSPE の危険因子であるか否かを明らかにするためにケースコントロールスタディを開始した。

1. 麻疹予防接種実態に関する症例分析

〔亜目的〕

PNG 高地における麻疹予防接種の実態を明らかにすること。

〔対象と方法〕

対象は、1997 年 4 月から 1999 年 3 月までの間に高地所在ゴロカ総合病院小児科を受診し、SSPE と診断された患者 55 名である。SSPE 診断基準は、(1) ミオクローヌスを呈する、(2) 脳脊髄液（以下、髄液）抗麻疹ウイルス抗体が陽性である、(3) 精神能力、運動能力が進行性に退行して来た、(4) 脳波に周期性同期性放電がみられるの 4 項目とし、(1) と (2) の両方を満たす場合に SSPE とした。

本人の小児健康手帳 Child Health Book（以下、CHB）によって、麻疹予防接種（以下、接種）年月日が判明した場合に接種あり、接種年月日が判明しなかった場合に接種なし、CHB を持っていなかった場合に接種の有無不明とした。麻疹予防接種と麻疹罹患の時間的關係を知るために、麻疹罹患歴を調査した。本人の CHB によって、麻疹罹患（以下、罹患）年月日が判明した場合に罹患あり、罹患年月日が判明せず近親者が罹患を否定した場合に罹患なし、CHB を持っていなかった場合に罹患の有無不明とした。

〔結果〕

(1) 接種歴（図 1）

55 例中接種を受けたが 19 名（35%）、受けずが 3 名、不明 33 名であった。接種を受けた 19 名は、接種したとせずとを併せた 22 例の 86%に相当する。接種年月日は暦上 1985 年から 1996 年にわたっていた。

(2) 罹患歴（図 2）

55 例中罹患したが 10 名、せず 12 名 (22%)、不明 33 名であった。罹患しなかった 12 名は、罹患したとせずとを併せた 22 例の 55% に相当する。罹患年月日は暦上 1986 年から 1992 年にわたっていた。

(3) 接種歴と罹患歴 (表、図 3)

接種と罹患の有無の一方または両方不明が 32 名、両方判明 23 名であった。両方とも判明した 23 名中、2 名は接種も罹患もせず、11 名は接種のみし、2 名は罹患のみし、8 例 (35%) は、接種を受け、かつ罹患していた。この 8 例中 3 例は接種と罹患の間隔が 1 ヶ月以上で、5 例 (22%) は、両者の間隔が 1 ヶ月未満であった。この 5 例は、接種を受け、かつ罹患した 8 名の 63% に相当する、この 5 名うち 1 名は接種の後 20 日未満の時に罹患し、他の 4 名は接種の前 4 週間未満の時に罹患していた。

〔考察〕

調査方法上、CHB で接種患年月日または罹患年月日を確認できなかった場合に接種なしまたは罹患なしとすることが妥当かどうかを検討する。まず、接種なしに関しては、CHB の提示の下でのみ接種が実施され、CHB への記帳が接種直後に行なわれるので、CHB 未記載である場合に接種なしとすることは妥当と考えられる。一方、罹患なしに関しては、CHB への記帳は罹患時に患者が医療施設または保健施設を受診した場合にのみ受診施設職員によって記帳され、受診しなかった場合には記帳されないため、CHB 未記載である場合に真に罹患しなかったか、罹患したが医療施設、保健施設を受診しなかったか、受診したが正しく診断されなかったか、正しく診断されたが CHB に記帳せられなかったかの場合があり得る。非罹患とする近親者または保護者の記憶が正しいかが問題になる。従って、CHB に罹患の記載がなく、近親者または保護者が罹患していないと申し立てただけで罹患なしとすることには、慎重を要する。

第 1 の重要な結果は、SSPE 患者 55 名中 19 名 (35%) が麻疹予防接種を受けていた事実である。接種の有無が判明した 22 名中の 19 名 (86%) に相当する。第 2 の重要な結果は、SSPE 患者 55 名中 8 名 (15%) 名が接種を受け、かつ罹患していた事実である。第 3 の重要な結果は、SSPE 患者 55 名 5 名 (9%) が接種の直前・直後に麻疹に罹患 (4 名が接種の直前に、他の 1 名が接種の直後に) していた事実である。接種を受け、かつ罹患していた SSPE 患者 8 名中の 5 名 (63%) に相当する。この三つの結果は異常である。

もし接種が十分に有効であれば接種歴を有する者は SSPE 患者の中にはない筈であるから、第 1 の結果から、接種の有効性が低い無効か、または接種が有害かの、いずれかと考えられる。接種の有効性を決定する因子として、接種時の被接種者側の条件としての直前の疾病罹患や予防接種の有無、接種後の合併症や予防接種の有無、が検討されねばならない。今回の SSPE 患者は、主に Schwartz 株、一部 Edmonston-Zagreb 株ワクチンの接種を受けたと考えられる。現地の流行麻疹ウイルス株、SSPE 株は共に D 群に属する同一株と考えられ、PCR でみた限りどちらのワクチン株とも区別される。しかし、これらのワクチンが有効な既知の D 群株と近縁であるので、PNG においても上記ワクチンはおそらく有効と考えられる。現地におけるワクチンの保管と輸送が全般的に不良であるとの証拠はないが³⁾、高地のすべての地域で良好であるという保証はない。現地では、日常的なワクチン接種に加え、行政的に定められた免疫増進週間の特定日に、ワクチン接種が半強制的に行なわれている。乳児麻疹死亡率の高い国に対して勧められている、麻疹接種月齢を生後 6 ヶ月まで引き下げの方策 (1990 年、WHO)³⁾ が、PNG でも採用されていて、特にゴロカ総合病院では、生後 6 ヶ月以上の小児が入院すると、CHB に麻疹予防接種を受けたという記載がない限り、病院行政的に一律に、直ちに麻疹予防接種をしている。あらゆる機会を捉えて麻疹予防接種を行なう方策 ("every opportunity" vaccination policy) は、PNG における接種率を高めるのに寄与した⁴⁾。しかし、PNG に限らず、上記の方策が推奨されるような国では、麻疹を含めて、予防接種の禁忌となり得る感染症⁵⁾ が、日常多い。第 1 の結果は、接種によって SSPE 罹患が予防されなかった例が多いことを示し、同時に、接種によって麻疹罹患が予防されなかった例が多いことをも示している。第 3 の結果は、接種が単に無効であるに留まらず、SSPE 発生のリスクを高めた可能性がある例が多く含まれていたことを示している。麻疹ウイルスによっては、野生株、ワクチン株を問わず、感染または接種後、数週間、細胞免疫力が低下するため、麻疹罹患直前・直後の接種は、接種の有効性を低下させたに留まらず、ウイルス持続感染を促進することによって SSPE 発生のリスクを高めた可能性があると考えられるからである。上記方策は、接種率を上げ、麻疹罹患

を予防し、乳児麻疹死亡数を減少させるのに有効であるとしても、反面、接種の有効性を低め、麻疹による死亡を免れた小児が、後年、SSPE に罹患するリスクを高めている可能性がある。上記方策の実施に当たっては、個々のケースの適応決定に、十分な注意が必要と思われる。

上記のように、方法上の制約があるので、SSPE 患者中に麻疹に罹患していない者が多いという結論はできない。ただし、パキスタン国カラチでの近親者の記憶による調査結果では、SSPE92 名中、罹患した 70 名、せず 7 名 (8%) で、罹患せず 7 名は、したとせずを併せた 77 名の 9%に相当した。これに対応する PNG 高地での調査結果は (近親者の記憶による調査結果を含めた場合)、SSPE55 名中、罹患した 19 名、せず 20 名 (36%)、不明 16 名であり、罹患せず 20 名は、罹患したとせずを併せた 39 名の 51%に相当する。PNG 高地では、パキスタン国カラチに比べ、一見、SSPE 患者の中で麻疹に罹患していない者が多い。両国に共通する調査背景として、麻疹を表わす一般用語として、PNG 高地では 'Sick peanuts'、カラチでは 'Kasera' という言葉が用いられている、皮膚の色は両地域とも褐色である、識字率は、PNG 高地では 25%前後 (1990 年)、カラチでも 25%前後であることが挙げられる。PNG 高地の SSPE 患者に、麻疹を罹患していない者が多いかどうかは、今後も慎重に見極めて行く必要がある。もしそれが事実であれば、PNG 高地にはサブクリニカルな麻疹が多いことが考えられ、その場合、理由として、現地小児一般の細胞性免疫力が弱いこと⁶⁾、現地 SSPE 小児の細胞性免疫力が弱いかが検討されねばならないことになるであろう。細胞性免疫の低下した個体では、麻疹ウイルスに感染しても、典型的な発疹が出現しないからである⁷⁾。PNG 高地では、幼若月齢での麻疹罹患が多く、母体由来抗体の存在下の麻疹ウイルス感染による、軽症化し⁸⁾、見逃されるチャンスの高いことも検討されねばならない。このことに関連し、今回の SSPE55 例のうち、生後 1 歳未満の罹患者は、麻疹罹患年齢の判明した 19 例中 12 例であったが、うち 6 カ月未満の罹患者は、1 例のみであった。E/Z 株ワクチン標準量接種に対する血清抗体陽転率でみた場合、PNG 高地の幼若乳児で、母体由来抗体を保有していたと考えられる者は、生後 6 カ月未満では 27 例中 26%の頻度で存在していたが、6 カ月以上では 25 例中 1 例もなかった⁹⁾。

これらの結果の示唆する、PNG 高地で実施されている麻疹予防接種の低有効性、SSPE 発生リスク増大性を確定するには、ケースコントロールスタディが必要である。

〔結論〕

PNG 高地で行なわれている麻疹予防接種は、有効性が低いか可能性が大きい。その理由として、接種の方法、特にタイミングに基本的な問題点があると思われる。罹患の直前・直後に実施した接種は、ウイルス持続感染を促進し、SSPE 発生のリスクを高めた可能性がある。乳児麻疹死亡率の高い国での、麻疹予防接種方策、および実施方法について、麻疹のみならず SSPE の予防を視野に入れての再考、個々のケースでの適応決定においての十分な注意が必要である。PNG 高地の SSPE 患者に麻疹に罹患していない者が多いかどうかは、今後も、見極めて行く必要がある。

2. 麻疹予防接種がリスクか否かを検するためのケースコントロールスタディ (中間報告)

〔亜目的〕

症例・対照研究を行い、麻疹予防接種が同地の SSPE 患者の危険因子かどうか検討した。

〔対象と方法〕

症例として、1997 年 4 月 1 日から 1999 年 3 月末日までの間にゴロカ総合病院小児科を受診し SSPE と診断された SSPE 患者を 29 名を登録した。対照として、1999 年 10 月 11 日より、ゴロカ基盤病院小児科を受診した外来・入院患者より各症例と性、年齢が同じである 3 名の非 SSPE 小児を選択し時系列順に登録を開始した。目標対照は 87 名に設定した。

麻疹予防接種受種歴の分類；

カテゴリー A1 (確実な受種) : 本人の小児健康手帳 Child Health Book (以下、CHB) 受種記録欄に受種年月

日または受種月齢の記載がある。

カテゴリーB1 (確実な非受種) : 本人の CHB 受種記録欄に受種年月日、受種月齢のどちらの記載もない。

カテゴリーC1 (不確実な受種) : 本人の CHB がない。ただし、保護者による受種の記憶がある。

カテゴリーD1 (不確実な非受種) : 本人の CHB がない。ただし、保護者による非受種の記憶がある。

カテゴリーE1 (受種非受種の別不明) : 本人の CHB がない。保護者の記憶によって受種非受種の別ができない。

カテゴリーF1 (受種歴未調査) : 本人の SSPE プロフォルマにおける麻疹予防接種受種歴欄が空白である。
麻疹罹患歴の分類 ;

カテゴリーA2 (確実な罹患) : 本人の CHB 麻疹罹患歴欄に罹患年月日または罹患月齢の記載がある。

カテゴリーB2 (確実な非罹患) : 本人の CHB 麻疹罹患歴欄に罹患年月日、罹患月齢のどちらの記載もない。
かつ、保護者による非罹患の記憶がある。

カテゴリーC2 (不確実な罹患) : 本人の CHB がない。ただし、保護者による罹患の記憶がある。

カテゴリーD2 (不確実な非罹患) : 本人の CHB がない。ただし、保護者による非罹患の記憶がある。

カテゴリーE2 (罹患非罹患の別不明) : 本人の CHB がない。保護者の記憶によって罹患非罹患の区別ができない。

カテゴリーF2 (罹患歴未調査) ; 本人の SSPE プロフォルマにおける麻疹罹患歴欄が空白である。

以上のように分類し、麻疹予防接種率を、確実な接種に限った場合 $[A1 / (A1+B1)]$ 、不確実な接種を含めた場合 $[(A1+C1) / (A1+B1+C1+D1)]$ 、麻疹罹患率を、確実な罹患に限った場合 $[A2 / (A2+B2)]$ 、不確実な罹患を含めた場合 $[(A2+C2) / (A2+B2+C2+D2)]$ として算出し、検討した。

調査は進行中であり、現在までに集まった対照症例数が少ないために、危険率の算出や細かい検討は、今回は行わなかった。

倫理面への配慮 : 登録に際し、インタビュー前にインタビュー対象者に対して、本調査が必要である背景及び、質問内容を説明し、調査に対する同意を得た後に、インタビュー調査を行った。また、症例、対象はいずれも ID 番号で登録され、特定個人の鑑別は不可能な状態で記録された。

〔結果〕(図4)

1999年11月29日の段階で、症例29例(平均年齢9.0歳±2.9)、対照32例(平均年齢8.6歳±2.76)が登録された。

麻疹の予防接種率は、接種月日が特定できる確実な者では、SSPE 症例84.6%、対照93.8%、不確実な接種を含めると、SSPE 症例では84.6%、対照では81.2%であった。

麻疹罹患率は、罹患日が特定できる確実な者では SSPE 症例52.6%、対照7.1%、不確実な罹患を含めると、SSPE 症例では37.5%、対照では15.6%であった。

〔考察・結論〕

麻疹予防接種を受けたことはパプアニューギニア高地の SSPE 患者の危険因子とはなっておらず、麻疹に罹患したことが SSPE の危険因子となっていることが示唆される。現在、対照例数が予定数の約30%程であり、対照のさらなる追加と、その後での再検討が必要である。特に、接種の受けたタイミングと麻疹に罹患したタイミングの前後関係と間隔の長さを分析した上で、比較検討することが必要である。

〔参考文献〕

- 1) Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, Rongap T, Pinai S, Alpers MP. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 547-53
- 2) 高須俊明、國分裕司、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 1998 ; 31 : 251-8

- 3) Rogers S, Sanders RC, Alpers MP. Immunogenicity of standard dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in highland Papua New Guinean children from four months of age. *J Trop Med Hyg* 1991; 94: 88-91
- 4) Sanders R. Editorial. The changing pattern of measles in Papua New Guinea - past and future. *PNG Med J* 1992; 35: 165-8
- 5) Keusch GT, Bart KJ. Immunization principle and vaccine use. In *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 13th Edition, ed Isselbacher KJ, Brounwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, 1994, McGraw-Hill, Inc, pp495-511
- 6) Witt CS, Alpers MP. Impaired cell-mediated immunity in Papua New Guinean infants. *PNG Med J* 1991; 34: 90-7
- 7) 本間守男. 麻疹ウイルス. ウイルス学、植竹久雄編、理工学社、東京、1979、pp308-10
- 8) Srugo I, Brunell PA. Measles vaccine. *Pediatric Annals* 1990; 19:708-10

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) 高須俊明、三木健司、駒瀬勝啓、河西竜太、吉川泰弘、國分裕司、西村敏樹. 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 2). *熱帯* 1999 ; 32 : 149-61

2. 学会発表

- 1) 高須俊明、三木健司、西村敏樹、國分裕司、河西竜太、駒瀬勝啓、吉川泰弘、JM ムゴネ、P アスオ、J マーカス、CS ムゴネ、MP アルパース. 第 40 回日本神経学会総会口演 1999 年 5 月 21 日 (抄録 *臨床神経学* 2000 ; 40 : 掲載予定)
- 2) 三木健司、河西竜太、高須俊明、駒瀬勝啓、JM ムゴネ、P アスオ、J マーカス、CS ムゴネ、MP アルパース. パプアニューギニア (PNG) の野生麻疹ウイルス及び亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスのゲノム解析. 第 40 回日本神経学会総会口演 1999 年 5 月 21 日 (抄録 *臨床神経学* 2000 ; 40 : 掲載予定)
- 3) 高須俊明、三木健司、駒瀬勝啓、國分裕司、西村敏樹、河西竜太、吉川泰弘. パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎に関する疫学調査. 日本神経感染症研究会第 4 回研究集会口演、1999 年 7 月 17 日 (抄録 *Neuro・Infection* 1999 ; 4 : 88-89)
- 4) 三木健司、駒瀬勝啓、河西竜太、JM ムゴネ、P アスオ、J マーカス、CS ムゴネ、MP アルパース、高須俊明. パプアニューギニア (PNG) の野生麻疹ウイルス及び亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスのゲノム解析. 日本感染症研究会第 4 回研究集会口演、1999 年 7 月 17 日 (抄録 *Neuro・Infection* 1999 ; 4 : 84-85)

〔知的所有権の取得状況〕

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. SSPE55例の麻疹予防接種歴

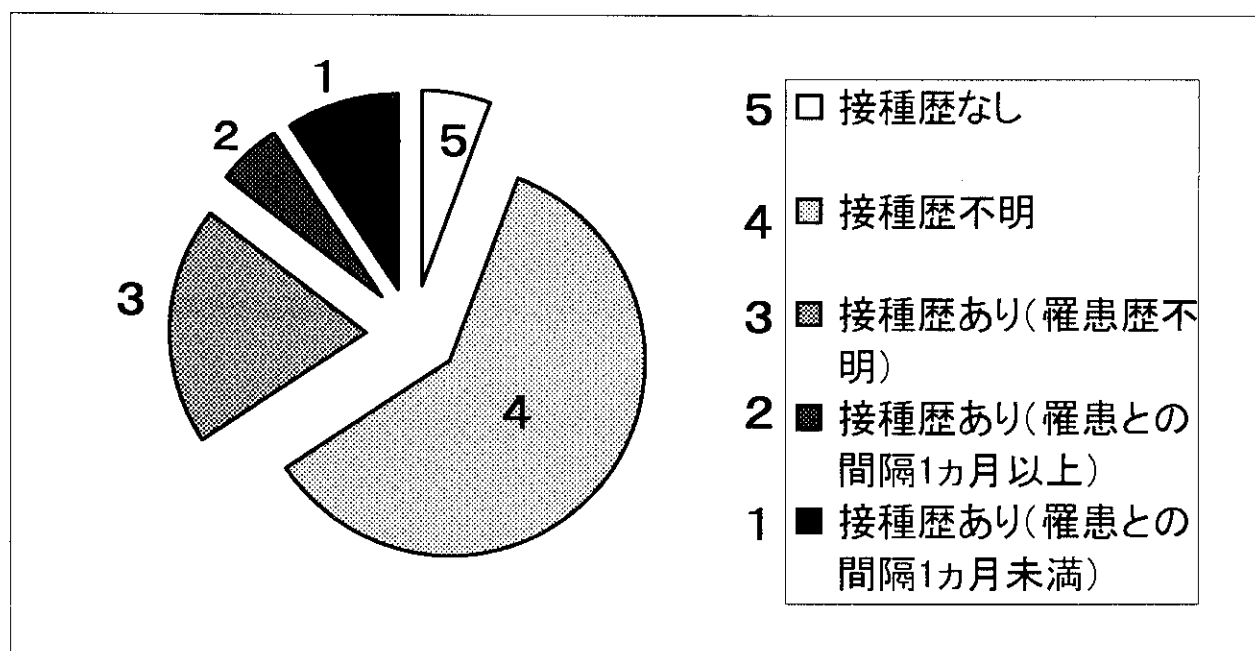


図2. SSPE55例の麻疹罹患歴

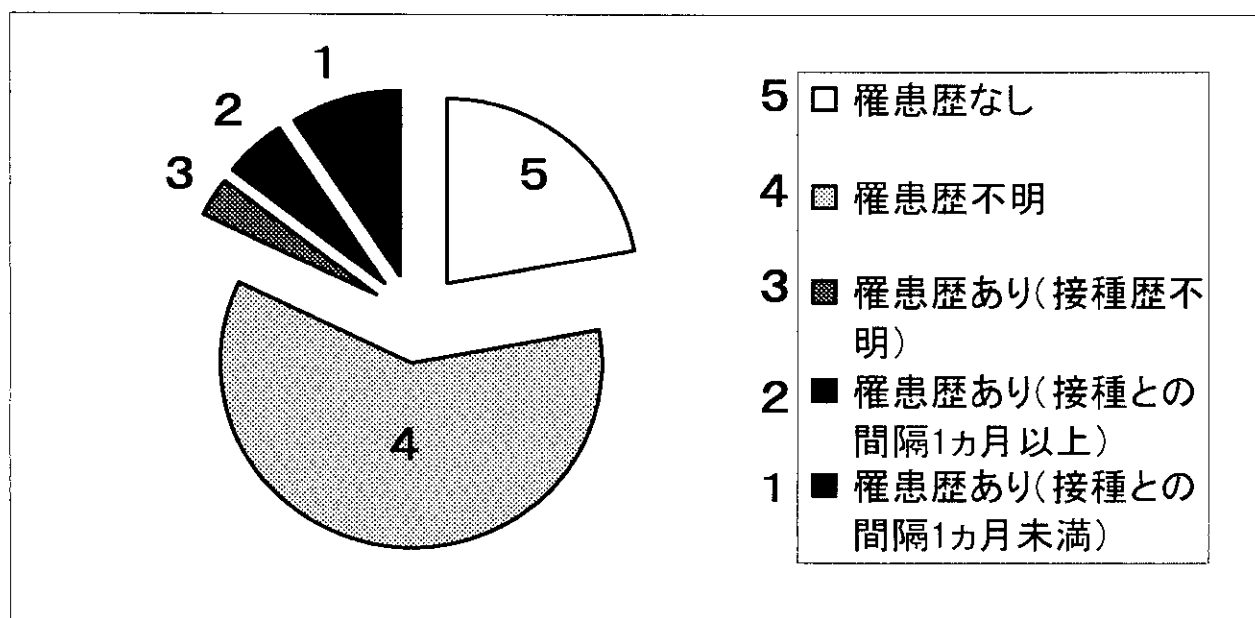


図3. 麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴が判明したSSPE23例の接種と罹患の間隔

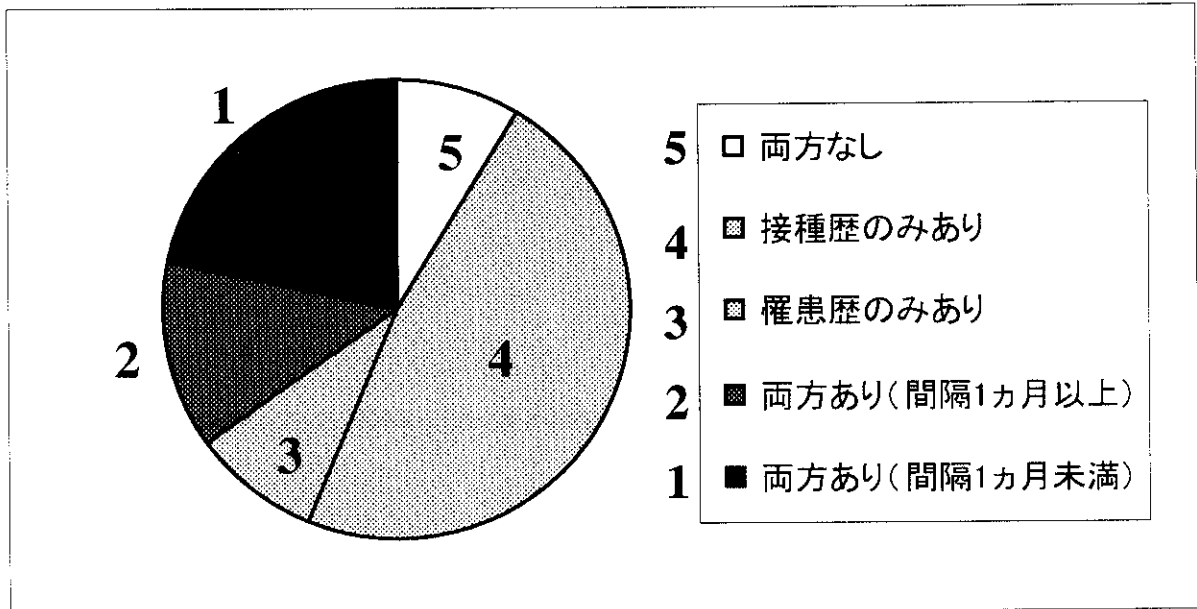
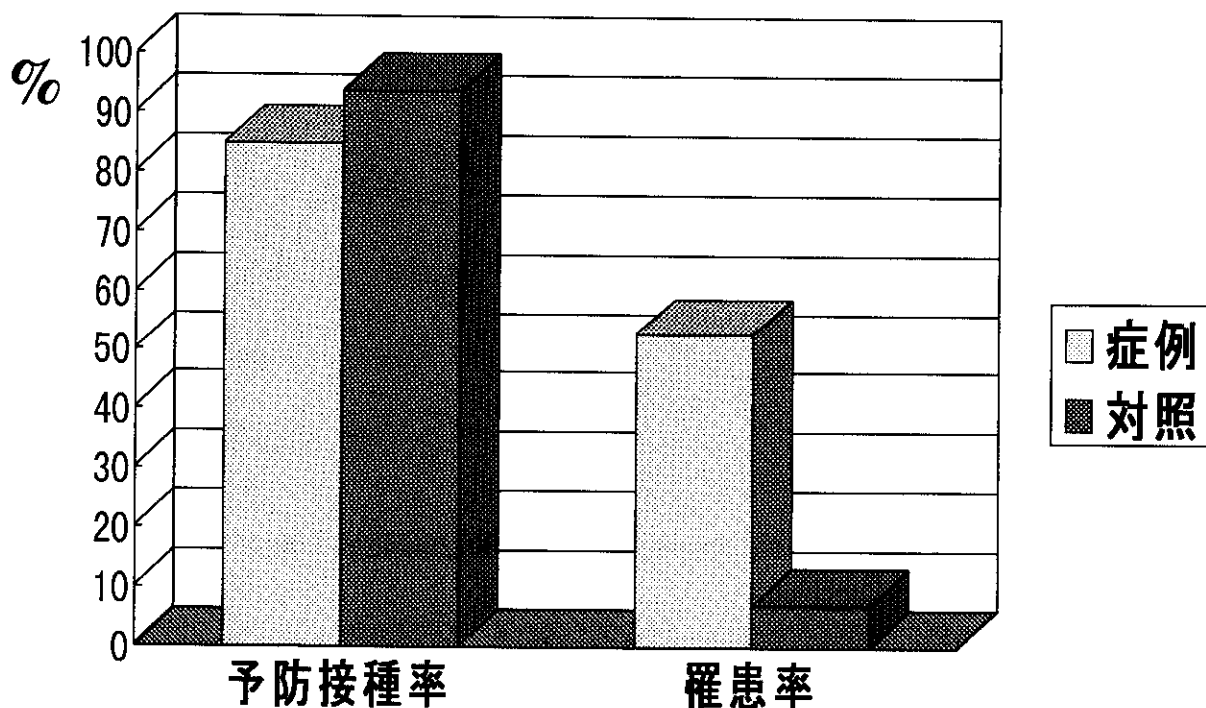


表. 麻疹予防接種年月日、麻疹罹患年月日が判明したSSPE症例

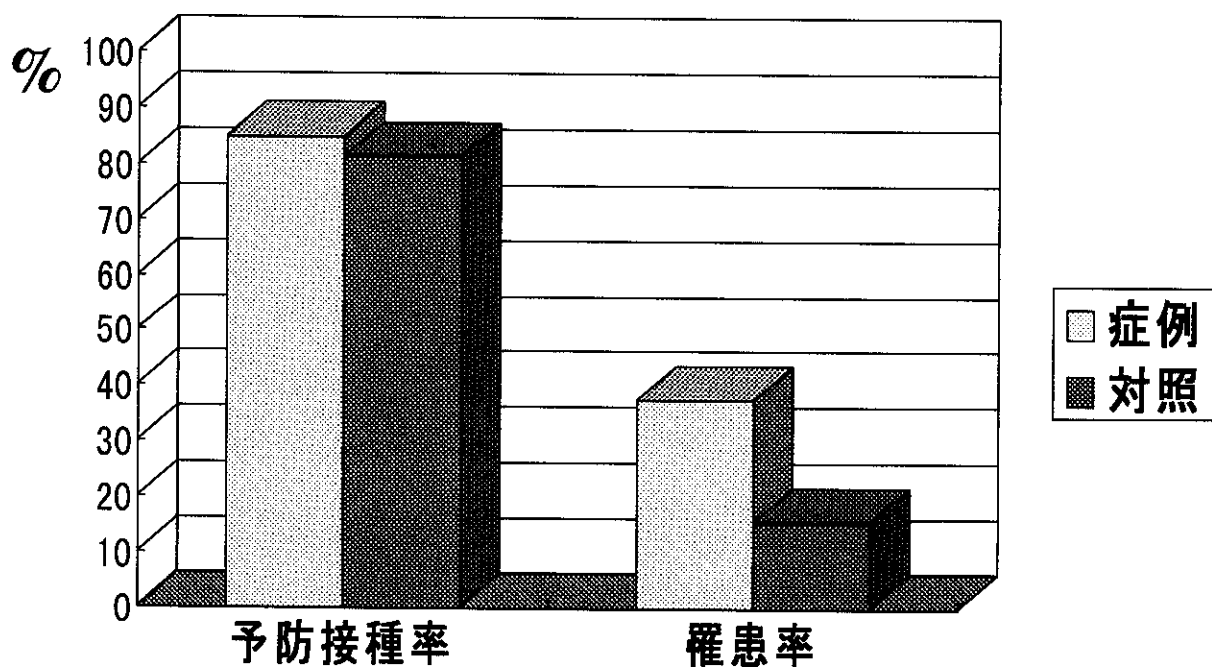
| 症例番号 | 出身州 | 第1回接種年月日 | 第1回接種時月齢 | 第2回接種年月日 | 第2回接種時月齢 | 罹患年月日 | 罹患時年齢 | 第1回接種が罹患の前か後か | 第1回接種と罹患の間隔 | (コメント)接種による麻疹予防効果 | 申し立てによるSSPE発病年月日 | 申し立てによるSSPE発病月齢 | (コメント)接種によるSSPE予防効果 |
|------|--------|-----------|----------|------------|----------|------------|-------|---------------|-------------|-------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| 7 | EH | 1990/10/8 | 9 | 1995/7/31 | 60 | 1990/10/28 | 10 | 接種-罹患 | 20 d | 予防効果なし | 1997/4/? | 87 | 持続感染を促進した可能性 |
| 31 | EH | 1992/6/22 | 6 | 1995/10/9 | 46 | 1992/6/15 | 6 | 罹患-接種 | 7 d | 予防効果なし | 1997/11/? | 71 | 持続感染を促進した可能性 |
| 6 | EH | 1992/8/1 | 11 | 1993/4/27 | 20 | 1992/7/19 | 10 | 罹患-接種 | 13 d | 予防効果なし | 1997/4/E | 68 | 持続感染を促進した可能性 |
| 20 | EH | 1986/7/21 | 10 | 未接種 | 未接種 | 1986/7/6 | 10 | 罹患-接種 | 15 d | 予防効果なし | 1997/8/? | 155 | 持続感染を促進した可能性 |
| 23 | Chimbu | 1993/5/21 | 6 | 1993/9/2 | 9 | 1993/5/ | 6 | 罹患-接種 | <27 d | 予防効果なし | 1997/9/12 | 58 | 持続感染を促進した可能性 |
| 80 | EH | 1992/8/11 | 10 | 1992/12/14 | 14 | 1992/6/1 | 8 | 罹患-接種 | 51 d | 予防効果なし | 1998/11/2 | 85 | 予防効果なし |
| 32 | EH | 1992/7/16 | 28 | 1995/4/12 | 60 | 1991/5/31 | 14 | 罹患-接種 | 1 y 6 w | 予防効果なし | 1997/11/11 | 92 | 予防効果なし |
| 16 | EH | 1992/7/19 | 59 | 未接種 | 未接種 | 1988 | 6 | 罹患-接種 | 4 y | 予防効果なし | 1997/1/? | 112 | 予防効果なし |

図4. SSPE症例と対照の麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴

確実な麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴に限った場合



不確実な麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴を含めた場合



沖縄県における亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の発生状況

班 員：二瓶健次 (国立小児病院・神経科)
研究協力者：平安京美 (沖縄整肢療護園)
仲田行克 (沖縄整肢療護園)
中村恭子 (名護療育園)
高江洲悦子 (名護療育園)
大城聡 (琉球大学・医・小児科)
太田孝男 (琉球大学・医・小児科)

〔要 旨〕

沖縄県 (以下本県) において、1999年までに発生した亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) について調査した。確認されたSSPEは、1977年から1999年の23年間で16例 (男児11例、女児5例) であった。15例は、ワクチン接種歴がなく麻疹罹患歴があった。その内13例は、2歳未満で麻疹に罹患していた。ワクチン接種歴があり麻疹罹患歴がなかったのは、1例であった。臨床像は、1990年以降の発症例で女児の割合の増加と血清麻疹抗体価の低下傾向を示した。本県の1977年から1999年までのSSPE年間発生数は、人口100万人当たり0.58人で、これまでの報告に比べやや高くなっていた。本県の予防接種率は低く (40~60%)、数年周期で麻疹の流行が認められる。したがって、予防接種率の低いことが、本県のSSPE発生頻度が高い要因の一つであると思われる。また、SSPE患者の麻疹罹患年が集中する傾向にあり、流行するウイルスの神経病原性が異なっている可能性もあると思われる。

Epidemiology of Subacute sclerosing encephalitis (SSPE) in Okinawa, Japan,
(1977-1999)

Kenji NIHEI¹, Kyomi HIRAYASU², Yukikatu NAKADA², Kyoko NAKAMURA³,
Etuko TAKAESU³, Satoshi OSHIRO⁴ and Takao OTA⁴

¹Department of Neurology, National Children's Hospital.

²Okinawa Seishi Ryogoen.

³Nago Ryoikuen.

⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Ryukyus.

ABSTRACT

In Okinawa, there were sixteen cases (11 males and 5 females) of SSPE from 1977 to 1999. Fifteen cases had a history of measles without measles vaccination. One case had no history of measles with the vaccination. After 1990, cases of girls increased and the antibody of measles became lower clinically. The incidence of SSPE in Okinawa is 0.58 per million population during 1977-1999, being higher than other districts in Japan. Two cases contracted measles in 1973 and six cases in 1990, showing a tendency to cluster.

〔はじめに〕

SSPEの発生は、麻疹予防接種の導入以降減少したといわれている。しかし、沖縄県（以下本県）では、未だに発生が認められ減少傾向にあるとは考えにくい。私共は、本県におけるSSPEの発生状況を把握し、今後の発症予防に役立てるために調査を行ったので報告する。

〔対象と方法〕

対象は、本県に在住し、SSPEを発症した児（者）とした。調査方法は、1996年9月¹⁾と1999年11月の2回、本県下の小児科病棟を持つ病院、肢体不自由児施設、重症心身障害児施設（合計14病院・施設）の医長に対してSSPEに関する調査表を郵送し、記入、返送を依頼した。全病院・施設から回収できた。

本研究は、臨床疫学的な研究であり、対象者の個人情報の公開もなく、倫理面の問題はないと判断した。

〔結 果〕

1999年11月までに本県で発生したSSPEは、16例（男児11例、女児5例）であった。16例中5例が2回目の調査時死亡していた。SSPE発症年齢は、2歳から12歳で平均7歳9カ月であった（図1）。16例中15例は、ワクチン接種歴はなく、麻疹罹患歴があった。ワクチン接種歴があったのは、1例のみであった（表1）。15例中13例が2歳未満で麻疹に罹患していた（図2）。麻疹罹患からSSPE発症までの潜伏期間は、平均6年5カ月であった（図3）。

麻疹罹患歴があった15例を1989年以前を1群、1990年以降を2群とし臨床像を比較した（表2）。男女比は、1群が2.5対1、2群が1.7対1と2群で女児の比率が高い傾向を示した。発症年齢、潜伏期間は両群間で差はなく、血清麻疹抗体価(HI)は、1群のほうが2群に比べ高い傾向を示していた。治療は、16例中11例にinosiplexとinterferonの併用が行われていた（表3）。

本県の年次別患者発生数を図4に示した。1976年までの患者の発生は、確認できなかった。1977年から1986年までに7人を認め、1994年から1999年までに9人の発生を認めた。1977年から1999年までの23年間のSSPEの年間発生数は、人口100万人当たり0.58人であった。SSPE患者の麻疹罹患年（図5）は、1973年が2人、1990年が6人と集中する傾向があった。

〔考 察〕

本県で発症したSSPE患者の発症年齢、麻疹罹患年齢、潜伏期間に関しては、上田ら²⁾とほぼ同様の結果が得られた。1990年前後の臨床像の比較では、二瓶らの報告³⁾と同様に最近の症例のほうが男女差が少なく、血清麻疹抗体価が低い傾向がみられた。本県のSSPE年間発生数は、人口100万人当たり0.58人であった。上田ら²⁾は、人口100万人当たり0.11人、Okunoら⁴⁾は、1975年から1985年までの11年間で0.13人と報告している。本県の年間発生数は、これらに比べやや高くなっていた。本県での麻疹予防接種率は低く(40~60%)^{5),6)}、麻疹の流行が数年毎に認められている。その際、2歳未満の罹患が半数以上を占めている⁷⁾。したがって、本県では、予防接種率が低いことが、SSPE発生頻度の高い要因の一つであると思われた。また、SSPE患者の麻疹罹患年が集中する傾向を示しており、SSPE発症に関しては、麻疹の流行の規模、侵襲性の高さ、ウイルスの神経病原性の違いなどとの関連が考えられた。

〔謝 辞〕

調査にご協力いただきました先生方に厚くお礼申し上げます。

〔参考文献〕

1)平安京美, 仲田行克, 高江洲悦子, 他: 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況

- (1970-1996). 脳と発達, 31 : 27-31, 1999.
- 2) 上田重晴, 中尾亨, 石田名香雄, 他 : わが国におけるSSPEの発生実態. 神経進歩, 30 : 541-8, 1986.
 - 3) 二瓶健次. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の臨床像の最近の変化. 日児誌, 94 : 1570-3, 1990.
 - 4) Okuno Y, Nakao T, Ishida N, et al. Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. Int J Epidemiol, 18 : 684-9, 1989.
 - 5) 沖縄県環境保健部. 昭和56年-平成8年環境保健行政の概要. 1981-1997.
 - 6) 沖縄県福祉保健部. 平成9,10年環境福祉行政の概要. 1998-1999.
 - 7) 沖縄県環境保健部. 昭和55年-平成8年沖縄県感染症サーベイランス事業報告書. 1984 -1998.

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) 平安京美, 仲田行克, 高江洲悦子, 他 : 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況 (1970-1996). 脳と発達, 31 : 27-31, 1999.

2. 学会発表

- 1) 平安京美, 仲田行克, 高江洲悦子, 他 : 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発症状況 (1970-1996). 第39回日本小児神経学会総会. 名古屋 1997.

図1 SSPE発症年齢

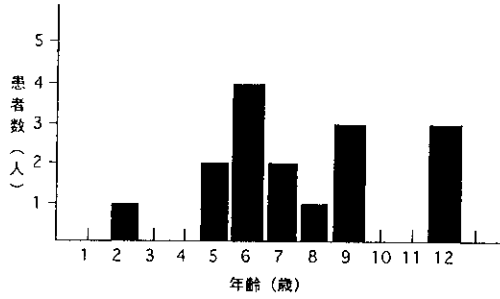


表1 SSPE患者の麻疹罹患歴および麻疹ワクチン接種歴

| 麻疹罹患 | 麻疹ワクチン接種 | 患者数 (人) |
|------|----------|---------|
| (+) | (-) | 15 |
| (-) | (+) | 1 |
| 合計 | | 16 |

図2 SSPE患者の麻疹罹患年齢

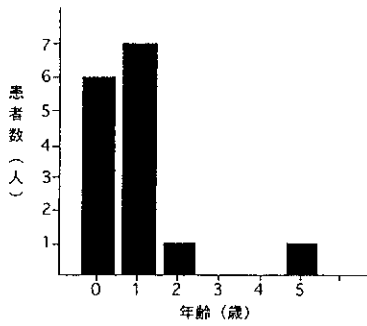


表2 年代によるSSPEの臨床像の変化

| | 1群 (1989年以前) | 2群 (1990年以後) |
|-------------|----------------|-----------------|
| 症例数 | 7 | 8 |
| 性比 (男:女) | 2.5:1 | 1.7:1 |
| 麻疹罹患年齢 | | |
| 1歳未満 | 3人 (43%) | 3人 (36%) |
| 2歳未満 | 5人 (71%) | 8人 (100%) |
| 発症年齢 | 2-12 (平均7歳8カ月) | 5-12 (平均7歳11カ月) |
| 潜伏期間 | 6年 (平均) | 6年8カ月 (平均) |
| 血清麻疹抗体価(TH) | 2316.8倍 | 554.6倍 |

図3 麻疹罹患からSSPE発症までの潜伏期

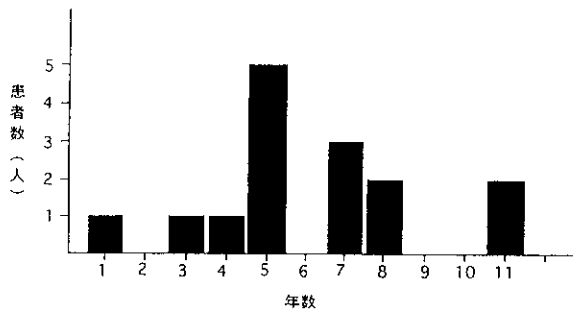


表3 SSPE患者の治療

| | 生存(病期*) | | | | 死亡 | 計(人) |
|-------------|---------|----|----|----|----|------|
| | 1期 | 2期 | 3期 | 4期 | | |
| AED | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| INP AED | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| IFN INP AED | 0 | 6 | 1 | 3 | 1 | 11 |

AED:anti-epileptic drug INP:inosiplex IFN:interferon

*病期分類はJabbourの分類による

図4 年次別SSPE患者発生数

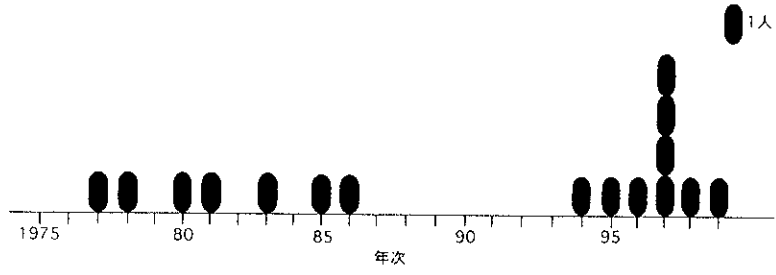
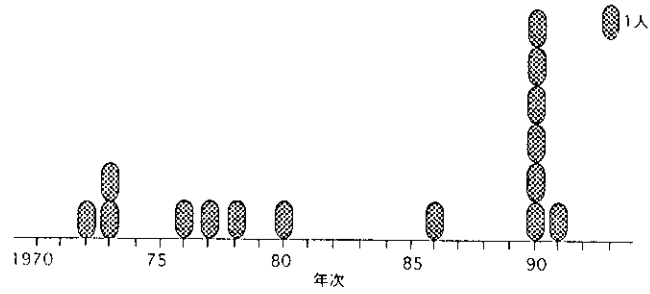


図5 SSPE患者の麻疹罹患年



麻疹ワクチン接種後に麻疹症状を呈した患児から得られたウイルス株の解析

班 員：堀田 博（神戸大学・医・微生物）
研究協力者：片山 友子（国立療養所近畿中央病院・臨床研究部）
研究協力者：伊藤 正恵（大阪府立公衆衛生研究所・ウイルス）
研究協力者：本間 守男（神戸女子大学・家政）

【研究要旨】

麻疹ワクチン接種後1～2週間して発症した4症例の咽頭拭い液からウイルスを分離し、そこからRT-PCR法を用いてウイルス遺伝子を増幅し、塩基配列を比較解析した。その結果、4症例すべてにおいて、得られた麻疹ウイルスは野外株であり、そのうちの3株がWHO分類のD5タイプで、残りの1株はD3タイプであった。ワクチン接種歴のない麻疹患児からもD5タイプとD3タイプが検出されたが、同時期に同一医療機関で分離されるウイルスは極めて相同性が高く、それらは同じウイルス株であると考えられた。しかし、時期が異なると同一医療機関でも若干異なるウイルス株が分離されており、同一医療機関内あるいはその管轄地域内で時期を違えて複数の異なるウイルス株が流行していることが示唆された。以上の成績より、上記のワクチン接種後の麻疹症例は、当該時期に流行している野外株に感染したものと結論された。

Analysis of measles virus strains obtained
from patients who presented measles-like symptoms after vaccination

Hak Hotta¹, Yuko Katayama², Masae Itoh³, and Morio Homma⁴

Department of Microbiology, Kobe University School of Medicine¹

Division of Clinical Research, National Kinki Hospital²

Division of Virology, Osaka Prefectural Institute of Public Health³

Faculty of Home Economics, Kobe Women's University⁴

ABSTRACT

Four strains of measles virus (MV) obtained from patients about 1-2 weeks after vaccination were analyzed by means of reverse transcription (RT)-PCR followed by sequence analysis. All of the MV strains obtained were wild-type field strains, with three of them being the D5 type and the remaining one the D3 type according to the WHO classification. Both D5 and D3 types of MV were isolated also from non-vaccinated patients. Sequence analysis of the isolated MV revealed that prevailing MV strains varied with the areas and time points analyzed and that the virus obtained from one of the measles patients who received vaccination was identical to then prevailing strain of MV.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹ウイルスの持続感染によっておこる中枢神経系の遅発性ウイルス感染症である。麻疹ウイルス感染は一般にワクチンによって予防可能である。しかし、時には、ワクチンによる免疫の誘導が不十分で、その後麻疹に罹患してしまうこともある。また、ワクチンの安全性はほぼ確立されてはいるが、一方、ワクチン株による麻疹様症状の発症の可能性も指摘されている。さらに、SSPE発症までの潜伏期は、麻疹ワクチン接種歴を有する者のほうがそうでない者より短

いことが最近の研究により明らかにされている¹⁾。これらの症例がワクチンによるものか自然感染によるものかは現時点では不明であるが、その点を明らかにすることを通して、麻疹ワクチンの安全性についてあらためて検討しておく必要があると思われる。

【目 的】

麻疹ワクチン接種後に麻疹症状を呈する症例が散見されるが、これらの症例がワクチンによるものか自然感染によるものか不明である。本研究では、それらの症例から分離されたウイルスがワクチン株であるか野外株であるかを明らかにし、また、野外株ならどの遺伝子型に属するものかについて検討することを目的とした。

【材料と方法】

1) 症例：①1歳2ヶ月、女児。麻疹ワクチン接種後6日目より発熱、8日目にカタル症状、コプリック斑、10日目に発疹。②2歳6ヶ月、男児。麻疹ワクチン接種後11日目より発熱、カタル症状。13日目に発疹、14日目にコプリック斑。③1歳11ヶ月、女児。麻疹ワクチン接種後9日目より発熱、カタル症状。11日目に発疹。④1歳8ヶ月、女児。麻疹ワクチン接種後10日目より発熱、カタル症状。11～14日目に発疹。⑤対照としてワクチン未接種の典型的麻疹症例についても検討した。

2) ウイルス分離：患児の咽頭拭い液をB95-8細胞に接種して常法^{2), 3)}によりウイルス分離を行った。

3) ウイルス遺伝子の解析：咽頭拭い液あるいはB95-8細胞で分離されたウイルス培養上清からTrizol試薬を用いてRNAを抽出し、それを鋳型にしてランダムプライマーと逆転写酵素を用いてcDNAを作製した。その後、麻疹ウイルス特異的プライマーを用いてPCR法によりH遺伝子あるいはN遺伝子の一部を増幅し、その塩基配列を常法により決定した⁴⁾⁻⁶⁾。この塩基配列及び推定アミノ酸配列を、ワクチン株及び既知のタイプの野外株の配列と比較検討した。各分離株の遺伝的相互関係については近隣結合法を用いた分子系統樹解析により調べた⁶⁾。

（倫理面への配慮）

被験患児の保護者にはウイルスの同定を行う旨説明し、了承を得た。

【結 果】

1) ウイルス分離：ワクチン接種後麻疹症状発症例及びワクチン未接種の典型的麻疹症例の咽頭拭い液あるいは末梢血単核球から麻疹ウイルスが分離された。

2) ウイルス遺伝子の解析：症例①はN遺伝子の塩基配列より麻疹ウイルス野外株D5タイプ、症例②はN遺伝子の塩基配列より麻疹ウイルス野外株D5タイプ、症例③はH遺伝子の塩基配列より麻疹ウイルス野外株D3タイプ、症例④はH遺伝子の塩基配列より麻疹ウイルス野外株D5タイプ、それぞれの感染であることが判った（表1）。それぞれのウイルス株のN及びH遺伝子の塩基配列と推定アミノ酸配列の解析結果を図1と図2に示す。なお、上記ウイルス株のタイプ分類は、N遺伝子とH遺伝子の分子系統樹解析によっても確認された。

ワクチン未接種の患児から分離された麻疹ウイルスH遺伝子の塩基配列の解析結果を示す（図3）。D5タイプとD3タイプいずれも検出されているが、同時期に同一医療機関で分離されるウイルスは極めて相同性が高いものが多く、それらは同じウイルス株であると考えられた。しかし、時期が異なると同一医療機関でも若干異なるウイルス株が分離された。症例④から分離された麻疹ウイルスの塩基配列は、同時期に同じ医療機関でワクチン未接種の典型的麻疹患児から分離されたウイルスと全く同じであった。

【考 察】

麻疹ワクチン接種後に軽度の発熱、発疹を呈する症例は時に観察されるが、多くの場合、その症状

は軽度かつ一過性で、臨床的にはほとんど問題にならない。しかし一方、稀に高熱や全身症状を伴い、麻疹の自然感染と同様の症状を示すことがある。本研究では、それらの症例がワクチンによるものか自然感染によるものかを鑑別し、また、野外株ならどの遺伝子型に属するものかを明らかにすることを目的とした。その結果、麻疹ワクチン接種後に典型的な麻疹症状を呈する症例は、ワクチンによるものではなく、野外株の自然感染によるものであることが明らかになった。コプリック斑がみられ典型的な麻疹症状を呈する症例からは野生株が分離されることが以前にも報告されており、我々の成績と一致している。

同時期に同一医療機関で患児から分離される麻疹ウイルスは極めて相同性が高いものが多く、同じウイルス株が流行していると考えられた。しかし、時期が異なると同一医療機関でも若干異なるウイルス株が分離されており、同一医療機関内あるいはその管轄地域内で時期を違えて複数の異なるウイルス株が流行していることが示唆された。それら塩基配列あるいは遺伝子型の異なるウイルス株の病原性が異なるか否かは今後の興味ある検討課題のひとつであろう。

SSPE 発症までの潜伏期は、麻疹ワクチン接種歴を有する者のほうがそうでない者より短いことが報告されているが²⁾、感染ウイルスがワクチン株由来か野外株由来かは不明である。それらの症例からの分離ウイルスについても解析を行う必要がある。

【結 論】

麻疹ワクチン接種後に典型的な麻疹症状を呈する症例はワクチンによるものではなく、野外株の自然感染によるものであることが示された。

【参考文献】

- 1) 二瓶健次, 越智友子: 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の生存例の検討. 厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染」調査研究班、(班長 北本哲之) 平成 10 年度研究報告書: 52-56, 1999
- 2) Kobune, F., Sakata, H., and Sugiura, A.: Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J. Virol.* 64:700-705, 1990
- 3) Shibahara, K., Hotta, H., Katayama, Y., and Homma, M.: Increased binding activity of measles virus to monkey red blood cells after long-term passage in Vero cell cultures. *J. Gen. Virol.* 75:3511-3516, 1994
- 4) Katayama, Y., Hotta, H., Nishimura, A., Tatsuno, Y., and Homma, M.: Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. *J. Gen. Virol.* 76:3201-3204, 1995.
- 5) Katayama, Y., Shibahara, K., Kohama, T., Homma, M., and Hotta, H.: Molecular epidemiology and changing distribution of genotypes of measles virus field strains in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 35:2651-2653, 1997
- 6) Katayama, Y., Kohso, K., Nishimura, A., Tatsuno, Y., Homma, M., and Hotta, H.: Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J. Clin. Microbiol.* 36:299-301, 1998

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Itoh, M., Katayama, Y., Homma, M., and Hotta, H.: Analysis of measles virus isolates obtained from patients who presented measles-like symptoms after vaccination. (in preparation)
- 2) Katayama, Y., Kohso, K., Sato, T. A., Homma, M., and Hotta, H.: Characterization of the P gene and P protein of wild-type measles virus in Japan. (in preparation)
- 3) Katayama, Y., Hirano, A. and Wong, T. C.: Human receptor for measles virus (CD46) enhances nitric oxide production and restricts virus replication in mouse macrophages by modulating production of alpha/beta interferon. *J. Virol.*, 74, 2000 (in press)
- 4) Hirano, A., Yang, Z. P., Katayama, Y., Korte, Sarfaty, J., Wong, T. C.: Human CD46 enhances nitric oxide