

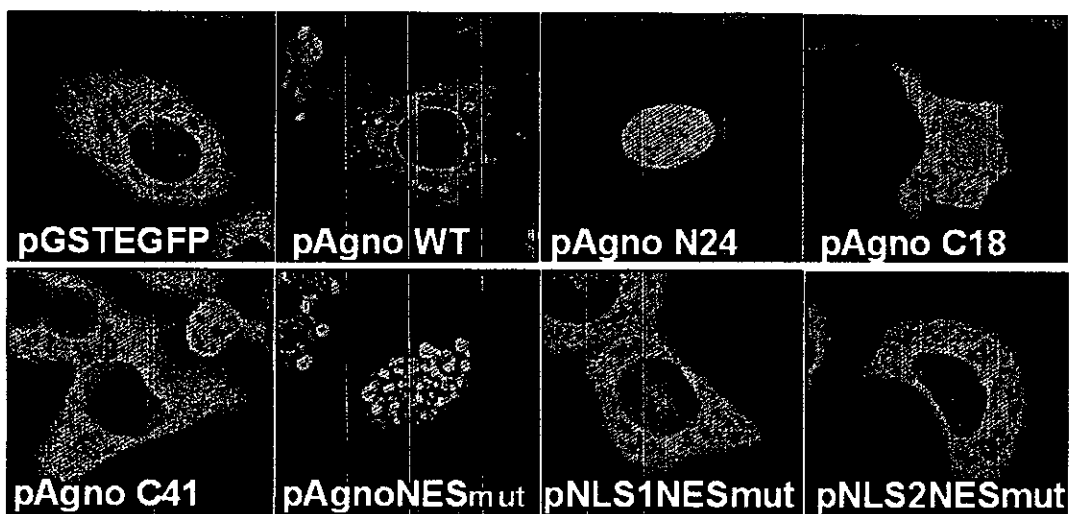
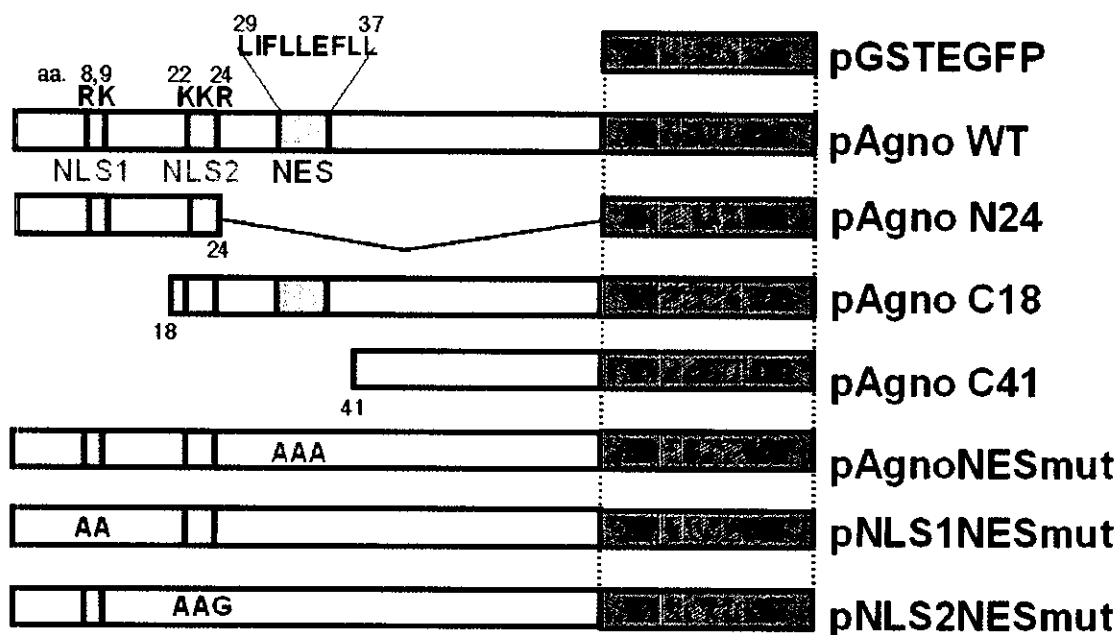
agnoが有する核内外局在化シグナルの機能性の検討

agnoproteinは NLS-like motif と NES-like motif を有する

1 10 20 30 40
MVLRQLSRKASVKVSKTWSGTKKRAQRILIFLLEFLDFC...

aa of JCV Agno 28 36
JCV Agno : L I F L L E F L L
HIV Rev : L P P L E R L T L
Influenza NS2 : L L R M S K M O L
TFIIIA : L P V L E N L T L

☒ 1



Agno proteinのNLSとNESはいずれもfunctionalであるが、核外移行はLMBで阻害されない。
また、核内speckleはSC-35とco-localizeしない。

図2

Agnoproteinのリン酸化と細胞内局在の関連性の検討

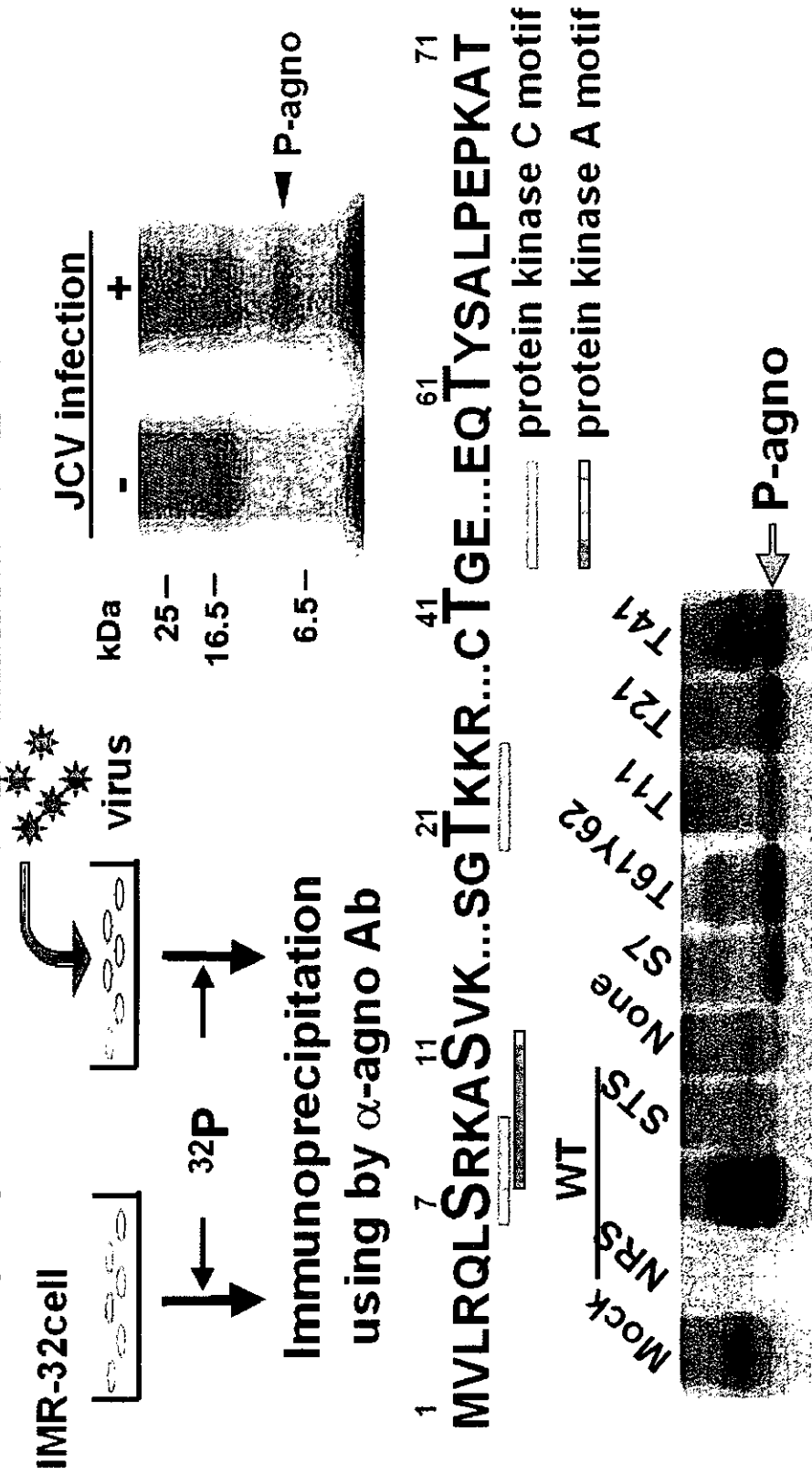


図3

亜急性硬化性全脳炎におけるリバビリン併用療法に関する全国調査 (第1回報告)

班員	：二瓶 健次	(国立小児病院・神経科)
研究協力者	：友田 明美	(熊本大学・医・小児発達)
同上	：野村 恵子	(熊本大学・医・小児発達)
同上	：三池 輝久	(熊本大学・医・小児発達)
同上	：白石 晴士	(熊本大学・医・小児発達)
同上	：濱田 哲暢	(熊本大学・医・臨床薬剤)
同上	：細矢 光亮	(福島県立医科大学・医・小児科)
同上	：沢石 由起夫	(秋田大学・医・小児科)
同上	：木村 宏	(名古屋大学・大学院医・小児科)
同上	：森 健治	(徳島大学・医・小児科)
同上	：東田 好広	(徳島大学・医・小児科)
同上	：高島 洋	(佐賀県立医科大学・医・内科)
同上	：北川 長生	(山田赤十字病院・医・神経内科)

【研究要旨】

現在までに亜急性硬化性全脳炎(SSPE)におけるインターフェロン(IFN)とリバビリンの併用療法に関して、国内では計6施設、国外では1施設で行われている。今回、IFNとリバビリン脳室内投与の併用療法に関して、臨床改善度や副作用を中心に計6施設に対してアンケート調査を行ったので報告する。

Clinical investigations of ribavirin therapy in SSPE patients in Japan

Akemi TOMODA

Department of Child Development, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

ABSTRACT

Six patients with subacute sclerosing panencephalitis are treated with high doses of intraventricular ribavirin combined with intraventricular interferon (IFN). They were firstly treated with intraventricular interferon monotherapy, however, the combination of interferon and intravenous ribavirin was started after clinical progression. Three of them had improved clinically or viewpoint of decreased antibody titers in both the CSF and the serum after starting the combination treatment. No severe effects due to ribavirin therapy were noted except for lip swelling (67%), sleeping tendency (33%), and headache (17%). This group of patients is too small, but our results suggest treatment with intrathecal high dose interferon and intraventricular ribavirin is effective for SSPE. The early administration of intrathecal high dose interferon and intraventricular ribavirin might be considered as a possible therapy for SSPE, especially interferon-non-responder ones. Further studies are necessary on the role of ribavirin in the pathogenesis of this disorder as well as its effects on the CNS, to establish this combination therapy safely and effectively.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は難治性で、その治療はイノシプラノベクスとインターフェロン（IFN）の併用以外、有効な治療は確立されていない。一昨年、我々は IFN とリバビリン静注の併用療法を、また昨年はリバビリン脳室内投与を報告してきた。その後この併用療法は国内では計 6 施設、国外では 1 施設で現在も行われている。

【目的】

IFN とリバビリン脳室内投与の併用療法に関して、現時点での国内での治療状況や臨床改善度、副作用発現状況について、計 6 施設に対してアンケート調査を行ったので報告する。

【方法】

対象施設は、以下の計 6 施設（計 7 名の患者）である。

- 1) 秋田大学医学部附属病院小児科（担当医師：沢石 由起夫）
- 2) 名古屋大学医学部附属病院小児科（担当医師：木村 宏）
- 3) 徳島大学医学部附属病院小児科（担当医師：森 健治、東田 好広）
- 4) 佐賀県立医科大学医学部附属病院内科（担当医師：高島 洋）
- 5) 三重県山田赤十字病院神経内科（担当医師：北川 長生）
- 6) 熊本大学医学部附属病院小児科（担当医師：野村 恵子、白石 晴士）

アンケートには下記のような質問事項を作成し、電子メールによるアンケート調査を行なった。

1) 症例について

- ① 現在の年齢・性別
- ② 発症年齢・発症時の症状
- ③ 発症から診断確定までの期間（PCR の有無も）
- ④ 診断確定したときのステージ分類（Jabbour の分類）、判れば臨床症状スコア(NDI)

2) インターフェロン治療について

- ① インターフェロン治療（ α ・ β ）のいずれか、また髄注・脳室内投与のいずれか
- ② 発症からインターフェロン治療開始までの期間
- ③ インターフェロン治療開始時のステージ分類（Jabbour の分類）、判れば臨床症状スコア(NDI)
- ④ （リバビリン使用開始時の）インターフェロン使用量・使用頻度
- ⑤ インターフェロン治療に関する効果判定

3) リバビリン治療について

- ① リバビリン治療に至った経緯（患者側の希望・医療側の判断・その他）のいずれか
- ② リバビリン治療に対する倫理委員会の経緯（困難・簡単・事務的・その他）のいずれか
- ③ 発症からリバビリン併用治療開始までの期間
- ④ リバビリン併用治療開始時のステージ分類（Jabbour の分類）、判れば臨床症状スコア(NDI)
- ⑤ リバビリンの投与経路（静脈内投与・髄注・脳室内投与）のいずれか、またその方法に決定した理由（特に脳室内投与の場合、リザーバーの種類と容量を是非教えて下さい）
- ⑥ リバビリンの投与量、投与期間、休業期間（できれば詳細をお願いします）
- ⑦ リバビリン投与に際しての濃度測定的确立（院内・福島医科大学・その他）のいずれか
- ⑧ リバビリン治療における目標設定濃度、髄液の採取方法
- ⑨ リバビリンの髄液中濃度（安定してからのおよその推移）
- ⑩ リバビリンの輸入国・輸入方法（具体的に）

⑪ リバビリン治療の副作用について（副作用発症時期などできれば詳細に）

4) 現時点でのリバビリン併用治療に対する総合評価について

- ① 現時点でのリバビリン治療に関する効果判定およびリバビリン投与開始からの期間（具体的に）
- ② 現時点のNDIは何点か？またステージ分類（Jabbourの分類）は以前と同じか？
- ③ リバビリン治療後の麻疹抗体価（血清中・髄液中）の推移について

5) 現時点でのリバビリンの投与量・1日の投与回数や投与・休薬期間の変更の有無について

【結果】

1) アンケート回収率は100%で、その結果、調査対象となった患者は以下の6名であることが判明した。（もう1例は、1回目のIFNとの併用投与で発熱したため中止してあり、今回の調査対象から除外した。）

- 1) 6歳女児（治療開始時Jabbourの分類; II後期）
- 2) 6歳男児（Jabbourの分類; III期）
- 3) 11歳男児（Jabbourの分類; III~IV期）
- 4) 14歳女児（Jabbourの分類; II後期）
- 5) 15歳男児（Jabbourの分類; III~IV期）
- 6) 20歳女性（Jabbourの分類; II期）

2) リバビリン投与の状況

リバビリン投与の状況は、表(1)~(4)の通りであった。

3) リバビリン療法による副作用発現状況について

経静脈投与においては、ほぼ全例に口唇腫脹（口唇炎）および貧血の出現また1例に毛髪の変化をみた。脳室内投与においては、口唇腫脹（口唇炎）、歯肉炎、湿疹の出現が6例中3例(55%)と最も多かったが、全例とも経静脈投与と比べると軽微で休薬により消失した。この他の脳室内投与による副作用として嗜眠傾向が6例中2例(33%)、頭痛が6例中1例(17%)で、いずれも一過性であった。リバビリン投与による髄液中濃度がまだ十分に有効濃度に達していないと思われる1症例で副作用出現が不明という回答を得た。また2症例で現時点までに副作用出現を全くみないという回答を得た。

【考察】

国内において亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対するリバビリン療法開始に至るまでの経緯は、'94年に細矢らが抗ウイルス薬リバビリンがハムスターでSSPEウイルスの増殖を抑制することを報告したことに端を発する。'98年に神戸市立病院のSSPE患者1例に対してリバビリン経口療法が開始されているが、残念ながらリバビリン投与による髄液中濃度がまだ十分に有効濃度に達しない段階で肝障害が出現し、やむなく中止されている。'99年6月、熊本大学医学部附属病院先進医療審議委員会にてIFN脳室内投与とリバビリン経静脈投与の併用療法が初めて承認され、我々は同年8月にメキシコからリバビリン製剤を輸入し、熊本大学SSPE患者2例にリバビリン経静脈投与を開始した。'00年5月、臨床症状の改善に伴う髄液移行の悪化および経静脈投与による全身の副作用回避のため、先進医療審議委員会にて再度承認を受けた後、同患者2例にリバビリン脳室内投与を開始した。以後、現在に至るまでにSSPEにおけるインターフェロン(IFN)とリバビリンの併用療法に関して、国内では計6施設、国外では1施設で行われている。疾患の特異性や治療期間が全例長いわけではないことを考慮すると、現時点でこの併用療法の総括的な有効性を論ずるのは難しいと思われる。

今後のリバビリン療法における検討課題として、「医療と行政の問題」と「リバビリン治療の問題」と大きく二つに分けられる。医療と行政の問題点としてまず挙げられるのは、リバビリン静注製剤が我が国では未承認薬であり、海外からの個人輸入が必要ということである。またSSPEに対する臨床

治療経験がこれまで少ないため、早期に全国レベルのネットワーク作りやプロトコール確立が望まれる。一方リバビリン治療自体の問題点として、SSPEに対する治療効果(in vitro、in vivo)は期待できるが、治療濃度域が50-200 μ g/ml 付近と推定され非常に狭いことがまず第一に挙げられる。また現時点ではヒトでの脳内移行性に関する情報がほとんどない。リバビリンには血球毒性があり経静脈投与で貧血が出現することが既に知られている。リバビリンは濃度依存的に赤血球に移行後、リン酸化を受けて赤血球内に蓄積する。その後赤血球の性状に異常を来し、網内系での除去が促進されることで貧血が引き起こされる。また今回の副作用調査で最も頻度の多かった口唇の腫脹（口唇炎）および歯肉炎の発症機序は不明である。しかしながらC型慢性肝炎のリバビリン治療による発生頻度の報告でも口唇の腫脹（口唇炎）発生が1.1%、歯肉炎発生が5.5%と高率の報告があるので、今後も細心の注意が必要であると思われる。

今回の調査から、多くの症例でリバビリン脳室内投与により髄液濃度が有効濃度に達することが示された。リバビリン療法は、IFNとイノシンプラノベクスとの併用により高い治療効果が得られ、SSPEの病初期より開始すれば、進行をより遅らせ、あるいは寛解の可能性も出てくるものと考えられる。また治療域が狭いリバビリン併用療法を今後行うためにはTDMを実施し、有効性と安全性の保証に努める必要があると考える。

【参考文献】

- 1) Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric Neurology-Principles and Practice*. 2nd ed. Vol 1. St Louis•Baltimore•Boston•Chicago• London• Madrid•Philadelphia•Sydney•Toronto: CV Mosby, 1999: 671-9.
- 2) Honda Y, Hosoya M, Ishii T, Shigeta S, Suzuki H. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 653-655.
- 3) Tomoda A, Miike T, Miyagawa S, Negi A, Takeshima H. Subacute sclerosing panencephalitis and chorioretinitis. *Brain & Dev* 1997; 19: 55-57.

【研究発表】

- 1) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon- α and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*, 2001; 24: 54-59.
- 2) Hosoya M, Shigeta S, Mori S, Tomoda A, Shiraishi S, Miike T, Suzuki H. High dose intravenous ribavirin therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE). *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45: 943-945.

表（１） リバビリン投与の実際

SSPE症例	投与期間	リバビリン投与動機	倫理面の 手続き	リバビリン輸入先
6歳女 (秋田大学)	1Y	IFN無効 のため	やや困難(1.5M)	中国
6歳男 (徳島大学)	6M	IFN無効 のため	簡単	メキシコ 中国
11歳男 (名古屋大学)	6M	IFN無効 のため	簡単	メキシコ
14歳女 (熊本大学)	1Y1M (ITは3M)	IFN無効 家族の希望	やや困難	メキシコ 中国
15歳男 (熊本大学)	2Y4M (ITは1Y7M)	IFN無効 家族の希望	やや困難	メキシコ 中国
23歳女 (佐賀医科大学)	2M (2クール)	IFN無効 のため	困難(4M)	中国

表（2） リバビリン投与の実際

SSPE症例	開始時病期発症後年数	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	投与回数
6歳女 (秋田大学)	II 後期 1年9ヶ月	IV IT	120 3	3回/日 2回/日
6歳男 (徳島大学)	III 期 1年9ヶ月	IT	3	3回/日
11歳男 (名古屋大学)	III-VI 期 3ヶ月	IT	2	2回/日
14歳女 (熊本大学)	II 後期 9ヶ月	IV IT	120 0.9~1.2	3回/日 3回/日
15歳男 (熊本大学)	III-VI 期 約1年	IV IT	120 2	3回/日 2回/日
23歳女 (佐賀医科大学)	II 期 4年3ヶ月	IT	1	3回/日

表（3） リバビリン投与の実際

SSPE症例	IFN併用	投与期間 (day)	休薬期間 (day)	濃度測定
6歳女 (秋田大学)	α 100万単位連日	10	20	福島医科大学
6歳男 (徳島大学)	α 300万単位週2回	10	14~20	福島医科大学
11歳男 (名古屋大学)	α 300万単位週2回	5	9	福島医科大学
14歳女 (熊本大学)	α 100万単位連日	5~7	10~14	院内薬剤部
15歳男 (熊本大学)	α 100万単位連日	5~9	10~20	院内薬剤部
23歳女 (佐賀医科大学)	β 100万単位 2週1回	10	20	院内薬剤部

表（４） リバビリン投与の実際

SSPE症例	血中 麻疹抗体価	髄液中 麻疹抗体価	髄液中濃度 (μ g/ml)	臨床症状の推移 現在の病期 (NDI)
6歳女 (秋田大学)	不変	不変	髄液環流異常 のため不明	不変 III期
6歳男 (徳島大学)	不変 1024	不変 32	80~130 $t^{1/2}$ 2h	軽度有効 ミオクロヌス軽減 III期 (70 p)
11歳男 (名古屋大学)	不変 128	不変 8	60~110 $t^{1/2}$ 3h	不変(10クール終了) III期 (68 p)
14歳女 (熊本大学)	256→64	128→4未満	90~180 $t^{1/2}$ 1.5h	中学校に復学 II期→I期 (19 p)
15歳男 (熊本大学)	512→128	128→8	60~130 $t^{1/2}$ 6h	脳萎縮の進行なし III-IV期 (75 p)
23歳女 (佐賀医科大学)	不変	不変	20~200	不変(2クール終了) II期 (34 p)

亜急性硬化性全脳炎の再燃に対するリバビリンを用いた強化療法の試み

班 員：二瓶 健次（国立小児病院・神経科）

研究協力者：野村 恵子、白石 晴士、友田 明美、三池 輝久（熊本大学・医・小児発達）

研究協力者：大村 孝文、濱田 哲暢（熊本大学・医・臨床薬剤）

研究協力者：細矢 光亮（福島県立医科大学・医・小児科）

〔研究要旨〕

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の患者（14歳、女児）について、インターフェロン α （IFN- α ）とリバビリンの併用療法（静注、髄注、脳室内投与）にて約2年間の入院治療後、6週間毎のIFN- α 脳室内投与にて外来フォローを行い、髄液中麻疹抗体価が4倍を維持できていたが、今回、臨床症状の悪化は認めないものの、髄液中麻疹抗体価が16倍と再上昇を認めたため、我々は1年ぶりに、再度IFN- α とリバビリンの併用療法（脳室内投与）を行った。リバビリンを1日3回（9時、15時、21時）、IFN- α 10×10^5 IUを1日1回（21時）脳室内投与し、5日間投与を1クールとして4クール施行したところ、髄液中麻疹抗体価の低下（4倍未満）を確認、緩解導入できたと考えられるので、治療経過について報告する。

The first trial of remissive therapy with ribavirin for the recurrence of SSPE

Keiko NOMURA

Department of Child Development, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

ABSTRACT

We experienced the 14-year-old-female patient with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), who had been treated as an inpatient with the combination of intraventricular interferon- α (IFN- α) and ribavirin once through about 2 years. After that we treated her as an outpatient with the dosage of 30×10^5 IU IFN- α every 6 weeks, and her measles antibody in the cerebrospinal fluid (CSF) continued to be 4 titers, however, increased to 16 titers one year later without any clinical change. Then we tried to treat this patient with the combination of intraventricular IFN- α and intraventricular ribavirin again. After 5 courses of the therapy, one of which consisted of the 3 times a day dosages of ribavirin and once a day dosage of IFN- α , her measles antibody in the CSF has decreased less than 4 titers.

〔はじめに〕

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染症で、小児期、特に学童期に発症し、知能障害・運動障害が徐々に進行する予後不良の疾患である。

我々は、入院治療にて一旦症状改善したSSPE患者について、インターフェロン α （IFN- α ）のみで外来フォロー中であったが、今回臨床症状の悪化なしに髄液中麻疹抗体価の上昇を認め、IFN- α とリバビリンの併用による脳室内投与にて治療を行ったところ、髄液中麻疹抗体価が4倍未満まで低下、緩解導入できたと考えられるので、治療経過について報告する。

〔症 例〕

14歳、女児。

〔既往歴〕

4歳時、麻疹。

〔現病歴〕

11歳時、動作緩慢・右腕の脱力発作にてSSPEを発症。IFN- α とリバビリンの併用療法（静注、髄注、Ommayer法による脳室内投与）にて約2年間かけて入院治療後、6週間に1回のIFN- α （ 30×10^5 IU）脳室内投与にて外来フォローを行い、髄液中麻疹抗体価が4倍を維持できていた。1年が経過し、今回臨床症状の悪化を伴わずに、髄液中麻疹抗体価が16倍と再上昇を来した。

〔理学所見〕

意識清明、右聴力低下あり、ウェーバー偏位陽性、深部腱反射軽度亢進、バビンスキー反射陽性、足クローヌス陽性。両側腋下支持にて2分程度の起立可能。NDI（SSPE臨床症状記載表）スコア；23点。

〔検査結果〕

入院前；髄液麻疹抗体価(HI) 16倍、血清麻疹抗体価(HI) 256倍、髄液IgG 11.00、髄液蛋白 28.6

退院後；髄液麻疹抗体価(HI) 4倍未満、血清麻疹抗体価(HI) 64倍、髄液IgG 8.39、髄液蛋白 23.9

〔経過〕

入院時、髄液中麻疹抗体価8倍。リバビリン（メキシコICN社製）20mg（0.5mg/kg）を1日3回（9時、15時、21時）、IFN- α 10×10^5 IUを1日1回（21時）脳室内投与したところ、気分不良、頭痛、眠気39～38°Cの発熱等の症状が見られた。治療開始初日、9時、11時、15時に採取した髄液中リバビリン濃度のモニタリングにて、頂値は247 μ g/ml、半減期は1.56hrであった。またこのデータを元に行ったシミュレーションにより、1回投与量が0.3～0.4mg/kgで、髄液中濃度が有効治療域に達することが分かった。治療第2日目からは、1回12mg（0.3mg/kg）の1日3回投与としたところ、特に大きな副作用もなく（発熱はIFN- α 投与初日の夜のみに見られた）、5日間治療を続行できた。2日間の休薬後、2クール目の治療を開始。開始前の髄液中麻疹抗体価は8倍。入院9日目に施行した頭部MRIにて、右側脳室三角部周囲白質から皮質下白質に及ぶ広範なT2高信号域を新たに認めた。このため、同日21時の分より、リバビリン投与量を、1回量16mg（0.4mg/kg）に増量した。その後、次第に口唇腫脹が目立ってきたため、4日間で投与中止とした。2クール目終了時、髄液中麻疹抗体価4倍。11日間の休薬後、同様に4クール目を、更に4クール目終了後、9日間の休薬にて5クール目を施行。いずれも口唇腫脹が次第に目立ってきたため、5日間の治療予定であったが4日間で中止した。この口唇腫脹は、いずれの場合も休薬後消退した。最終日の髄液中麻疹抗体価は4倍未満であった。尚、治療の全経過を通して、イソプリノシン3200mg（分2）の内服を併用した。

リバビリン治療に関しては、患者の御両親に対し十分な説明を繰り返し行った上で、治療及び研究発表についての同意を得、当院先進医療審議会の承認を得た。

〔考 察〕

今回、IFN- α のみにて6週間毎に外来フォロー中のSSPE患者について、臨床症状の悪化を認めなかったものの、髄液中麻疹抗体価の上昇を認め、頭部MRIにて新たな所見があったことから、SSPEの再燃と考えた。IFN- α とリバビリンの併用による脳室内投与にて、髄液中麻疹抗体価の低下を確認できたため、この治療がSSPE再燃時の緩解療法として、有効であると考えられた。

副作用で見られた口唇腫脹については機序が不明であるが、血清・血球中のリバビリン濃度がN.Dであること、経過中に貧血を全く認めないことから、リバビリンの一般的な副作用である血液毒性については、脳室内投与では可能性が低いと考えられた。

〔参考文献〕

- 1) Tomoda A., Shiraishi S., Hosoya M., Hamada A., Miike T. : Combined Treatment With Interferon-alpha and Ribavirin for Subacute Sclerosing Panencephalitis. PEDIATRIC NEUROLOGY. Vol.24 No.1 : 54-9, 2000
- 2) Takahashi T., Hosoya M., Kimura K., et.al. :The cooperative effect of interferon- α and intraventricular ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. Antiviral Res. 37: 29-35,1998

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のインターフェロン療法における 脳室内投与と髄腔内投与の IFN 濃度の比較

班 員：二瓶健次（国立小児病院神経科）
研究協力者：伊藤真美（国立小児病院神経科）

【研究要旨】

IFN 投与が有効と考えられている 19 歳の SSPE(stage II)患者に対し、十分なインフォームドコンセントを実施した上で、IFN 脳室内投与および髄腔内投与をおこない、それぞれの IFN 脳室内濃度の経時的変化を比較検討した。その結果、IFN 脳室内投与の方が髄腔内投与よりも早期に髄中濃度が上昇し、最高濃度も 5 倍と高値であり、脳室内投与の方が有効であると考えられた。また SSPE 患者における IFN 投与は週に 1~3 回と多く、患者の負担や手技の簡便性、感染の危険性を考慮しても、脳室内投与の方が優れていると考えられた。

Comparison of Intrathecal and Intraventricular Administration of Interferon on Subacute Sclerosing Panencephalitis(SSPE)

Manami Ito, Kenji Nihei

Department of Neurology, National Children's Hospital

ABSTRACT

Recently, combined inosinpranobex and interferon (IFN) treatment has been used for patients with subacute sclerosing panencephalitis(SSPE) with some clinical efficacy. Usually, intrathecal (IT) and intraventricular (IV) route in administration IFN are used. To know which is better treatment, we measured IFN level in cerebrospinal fluid (CSF) of 19 years old girl with SSPE who was in stage 2 of Jabbour's classification before and 3, 12, 24, and 48 hours after the administration of IFN by each route.

As a result, the interferon level rose in early stage (within 3 hours) and was 5 times higher in IV than in IT route. It suggests that intraventricular interferon therapy is more effective. Repeated IT treatments have higher risk of complication of infection and give more psychological stress to patients than IV treatment. IV administration of IFN is recommended for SSPE.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染症であり、その発生機序は未だ不明な点が多い。麻疹罹患あるいは麻疹予防接種後、3~10 年の潜伏期を経て、ミオクローヌス、性格変化、知能低下などの症状で発症し、病状の進行は一般的に亜急性の経過であり、発症から数年ほどで死に至る。治療法も未だ確定されていないが、近年、様々な免疫学的、ウイルス学的な治療が試みられ生存率、改善率の向上が報告されている。この中で、Inosinpranobex (イソプリノシン、INP) と interferon (IFN) の併用を有効とする報告が多く、我が国では 1987 年に inosinpranobex の経口投与、1999 年には inosinpranobex と IFN の髄腔内投与あるいは脳室内投与の併用が有用とされ、それぞれ保険適応薬として認められた。現在、IFN 療法は 100~300 万単位の週 1 回~3 回の投与が推奨されている。

【目的】

今回我々は、IFN療法には、脊髄穿刺による髄腔内投与と Ommaya reservoir からの脳室内投与がなされているが、どちらの方法がより有用であるかは確立していない。IFN投与法の選択の示唆を得る目的で、現在当科にて週1回、300万単位のIFN脳室内投与をおこない、有用であると考えられている19歳のSSPE(stage II)患者に対し、脳室内および髄腔内よりIFNをそれぞれ投与し脳室内の経時的濃度変化の比較検討をおこなった。

【症例】

生後11ヶ月時に麻疹罹患し、9歳時に性格の変化、異常行動にて発症、10歳時にSSPEと診断され、現在stage IIの19歳女性。診断直後から inosinpranobex 内服、IFNの髄注にて治療を開始し、半年後に Ommaya reservoir を留置した。その後一時的に中断されることはあったが、現在まで週1回、300万単位をreservoirより投与しており、SSPE発症後すでに10年近くが経過しているが、臨床症状および検査値も安定し、治療が有効であると考えられている。また、IFN投与による副反応として、投与当日の軽度の発熱を認めている程度である。

【方法】

定常どおり、1週間の投与間隔をあけた上で、300万単位のinterferon (IFN- α 、スミフェロン)を Ommaya reservoir および髄腔より投与した。両者とも投与直前、投与後3時間、12時間、24時間、48時間に Ommaya reservoir より髄液採取をおこない、IFNの濃度を測定した。IFN濃度測定はELISA法にて実施し、同時に髄液一般検査も実施し、臨床症状、体温、血圧などの観察もおこなった。また、投与直前と48時間後には血液検査も実施した。

(倫理面の配慮)

実施にあたっては保護者への十分な説明をおこなった上で承諾をとり、当院倫理委員会の承諾も得た。

【結果】

脳室内投与後と髄腔内投与後のIFN濃度の変化を(表1)および(図1)に示した。脳室内投与の場合は、投与後3時間で10,000 IU/ml以上の高濃度で、12時間後も2,000 IU/mlであり、以後徐々に減衰した。

髄腔内投与の場合は、投与後3時間で脳室内濃度は600 IU/ml程度で、24時間後に2,000 IU/mlでピークとなり、以後徐々に減衰した。

この結果から、脳室内投与は髄腔内投与に比べ、早期に髄中濃度が上昇し、最初の24時間で明らかに脳室内IFN濃度は高値を保ち、より有用であると考えられた。

その他の髄液の一般所見を(表2)に示した。副反応的な所見は認められず、両者で優位な差はなかった。また、血液所見でも明らかな差異は認めなかった。

発熱については(図2)に示したが、両者とも軽度の体温上昇は認めたものの、明らかな差は認められなかった。

【考察】

IFNは脳血管関門を通過しないので、皮下、筋、静脈内投与では、脳内に移行しないとされている。従ってSSPEのIFN治療については、脳室内あるいは髄腔内投与がなされてきた。Shigekazu Kurokiら(1989)は2例のSSPE患者に対し、それぞれ100万単位のIFN脳室内投与をおこない、髄液と血液中濃度を経時的に測定し、IFN半減期が9.8時間と10.5時間であったと報告しており、またPeter R. Huttenlocherら(1986)は5例のSSPE患者に対し、100万単位のIFNの髄腔内投与をおこない、4症例で48時間以内に髄液中のIFN濃度が測定値以下であったと報告している。また、これまでも脳室内

投与の方が脳内の IFN 濃度が高くなるという報告が見られてきたが、今回の同一患者での検討でも脳室内投与の方が、高濃度を維持することが示された。

現在、SSPE の IFN 療法において、髄腔内投与と脳室内投与の方法がとられているが、両者にはそれぞれの長所短所があり、どちらを選別するかは一定していない。しかし表 3 に示すように、脳室内投与において、頻回の IFN 投与でも患者への精神的、肉体的負担は少なく、Ommaya からの脳室内投与の手技も簡便で外来でも可能である。また、髄膜炎などの合併症の頻度も少ない。これらのことと、今回の髄液中の IFN 濃度が高濃度でしかも長く維持していることと、発熱などの副反応に相違がないことなどを考え合わせると、脳室内投与の方が推奨される。

【結論】

IFN 療法が有効であると考えられている SSPE 患者に対し、脳室内投与および髄腔内投与を実施し、両者の比較検討をおこなった。その結果、脳室内投与の方が髄腔内投与に比し早期に IFN の髄中濃度が上昇し、最初の 24 時間で明らかに高濃度を維持していることが判明した。両者において、軽度の発熱以外で重篤な副反応は認めず、その他の検査所見、臨床症状にも明らかな差異はなかった。脳室内投与を実施する際には外科的な処置が必要ではあるが、長期間に頻回の IFN 投与を実施することから、患者の負担や感染の危険性を考慮しても脳室内投与の方が優れていると考えられた。

【参考文献】

- 1) Shigekazu Kuroki, Tsutomu Tsutsui, et al: The Effect of Intraventricular Interferon on Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Brain & Development*. 11:65-69, 1989
- 2) Peter R.Huttenlocher, Daniel L. Picchiatti, et al: Intrathecal Interferon in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Ann Neurol*. 19:303-305, 1986
- 3) A. Bye, F. Balkwill, D. Brigden, J Wilson: Interferon for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 27:170-175, 1985

【研究発表】

1.論文発表

- 1) 二瓶健次, 伊藤真美: 亜急性硬化性全脳炎(SSPE). *日本臨床*. 59: 463-469, 2001

2.学会発表

- 1) 第 43 回小児神経学会総会・学術集会 (2001 年 6 月 岡山)
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における IFN 投与後の脳室内 IFN 濃度の変化
伊藤真美、二瓶健次、内藤春子、大橋裕子

(表1) IFN 脳室内濃度

	脳室内投与 (IU/ml)	髄腔内投与 (IU/ml)
投与直前	253	299
3 時間後	10200	634
12 時間後	3600	1870
24 時間後	2570	2070
48 時間後	1600	1370
9 日目	—	33

(表2) 一般髄液所見

	脳室内投与 前	脳室内投与 24h	髄腔内投与 前	髄腔内投与 24h
細胞数 (N/L)	31/3 (31/3 : 0/3)	44/3 (44/3 : 0/3)	45/3 (41/3 : 4/3)	18/3 (13/3 : 5/3)
TP (mg/dl)	78	57	59	54
Glu (mg/dl)	47	50	49	51

(表3) IFN 脳室内投与と髄注の比較

	脳室内投与	髄腔内投与
手技	簡便	難しい
患者の負担	少ない	多い
感染の危険性	少ない	多い
脳外科手術	必要	不要
IFN 脳室内濃度	高い、長時間維持	低い、短時間

(図1) IFNの脳室内濃度

