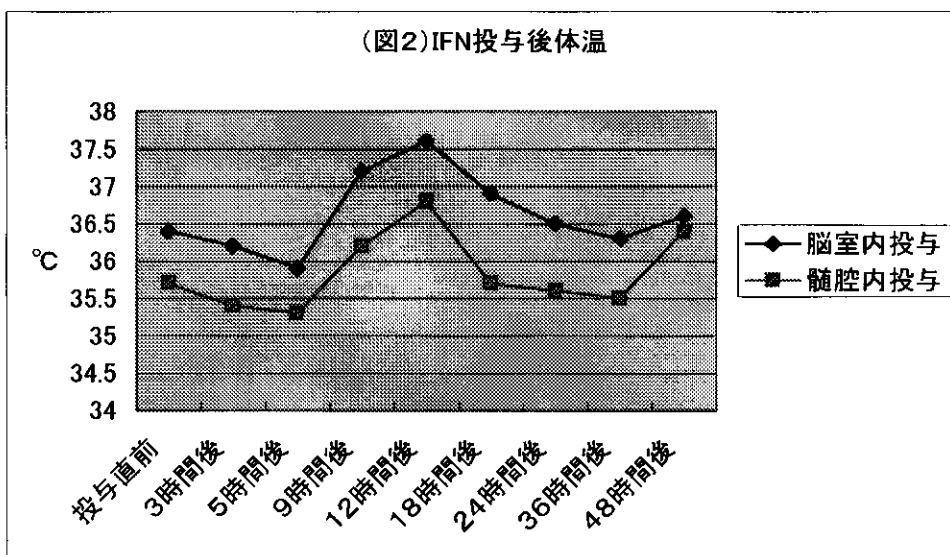


(图2)IFN投与後体温



パプアニューギニアの SSPE：東部高地州における地域対照研究

- 班員：高須 俊明（日本大学・医学部・内科学神経内科）
班員：中村 好一（自治医科大学・疫学地域保健学）
研究協力者：三木 健司（日本大学・医学部・内科学神経内科）
研究協力者：夏原 和美（東京大学・大学院医・国際保健・人類生態）
研究協力者：Graham Tagindo (The Volunteers' Organization for the Elimination of SSPE in Goroka, Papua New Guinea)
研究協力者：尾島 俊之（自治医科大学・疫学地域保健学）
研究協力者：谷原 真一（島根医科大学・医学部・公衆衛生）
研究協力者：大木 いずみ（自治医科大学・疫学地域保健学）
研究協力者：Joyce M. Mgone (Department of Pediatrics, Goroka Base General Hospital, Eastern Highlands Province, Papua New Guinea)
研究協力者：Charles S. Mgone (Division of Molecular Genetics, Papua New Guinea Institute of Medical Research, Papua New Guinea)
研究協力者：Goni Merenge (Department of Pediatrics, Goroka Base General Hospital, Eastern Highlands Province, Papua New Guinea)
研究協力者：駒瀬 勝啓（北里研究所・生物製剤研・開発研究部）
研究協力者：河西 竜太（日本大学・医学部・内科学神経内科）
研究協力者：水谷 智彦（日本大学・医学部・内科学神経内科）
研究協力者：Michael P. Alpers (Papua New Guinea Institute of Medical Research, Papua New Guinea)
研究協力者：John Reeder (Papua New Guinea Institute of Medical Research, Papua New Guinea)

〔研究要旨〕

パプアニューギニア国高地では亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）の発生が非常に多い。その理由を探るために、我々は東部高地州において症例－対照研究を行なっている。今回は地域対照調査を実施し、症例および先に調査した病院対照と比較した。麻疹ワクチン受種率は3群間に差がなかった。地域対照の麻疹罹患率は病院対照より低かった。症例における麻疹罹患後4週以内の麻疹ワクチン受種の比率と、4週以上後の麻疹ワクチン受種の比率は地域対照に比べて高かった。これらの結果は東部高地州で実施された麻疹ワクチン接種がSSPEの発生予防上、十分に有効でなかったことを示し、麻疹罹患後の麻疹ワクチン接種がSSPE発生のリスクとなった可能性を示した。

Subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea; a case-community control study in Eastern Highlands Province

Toshiaki TAKASU¹, Yoshikazu NAKAMURA², Kenji MIKI¹, Kazumi NATSUHARA³,
Tagindo GRAHAM⁴, Toshiyuki OJIMA², Shin-ichi TANIHARA⁵, Izumi OKI², Joyce M. MGONE⁶,
Charles S. MGONE⁷, Goni MERENGE⁶, Katsuhiko KOMASE⁸, Ryuta KAWANISHI¹,
Tomohiko MIZUTANI¹, Michael P. ALPERS⁷, John REEDER⁷

¹Department of Neurology, Nihon University School of Medicine; ²Department of Public Health, Jichi Medical School; ³Department of Human Ecology, School of International Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo; ⁴The Volunteers' Organization for the Elimination of SSPE in Goroka; ⁵Department of Public Health, Shimane Medical University; ⁶Department of Pediatrics, Goroka Base General Hospital; ⁷Department of Molecular Genetics, Papua New Guinea Institute of Medical Research; ⁸Department of Research and Development, Research Center of Biologicals, The Kitasato Institute

ABSTRACT

A very high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) of annually 56 per million below the age of 20 years was reported from Papua New Guinea (PNG) in 1992. Previously we estimated a higher incidence rate in Eastern Highlands Province (EHP) of PNG for the year from 1997 to 1998. Also we found a positive history of measles vaccination in the majorities of SSPE cases and non-SSPE hospital controls. This time we compared 132 non-SSPE community controls residing in EHP with 54 SSPE cases and 116 non-SSPE hospital controls from EHP. A positive history of measles vaccination was obtained in 125 (95%) community controls versus 35 (65%) cases and 94 (81%) hospital controls with no statistical significance among the 3 groups. A positive history of measles illness was obtained in 17 (13%) community controls versus 18 (33%) cases and 32 (28%) hospital controls with a statistical significance between the community and hospital control groups. The positive history rates of being vaccinated less than and more than 4 weeks after measles were both higher in the community controls than in the cases with statistical significance's. This result indicates that measles vaccination in Eastern Highlands Province was ineffective in preventing SSPE in some cases. It also suggests the possibility that measles vaccination to children who had had measles could be a risk of SSPE.

【はじめに】

パプアニューギニアでは亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) の発生率が高く、1992 年には 4 高地州と 2 沿海州で 20 歳未満人口 100 万当たり年間 56 を記録した。先に我々は東部高地州 (Eastern Highlands Province, EHP) で 1997 年から 1998 年にかけて、それ以上の高い発生率を推定した。東部高地州所在の Goroka Base General Hospital (GBGH) で我々が登録した SSPE 患者の多数に麻疹ワクチン受種歴があった。また、GBGH における症例と病院対照者の麻疹ワクチン受種率に有意な差がないこと、麻疹罹患率は症例の方が対照者より高かった。パプアニューギニアの高地における SSPE の発生は追求に値する。

【目 的】

パプアニューギニア国東部高地州における SSPE の SSPE 発生リスクを知ることを目的とする。

【材料と方法】

東部高地州出身で、GBGH に受診した SSPE 患者 54 名。東部高地州出身で、GBGH に受診した非 SSPE 患者 116 名 (病院対照)。東部高地州在住の非 SSPE 者 132 名 (地域対照)。

地域対照調査は 2000 年 2 月に実施。SSPE 患者の出身村落を訪問し、性、生年月日、出身地区 (District)、選挙区分 (Electoral boundary division)、村落 (Village) が症例に一致する非 SSPE 者を探し、その保護者から表 1 に示す項目を聴取した。

症例、病院対照、地域対照の男女比は 1.25 : 1、1.18 : 1、1.22 : 1 であった。症例と病院対照の年齢差は 6 ヶ月以内である。症例の生年は 1984 年から 1999 年まで、地域対照の生年は 1983 年から 2000 年まで、中央値は共に 1990 年であった。症例と病院対照の地区は 42 例で一致した。症例と地域対照の地区は 47 例で一致、選挙区分は 38 例で一致した。

〔倫理面への配慮〕

本調査研究には倫理上の問題はない。

〔結 果〕

1. 麻疹ワクチン受種歴と麻疹罹患歴（表 1）

A と C を麻疹ワクチン受種ありと、B と D を麻疹罹患ありとした。

2. 要因保有率（表 2）

6 個の要因、すなわち麻疹ワクチン受種率は $(A+C)/(A+B+C+D+E+F)$ 、麻疹罹患率は $(A^*+C^*)/(A^*+B^*+C^*+D^*+E^*+F^*)$ 、および麻疹ワクチン受種と麻疹罹患の前後関係と両者の間隔が 4 週以内か以上かによる①、②、③および④を要因としてそれぞれの保有率を比較した。その結果、

- 1) 麻疹ワクチン受種率は 3 群間で差がなかった。
- 2) 地域対照の麻疹罹患率は病院対照に比べて低かった。
- 3) 症例の麻疹罹患後 4 週以内のワクチン受種は地域対照に比べて症例で高かった。
- 4) 症例の麻疹罹患後 4 週以上後のワクチン受種は地域対照に比べて症例で高かった。

〔考 察〕

麻疹ワクチン受種率が 3 群間で差がなかったことは、麻疹ワクチン受種が SSPE 予防上、有効でなかったことを示す。Cold chain system が不良なためワクチンが失活し易かったことが理由として考えられる。

地域対照の麻疹罹患率が病院対照に比べて低かったことは、麻疹罹患者が GBGH に受診し易い傾向があったこと、院内麻疹感染があった可能性を示唆する。

麻疹罹患後 4 週以内のワクチン受種が地域対照に比べて症例で高かったことは、麻疹に罹患して病院やヘルスセンターを受診した際に麻疹ワクチンを接種されたためと考えられる。麻疹罹患後、細胞免疫能が低下している間に麻疹生ワクチンを接種すると細胞免疫能低下が強まるため細胞内感染麻疹ウイルスが消去されにくく、持続感染に移行し易くなると考えられる。

麻疹罹患後 4 週以上後の麻疹ワクチン受種が地域対照に比べて症例で高かったことは、このような形の麻疹ワクチン受種が何らかのリスクを背負っていたことを示している。

〔結 論〕

東部高地州で行なわれた麻疹ワクチン接種は SSPE の予防上十分に有効でなかった。麻疹罹患後の麻疹ワクチン接種は SSPE 発生のリスクになった可能性がある。

〔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**: 547-52.
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 1998 ; **31** : 251-258.
3. 高須俊明、三木健司、駒瀬勝啓、吉川泰弘、国分裕司、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** : 149-161.

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Namae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T,

Kawanishi R, Mizutani T, Markus J, Kono J, Asuo GP, Alpers MP. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. (Manuscript submitted)

- 2) Miki K, Komase K, Mgone CS, Kawanishi R, Iijima M, Mgone JM, Asuo GP, Alpers MP, Takasu T, Mizutani T. Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. Accepted for publication in J Med Virol

2. 学会発表

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Komase K, Miki K, Kokubun Y, Nishimura T, Markus J, Asuo P, Alpers MP. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis in the highlands of Papua New Guinea. Medical Society of Papua New Guinea 34th Annual Medical Symposium, Port Moresby, Papua New Guinea, 7th-11th September 1998.

表 1. 麻疹ワクチン受種歴と麻疹罹患歴

項目	SSPE 患者 (n=54)	非 SSPE 病院対照 (n=116)	非 SSPE 地域対照 (n=132)
麻疹ワクチン受種歴			
A. CHRБ あり、記載あり	21	43	62
B. CHRБ あり、記載なし	1	10	0
C. CHRБ ないが、保護者が肯定	14	51	63
D. CHRБ ないが、保護者が否定	3	4	1
E. 不確実	11	7	5
F. 未調査	4	1	1
麻疹罹患歴			
A*. CHRБ あり、記載あり	7	7	0
B*. CHRБ あり、記載なし	11	38	53
C*. CHRБ ないが、保護者が肯定	11	25	17
D*. CHRБ ないが、保護者が否定	9	39	54
E*. 不確実	12	6	5
F*. 未調査	4	1	3

註：CHRБ (Child Health Record Book)、小児健康記録帳

表2. 症例と病院対照、地域対照における各要因保有率の比較

要因	SSPE			非SSPE			オッズ比			有意水準		
	SSPE	非SSPE	オッズ比 (註)	SSPE	非SSPE	オッズ比 (註)	有意水準					
	病院患者			病院対照			地域対照			Fisherの直接確率計算		
	n	保有者数	保有率	n	保有者数	保有率	n	保有者数	保有率	片側検定	両側検定	
麻疹ワクチン受種	54	35	65%	116	94	81%	132	125	95%	0.43	ns	
麻疹罹患	54	35	65%	116	32	28%	132	17	13%	0.1	ns	
①ワクチン受種4週間以上後に麻疹罹患	54	18	33%	116	32	28%	132	17	13%	1.31	ns	
②ワクチン受種後4週間以内に麻疹罹患	54	18	33%	116	2	2%	132	8	6%	3.38	[**]	
③麻疹罹患後4週間以内にワクチン受種	54	1	2%	116	0	0%	132	8	6%	1.08	ns	
④麻疹罹患4週以上後にワクチン受種	54	1	2%	116	0	0%	132	0	0%	0.29	ns	
①+②麻疹罹患後にワクチン受種	54	3	6%	116	0	0%	132	0	0%	2.19	ns	
③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	3	6%	116	2	2%	132	0	0%	2.49	ns	
①+③麻疹罹患後にワクチン受種	54	5	9%	116	2	2%	32	0	0%	6.82	[*]	
②+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	5	9%	116	2	2%	32	0	0%	7.76	[*]	
①+②+③麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	8	6%	5.81	[*]	
②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	8	6%	13.27	[**]	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	8	6%	2.19	ns	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	8	6%	0.53	ns	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	0	0%	9.91	[**]	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	8	15%	116	2	2%	132	0	0%	23	[**]	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	6	11%	116	4	3%	132	8	6%	3.5	ns	
①+②+③+④麻疹罹患後にワクチン受種	54	6	11%	116	4	3%	132	8	6%	1.94	ns	
②+③麻疹罹患の前後4週以内にワクチン受種	54	4	7%	116	0	0%	132	0	0%	9.28	[**]	
④麻疹罹患の前後4週以内にワクチン受種	54	4	7%	116	0	0%	132	0	0%	10.56	[**]	
麻疹ワクチン受種	116	94	81%	132	125	95%	0.24				ns	
麻疹罹患	116	32	28%	132	17	13%	2.58				[**]	

註、分母となる保有者数が0（ゼロ）の場合には保有者数に1を加えてオッズ比を計算した。

図 1.

麻疹ワクチン接種率の比較

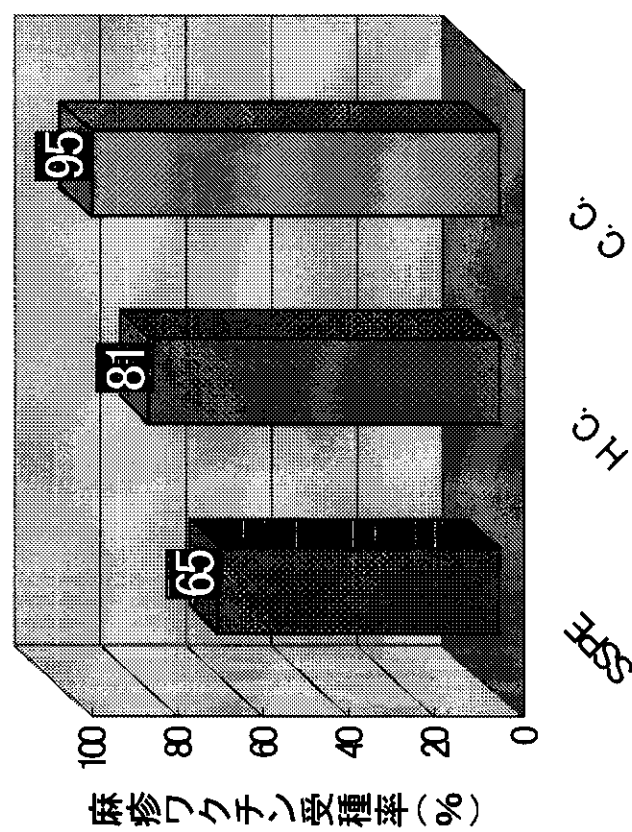
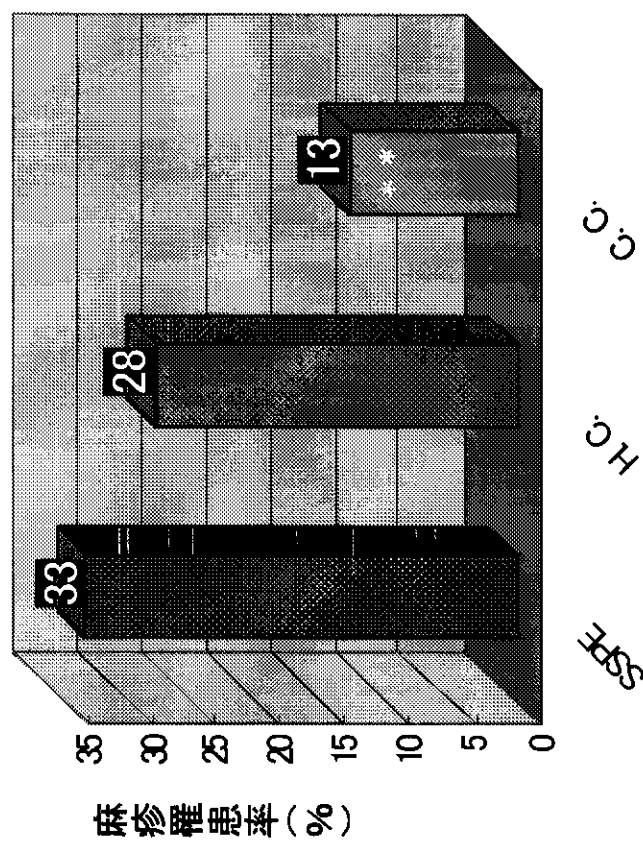
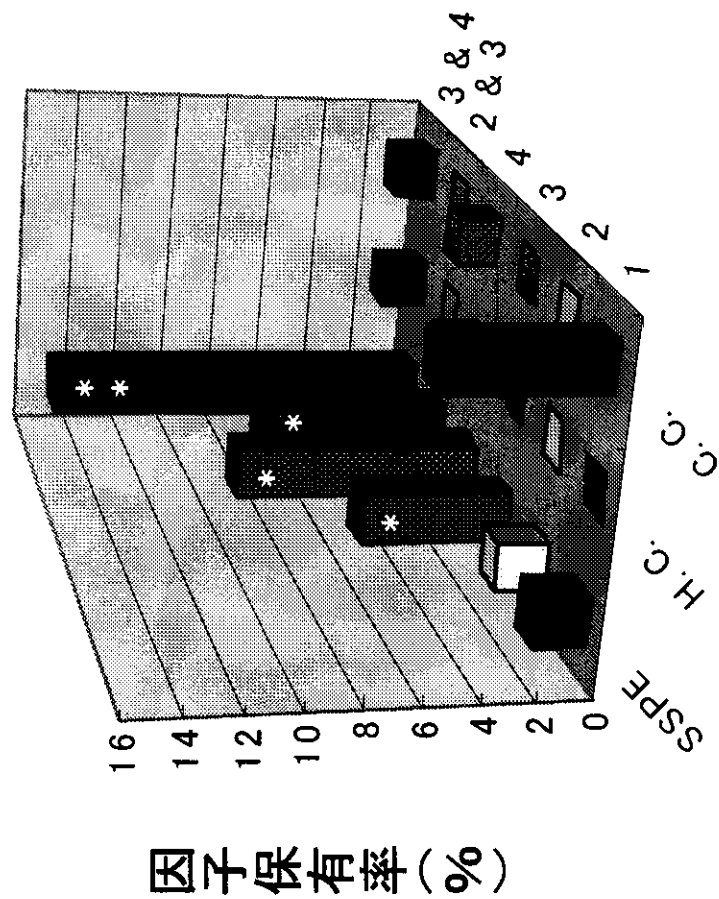


図 2. 麻疹罹患率の比較



H. C.(hospital control)、病院対照、C. C.(community control)、地域対照

図3. 各要因 (因子) 保有率の比較



1、麻疹ワクチン受種4週以上後に麻疹罹患、2、麻疹ワクチン受種後4週以内に麻疹罹患、3、麻疹罹患後4週以内に麻疹ワクチン接種、4、麻疹罹患4週以上後に麻疹ワクチン受種、SSPE 症例における因子3、4の保有率は地域対照 (C.C.) に比べて高く、および因子2または3の保有率、因子3または4の保有率は、地域対照 (C.C.) に比べて高かった。

臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の疫学像

班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
班 員：二瓶 健次（国立小児病院・神経）
研究協力者：飯沼 一字（東北大・大学院医・小児病態）
研究協力者：岡 鏝次（岡山大・医・小児神経）
班 長：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）

〔研究要旨〕

わが国における亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の疫学像を明らかにする目的で、臨床調査個人票の解析を行った。都道府県から遅発ウイルス感染調査研究班に提出された SSPE の臨床個人調査票に加え、研究班独自で同様の様式により医療機関より患者（あるいは家族）の同意を得た上で収集した情報を加えて、解析を行った。患者の重複を除外して、125 人（男：65 人、女：58 人、不明：2 人）の臨床調査個人票を集めることができた。SSPE 発病時の年齢分布は 5～14 歳にピークがみられた。麻疹の罹患は 109 例で時期が明らかにされており、80 %以上が 2 歳未満で罹患していた。麻疹罹患から SSPE 発病までの期間の分布は 5 年から 10 年の間に集中していた。平均は 8.8 年（標準偏差＝4.3 年）、中央値は 7.8 年、最短は 2 月、最長は 23.6 年であった。鼻腔栄養は 65 %の患者で実施されていたが、気管切開や人工呼吸器の割合はそれほど高くなかった。

Epidemiologic features of subacute sclerosing panencephalitis in Japan:
availability of clinical data of patients with the disease receiving a public aid for treatment.

Yosikazu NAKAMURA¹, Kenji NIHEI², Ichiu IINUMA³, Eiji OKA⁴, and Tetsuyuki KITAMOTO⁵

- 1:Department of Public Health, Jichi Medical School
- 2:Department of Neurology, National Children's Hospital
- 3:Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine
- 4:Department of Pediatric Neurology, Okayama University School of Medicine
- 5:Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

In 1999, clinical data for 125 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) were obtained by the Research Committee through local prefectural governments. The patients received the public aid for the treatment of the disease, and the data, which physicians treating the patients made, were handed in to the governments when the patients applied the aid. Through analyzing the data, we observed the epidemiologic features of the disease in Japan, and discussed the availability of the data for the source of epidemiologic researches. Of the 125 patients, 65 were males and 58 were females. The distribution of age at onset had a peak in 5-14 years of age. More than 80% patients suffered from measles when they were less than 2 years of age; which supports the hypothesis that measles in young age is a risk factor of the disease. The average of the duration between the measles and SSPE onset was 8.8 years. Because the data includes some problems, we have to observe the epidemiologic features of SSPE in this country through some different data source, considering the advantages and the disadvantages.

〔目的〕

わが国における亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の疫学像を明らかにする。

〔方法〕

都道府県から特定疾患遅発ウイルス感染調査研究班（班長：北本哲之）に提出された SSPE の臨床個人調査票に加え、研究班独自で同様の様式により医療機関より患者（あるいは家族）の同意を得た上で収集した情報を加えて、解析を行った。本研究は対象者（あるいはその家族）の同意が得られた場合のみに情報収集を行っているため、倫理的な問題はない。

〔結果〕

患者の重複を除外して、125 人（男：65 人、女：58 人、不明：2 人）の臨床調査個人票を集めることができた。

SSPE 発病時の年齢分布は図 1 に示すように、5～14 歳にピークがみられた。平均は 10.3 歳、標準偏差は 4.6 歳、中央値は 10 歳、最年少は 0 歳、最年長は 29 歳であった。3 例に家族歴があると報告されたが、1 例は弟に SSPE があるが、他の 2 例は詳細不詳であった。

麻疹の罹患は 109 例で時期が明らかにされており、分布は図 2 に示すように 80 % 以上が 2 歳未満で罹患していた。麻疹罹患時の月齢は平均 17.1 か月（標準偏差 = 13.3 月）、中央値は 12 か月、最小は 0 か月、最高齢は 82 か月であった。0 か月の患者は、本人の罹患歴はないが、母親が妊娠中に麻疹様の発疹と発熱があり、経胎盤感染が疑われている（血清麻疹抗体価は上昇し、髄液中に麻疹抗体が検出されている）。麻疹罹患から SSPE 発病までの期間の分布は図 3 に示すとおりで、5 年から 10 年の間に集中していた。平均は 8.8 年（標準偏差 = 4.3 年）、中央値は 7.8 年、最短は 2 月、最長は 23.6 年であった。最短の 2 月は前述の経胎盤感染疑い例（生後 2 か月で発症）だが、これを除くと 18 月（生後 12 か月で麻疹に罹患し、2 歳 6 か月で発病した女児例）が最短である。

麻疹罹患時の月齢と罹患から SSPE 発病までの期間の関連を散布図にし、図 4 に示した。両者の相関係数は 0.167 で両者の関連は認められなかった。麻疹の予防接種歴がある者が 11 人いたが、このうち 5 人は麻疹の罹患歴があり（予防接種→麻疹：1 人、麻疹→予防接種：2 人、関係不明：2 人）、3 人は麻疹の罹患歴不明、残りの 3 人は予防接種のみで麻疹の罹患歴はなかった。これら 3 人の初回免疫の年齢は 1 歳 8 月、2 歳 5 月、5 歳 1 月であった。

経過と症状の出現頻度は図 5 に示すとおりであった。多くは進行性の経過をとっていたが、17 例は経過が安定していると報告されていた。昏睡（半昏睡）、失立（転倒発作）を除いていずれの症状も出現頻度が 70 % を越えていた。臨床検査所見は図 6 に示すとおりで、血清麻疹抗体価は 1 例の未検査例を除いて全員で上昇しており、1 例の例外を除いていずれも髄液中に麻疹抗体が検出されている。なお、髄液中の麻疹抗体が検出されていない女児例はミオクローヌスとけいれん発作しか症状がなく、主治医も SSPE か否か判断をつけかねている例である。

治療状況は図 7 に示すとおりで、ほとんどの症例でイソプリノシンと抗けいれん剤が処方されていたが、インターフェロンの使用は約 7 割に留まっていた。

いくつかのケアの実施状況は図 8 に示すとおりで、鼻腔栄養は 65 % の患者で実施されていたが、気管切開や人工呼吸器の割合はそれほど高くなかった。それぞれのケアの実施者の発病から開始までの期間、非実施者の発病から非実施を継続している期間の観察をそれぞれ行った。鼻腔栄養は発病から開始までの期間の平均は 26.4 月（標準偏差：43.6 月）、非実施者の継続期間は平均 91.8 月（標準偏差：72.2 月）であった。気管切開は実施者の平均は 47.5 月（標準偏差：35.7 月）、非実施者の平均は 93.3 月（標準偏差：70.1 月）、人工呼吸器は実施者の平均は 52.8 月（標準偏差：32.3 月）、非実施者の平均は 98.5 月（標準偏差：69.8 月）であった。実施割合の低いものほど発病から導入までの期間が長い傾向にあった。

申請時の療養場所が判明している 72 人の内訳は、自宅が 54 人（75 %）、病院が 16 人（22 %）、施

設が2人(3%)であった。病気分類の分布は図9に示すように、Ⅳ期が3分の1強、Ⅲ期が4分の1、Ⅱ期が5分の1であった。他疾患との鑑別の可能性は、図10に示すようにほとんどの患者で症状が類似する疾患との鑑別が可能であることが報告されていた。

〔考察〕

わが国におけるSSPEの疫学像は、これまでもいくつかの研究によって明らかにされている。上田ら¹⁾は1985年までの発生実態明らかにしており、性比が1.7、平均発病年齢が6.7歳であることを示している。Okuno²⁾は麻疹罹患患者100万人に対して16.1と推定している。また、麻疹罹患から発病までの期間の分布を示し、80%の患者が4から10年で、平均は7年であることを示している。二瓶³⁾は性比の減少傾向と、麻疹罹患から発病までの期間の延長傾向を指摘している。平安⁴⁾は沖縄県で1970年から1996年に発生した10例について報告を行っている。しかしながら近年、全国的な動向を明らかにした研究はなく、臨床調査個人票を用いた本研究の重要性は高いものがある。しかしながら収集された調査票は、厚生省(現厚生労働省)の意向に反して様式が統一されておらず、いくつかの都道府県で異なる様式が使用された。このため、収集された情報も統一されておらず、また、調査票の様式に含まれていても記載漏れなどが相当あり、情報源としては多少の問題を抱えたものとなった。

患者の性比は二瓶の指摘³⁾よりもさらに小さくなっており、男女差がほとんど認められなかった。また、発病時の年齢の平均は上田らの6.7歳¹⁾、Okunoらの8.3歳²⁾、平安らの7歳2か月⁴⁾と比較して高かったが、二瓶の近年の数値である11.3歳³⁾とは近似していた。

麻疹既往者の80%以上が2歳未満で罹患していたが、厚生省の感染症サーベイランスに報告される麻疹患者では2歳未満は約40%であり⁵⁾、麻疹の若年罹患がSSPEの危険因子⁶⁾であることと矛盾しない結果であった。しかしながら図4に示すように、麻疹罹患月齢とSSPE発症までの期間との間には関連はなかった。なお、母親の妊娠中の麻疹罹患により経胎盤感染が疑われた1例が存在したが、小西ら⁷⁾は周産期の母親の麻疹例を3例報告し、その中でSSPE発症の可能性にも言及している。

臨床所見、検査所見と併せて、本研究では鼻腔栄養、気管切開、人工呼吸器の3項目についてケアの状況を明らかにした。SSPEの長期観察例の報告もあり⁸⁾、本研究でも最長の者は発病から274月(22年)経過している。今後、治療法の改善などにより経過が長い患者が増えてくることも考えられ、治療のみならずケアについても実態を明らかにし、良い方策を模索していく必要がある。

本研究は臨床調査個人票を基礎としたものであり、種々の問題点もある。しかし、今後とも資料の特性を把握した上で、利用可能なデータを用いて各種難病の疫学像を明らかにしていくことが臨まれる。

本研究は厚生労働省厚生科学研究特定疾患対策事業「遅発ウイルス感染調査研究」班と、同「特定疾患の疫学に関する研究」班の共同研究として実施した。

〔参考文献〕

- 1) 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. 30:541-548, 1986
- 2) Okuno Y, Nakao T, Ishida N, et al: Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. Int J Epidemiol. 18:684-689, 1989
- 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. 94:1570-1573, 1990
- 4) 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(1):27-31, 1999
- 5) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課: 平成5年感染症サーベイランス事業年報. 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課, 東京:8,1996

- 6) Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, et al: Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 111:415-424, 1980
- 7) 小西恵理, 音田誠一, 奈良井栄, 他: 母の周産期麻疹が時に及ぼす影響に関する検討. *日児誌.* 101:1029-1033, 1997
- 8) 中島雅子, 田中朋子, 石井尚吾, 他: 亜急性硬化性全脳炎の長期生存例. *鳥取医学雑誌.* 17:162-164, 1989

図1. 発病時の年齢分布(性別)
(SSPE125人)

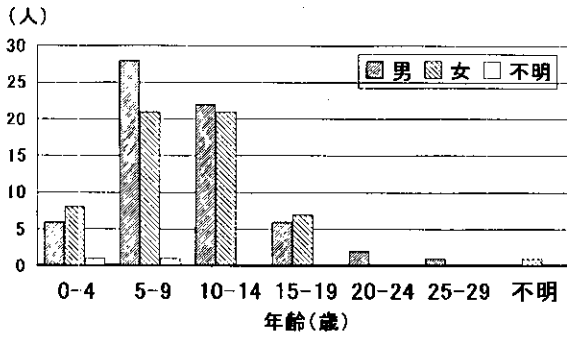


図2. 麻疹罹患時の年齢分布

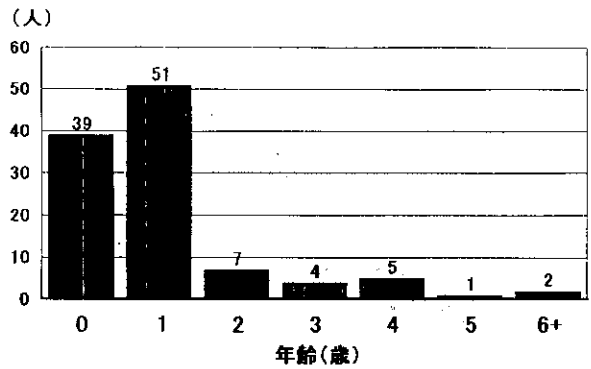


図3. 麻疹罹患からSSPE発病までの期間の

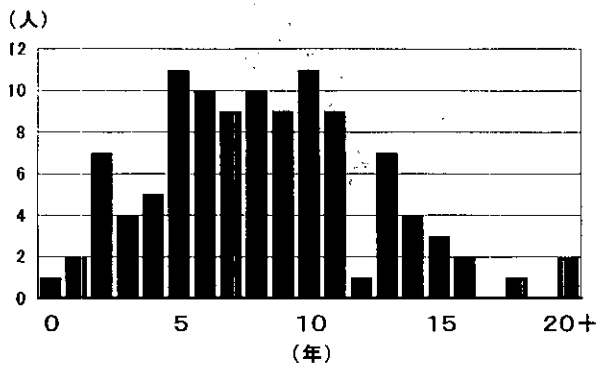


図4. 麻疹罹患時月齢と麻疹罹患からSSPE発症までの期間の関

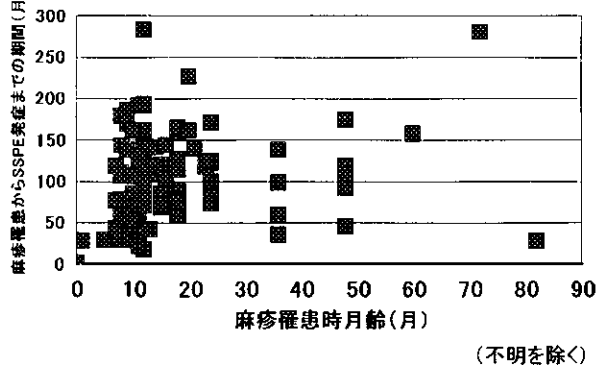


図5. 症状の出現頻度

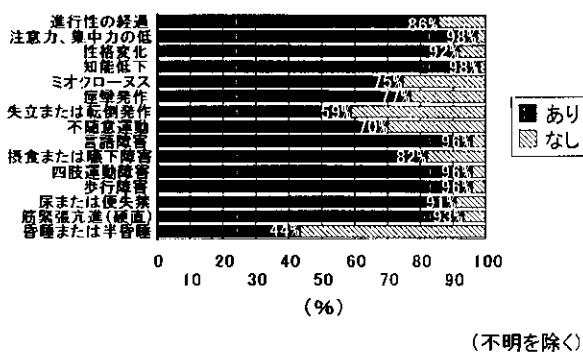


図6. 臨床検査所見

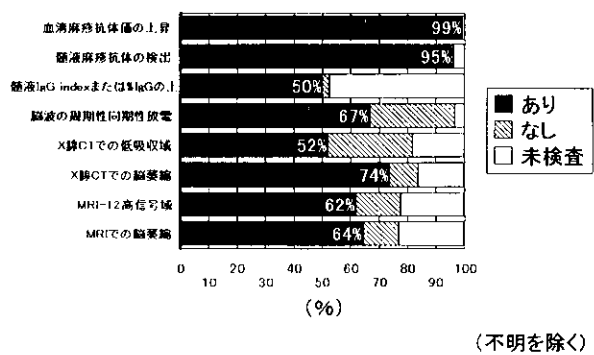


図7. 治療

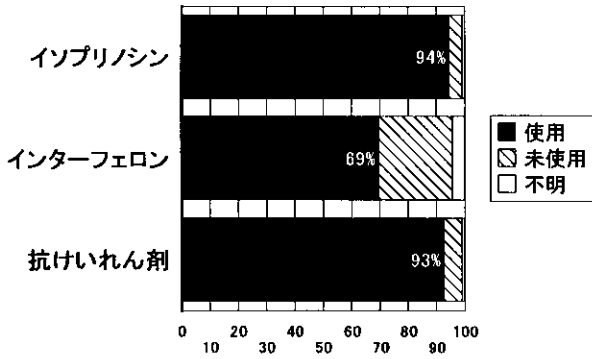


図8. ケア(実施状況)

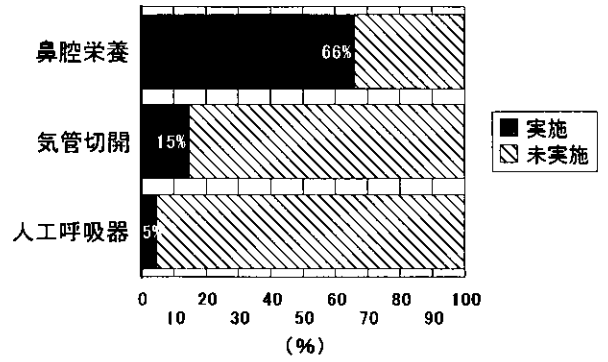
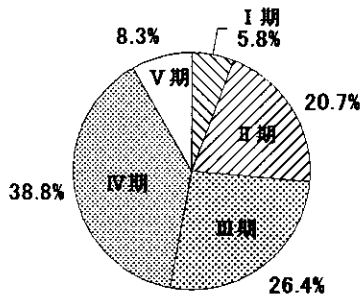
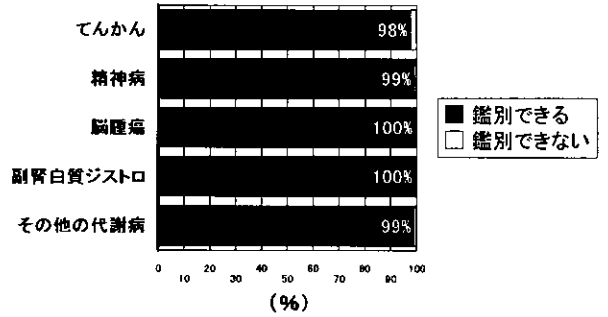


図9. 病期分類



(不明を除く)

図10. 他の疾患との鑑別可能性



(不明を除く)

実験用サル類における麻疹ウイルス感受性の比較

班 員：網 康至(国立感染症研究所 動物管理室)

協力研究者：須崎百合子(国立感染症研究所 動物管理室)

研究協力者：片山未来、小船富美夫、甲斐知恵子(東京大学医科学研究所)

【研究要旨】

アフリカミドリザルとコモンリスザルに麻疹ウイルス HL 株を経鼻感染し、初期の感染動態を解析し、カニクイザルとの比較を行った。リスザル・ミドリザルは、カニクイザルと同様に麻疹ウイルス感染が成立した。ミドリザルの麻疹ウイルス感受性は、極めて低かった。リスザルは、カニクイザルと同様に末梢血リンパ球減少を引き起こすが、比較して早期に出現し、ウイルス血症の程度は低く、持続しなかった。リスザルは、感染 10 日以後発疹を呈し、病変は頻度及び程度ともにカニクイザルよりも強度であった。これまでに報告したように、リスザルでは麻疹ウイルス脳内接種で脳炎を引き起こす例があることから、上皮系細胞の麻疹ウイルス感受性は、カニクイザルより優れている可能性が示唆された。

Comparative study of susceptibility to measles virus infection in African green monkeys and squirrel monkeys

Yasushi AMI¹, Yuriko SUZAKI¹, Miku KATAYAMA², Fumio KOBUNE², and Chieko KAI²

¹Division of Experimental Animal, ²Institute of medical science, The University of Tokyo

ABSTRACT

African green monkeys and squirrel monkeys were susceptible to measles virus infection. Lymphocytes depletion was clearly seen in squirrel monkeys started at 4 days post infection (p.i.) peaked at 7 days p.i. but not so clearly in African green monkeys. Cell-associated viremia was also seen correlated with lymphocytes depletion. The intensity of viremia was milder in squirrel monkeys than in cynomolgous monkeys and that of African green monkeys was the minimum in the detection level. Clinical skin lesions were not observed in African green monkeys but more severely and widely in Squirrel monkeys than in cynomolgous monkeys.

【はじめに】

麻疹ウイルスの脳内における持続感染が SSPE 発症要因のひとつであると考えられている。カニクイザルに麻疹ウイルスを経鼻接種すると接種後 1 週には脳内特定部位からウイルスが分離されたが、病変の形成には至らなかった。また、脳内接種しても病変形成は認められなかった。これまで、リスザルへのウイルス脳内接種により脳炎を引き起こす例が少ないながら観察され、リスザルの有用性を指摘してきた。しかしながら、自然感染経路からのウイルス感染における感染動態については知られていない。他の実験用サル類についても、これまでの自然感染報告例から感受性が認められるサル類が存在するが、実験感染による詳細な病態解析はなされていない。今回我々は、リスザルとミドリザルについて初期の感染動態を、昨年度行ったカニクイザルとの比較検討を行ったので報告する。

【材料と方法】

アフリカミドリザル (*Chlorocebus aethiops*) 3 頭とコモンリスザル (*Saimiris sciureus*) 7 頭に麻疹ウ

ウイルス HL 株 105TCID50 経鼻接種し、経時的に採血を行い、血液学的検査を行った。また、末梢血リンパ球を常法にしたがって分離し、B95a 細胞と co-culture を行い、感染リンパ球数を測定した。105 個から 2 倍段階希釈を行いウイルスが分離された最高希釈倍数を感染細胞数とした。接種後 2 週まで臨床観察を行い、またその間、経時的に安楽殺、解剖を行い、主要リンパ組織を採材、上記の方法で感染リンパ球数の測定を行った。リンパ球数の解析結果は、接種時の数を 1 としその比を index として表した。実験内容は、本研究所の動物実験委員会の承認をえており、かつ実験動物の飼育、処置等は、日本実験動物学会の規定に従って行った。

【結果および考察】

末梢血リンパ球の減少は、ミドリザルでは 3 頭中 2 頭で観察され、感染後 4 日から減少した。1 頭では観察期間を通じてかえって増加が観察された。リスザルでは、ほとんどの個体で感染 4 日にその減少が認められ、感染 7 日後をピークに約半数となり感染 10 日後には回復した。1 頭は、感染 10 日後に増加が観察された（図 1）。感染リンパ球は、感染 7 日後で最大値を示し、ミドリザルでは、105 個あたり、2 個であるのに対し、リスザルでは、16~64 個でカニクイザルと同様であり、リンパ球の減少と相関した。ミドリザルの内 1 頭ではウイルス血症は観察されなかった。しかし、感染 2 週後の血清中に中和抗体が検出されたことから、感染は成立したものと考えられた。リスザルとカニクイザルを比較するとウイルス血症は、リスザルではカニクイザルに比較して早期に始まり、早期に終息した。リンパ組織中の感染細胞も末梢血リンパ球と同様の傾向を示した（図 2）。感染 10 日後で比較すると、カニクイザルでは比較的多く感染細胞が組織中に残存するのに対し、リスザル、ミドリザルではわずかで、末梢血中の感染細胞数の推移と相関していると考えられた。これらの結果から、リンパ球への感染及び感受性ではカニクイザルが優れていると考えられた。ミドリザルでは、臨床症状に変化は認められなかったが、リスザルでは、全ての個体について感染 10 日後に体表に広範に発疹を認め、丘疹から潰瘍を伴い、カニクイザルに比較してより重度の病変が観察された。これらの結果から、ミドリザルは麻疹ウイルス感染に対する感受性が低く、リスザルでは、リンパ球の感受性はカニクイザルと同様あるいは軽度劣るが、上皮系細胞の感受性は、カニクイザルより優れているものと考えられた。

本実験に用いた麻疹ウイルス株は、EB ウイルスにより transform したマーモセットリンパ球由来の継代細胞、分類学的にはリスザルに最も近縁である。しかし、本実験結果からは、リンパ球での感染性はカニクイザルが優れており、マカカ属アカゲザルでも同様の報告があることから、分離、継代に用いた細胞が *in vivo* での感受性に影響しないと考えられる。また、HL 株は、ミドリザル赤血球を吸着する HA 活性を有する麻疹ウイルス株で、ミドリザルの感受性が極めて低いことに関与しているかも知れない。

以前報告しているように、リスザルの麻疹ウイルスを脳内接種すると、脳炎を認める個体が観察される。リスザルにおける皮膚病変は、分布、頻度、程度においてカニクイザルより強度であった。麻疹ウイルスの標的細胞は、扁平上皮、気管粘膜上皮などの上皮系、リンパ球マクロファージなどの非上皮系とに分類される。SSPE においてはウイルスが神経細胞に代表される脳内の上皮系細胞に感染が認められる。リスザルにおける強度の皮膚病変は、上皮系細胞の麻疹ウイルス感受性が優れていることを示唆するものと考えられ、麻疹ウイルスの脳内移行を解析するモデルとして、リスザルの有用性を示しているものと考えられた。

【参考文献】

- 1) Auwaerter PG, Rota PA, Elkins WR, Adams RJ, DeLozier T, Shi Y, Bellini WJ, Murphy BR, Griffin DE.: Measles virus infection in rhesus macaques: altered immune responses and comparison of the virulence of six different virus strains. *J Infect. Dis.* 180:950-8. 1999

【研究発表】

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

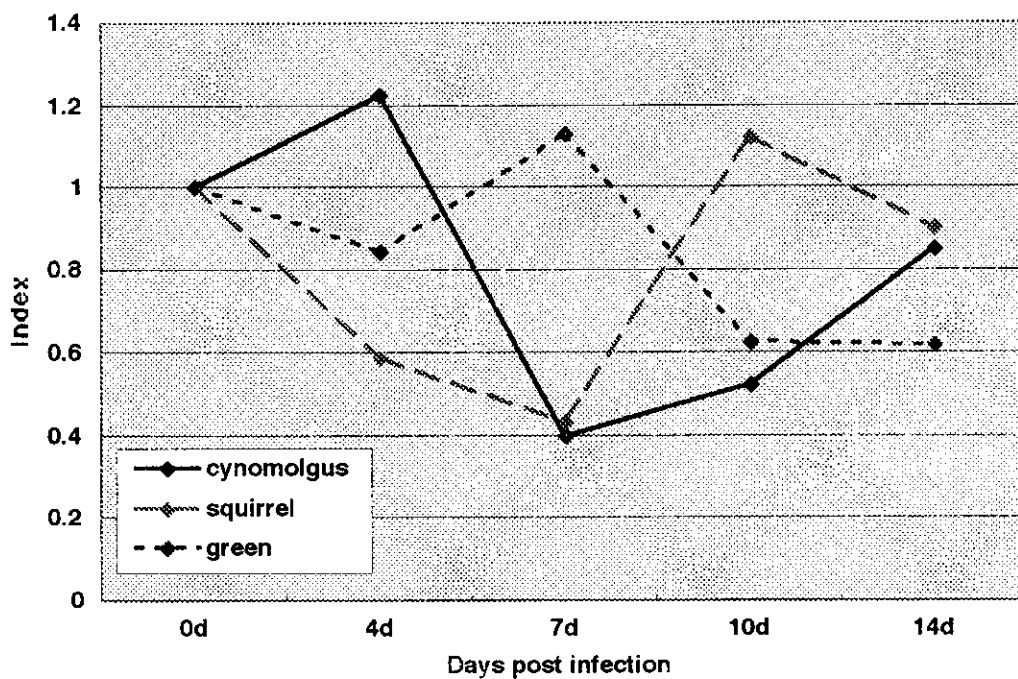


図1 末梢血リンパ球数の変化 (比較)

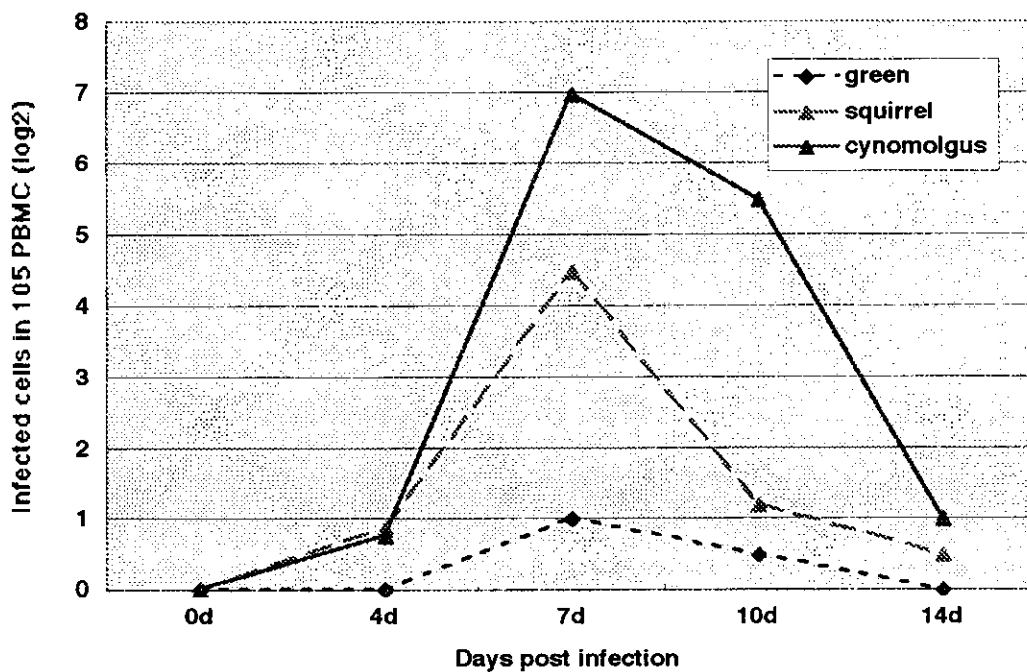


図2 末梢血リンパ球中の感染細胞数

麻疹ワクチンおよび自然感染により誘導された抗麻疹ウイルス抗体の比較解析：年齢別抗体価の変動、HI／中和活性比および低力価抗体によるウイルス感染促進活性の有無の検討

班 員：堀田 博（神戸大学・院医・微生物）
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：奥野 良信（同）
研究協力者：本間 守男（神戸女子大学・家政）

〔研究要旨〕

ワクチン接種あるいは自然感染により誘導された抗麻疹ウイルス抗体の性状について、とくに抗体活性の持続期間、HI／中和活性比および低力価抗体によるウイルス感染促進活性の有無について比較検討した。ワクチン接種者では自然麻疹感染者に比べて抗体価が有意に低く、しかも接種後 15～20 年でさらに低下し、感染防御レベル以下になり得ることが推察された。このことが思春期以降にみられる成人麻疹の原因のひとつであると考えられた。自然感染により誘導された抗体も 20 歳頃までに低下するものの、ワクチン接種後の場合より有意に高い抗体価を維持していた。ワクチン接種により誘導された抗体は、自然感染により誘導されたものに比べて、同じ HI 抗体価あたりの中和活性が有意に低く、両抗体間には質的な差異の存在することが示唆された。低力価の抗体がマクロファージや B リンパ球の IgG Fc レセプターとの結合を介してウイルス感染を促進する現象が多くのウイルスで観察されているが、抗麻疹ウイルス抗体については、ワクチン接種、自然感染いずれで誘導されたものでも、マクロファージ株細胞 U937 に対する麻疹ウイルスエドモンストン株の感染を促進しなかった。本研究結果は、麻疹根絶およびそれを通した亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生予防のための麻疹ワクチン追加接種の必要性を支持するとともに、再接種（再感染）時の抗体介在性感染促進の可能性が低いことを示唆している。

Comparative analysis of anti-measles virus antibodies induced by vaccination and natural infection: with special reference to age-dependent changes of antibody titers, hemagglutination inhibition/neutralization ratios, and possible infection-enhancing abilities of the antibodies.

Hak Hotta¹, Masae Itoh², Yoshinobu Okuno², and Morio Homma³

Department of Microbiology, Kobe University Graduate School of Medicine¹
Division of Virology, Osaka Prefectural Institute of Public Health²
Faculty of Home Economics, Kobe Women's University³

ABSTRACT

Anti-measles virus (MV) antibodies induced by vaccination or natural infection were analyzed in various aspects, such as age-dependent changes of antibody titers, hemagglutination inhibition (HI)/neutralization (NT)