

の Naka は平均 573 日で安楽死の処置がなされた結果、接種 6 頭のうち 3 頭のみ脳内に異常なプリオン蛋白質の沈着が認められた。全く反応しないグループは 483 日以上 (Yona)、あるいは 636 日以上 (Aki) 経過しても脳組織に異常なプリオン蛋白質の沈着が認められず、今のところ感染は成立していない。

iCJD でも IP で異常なプリオン蛋白質の沈着が必発したシナプス型のケースでは、IC 後も平均 167 日で全て発症した。それに反して、ブラク型の iCJD では 3 例全て IP、IC 共に全く異常なプリオン蛋白質の沈着が認められなかった。vCJD では IP 接種後の FDC では比較的良く検出できたが、IC 後は途中経過の 1 例を除く 3 例すべてにおいて非常に長い期間かかってやっと異常なプリオン蛋白質の沈着が認められた。GSS 例は IP 接種後の FDC では異常なプリオン蛋白質の沈着が良く認められ、IC 後もすべての接種個体が発症したが、潜伏期間は平均 365 日とやや延長した。対照として用いた正常脳は IC 後は途中であるが、IP とも陽性は全く認められていない (表 1)。

sCJD 由来プリオン H3 を IC 後 161 日の FDC で異常なプリオン蛋白質の沈着が認められた脾臓を Ki-ChM マウス脳内接種すると平均 156 日で全頭発症した。英国の vCJD 由来プリオン 96/02 を IP 後 75 日で異常なプリオン蛋白質の沈着が認められた脾臓も同様に平均 170 日の潜伏期間の後、Ki-ChM マウスを全頭発症させた (表 2)。

さらに一部の接種材料についておこなった脳湿重量当量を一定にした判定量的ウエスタンブロットの結果では、PrP^{Sc} の量について sCJD-Aki > vCJD-96/02 > sCJD-H3 > iCJD-T-Du/synaps の順に含有量が多かったが、これらの接種材料に対する ki-ChM マウスの感受性は sCJD-H3 > iCJD-T-Du/synaps > vCJD-96/02 > sCJD-Aki の順であった。特に、sCJD-Aki は PrP^{Sc} の量が最も多いにもかかわらず伝達感染は認められなかった。

〔考 察〕

ノックインマウス Ki-ChM におけるヒト・プリオン腹腔内接種後の FDC における異常プリオン蛋白質の早期沈着は脳内接種後の発症もしくは異常プリオン蛋白質の脳組織における沈着と一致し、プリオン病の感染性を反映していることが明らかとなった。さらに、腹腔内接種後 75 日の FDC 沈着陽性の脾臓がかなり高い感染性を有することから、FDC における異常なプリオン蛋白質沈着検出はヒト・プリオン感染性における Ki-ChM マウスの感受性を反映していることが明らかとなった。すなわち、ヒト・プリオン接種後にマウスが FDC 陰性であることはそのプリオンに対してマウスの感受性が無いことを示唆している。特に、sCJD-Aki は PrP^{Sc} の量が最も多いにもかかわらず感染性は認められなかったことから、このマウスのヒト・プリオンに対する感受性が必ずしも接種に用いた乳剤中の PrP^{Sc} の量に依存するものではないと考えられた。また、Ki-ChM マウスで検出できないヒト・プリオンの株の存在が明らかにされた。それらは sCJD の 2 型、iCJD のブラク型であった。

〔結 論〕

多様なヒト・プリオン病由来のプリオンを腹腔内に接種してマウスの FDC 陽性と脳内接種後の伝達性 (感染性) との関連を調べた。その結果、CJD の孤発例、遺伝性、硬膜移植後、変異型など FDC 陽性と脳内接種後の伝達性は完全に一致した。したがって、FDC の早期沈着は脳内接種によるヒト・プリオンの感染性の有無と同様にプリオンの感染性を判定できることが示された。同時に、感受性の認められない FDC 陰性 CJD の存在も明らかとなった。

〔参考文献〕

- 1) 毛利資郎、北本哲之、三好一郎:ヒト PrP 遺伝子発現マウスのプリオン感受性試験 (その 4)。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 12 年度研究報告書:135-139,2001
- 2) 中村健司、北本哲之、中尾和貴、勝木元也:実験動物におけるヒト遺伝子発現系の開発。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:81-83, 1999

- 3) Muramoto T., Kitamoto T., Tateishi J., Goto I.: Accumulation of abnormal prion protein in mice infected with Creutzfeldt-Jakob disease via intraperitoneal route: a sequential study. *Am. J. Pathol.* 143: 1470-1479, 1993
- 4) Kitamoto T., Mohri S., Ironside J. W., Miyoshi I., Tanaka T., Kitamoto N., Itohara S., Kasai N., Katsuki M., Higuchi J., Muramoto T., Shin R-W. : Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions. *Biochem.Biophys. Res.Comm.* 294(2): 280-286, 2002
- 5) Parchi P., Giese A., Capellari S., Brown P., Schulz-Schaeffer W., Windl O., Zerr I., Budka H., Kopp N., Piccardo P., Poser S., Rojiani A., Streichemberger N., Julien J., Vital C., Ghetti B., Gambetti P., Kretzschmar H. :Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 46 :224-233,1999

〔研究発表〕

1.論文発表

- 1) Horiuchi H., Nemoto T., Ishiguro N., Furuoka H., Mohri S., Shinagawa M.: Biological and biochemical characterization of sheep scrapie in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 40(9): 3421-3426, 2002
- 2) Kitamoto T., Mohri S., Ironside J. W., Miyoshi I., Tanaka T., Kitamoto N., Itohara S., Kasai N., Katsuki M., Higuchi J., Muramoto T., Shin R-W. : Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions. *Biochem.Biophys. Res.Comm.* 294(2): 280-286, 2002
- 3) 毛利資郎:ヒト・プリオンのバイオアッセイ。臨床検査 46 巻 12 号:1553-1558,2002

2.学会発表

- 1) Mohri S. : Mouse model of Creutzfeldt-Jakob disease and its application for highly sensitive detection of infectivity. The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (18th ICCCL 2002 Kyoto) and the 42nd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Chemistry (42nd JSCC), 21 October 2002
- 2) 毛利資郎:ヒト・プリオン高感受性マウスの開発、第 49 回日本実験動物学会シンポジウム (名古屋市), 23 May 2002

表1 Ki-ChMマウスにおけるヒト・プリオンの接種成績

Inoculum	Type	75days post IP	Pre-terminal post IC	
		FDC positive /inoculated	Affected / tested *	Euthanasia means day
sCJD				
H-3	MM1	5/5	6/6 (6)	151
Nara	MM1	5/5	4/4 (4)	134
99/009	MM1	5/5	6/6 (6)	153
Sumi	VM1	6/6	5/5 (5)	141
Naka	MM2	1/5	3/6 (6)	578
Yona	MM2	0/5	0/2 (5)	>483
Aki	VV2	0/5	0/1 (5)	>636
iCJD				
T-Du/synaps	synapse	6/6	6/6 (6)	167
T-Du/plaque	plaque	0/5	0/6 (6)	767
Kori	plaque	0/4	0/5 (7)	>697
Niti/plague	plaque	0/5	0/1 (5)	>545
vCJD				
vCJ96/02		5/5	6/6 (6)	706
vCJ96/07		4/4	3/4 (5)	>762
vCJ96/45		5/6	2/4 (4)	697
vCJ98/148		7/7	0/1 (5)	>441
GSS/Nag	GSS102	5/5	3/3 (3)	365
97/03 Normal		0/6	0/2 (4)	>555

IP : 腹腔内接種、 IC : 脳内接種 * : 括弧内は接種頭数

表2 Ki-ChMマウスの継代接種成績

Original source (First inoculum)	Second Inoculum	Administration route	Incubation period *
H3 • Brain	Ki-ChM • Brain (161days PIC)	intracerebral	123 ±10.0 (6/6)
H3 • Brain	Ki-ChM • Spleen (161days PIC)	intracerebral	156 ± 7.9 (5/5)
96/02 • Brain	Ki-ChM • Spleen (75days PIP)	intracerebral	170 ±16.2 (6/6)

H3: sporadic CJD, 96/02: vCJD.

PIC : (脳内接種後の日数), PIP : (腹腔内接種後の日数)

* : Incubation period: Means ± S.D. days after the inoculation (number of affected/inoculated)

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2回報告)

班員	：二瓶 健次 (国立成育医療センター・小児神経科)
研究協力者	：友田 明美 (熊本大学・医・発達小児科)
同上	：野村 恵子 (熊本大学・医・発達小児科)
同上	：白石 晴士 (熊本大学・医・発達小児科)
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 (佐賀医科大学・医・内科)
同上	：加藤 善一郎 (岐阜大学医学部附属病院小児病態科)
同上	：福島 愛 (国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科)
同上	：西尾 壽乗 (県立宮崎病院小児科)
同上	：根津 敦夫 (横浜市立大学市民総合医療センター小児科)
同上	：飯沼 一字 (東北大学・医・小児科)
同上	：岡 英次 (岡山大学・医・小児神経科)
同上	：三池 輝久 (熊本大学・医・発達小児科)

【研究要旨】

現在までの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、臨床改善度や副作用を中心に計9施設10症例に対して臨床調査を行った。その結果、臨床症状スコアによる評価では、改善7例、増悪3例であり、増悪群に比べて改善群の方が低年齢でIFNを連日投与している傾向にあった。治療経過中の有害事象(口唇腫脹、傾眠傾向、眼球結膜充血、発熱、皮膚症状、尿路感染症、全身倦怠感など)が6例に認められた。また多くの症例でribavirin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。しかしながらribavirinの投与量、投与方法に関しては、さらに多施設での症例の蓄積が必要であり、その効果の検証はこれから必要と思われた。また安全域が狭いribavirin併用療法を今後行うにはTherapeutic Drug Monitoring (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られた。

Clinical investigations of ribavirin therapy in SSPE patients in Japan

A. Tomoda, MD¹⁾, K. Nomura, MD¹⁾, S. Shiraishi, MD¹⁾, A. Hamada, PhD²⁾,
T. Ohmura, PhD²⁾, M. Hosoya, MD³⁾, Y. Sawaishi, MD⁴⁾, H. Kimura, MD⁵⁾,
H. Takashima, MD⁶⁾, Y. Tohda, MD⁶⁾, K. Mori, MD⁷⁾, Z. Kato, MD⁸⁾,
A. Fukushima, MD⁹⁾, H. Nishio, MD¹⁰⁾, A. Nezu, MD¹¹⁾, T. Miike, MD¹⁾,
E. Oka, MD¹²⁾, K. Iinuma, MD¹³⁾, and K. Nihei, MD¹⁴⁾

Department of Child Development¹ and Pharmacy²,
Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto,
³Department of Pediatrics, Fukushima Medical University, Fukushima,
⁴Department of Pediatrics, Akita University School of Medicine, Akita,
⁵Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, ⁶Division of Neurology,
Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Saga, ⁷Department of Pediatrics, Tokushima
University School of Medicine, Tokushima,
⁸Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu,
⁹Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental,
Nervous and Muscular Disorders, Kodaira, Tokyo,
¹⁰Department of Pediatrics, Miyazaki Prefectural Hospital, Miyazaki,
¹¹Department of Pediatrics, Yokohama City University Medial Center, Yokohama,
¹²Department of Child Neurology, Okayama University Medical School, Okayama,
¹³ Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine, Sendai,
¹⁴Department of Child Neurology, National Center for
Child Health and Development, Tokyo, Japan.

ABSTRACT

A survey was made on 10 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) during the last four years from the viewpoint of clinical safety for use of of ribavirin therapy in Japan. Although the age of onset, latent period, and effectiveness were variable among the cases, they were treated safely with intraventricular ribavirin combined with high doses of interferon.

Their clinical stages on admission ranged from the first to fourth of Jabbour's classification, and those on the beginning of ribavirin therapy also ranged from the first to fourth. Seven of them were firstly treated with intraventricular IFN- α monotherapy, however, the combination of intraventricular IFN- α and ribavirin was started after clinical worsening. Although 3 patients showed clinical progression, seven responded to the therapy with clinical improvement or decreased measles antibody titers in the CSF. Especially, one patient showed improvement to Jabbour's first stage and no further progression during the following 3 years. Ribavirin therapy caused no severe effects. Lip swelling (40%), sleepiness (30%), fever (20%) and headache or nausea (10%) were noted.

Although we were unable to perform a double-blinded clinical study for ethical reasons, our results suggest that treatment with intraventricular ribavirin and high doses of IFN may be effective for SSPE. Early administration of intraventricular ribavirin and IFN might be considered especially to interferon in non-

responders. To establish this combination therapy as a safe and effective treatment of SSPE, further studies are necessary on the role of ribavirin in the pathogenesis as well as its effects in the CNS.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系の遅発性ウイルス感染症である。小児期(主に2歳以下)に麻疹感染後2~10年の長い潜伏期間の後に亜急性に発症し、一般に症状は進行性に増悪し高度の痴呆・植物状態となり死亡する予後不良な疾患である。これまで多くの報告がなされてきたが、未だ明らかな病因、病態は不明である。また治療に関しても、これまで多くの報告がなされてきたが抗ウイルス剤として使用されるのは inosine pranobex と大量髄腔内 interferon (IFN)のみである。

【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9施設に対して臨床調査を行ったので報告する。

【方法】

対象施設は、以下の計9施設(計10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) 佐賀医科大学医学部附属病院内科(担当医師:高島 洋)
- 5) 岐阜大学医学部附属病院小児科(担当医師:加藤善一郎)
- 6) 熊本大学医学部附属病院発達小児科(担当医師:野村恵子、白石晴士)
- 7) 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科(担当医師:福島 愛)
- 8) 県立宮崎病院小児科(担当医師:西尾壽乗)
- 9) 横浜市立大学市民総合医療センター小児科(担当医師:根津敦夫)

臨床調査には図1のような調査項目を設定し、調査を行なった。

- 1) IFN・inosine pranobex・その他の併用薬治療および併用療法について
- 2) リバビリン治療について

リバビリンの投与量、投与期間、休業期間(詳細に)

リバビリン治療中に発現した有害事象について

リバビリン治療前後の麻疹抗体価(髄液中・HI)の推移について

リバビリン治療前後の臨床症状スコアの推移について

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

現時点でのリバビリンの投与・休業期間の変更の有無について

(倫理面への配慮)なお同治療に関する各施設における倫理委員会の審査は前もって行なわれ、全施設で承認されていた。また各主治医は、本人または患者家族から十分なインフォームドコンセントを得た上で治療を開始していた。

【結果】

- 1) 対象患者

調査対象となった患者は表1の10名であった。

- 2) ribavirin 投与の状況

ribavirin 投与の状況は、表1,2の通りであった。ribavirin 治療を開始した時点での臨床病期(Jabbour

の分類)は、1期から4期に進行した者もいた。同治療を開始するにあたって、10例中7例は初めから脳室内投与で治療を開始されていた。10例中3例が、初めに ribavirin 経静脈投与を試みられているが、その後、髄液移行の問題や全身性の副作用発現(特に貧血など)から脳室内投与に変更されていた。なお、ribavirin 投与前は IFN- β と inosine pranobex 治療を受けていた1例を除き、全例が IFN- α と inosine pranobex 治療を受けていた。ribavirin 投与量については、10例中8例が 1.0~3.0 mg/kg/day で、残り2例は 7.5~8.0 mg/kg/day と比較的高用量であった。またアンケートを回収した時点での ribavirin 使用期間は経静脈投与も含め、3ヵ月間から、2年9ヵ月間と長期にわたる患者もおり様々であった(表1)。

3) ribavirin 療法治療期間中の有害事象発現状況について(表1)

経静脈投与を受けた3例において、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。一方、脳室内投与においては口唇腫脹(口唇炎)の出現が10例中4例(40%)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傾眠傾向が10例中3例(30%)、眼球結膜充血が10例中2例(20%)、発熱が10例中2例(20%)、皮膚症状(湿疹)または尿路感染症または全身倦怠感が10例中2例(20%)、頭痛または嘔気・嘔吐または肝機能障害または白血球・血小板減少または末梢神経障害が10例中1例(10%)、また各1例で易疲労感、悪心、歯肉炎、舌の色素沈着が認められたが、いずれも一過性であった。ribavirin 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、3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。

4) ribavirin 療法後の経過(麻疹抗体価および臨床症状スコアの推移)

麻疹抗体価(髄液)の推移については、10例中7例で低下、2例で不変、1例で不明という結果であった。また臨床症状スコアの推移については、10例中5例で改善、2例で不変、3例で悪化という結果であった。改善群の方が ribavirin 無効群に比べて、年齢が低い症例が多く IFN を連日少量投与している傾向にあった。

【考察】

これまで報告されている SSPE の治療としては、抗ウイルス剤など種々の方法が試みられてきているが、いずれもその臨床効果を確立するまでには至っていない。本症は SSPE ウイルスによる脳細胞の死と炎症性病変を主徴とするが、現在用いられている薬物は抗ウイルス作用と細胞性免疫を高める作用を持つことが重要であると考えられている。

ribavirinは核酸の構成成分であるグアノシンのアナログであり、種々のRNAウイルス、DNAウイルスに対して幅広い抗ウイルス作用を示すと同時に、免疫調整作用なども持つと考えられている。その抗ウイルス作用から、難治性C型肝炎の特効薬として海外ですでに認可されており、日本国内でも同疾患に対するIFN- α 2bとの併用療法がすでに認可され臨床応用され始めている。ribavirinの抗ウイルス作用の機序としては、グアノシン3リン酸の細胞質内プールを減少させ、間接的にウイルスの核酸合成を抑制する、ウイルス依存性RNAポリメラーゼを直接的に阻害する、ウイルスRNAの翻訳過程を抑制する、Th₁/Th₂における免疫の調節等が推定されている。細矢ら(1,2)は、組織培養や動物実験において各種抗ウイルス剤のSSPEウイルスに対する効果を増殖抑制濃度と最小毒性濃度の観点から検討した。その結果、ribavirinはIFN- α 同様、最小毒性濃度よりも低い濃度でSSPEウイルスの増殖を抑制することが判明した。1998年に高橋らのグループがこのribavirinとIFN- α の併用療法をSSPEモデルハムスターに試み、高い有効性を確認している。組織培養と動物実験の成績から、有効濃度は50~200 μ g/ml程度と推定されるが、300 μ g/ml以上では毒性を示すことから安全域が狭いと思われる。ヒトにおける有効濃度と毒性濃度は明確でないため、慎重に投与を行い、有効性と安全性の確保が望まれる。我々はSSPE患者2例に対しribavirinの経静脈投与を行い、臨床症状の改善および麻疹抗体価の低下を確認した。その後、臨床症状改善に伴う髄液移行の低下および経静脈投与による全身性の副作用発現(特に貧血など)から脳室内投与に変更した。幸いにも経静脈投与時に

認められた重篤な貧血はこれまで認められていない。これは脳室内投与が局所投与であり、全身投与に比べ影響が少ないためと考えられる。

ribavirin のヒトにおける副作用としては血球毒性があり、経口投与や経静脈投与により貧血が出現することがすでに知られている。ribavirin 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。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 ribavirin 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と思われる。

今回の調査により、多くの症例で ribavirin 静脈内投与と比較して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。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、現時点での併用療法の総合的な有効性を論ずるのは困難と思われる。しかしながら ribavirin 療法は、IFN と inosine pranobex 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 ribavirin の投与量、投与方法に関しては、さらに多施設での症例の蓄積が必要であると考えられた。

今後の ribavirin 療法における検討課題として、「医療と行政の問題」、「ribavirin 治療自体の問題」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、ribavirin 注射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ル確立が望まれる。一方、ribavirin 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、治療濃度域が非常に狭いことが第一に挙げられる。また現時点ではヒトでの脳内移行性に関しての情報が少ないが、細矢らの報告によると静脈内投与で 30～80 %程度と推定される。SSPE に対する治療濃度域が 50～200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であることから、静脈内投与で治療濃度を維持するには、貧血を始めとする全身毒性が避けられないと考えられる。ribavirin の脳室内投与は副作用回避の面で適切な投与経路と思われる。

SSPE に対する ribavirin 治療はまだ始まったばかりである。そのために効果の検証がこれから必要である。特に ribavirin の有効濃度と効果に関しては情報が乏しく、今回の調査においても関連を示唆する結果は得られなかった。しかしながら、髄液中薬物濃度を測定し投与量を設定する試みは ribavirin 療法を標準化するためにも必要であり、有効性と安全性の保証のために更に継続すべきであると考えられた。

【参考文献】

- 1) 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.
- 2) Takahashi T, Hosoya M, Kimura K, et al. The cooperative effect of interferon- α and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 1998; **37**: 29-35.

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon- α and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*, 24: 54-59, 2001

- 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*, 45: 943-945, 2001
- 3) 細矢光亮, 友田明美. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対する ribavirin 療法の試み. *日児誌*.106: 1412-20, 2002
- 4) 友田明美, 野村恵子, 白石晴士, 三池輝久, 濱田哲暢, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対する ribavirin 併用療法に関する全国調査. *脳と発達*. In press, 2003

2. 学会発表

- 1) 友田明美, 野村恵子, 白石晴士, 三池輝久, 濱田哲暢, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対する ribavirin 併用療法に関する全国調査. 第44回日本小児神経学会総会 (仙台), 2002
- 2) 野村恵子, 友田明美, 白石晴士, 三池輝久, 濱田哲暢, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対する ribavirin 強化療法の試み. 第44回日本小児神経学会総会 (仙台), 2002

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバピリン治療に関する調査

調査期間；平成 年 月 日 ～ 平成 年 月 日

施設名； 科名；

担当医師名； (ふりがな)

<患者様が転院された場合は以下にご記入ください。>

転院先施設名； 科名；

担当医師名； (ふりがな)

1. 患者背景

患者イニシャル	名 ・ 姓	性別	1. 男 2. 女
生年月日	1. 昭和 2. 平成 年 月 日		
入院・外来別	1. 入院 2. 外来 3. 入院⇔外来	身長	cm 体重 kg
調査期間中に確認された併存症	1. 無		1. 罹患中 2. 治療済
	2. 有		1. 罹患中 2. 治療済
	(有の場合は右欄へご記入下さい)		1. 罹患中 2. 治療済
			1. 罹患中 2. 治療済
			1. 罹患中 2. 治療済

<併存症有の場合は「1 2. 有害事象」欄にもご記入下さい。>

2. リバピリン投与状況

投与経路	投与期間	投与回数	1回投与量
1. 髄注	平成 年 月 日～	1クール中の投与日数 日	mg
2. 脳室内	平成 年 月 日	1日 回投与、休業期間 日	(mg/kg)
1. 髄注	平成 年 月 日～	1クール中の投与日数 日	mg
2. 脳室内	平成 年 月 日	1日 回投与、休業期間 日	(mg/kg)
1. 髄注	平成 年 月 日～	1クール中の投与日数 日	mg
2. 脳室内	平成 年 月 日	1日 回投与、休業期間 日	(mg/kg)
1. 髄注	平成 年 月 日～	1クール中の投与日数 日	mg
2. 脳室内	平成 年 月 日	1日 回投与、休業期間 日	(mg/kg)

投与継続状況； 1. 継続中 2. 投与中止 3. 投与一時中段中

<投与中止または投与一時中段中の場合は以下にご記入下さい。>

表 1. リバビリン投与の状況および副作用発現.

患者 No.	性	発症年齢 (歳-月)	IFN- α/β 開始年齢 (歳-月)	ribavirin 開始年齢 (歳-月)	ribavirin 開始時病期	ribavirin 副作用	ribavirin 治療継続の有無	治療中止の理由
1	女	4-1	4-9	5-10	2-3	貧血 (IV) なし (IT)	継続	—
2	男	1-6	5-1	5-7	3	口唇腫脹,発熱	継続	—
3	男	11-1	11-3	11-3	3-4	歯肉炎	中止	病期進行
4	女	12-8	12-9	13-6	2	貧血,口唇腫脹 (IV) 頭痛,口唇腫脹, 傾眠傾向 (IT)	継続	—
5	男	13-11	14-6	14-11	3-4	貧血,口唇腫脹 (IV) 口唇腫脹,傾眠傾向,球結膜充血 (IT)	継続	—
6	女	19-9	22-3	24-0	2	なし	中止	病期進行
7	女	13-1	13-9	15-1	2	なし	継続	—
8	男	9-10	10-4	10-4	1	頭痛,口唇腫脹 傾眠傾向	継続	—
9	女	11-1	11-6	11-6	2	頭痛,傾眠傾向 舌の色素沈着	継続	—
10	男	3-5	3-7	3-9	2	なし	継続	—

(注) IT: 脳室内投与
IV: 経静脈投与

表 2. リバビリン治療による髄液中濃度および麻疹抗体価 (髄液)・Disability Index (NDI)スコアの推移

患者 No.	Ribavirin 投与経路 (IV/IT)	Ribavirin 脳室内投与量 (mg/kg/day)	Ribavirin 髄液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	髄液中麻疹抗体価 (IU)		Disability Index (NDI) スコア (点)	
				ribavirin 治療前	ribavirin 治療後	ribavirin 治療開始時	ribavirin 治療後
1	IV→IT	3.0	unstable	16	4	79	74
2	IT	7.5	110-150	64	16	77	73
3	IT	2.0	60-110	8	8	59	72
4	IV→IT	1.2	90-180	128	4>	44	20
5	IV→IT	2.0	60-130	128	8	78	75
6	IT	1.0	30-200	32	32	34	46
7	IT	1.0	30-200	32	8	38	34
8	IT	4.0	120-150	16	64	18	32
9	IT	2.0	50-110	64	32	12	19
10	IT	7.7	50-70	16	8	51	48

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する ribavirin 療法の試み

研究協力者：細矢 光亮 (福島県立医科大学・医学部・小児科)

【研究要旨】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis ; SSPE) に対する有効な治療法の開発を目指して、組織培養において SSPE ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス薬をスクリーニングし、SSPE の動物モデルにおいて薬剤の治療効果を検討した。その結果、核酸誘導体である ribavirin に優れた効果があることが明らかになった。これを基にして、SSPE 患者に対し ribavirin 療法を試みた。経静脈投与では、20mg/kg/回、1日3回投与を繰り返すことにより、血液、髄液中リバビリン濃度はウイルス増殖を50%抑制する濃度に達し、臨床症状の改善や髄液中麻疹抗体価の低下を認めた。しかし、投与を中止したところ症状の再燃をみた。脳室内投与では、1 mg/kg/回、1日2~3回投与により、髄液中 ribavirin 濃度はウイルス増殖をほぼ完全に抑制する濃度に達した。再度臨床症状が改善し、髄液麻疹抗体価は低下した。以上のことから、髄液中 ribavirin 濃度を有効濃度に保つことにより、SSPE に対する治療効果が期待されると思われた。

Ribavirin Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis

Mitsuaki HOSOYA

Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine

ABSTRACT

To develop effective antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), we examined a wide variety of antiviral compounds for their inhibitory effects on SSPE virus replication in vitro and evaluated selected compounds for their therapeutic effect in the hamster SSPE model. In vitro and in vivo studies indicated that ribavirin was the most promised compound. Based on these results, we treated SSPE patients with ribavirin by intravenous and intraventricular administration. By intravenous administration at a dose of 20 mg/kg 3 times a day, the ribavirin concentrations maintained in the serum and cerebrospinal fluid (CSF) were higher than those which inhibited SSPE virus replication by 50% in vitro, and definite clinical improvements were observed. However, their conditions were worse after withdrawal of the intravenous ribavirin administration. By intraventricular administration at a dose of 1 mg/kg 2-3 times a day, the ribavirin concentrations in CSF achieved to a level at which SSPE virus replication was completely inhibited. Clinical improvements were observed again, and no rebound was noted after withdrawal of the intraventricular ribavirin administration. Clinical effectiveness would be expected if the ribavirin concentration is maintained at high level enough to inhibit viral replication in CNS of patients with SSPE.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、麻疹ウイルス変異株、いわゆる SSPE ウイルスによる中枢神経系のスローウイルス感染症である。麻疹感染後おおよそ2~10年の潜伏期の後に発症し、一旦発症後は進行性に増悪し、高度の痴呆、植物状態となり死に至る。SSPE に対し、これまで amantadine、inosiplex、interferon(IFN)、cimetidine などが試みられている。これらの中で統計的に有効性が証明されているのは inosiplex と IFN である。しかし、その効果は確実とは言えず、全く無反応の例も少なからず存在し、また有効と思われた例においても、長期的な予後は思わしく無い。

1. Ribavirin 静注療法

【目的】

SSPE ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス剤は SSPE に対する新たな治療薬に成り得ると考え、組織培養において種々の薬剤の SSPE ウイルスに対する抗ウイルス効果をスクリーニングし¹⁾、ハムスターを用いた動物モデルにおいて薬剤の治療効果を検討した²⁻⁴⁾。その結果、核酸系抗ウイルス薬である ribavirin に SSPE に対する優れた効果があることを見出した。本剤は、広く RNA ウイルスに対し効果を示し、既に RSV による下気道感染症に吸入療法が、ラッサ熱に対し経静脈投与が、また近年 C 型肝炎に対し経口投与が認可された薬剤である。そこで、inosiplex や IFN の投与では臨床症状の進行が抑えられなかった2例の SSPE 患者において ribavirin 経静脈投与を試み、その治療効果を検討した^{5,6)}。

【方法】

IFN 単独投与では臨床症状の進行が迎えられなかった SSPE 患者 2 例に対し、ribavirin 経静脈投与と IFN 脳室内投与の併用を試みた。まず、患者の入院施設である熊本大学医学部の倫理委員会の承認を受け、詳細な説明の上で患者両親より同意を得て、IFN に併用して ribavirin の経静脈投与を開始した。Ribavirin 1 回量 10mg/kg、1 日 3 回投与から開始し、1 回量を 20mg/kg、30mg/kg と増量した。Ribavirin 投与は 7 日間継続し 7 日間休薬を基本とし、これを繰り返した。濃度の安定する 15 回目の投与後 3 時間に血清と髄液を採取し、HPLC 法により ribavirin の濃度を測定した。

【結 果】

血清中 ribavirin 濃度は、投与量依存性に 1.3 から 20.9 μ g/ml に上昇した。Ribavirin の血液から髄液への移行は比較的良好で、髄液濃度は血清濃度の 74% (50~89%) であった。髄液中 ribavirin 濃度は、投与量依存性に 1.1 から 17.4 μ g/ml に上昇した。1 回量 20mg/kg 以上の投与により、髄液中 ribavirin 濃度は、組織培養および動物実験における SSPE ウイルスに対する 50%有効濃度である 7.5 μ g/ml 以上を維持した (表 2)。

Ribavirin 治療開始時 Jabbour の分類で 3 期に進行していた症例 1 では、筋緊張亢進、神経因性膀胱、嚥下障害などの臨床症状に改善がみられたが、6 ヶ月の治療終了時点での病期は 3 期であった。症例 2 は、Jabbour の分類の 2 期に治療を開始したところ、ミオクローヌスの消失、右感音性難聴の軽快など、臨床症状に著明な改善をみた。病期は Jabbour 分類の 1 期に改善した。また、臨床症状の改善に伴って、髄液中麻疹 HI 抗体価が減少した。Ribavirin 経静脈投与による副作用としては、30mg/kg 以上の投与の継続により、貧血と口唇腫脹がみられたが、投与の中止によりすみやかに軽快した。

【考 案】

Ribavirin 経静脈投与は、治療継続中は有効であったが、中止後に症状が再燃し、髄液中麻疹抗体価が再上昇した。SSPE ウイルスの消失を期待するには、中枢神経系における ribavirin 濃度をさらに高く保つ必要があるが、経静脈的投与量をこれ以上増加するのは副作用の点から困難であると考えられた。

2. Ribavirin 脳室内投与療法

【目 的】

これまで、頭蓋内への ribavirin 投与の報告はなかったが、我々の基礎研究の結果を根拠として、米国において 1 例の SSPE 患者に対し ribavirin の脳室内投与が行われ、副反応はみられず有効であったとの報告がなされた⁷⁾。患者入院施設の倫理委員会の承認を受け、これまで脳室内投与経験が少なく効果や副反応が不明である事を十分に説明した上で患者家族の同意を得て、ribavirin の脳室内への直接投与を行い、その治療効果を検討した。

【方 法】

熊本大学、徳島大学、秋田大学、名古屋大学の 4 施設、5 症例において、脳室内投与を行った (表 2)。組織培養および動物モデルにおいてウイルス増殖を完全に抑制し、かつ安全な濃度である 50~150 μ g/ml を髄液中の目標濃度とした。0.25mg/kg から開始し、髄液中 ribavirin 濃度をモニターしながら、0.5mg/kg、1.0mg/kg と、徐々に投与量を増加した。治療効果と副反応に関するアンケート調査を行い、治療効果と治療中の髄液 ribavirin 濃度とを比較した。

【結 果】

0.5 あるいは 1.0mg/kg の投与で、投与後 2 時間の濃度が目標濃度に達した。しかし、半減期が 2~6 時間と比較的短かったので、投与を 12 時間あるいは 8 時間おきに繰り返した。5 日間投与 9 日間休薬を 1 クールとしてこれを繰り返した。髄液中 ribavirin 濃度は、このような投与方法により、症例 1~4 ではほぼ目標濃度に維持されたが、症例 5 では維持されなかった (図 1)。アンケート結果を表 2 にまとめた。投与時に軽度の頭痛がみられたり、投与の継続により口唇が腫脹すると言った副反応がみられたが、重篤なものはなかった。臨床症状スコア (NDI) は、症例 1~4 で改善がみられたが、症例 5 では悪化した。髄液麻疹抗体価は、治療開始前に高値であった症例 1、3、4 で 4 倍以上の低下が見られた。総合改善度は、改善 2 例、不変 2 例、悪化 1 例であった。

【考 案】

Ribavirin は、組織培養において SSPE ウイルスの増殖を抑制し、動物モデルにおいて治療効果を示す。また、SSPE 患者において髄液中 ribavirin 濃度を有効濃度に保つことにより髄液中麻疹抗体価が低下した。報告した 5 例の内、臨床的改善を確認できたのは症例 2、3 の 2 例のみであるが、症例 1、4 の 2 例においても

症状の進行がみられず、進行を抑える効果はあったと考えられた。これら 4 例においては、髄液 ribavirin 濃度は、目標濃度に維持されていた。これに対し、症状が悪化した症例 5 では目標濃度が維持されていなかった。以上から、治療効果を得るためには、十分な髄液中濃度を維持する必要があると結論された。今後、髄液中の ribavirin 濃度と本療法による副作用を厳重にモニターしながら、病期の比較的早い時期に治療を開始できた症例を集積し、真に有効な治療法であるか否か検討する必要があると考える。

【参考文献】

- 1) Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, De Clercq E : Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 12: 87-98, 1989
- 2) Honda Y, Hosoya M, Ishii T, Shigeta S, Suzuki H : Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob agents Chemoter.* 38: 653-655, 1994
- 3) Ishii T, Hosoya M, Mori S, Shigeta S, Suzuki H : Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 40: 241-243, 1996
- 4) Takahashi T, Hosoya M, Shigeta S, et al. : The cooperative effect of interferon-a and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 37: 29-35, 1998
- 5) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T : Combined treatment with interferon-a and ribavirin for SSPE. *Pediatr Neurol.* 24: 54-59, 2001
- 6) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al. : High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 943-945, 2001
- 7) Stephen BT, Ramel AC, Cormac AO : Intraparenchymal alpha-interferon and intraventricular ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Neurology.* 54: A430, 2000

【研究発表】

1. 論文発表
 - 1) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T : Combined treatment with interferon-a and ribavirin for SSPE. *Pediatr Neurol.* 24: 54-59, 2001
 - 2) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al. : High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 943-945, 2001
 - 3) 細矢光亮、友田明美 : 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する ribavirin 療法の試み. *日本小児科学会雑誌* 106:1412-1420,2002
2. 学会発表
 - 1) 細矢光亮、友田明美 : 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する ribavirin 療法の試み. 第 105 回 日本小児科学会学術集会. 分野別シンポジウムー小児期中枢神経系感染症

表 1 経静脈投与による血清中および髄液中 ribavirin 濃度

症例	年齢 (歳)	性	発症	臨床病期	1 回投与量 (mg/kg) ^a	ribavirin 濃度 (μ g/ml) ^b		ribavirin 濃度比 (髄液/血液)
						血清	髄液	
1	14	男	1998 年 8 月	3 期	10	1.3	1.1	0.84
					20	11.1	7.8	0.70
					20	10.2	9.0	0.88
					30	20.9	17.4	0.83
					30	16.7	14.8	0.89
2	13	女	1998 年 11 月	2 期	10	3.0	1.5	0.50
					20	10.4	8.2	0.79
					20	14.3	8.0	0.56
					20	11.5	7.5	0.65

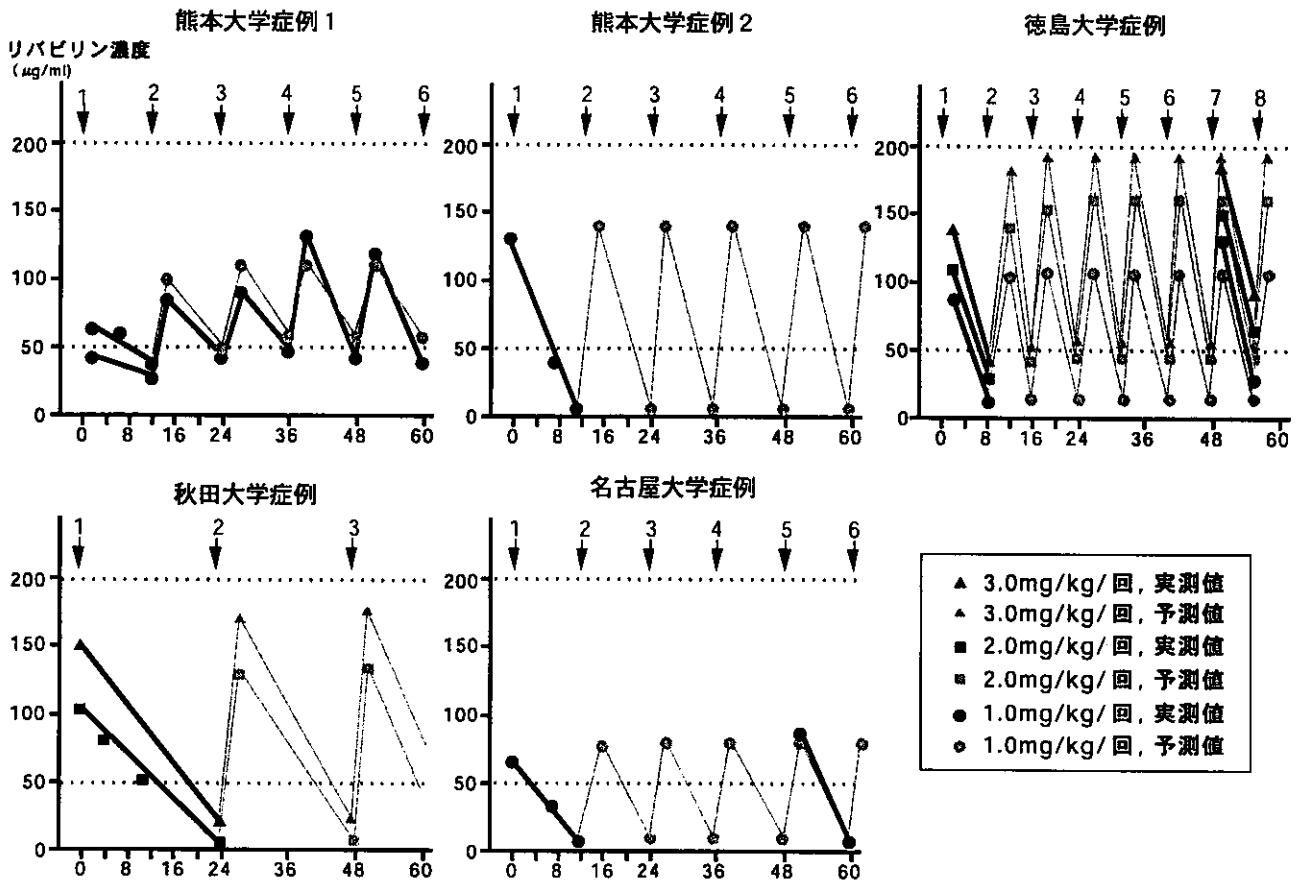
^a 10, 20, あるいは 30mg/kg の ribavirin を 8 時間おきに 7 日間投与した。

^b 15 回投与後 3 時間に血液および髄液検体を同時に採取した。

表 2 髄液中の ribavirin 濃度を測定した 5 症例

	年齢 (歳)	性	発症後期間	病期 (Jabbour)	リバビリン投与量	併用薬	臨床症状 スコア (NDI)	髄液麻疹 抗体価 (HI)	総合 改善度
熊本大学	15	男	1年	III~VI	2mg/kg/日	IFN+Isoprinosin	78 → 75	128 → 8	不変
熊本大学	14	女	9カ月	II	0.9~1.2mg/kg/日	IFN+Isoprinosin	23 → 20	8 → 8	改善
徳島大学	6	男	1年9カ月	III	3~9mg/kg/日	IFN+Isoprinosin	77 → 73	64 → 16	改善
秋田大学	6	女	1年9カ月	III	1~3.2mg/kg/日	IFN+Isoprinosin	79 → 74	16 → 4	不変
名古屋大学	11	男	3カ月	III~VI	2mg/kg/日	IFN+Isoprinosin	59 → 72	8 → 8	悪化

図 1 脳室内投与における髄液中 ribavirin 濃度



パプアニューギニアにおけるSSPE多発の背景

研究協力者：高須俊明（日本大学・医学部・内科学神経内科）

〔研究要旨〕

パプアニューギニア国 (Papua New Guinea, PNG) では亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) の 20 歳未満人口百万当たりの年間発生率が 1990 年に 56 であったと報告されていた。PNG 東部高地州 (Eastern Highlands Province, EHP) における 1997 年と 1998 年時点での 20 歳未満人口百万当たりの年間発生は 98 であって、従来のどの報告値よりも著しく高かった。この多発に関連し、①地域における麻疹ワクチン接種の普及が遅く今なお要求水準に達していない、②ワクチン配備段階での力価の低下が重大問題として指摘されている、③SSPE 患者に麻疹罹患後のワクチン受種者が多い、④SSPE 患者および麻疹患者に共に乳児期罹患麻疹が多い事実が挙げられた。麻疹ワクチン接種に関係のない要因が SSPE の発生にどの程度影響しているかを窺うために各国からの SSPE の発生頻度の報告値を分析した。麻疹ワクチン導入前における 20 歳未満小児人口百万当たりの各国の SSPE 発生頻度は、年間 0.6 から 9.4 の範囲にあった。麻疹ワクチン導入後における 20 歳未満小児人口百万当たりの各国の SSPE 発生頻度は、低いものは年間 1 未満であったが高いものはパキスタン、ルーマニア、南インドおよび PNG から報告され 11.6 から 98 の間にあり、PNG の EHP における 98 が最高であった。PNG の EHP における発生頻度が麻疹ワクチン導入前における最高報告値の 10 倍を超えていたことから、麻疹ワクチン接種に関連しない要因が当地における SSPE の発生頻度を 10 倍以上に押し上げたと考えた。

The background of a high incidence of subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea

Toshiaki TAKASU

Department of Neurology, Nihon University School of Medicine

ABSTRACT

A reported annual incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea (PNG) in 1990 was 56 per million child population below 20 years of age. The high incidence was continuing during 1997 and 1998 and the annual incidence in Eastern Highlands Province (EHP) of PNG during the two years was 98 per million population below 20 years of age, the highest ever-reported. Slow expansion of measles vaccination, still low coverage by measles vaccination, lowering in potency of measles vaccine while they are distributed, measles vaccination after measles that was observed among measles and SSPE patients and predominance of infantile measles have been raised as possible reason for the high incidence of SSPE in PNG. In order to make clear whether any factors independent of vaccination are operating in the occurrence of SSPE in PNG we analyzed the reported incidence rates of SSPE from different countries. The reported annual incidences of SSPE from various countries per million child population below 20 years of age in the pre-vaccine era were between less than 1 and 9.4. The high rates in the post-vaccine era reported from Pakistan, Romania, South India and PNG were between 11.6 and 98, and the 98 from EHP of PNG was the highest. Since the incidence in EHP of PNG was more than ten folds higher than the highest rate in the pre-vaccine era it was concluded that some vaccination-independent factors likely pushed up

the incidence of SSPE in EHP of PNG high by more than ten folds compared to the pre-vaccine highest reported elsewhere.

【はじめに】

パプアニューギニア国 (Papua New Guinea, PNG) では亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) の 20 歳未満人口百万当たりの年間発生率が 1990 年に 56 であったと報告されていた。PNG 東部高地州 (Eastern Highlands Province, EHP) における 1997 年と 1998 年時点での 20 歳未満人口百万当たりの年間発生は 98 であって、従来のどの報告値よりも著しく高かった。しかし、この高発生に麻疹ワクチン接種の不十分さ以外の要因が関与しているかどうかは不明であった。

〔目的〕

PNG の EHP における SSPE の高発生に麻疹ワクチン接種の不十分さ以外の要因が関与しているかどうかを明らかにすること。

〔材料と方法〕

PNG における麻疹ワクチンの接種率の変遷を政府資料によって明らかにした。PNG における麻疹の報告数および入院数を政府資料と EHP における唯一の病院である GOROKA Base General Hospital (GBGH) の小児科退院台帳調査(三木健司との共同作業)で明らかにした。文献的に報告されている各国からの SSPE の発生頻度値は人口百万当たり年間 0.1 から 6 の範囲にあるものが多いが、この範囲を超える高値もいくつか報告されている。これらをを詳細に分析し、麻疹ワクチン導入前の発生頻度を選別した。観察期間と症例数のみが報告されている場合には国連による人口情報を加えることによって発生頻度を推算した。

〔結果〕

PNG では 1982 年に麻疹が国家予防接種計画の対象疾患となり Schwarz 株標準量を 9 ヶ月児に接種することでスタートした。普及の途上、乳児麻疹に対応するためワクチン接種年齢を下げたり、Edmonston-Zagreb 株ワクチンに変更したりし、また普及の途上にみられた流行に対応して流行時、病院への入院時における麻疹ワクチン強制的接種を義務付けるなどして普及が図られた (表 1) が、その普及は遅く、その過程で大きな紆余曲折を経て、20 年後においてもなお全国平均で 60% に達せず、EHP では 80% 以下の範囲で年によって大きく上下してきた (図 1)。南部高地州の小児に EZ ワクチン標準量を接種した後の血清陽転率が 6 ヶ月以後の小児においては 100% であったという報告 (Rogers ほか、1991) がある (図 2) 一方、1993 年に発表された調査報告 (Bass、1993) によると、輸入ワクチンを接種現場である病院、ヘルスセンターおよびその出張所に運ぶまでに最低 1、最高 7 の中継所を経由する。コールドルームが 10 度 C 以上である例、冷蔵庫の温度その他の条件が不良であった例、ケロセン冷蔵庫温度が安全域外にあった例が多くみつきり、使い残しのバイアルを廃棄していたのは 33% にしか過ぎなかった。以上よりワクチン配備段階での力価の低下が重大問題であると指摘した。

麻疹報告数と入院数は 1960 年代初め以来、全国平均でも GBGH 小児科入院数でも 2~3 年から数年の間隔で流行を繰り返し、EHP では 1998 年から 2000 年にかけても流行があった (図 3、図 4)。しかし全体的傾向としては麻疹報告数、入院数ともに 1982 年の麻疹ワクチン導入までは漸増、その後はゆっくりと漸減してきたとみられた。

GBGH 入院麻疹患児の麻疹罹患年齢は、乳児期麻疹が多かった。GBGH における SSPE 患児の麻疹年齢も、乳児期麻疹が多かった。

麻疹ワクチン接種導入前の時期における発生頻度として 20 歳未満小児人口百万当たり年間、オランダの 2.6、ハンガリーの 4.6、ベルギーの 2.0、スコットランド北東地方の 3.2、カナダ国トロント都市地域の 3.6、ニュージーランドでの 9.4、イングランドとウェールズの 0.6 が挙げられた。一方麻疹ワクチン接種導入後における発生頻度の中の高値として 20 歳未満小児人口百万当たり年間、パキスタン国カラチの

11.6、ルーマニアの 22.85、南インドの 43.1、PNG 国高地 4 州と沿海 2 州での 56、および PNG の EHP の 98 が挙げられた。(図 5)

〔考察〕

PNG においては麻疹ワクチンの普及が遅れており、麻疹ワクチンが接種現場に届くまでに力価を落としている疑いが強い。また麻疹罹患後に麻疹ワクチンを打っている例が少なからずみられている。これらが PNG における麻疹のコントロールを困難にしていることは間違いなく、現に最近でも流行が発生している。しかし、PNG の EHP における SSPE の発生率は、麻疹ワクチン導入前の各国 SSPE 発生率の最高値の 10 倍を超えた。このことから、SSPE の多発には麻疹ワクチン接種と無関係な要因が存在して PNG の EHP における SSPE の発生率を大きく押し上げたと考えられた。

〔結論〕

PNG の EHP では麻疹ワクチン接種が十分な効果を上げておらず、このことが麻疹のコントロールを困難にし、SSPE の発生をもコントロールすることができていない。しかし、麻疹ワクチン接種と無関係な要因も当地における SSPE の多発に大きな役割を果たしたと思われる。

〔参考文献〕

- 1) 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.
- 2) Bass AG. Vaccines in the National Immunization Programme. *PNG Med J* 1993; 36:141-57.
- 3) 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. *Epidem Infect* 1992; 108:547-53.
- 4) 高須俊明、國分祐司、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 の活動—(その 1)。*熱帯* 1998; 37:251-8.
- 5) 高須俊明、三木健司、駒瀬勝啓、河西竜太、吉川泰弘、國分祐司、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 の活動—(その 2)。*熱帯* 1999; 32:146-61.
- 6) Mgone JM, Mgone CS, Duke T, Frank D, Yeka W. Control measures and the outcome of the measles epidemic of 1999 in the Eastern Highlands Province. *PNG Med J* 2000; 43:91-7.

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Miki K, Komase K, Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, Mizutani T. Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. *J Med Virol* 2002; 68 :105-112.
- 2) Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, Miki K, Kawanishi R, Asuo PG, Kono J, Komase K, Alpers MP. Clinical presentation of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea. *Trop Med Intern Health* (accepted)
- 3) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Nmae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. (submitted)

2. 学会発表

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Nmae H, Kokubun Y, Nishimura T, Marcus J, Asuo PG,

Alpers MP. A continuing high incidence of sub-acute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. The Medical Society of Papua New Guinea 34th Annual Medical Symposium, 7-11 September, 1998. (Abstract available in the Abstract of the Symposium)

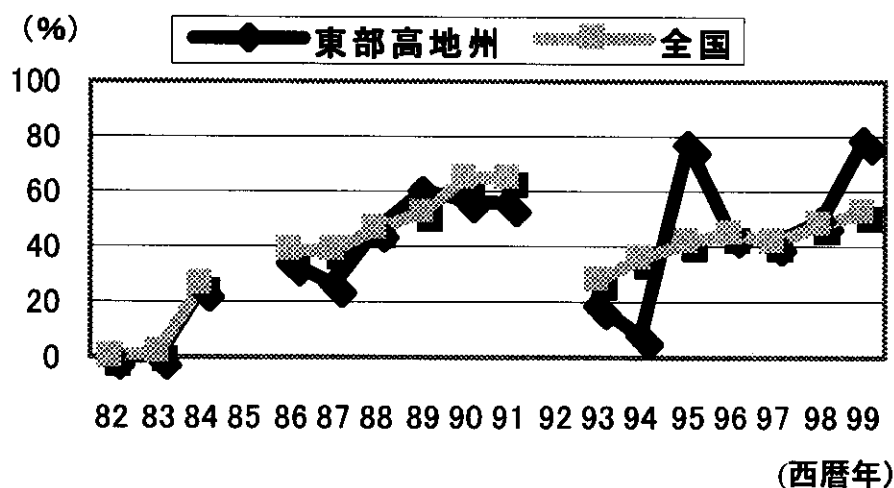
〔知的所有権の取得状況〕

なし。

表1 PNGにおける麻疹予防接種方式の変遷

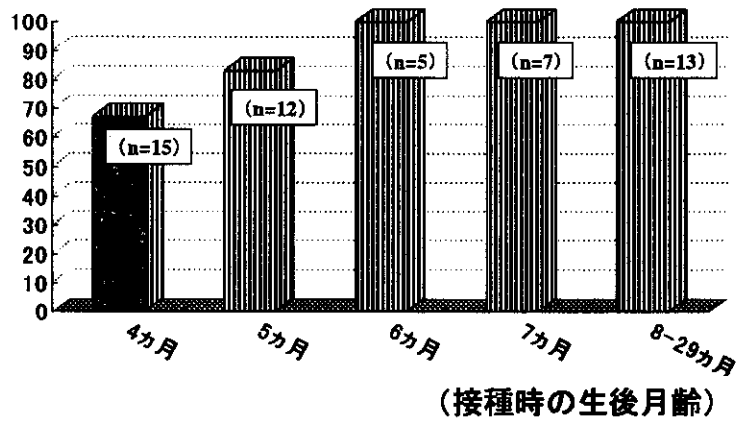
西暦年	ワクチン	用量	適応年齢	適応強化
1982年	Schwartz株	標準用量	生後9ヵ月以後	
83年	Schwartz株	標準用量	生後9ヵ月以後	
84年	Schwartz株	標準用量	生後9ヵ月以後	
85年	Schwartz株	標準用量	生後9ヵ月以後	
86年	Schwartz株	標準用量	生後9ヵ月以後	
87年	Edmonston-Zagreb株	標準用量	生後8-9ヵ月以後	
88年	Edmonston-Zagreb株	標準用量	生後9ヵ月以後	生後6ヶ月～3年児には流行時、入院時に(病気でも)。生後6ヵ月未満児は2回目も
89年	Edmonston-Zagreb株	標準用量	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
90年	Edmonston-Zagreb株	標準用量	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
91年	Edmonston-Zagreb株	標準用量	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
92年	Schwartz株	標準用量	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
93年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
94年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
95年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
96年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
97年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
98年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
99年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
2000年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に
01年	Schwartz株	?	生後6ヵ月以後	あらゆる機会に

図1 PNG1歳未満児の麻疹予防接種率



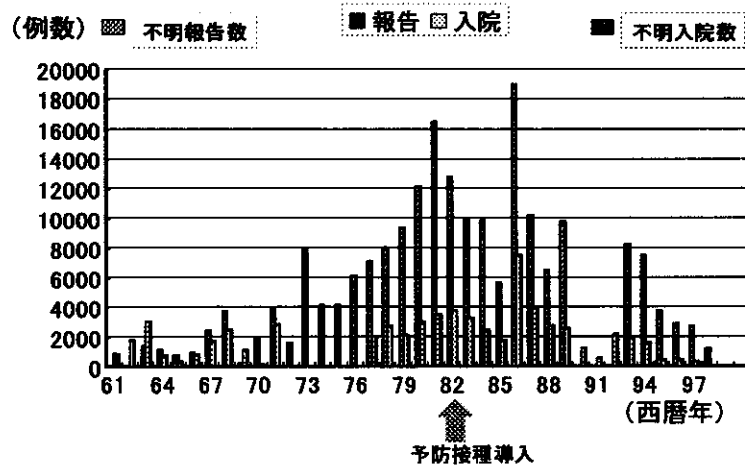
(高須俊明原図, 2003年1月23日)

図2 南部高地州における麻疹予防接種による血清学的陽転



(Rogers S et al, 1991のデータより高須俊明作図. 2003年1月23日)

図3 PNG全国における麻疹例数



(高須俊明原図. 2003年1月23日)