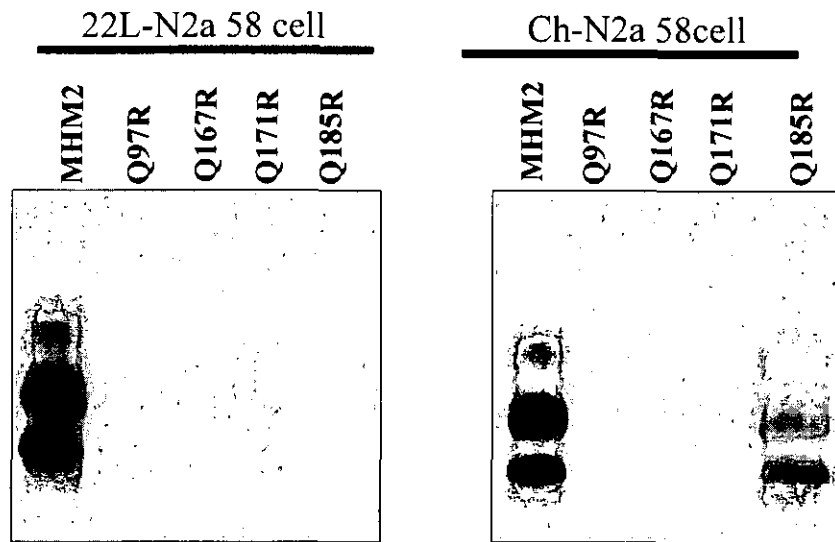


A)



B)

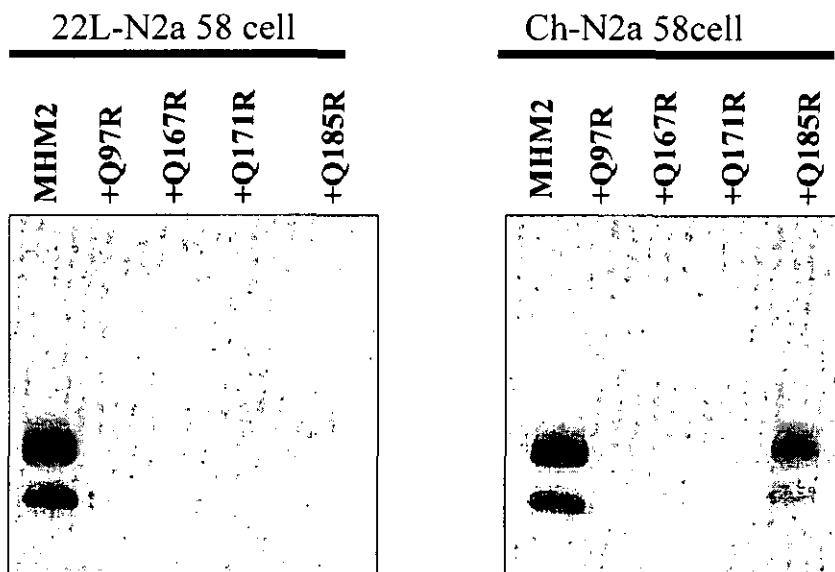


図4 : Q97R, Q167R, Q171R, Q185Rの各変異PrPのPrP^{Sc}への変換効率 (A) とMHM2-PrPにたいするDominant-negative効果 (B) の比較

動物におけるアミロイドーシス:その伝播の可能性に関する研究

班 長:水澤英洋(東京医科歯科大・大学院・脳神経機能病態学)

研究協力者:池田修一(信州大学・医学部・第三内科)

研究協力者:樋口京一(信州大学・医学部加齢適応研究センター・脈管病態分野)

研究協力者:松井高峯(帯広畜産大学・獣医学部・家畜病理学)

研究協力者:石原得博(山口大学・医学部・構造制御病態学)

[研究要旨]

老化促進マウスアミロイドーシス(SAM)の研究から、アミロイド細線維の経静脈的または経口的投与により本疾患のアミロイドーシスが個体間で伝播することが明らかとなった。またその機序はプリオン病に類似していると推測されている。仮にこうした現象が家畜のアミロイドーシスでも当てはまるとすると、食肉を介して動物のアミロイドーシスが人にも影響しかねないことが懸念される。そこでアミロイドーシスに関する二つの研究班ではアミロイドーシスが個体間で伝播する機序の詳細を解明するとともに、わが国における家畜、特に高齢牛における全身性アミロイドーシスの実態を把握することを目指している。

Amyloidosis in animals: transmissibility of systemic amyloidosis

Shu-ichi IKEDA, Keiichi HIGUCHI, Takane MATSUI, Tokuhiko ISHIHARA

From Third Department of Medicine (Ikeda) and Department of Aging Biology, Institute on Aging and Adaptation, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto; Department of Pathology, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro; First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.

ABSTRACT

It has been shown that amyloidosis in mice (senile mouse amyloidosis) is markedly accelerated when the animals are given the purified amyloid fibrils. This phenomenon suggests that some forms of systemic amyloidosis can be transmitted from one individual to another, but its precise mechanism remains unclear.

In domestic animals, especially in the aged caws systemic AA infrequently amyloidosis occurs. If this amyloidosis in cattle would be affected by transmission, it might produce a serious social problem. It is required to investigate the prevalence of cattle amyloidosis, paying a special attention to the phenomenon "transmission".

[はじめに]

老化促進マウスアミロイドーシス(SAM)では、発病した高齢マウスと同一籠内で飼育されている若年マウスが次々とアミロイドーシスを発症するという事実が見出された。これは発病したマウスの糞便を未発症の若年マウスが舐めることでその中に含まれるアミロイド細線維が他の個体の体内へ経口的に入り、その個体のアミロイドーシス発症を促進するという仮説が Higuchi らにより提唱された。そしてこの仮説は次の二つの実験により確認された。すなわち1) SAM

マウスの糞便中からアミロイド細線維が精製され、これを経静脈的に若年マウスに投与することで SAM が発症する、2) SAM マウスの肝臓から精製されたアミロイド細線維を経口的に若年マウスに投与することで SAM が発症するである。

一方、本現象は SAM という特殊なマウスのアミロイドーシスで起ることであり、アミロイドーシス一般の発生機序に当てはまるかどうかは不明であった。しかしその後、健常な C57BL/6 マウスに、複数の異なる蛋白から成るアミロイド細線維を経静脈的に投与し、同時に炎症刺激を加えると短期間で反応性 AA アミロイドーシスが起ることが実証された。またその機序としては、経口的または経静脈的に投与されたアミロイド細線維が seed となってその後個体のアミロイドーシスの発症を促進すると考えられている。この機序はプリオン病における発症機構と類似しており、“アミロイドーシスの伝播”という考え方が提唱された。仮にアミロイドーシスが経口的に伝播可能であるとすると、食肉として供与されている家畜のアミロイドーシスの人への影響が懸念される。

【目的】

わが国における家畜のアミロイドーシス、特に高齢(廃用)牛の全身性アミロイドーシスについて、その実態を明らかにする。

【材料と方法】

既に解剖されている高齢牛の全身性アミロイドーシスについて病理組織学的所見を検討する。食肉センターで解体された牛の腎組織を任意に採取して、アミロイド沈着の有無を組織学的に検索する。

（倫理面への配慮）

牛検体の採取は食肉加工センターと十分協議して、食肉安全基準に沿う形で行われた。

【結果】

牛がアミロイドーシスに罹患した場合には難治性の下痢、蛋白尿、体重減少が出現し、多くは臨床診断されている。肉眼的解剖所見では腸管壁の白濁、腎臓の腫大が目立つ。組織学的には消化管、腎臓、肝臓、脾臓へのアミロイド沈着が見られ、アミロイド蛋白は免疫組織化学的に AA であった。今回新たに食肉センターで解体された牛の腎組織 113 例を検索した。対象牛の年齢は 2-16 歳であり、その中の 8 割が 6 歳以上の高齢牛であった。この中の 1 頭、9 歳雌ホルスタインにおいて腎臓の糸球体係蹄と輸入細動脈に軽度のアミロイド沈着が見られた。またこのアミロイドは免疫組織化学的に AA であった。

【考察】

全身性アミロイドーシスが個体間で伝播するという現象は、現時点ではマウスを用いた特殊な実験的環境下においてのみ起ることであり、ヒトのアミロイドーシスでは全く知られていない。従来から amyloid enhancing factor (AEF) という物質の存在が注目されており、最近この物質はアミロイド細線維または本線維が断片化した物であると考えられている。したがってアミロイドーシスを発症する素因のある個体に、何らかの機序でアミロイド細線維またはその関連物質が入ればアミロイドーシスの発症が促進されることは十分予測される。今後こうした機序の詳細を解明する必要がある。

上記現象に関連して家畜、特に臓物が食される牛のアミロイドーシスはヒトの健康への影響が最も懸念される。既に本邦では 1990 年に藤永が高齢牛におけるアミロイドーシスの頻度を、腎臓を用いた Iodine Sulfuric Acid 法でスクリーニングして、6 歳以上のホルスタイン種 1800 頭中 22 例 (1.2%)、黒毛和種 1200 頭中 1 例 (0.08%) と報告している。この点に関しては今後、顕微鏡での詳細な検討が必要である。

【結論】

1. 全身性アミロイドーシスはマウスを用いた特殊な実験的環境下において個体間で伝播が起る。
2. 本現象がヒトの健康に影響するかどうかを検討する目的で、今後高齢牛のアミロイドーシスの実態を詳細に調べる予定である。

【参考文献】

- 1) Xing Y., Nakamura A., Chiba T., Kogishi K., Matsushita T., Li F., Guo Z., Hosokawa M., Mori M., Higuchi K: Transmission of mouse senile amyloidosis. *Lab Invest.* 81: 493-499, 2001
- 2) Lundmark K., Westermark GT., Nystrom S., Murphy C.L., Solomon A., Westermark P: Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *PNAS* 99: 6979-6984, 2002
- 3) 上田誠、古岡秀文、松井高峯、中川迪夫. 各種動物アミロイド蛋白の免疫組織化学的反応性. *J Jpn Vet Med Assoc.* 46: 205-209, 1993
- 4) Kisilevsky R., Lemieux L., Boudreau L., Dun-Sheng Y., Fraser P: New clothes for amyloid enhancing factor (AEF): silk as AEF. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 6: 98-106, 1999
- 5) 藤永良博: 高齢の雌ウシにおけるアミロイドーシスの頻度とその病理組織学的所見. *山口医学* 39: 293-303, 1990

【研究発表】

1. 発表論文

- 1) Umezawa M., Tatematsu K., Korenaga T., Fu X., Matsushita T., Okuyama H., Hosokawa M., Takeda T., Higuchi K: Dietary fat modulation of apoA-II metabolism and prevention of senile amyloidosis in the senescence-accelerated mouse. *J Lipid Res* 44: 762-769, 2003
- 2) Fu X., Korenaga T., Fu L., Xing Y., Guo Z., Matsushita T., Hosokawa M., Naiki H., Baba S., Kawata Y., Ikeda S., Ishihara T., Mori M., Higuchi K: Induction of AApoAII amyloidosis by various heterogenous amyloid fibrils. *FEBS Lett* in press

正常プリオン蛋白質関連因子に関する研究

班 員：金子 清俊（国立精神・神経センター 神経研究所・疾病研究第七部）

研究協力者：逆瀬川裕二、八谷 如美（同・疾病研究第七部）

〔研究要旨〕

正常型プリオン蛋白質の生理的切断部位は、感染型プリオン蛋白質立体構造の鍵となるβシート領域と重なり、しかも極めて疎水性の高い部分に位置するため、正常プリオン蛋白質分解酵素がアクセスする際及び感染型プリオン蛋白質への変換の際に、何らかの分子シャペロン様分子の関与が示唆される。

さらに、この分子は通常の分子シャペロンとは異なり、misfoldされた分子ではなく正常に folding された分子を認識するという概念が大きく異なる。我々は、正常に folding された分子を認識し、それを unfold する活性を検出する系を出芽酵母を用いて確立した結果、新しい概念に属するシャペロン様分子を同定し、“Unfoldin”と命名した。本分子の *in vitro* 及び *in vivo* における詳細な機能解析の結果、新規クラスの分子シャペロンとしての特徴を備えていることが示唆された。

The unfolding and proteolysis of a cellular prion protein in its metabolic pathway

Kiyotoshi KANEKO, Yuji SAKASEGAWA, and Naomi S. HACHIYA*

Department of Cortical Function Disorders, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8502 Japan. *CREST·JST

ABSTRACT

We identified an ATP-dependent chaperone isolated from *Saccharomyces cerevisiae* denoted “Unfoldin”. This protein is an oligomeric form of actin-interacting protein 2 (Aip2p). Unfoldin formed a homo-oligomeric complex consisting of 10 to 12 subunits arranged in a grapple-like structure ~10 nm in diameter with a ~2 nm opening. Unfoldin adopted an “open state” in the presence of ATP and a “closed state” in its absence. Only the “open state” captured F-actin and facilitated the formation of the protease-susceptible circular form of F-actin. This property was promoted by ATP binding but not its hydrolysis. Overexpression of Unfoldin induced multiple buds in yeast cells, and its depletion interfered with cleavage furrow formation during cytokinesis. Unfoldin localized to the periphery during the stationary phase and to budding sites along with Cdc11p in the septin complex during log phase. During cell division, Unfoldin surrounded the bud neck where the most significant substrate modification activity was observed. Finally, the protease susceptibility of F-actin purified from the bud neck decreased in a strain lacking Unfoldin. Together, these properties suggest that Unfoldin alters the structure of F-actin and facilitates the reorganization of F-actin during the cell division cycle.

〔はじめに〕

感染型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) の複製機構としては、正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) から PrP^{Sc} への高次構造変換がその基盤にあると考えられている。生体内における PrP^C の分解経路において、PrP^C はその中心領域で最初の分解を受けることが知られているが、この部分は PrP^{Sc} への変換に際しても critical な領域、いわゆる β-シート領域に相当するため、分解を受けるか変換されるかという互いに相補的な関係を有する。この領域は非常に疎水性に富んでいるため、親水性の環境化においては分子内部に埋没していると考

えられるため、PrP^C 高次構造の解きほぐしが必要である可能性が示唆される。これには、PrP^{Sc} への変換に
関与する分子シャペロン様分子、いわゆる X 因子との関連も注目される。

しかしながら、これらの unfolding 活性は正常に folding された分子 (PrP^C) を標的とすると考えられるた
め、従来から知られている misfolding 蛋白質を標的とする一般的な分子シャペロンの範疇には該当しない。
我々は、このような正常分子に対し unfolding 活性を発揮する新規分子シャペロンとして、昨年度新しい分
子「Unfoldin」を同定することに成功した。本年度は、Unfoldin の細胞内動態並びに生理機能の詳細に関す
る解析を行った。

【目的】

PrP^C の代謝機構並びに PrP^{Sc} への変換機構の解明に向けて、正常型プリオン蛋白質と相互作用する新規分
子群を同定し作用機序を検討する。本年度は、「Unfoldin」に関する詳細な解析を行う。

【材料と方法】

PrP^C を unfold する活性を検出するための検出系を *S. cerevisiae* を用いて確立し (unfolding assay) 、酵母よ
り同定した「Unfoldin」を大量に精製し、その構造解析並びに主に *in vitro* での活性を検討した。また、*in vivo*
における Unfoldin の活性調節機構を検討するため、酵母細胞における Unfoldin 遺伝子の knock-out や過剰
発現等の gene modification による影響も検討した。

(倫理面への配慮)

【結果】

昨年度同定した Unfoldin は、正常に folding された蛋白質を unfold する新規クラスのみ分子シャペロンと考
え、さらに詳細な解析を行った。その結果、Unfoldin は分子量約 58 kDa、10-12 量体からなるオリゴマーを
形成していた。注目すべき点として、ATP 依存性にその一端を開口した、いわゆるカニの爪状の開口状態
(活動性) と、閉口状態 (非活動性) の 2 つの分子構造が観察された (図-1)。Unfoldin は *in vitro* において
は非常に幅広い specificity を有していた。その一例として heavy meromyosin の unfolding の観察例を図-2 に
示す。また、通常のみ分子シャペロンは円柱状であるのに対し、本分子はカニの爪状であるため、繊維状分
子との相互作用に利点を有する可能性があるため F-actin との相互作用を検討した結果、Unfoldin は ATP 依
存性に F-actin に結合し、リング状 actin を形成した (図-2)。加えて、Unfoldin は複数のベータシート構造
を有する分子も標的にし得る可能性が示された (未発表データ)。我々は、Unfoldin が cell cycle 依存性にそ
の unfolding 活性を変化させることも見出しており、現在詳細な *in vivo* での活性調節機構の解析を行って
いるところである。

【考察】

Unfoldin は通常のみ分子シャペロンとは異なり、misfold された分子ではなく正常に folding された分子
を認識し、その立体構造を解きほぐすことで、むしろ非正常化する働きを有する。このことは、正常分
子の“unfolding”を通じて正常蛋白質の代謝制御に関与するという、従来知られていない新しい生体内分
子制御機構に通ずる発見と考えている。プリオン蛋白質に関連する X 因子も、この範疇に入る分子シャ
ペロン様の分子であると考えられる。また、Unfoldin は、強固な凝集体を形成するベータシート構造に
富んだ分子をも解きほぐす可能性を有することから、プリオン病等のベータシート構造たんぱく質に由
来する疾患群の新しい治療戦略となりうる可能性を示唆している。

【結論】

正常に folding された蛋白質を標的として unfolding する新しいクラスのみ分子シャペロン、“Unfoldin”を同
定した。Unfoldin は、強固な凝集体をも解きほぐす可能性を有しており、新しいプリオン病の治療戦略と

なりうる可能性が示唆された。

〔参考文献〕

- 1) Taraboulos A, Raeber AJ, Borchelt DR, Serban D, Prusiner SB: Synthesis and trafficking of prion proteins in cultured cells. *Mol. Biol. Cell.* 3: 851-863,1992
- 2) Huang Z, Gabriel J-M, Baldwin MA, Fletterick RJ, Prusiner SB, Cohen FE: Proposed three-dimensional structure for the cellular prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91: 7139-7143,1994
- 3) Telling GC, Scott M, Mastrianni J, Gabizon R, Torchia M, Cohen FE, DeArmond SJ, Prusiner SB: Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell.* 83: 79-90,1995
- 4) Kaneko K, Zulianello L, Scott M, Cooper CM, Wallace AC, James TL, Cohen FE, Prusiner SB: Evidence for protein X binding to a discontinuous epitope on the cellular prion protein during scrapie prion propagation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 10069-10074,1997

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Korth C, Kaneko K, Groth D, Heye N, Telling G, Mastrianni J, Parchi P, Gambetti P, Will R, Ironside J, Heinrich C, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB: Abbreviated incubation times for human prions in mice expressing a chimeric mouse-human prion protein transgene. *PNAS.* 100: 4784-4789,2003
- 2) Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Yanagisawa T, Kato Y, Sato K, Takano K, Sakasegawa Y, Kaneko K: Stimulation of cellular prion protein expression by TSH in human thyrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 305: 1034-1039,2003
- 3) Sekijima M, Motono C, Yamasaki S, Kaneko K, Akiyama Y: Molecular dynamics simulation of dimeric and monomeric forms of human prion protein: insight into dynamics and properties. *Biophys J.* 85: 1176-1185,2003
- 4) Sakasegawa Y, Hachiya NS, Tsukita S, Kaneko K: Ecm10p localizes in yeast mitochondrial nucleoids and its overexpression induces extensive mitochondrial DNA aggregations. *Biochem Biophys Res Commun.* 309: 217-221,200
- 5) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K: Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. *Ann Neurol.* 54: 553-554,2003
- 6) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K: Therapeutic approaches in prion disease. *J Health Sci.* 49: 267-272, 2003
- 7) Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K. Microtubules-associated intracellular localization of the NH2-terminal cellular prion protein fragment. *Biochem Biophys Res Commun.* 313:818-823, 2004

2. 学会発表

- 1) 金子清俊. 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 徳島県病院薬剤師会. 徳島. 4.9,2003
- 2) 金子清俊. 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 兵庫県病院薬剤師会. 神戸. 4.17,2003
- 3) 金子清俊. プリオン病の免疫療法. 第11回神経免疫フォーラム. 金沢. 4.19,2003
- 4) 岸田日帯, 逆瀬川裕二, 山河芳夫, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊: 遺伝子多型を用いたプリオン病の治療開発に向けた培養細胞による検討(第二報). 第44回日本神経学会総会. 東京. 5.15, 2003
- 5) 金子清俊. プリオン蛋白質関連因子としての unfolding chaperone. 第44回日本神経学会総会、横浜、05.16, 2003.
- 6) 戸田宏幸, 逆瀬川裕二, 有馬邦正, 黒岩義之, 金子清俊. 神経変性疾患にみられる神経内封入体の構成蛋白質の解析. 第44回日本神経学会総会. 東京. 5.16, 2003

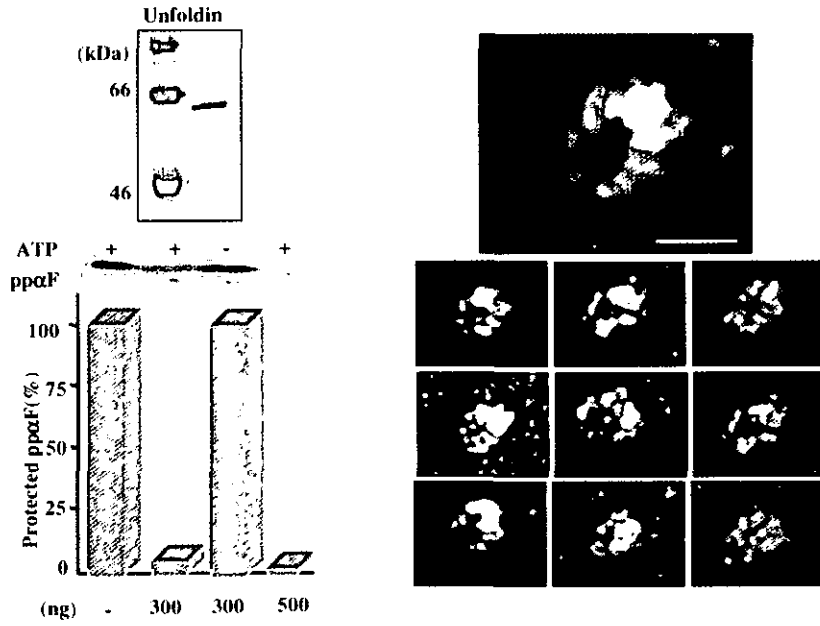
- 7) 金子清俊. プリオン蛋白質代謝に関与する因子(群)の同定. BSE等プリオン病の制圧のための技術開発プロジェクト. つくば, 6.30, 2003
- 8) Kaneko, K. Therapeutic Approaches in Prion Disease. The 2nd Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA), Tokyo, Sep 5, 2003
- 9) 金子清俊. 牛海綿状脳症と人変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 日本赤十字社特別講演会, 東京, 9.8, 2003
- 10) 金子清俊. 牛海綿状脳症と人への感染. (社)日本臨床検査薬協会主催学術講演会. 東京. 9.26, 2003
- 11) 金子清俊. 正常型プリオンタンパク質のバイオイメージング. 早稲田大学理工学部セミナー「システムとしての脳の働きを探る」. 東京. 10.1, 2003
- 12) 八谷如美, 渡邊光太, 川端真紀子, 逆瀬川裕二, 金子清俊. Microtubule dependent intracellular traffic of prion protein. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.16, 2003
- 13) 八谷如美, 定塚昌子, 逆瀬川裕二, 金子清俊. Making of F-actin ring formation through the Unfoldin's activity in vitro. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.18, 2003
- 14) 逆瀬川裕二, 八谷如美, 金子清俊. Purification of an ATP-dependent protein unfolding activity from mouse neuroblastoma N2a cells. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.16, 2003
- 15) 岸田日帯, 逆瀬川裕二, 山河芳夫, 西島正弘, 黒岩義之, 八谷如美, 金子清俊. Combination treatment with the recombinant prion protein (rPrP-Q218K) reduced cytotoxicity of quinacrine in manmarian culture cells. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.16, 2003
- 16) Iwanami N, Sankawa U, Saido TC, Yamakawa Y, Nishijima M, Kaneko K. Screening study of prion binding agents and their inhibitory effect on the conversion of prion protein. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.16, 2003
- 17) 金子清俊. Conformation modulating factor and prion replication. 第76回日本生化学会大会. 東京. 10.16, 2003
- 18) 渡邊 光太, 八谷 如美, 逆瀬川 裕二, 金子 清俊. 蛋白質高次構造を unfold するシャペロン: Unfoldin による病理性蛋白質凝集体の unfolding. 第26回日本分子生物学会年会. 神戸. 12.11, 2003
- 19) 渡邊 光太, 八谷 如美, 逆瀬川 裕二, 金子 清俊. Microtubule-dependent anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein. 第26回日本分子生物学会年会. 神戸. 12.11, 2003
- 20) 逆瀬川裕二, 岸田日帯, 桜井総子, 朝田隆, 木之下徹, 後藤雄一, 木村英雄, 黒岩義, 八谷如美, 金子清俊. 日本人におけるNGFレセプター遺伝子 TrkA の一塩基多型とアルツハイマー病発症リスクとの関連性について. 第26回日本分子生物学会年会. 神戸. 12.13, 2003
- 21) 大久保卓哉, 逆瀬川裕二, 朝田隆, 木之下徹, 後藤雄一, 木村英雄, 水澤英洋, 八谷如美, 金子清俊. Absence of association between codon 129 / 219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan. 第26回日本分子生物学会年会. 神戸. 12.11, 2003
- 22) Hachiya NS, Sakasegawa, Kaneko K. Unfoldin, an ATP-dependent chaperone with novel grappling mechanism in a cell cycle-dependent manner. 43th American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Francisco, Dec 13-17, 2003.
- 23) 八谷如美, 大久保卓哉, 川端真紀子, 渡邊光太, 逆瀬川裕二, 金子清俊. 細胞質に蓄積したプリオン蛋白質(PrP^C)によって惹起されるミトコンドリア由来アポトーシス機構の解析. 第3回ミトコンドリア学会年会. 福岡. 12.19, 2003
- 24) 金子清俊. Prion protein and the conformation modifying activity. 分子研研究会 生体分子ダイナミクスと機能・立体構造形成研究会. 岡崎. 12.22, 2003

[知的所有権の取得状況]

なし

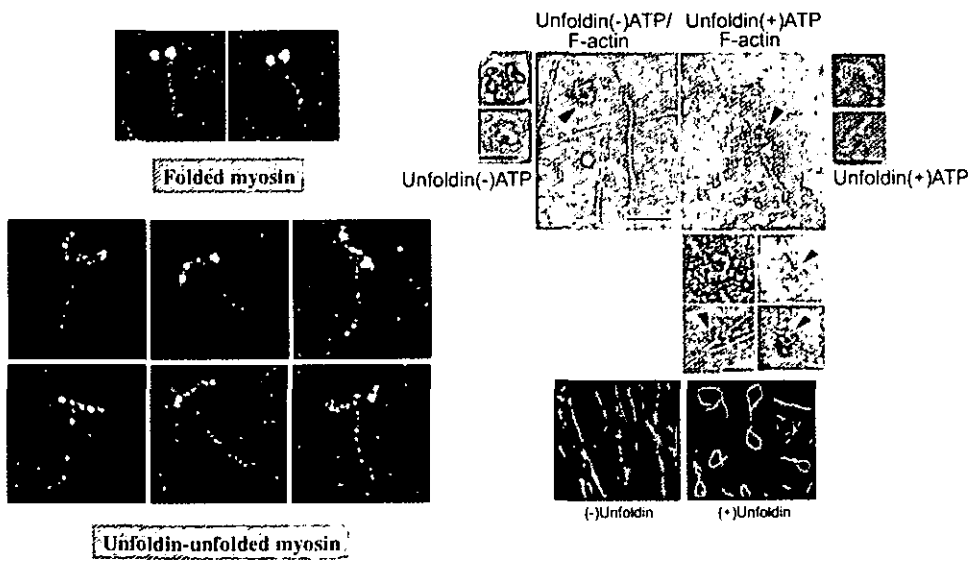
图—1

Unfoldin increased trypsin sensitivity of ppαF



图—2

Heavy mero myosin is unfolded by Unfoldin



亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) のインターフェロン療法の経過

班 員 二瓶健次 (国立成育医療センター神経)

研究協力者 飯沼一字 (東北大学・大学院医・小児科)

岡 鉄次 (岡山大学・大学院医・発達神経病態)

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の治療法はいまだ確立されていないが、免疫賦活作用があるとされているイノシンプラノベクス (INP) の経口投与と抗ウイルス作用があるとされているインターフェロンの髄腔内投与が現在もっとも有用な治療とされている。本邦でこれらの治療が認可されて以来4年が経過した。そこでこれらの治療の長期的な経過を知る目的で、SSPE と診断され上記の治療を行った39例について検討した。評価は22個の臨床症状を5段階評価 (0から4点) しその合計により点数化し、治療後の点数の経過を調べた。

治療後改善を示した例が7例 (18%)、一時悪化したがその後改善を示した例が3例 (7.7%)、一時改善したがその後悪化した例が4例 (10.3%)、ほとんど変化が見られなかった例が7例 (18%)、治療にもかかわらず悪化した例が18例 (46%) であった。長期的に見ても改善を示す例が25.7%に見られ、有用な治療法と考えられた。しかし一方で一時的に改善を示すがその後悪化する例や全く治療に反応しない例をあわせて56.3%に見られ、今後の治療法の開発が望まれる。

Follow-up study of combined treatment of inosinpranobex and interferon in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

Kenji NIHEI, Kuzuu IINUMA and Eiji OKA

Department of Neurology, National Center for Child Health and Development

Department of Pediatrics, Tohoku University

Department of Pediatrics, Okayama University

ABSTRACT

Though the therapy of SSPE has not yet been established, it is said that the combined treatment of interferon and inosiplex is the most useful at present. Since this

treatment was approved in Japan, 4 years passed. The long-term progress of this treatment was not investigated. We studied 39 samples who were diagnosed as SSPE and were carried out this treatment. The evaluation was carried out in the clinical manifestation score.

Cases of showing the improvement tendency were 7 cases (18%). Though it deteriorated temporarily, cases of showing the improvement afterwards were 3 (7.7%). Though it was improved temporarily, cases of deteriorating afterwards were 4 (10.8%) Cases who did not show any clinical changes were 7 (18%). Cases of deteriorating in spite of the treatment were 18 (46%).

The case of showing the improvement was observed at 30%, even if it is observed long-term, and it seemed to be the useful therapy. However, though the improvement was temporarily shown in the other, cases of deteriorating afterwards and cases of completely does not react for the treatment were observed at 60%.

The development of the treatment for SSPE is desired.

〔はじめに〕

SSPEは麻疹ウイルスによるヒトの遅発性ウイルス感染症の代表的な疾患である。麻疹との関連が明らかにされて以後30数年が経過し、これまでもいくつかの治療が試みられたが、その治療法はいまだ確立されていない。この中で、イノシンプラノベクスが試みられるようになり、これまで2-3年で死亡する例がほとんどであったが、その経過が延長する例が多くなった。さらにインターフェロンの髄注が試みられるようになり、臨床経過の経過の延長ばかりでなく改善を示す例が見られるようになった。SSPEの治療として現在最も有用な治療法とされている。しかし現在でも寛解する例はまれであり、今後も治療法の開発が望まれている。

〔目的〕

SSPEは現在でも予後不良の疾患であるが、4年前にイノシンプラノベクスの経口投与とインターフェロンの髄注の治療が有用とされ、もっとも広く用いられている治療法である。しかし、これまで長期に用いた例の予後についての見当は少なく、今回この治療の長期的な有効性について知る目的で調査を行った。

〔方法〕

臨床症状と検査所見からSSPEと診断された例で、イノシプレックスを50-100mg/kg/日を経口投与、インターフェロン α を100-300万単位/回、1-3回/週を髄腔内、あるいは脳室内投与している症例、39例について臨床経過を臨床スコアを用いて検討した。評価は22個の臨床症状を5段階評価(0-4点)し、その合計点を臨床スコアとした。した

がってすべてが0点であれば、最低が0点（臨床症状なし）、すべてが4点であれば88点（最重度）が最高点となることになる。この臨床スコアの変化を経時的にみた。

（倫理面への配慮）SSPEに対するINPとIFNの併用療法は認可された保険適用の治療法であるので治療に関する倫理的問題はないが、IFNについては髄腔内投与であるために、各施設で治療に先立って十分なインフォームドコンセントがなされている。また、今回の治療経過については、治療期間と臨床スコアの変化のみを検討し、症例の個人を特定するものではないので倫理的な問題は生じない。

【結果】 1) 7例（18%）に図1-図6に示すごとく改善を示した。

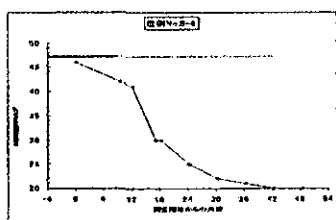


図 1

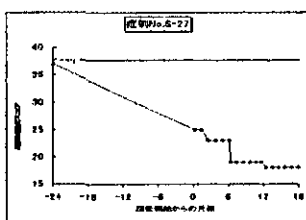


図 2

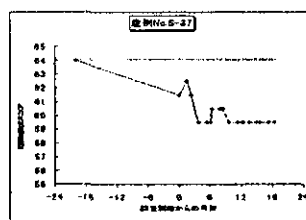


図 3

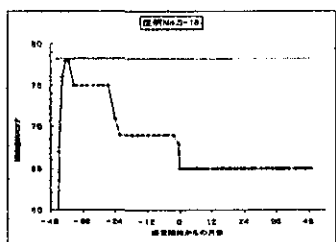


図 4

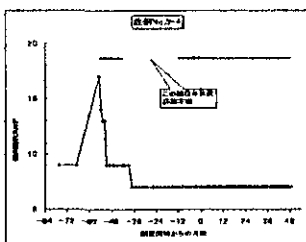


図 5

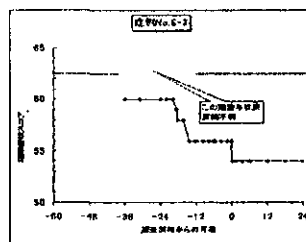


図 6

2) 3例（7.7%）に一時悪化したがその後改善を示した（代表的な例を図7、8に示す）。

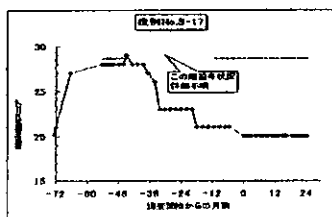


図 7

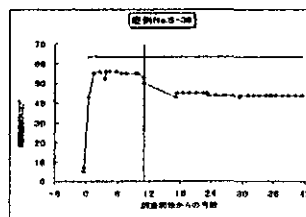


図 8

3) 4例（10.3%）に一時改善したようにみえたが、その後悪化した（図9,10）。

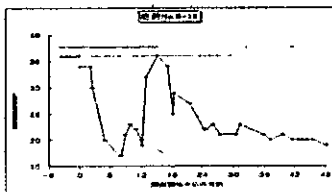


図 9

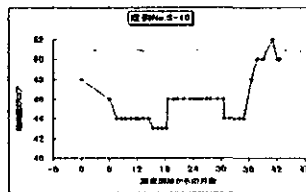


図 10

4) 7例 (1.8%) はほとんど臨床的な変化が見られなかった (図 11,12)。

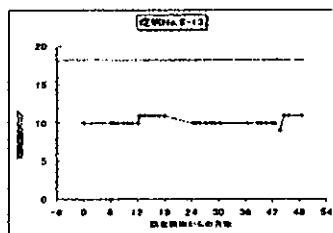


図 11

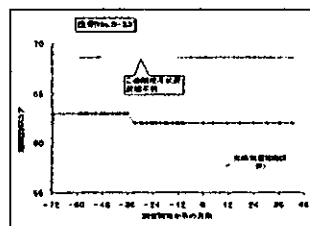


図 12

5) 18例 (46%) は治療にかかわらずそのまま進行した。この中には9例が急速に進行し (図 13)、9例が徐々に進行した (図 14)。いずれも代表例を示した。

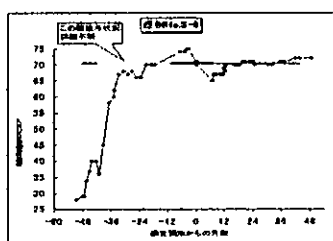


図 13

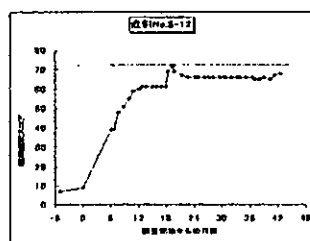


図 14

[考察]

SSPE の治療として現在イノシプレックスとインターフェロン随注の併用療法がもっとも有用とされ多くの患者に試みられている。しかし、今なお予後不良の疾患であり、これらの治療により改善したように見えてもその後進行する例も知られるようになり、新しい治療法の開発が望まれている。

今回、INP と IFN の併用療法の長期的な治療予後を知る目的で調査した。

経過は4つの型に分けられた。(1) 改善する例、(2) 一時悪化するがその後改善する例、

(3) 一時改善するがその後悪化する例、(4) 変化しない例、(5) そのまま悪化する例。

改善を示す例が7例 (1.8%) に見られたが、図の示すように長期間の経過観察にもかかわらず、暫時スコアが改善しており、明らかに効果があるといえる。このような例が1.8%にも見られたことは、これまでの治療法では見られなかったことである。一時悪化してその後改善を示す例は3例 (7.7%) であるが、この例は、IFN の量 (少量からの投与) や投与方法 (投与回数など) などのために効果の発現が遅れたためと考えられる。これも有効とみなすと、25.7%に改善を示したことになる。遅発性ウイルス感染症の定義に、必ず進行性の経過をとり死に至るという項目があるほど、予後不良と考えられていた。SSPE においても治療法がなかった時代には自然寛解率は 2.5%程度とされていた。このことからみて、20.3%というのは IFN 療法が有用であるといえる。

しかし、一方長期に経過を観察していると、一旦症状が改善したように見えたが、その後次第に症状が悪化する例があることが知られるようになった。今回の調査では4例 (10.3%) であった。これは治療開始後効果があると思われた中の 4/11(36%)にあたり、治

療を始めて効果があると思われてもその 1/3 の例で悪化する可能性があることを念頭においておかなければならない。

不変例が 7 例 (18%) にみられたが、症状がある程度進行した例では、その後の臨床症状の変化はとらえにくいので、不変となる例は多いが、低スコアで不変の例があり、SSPE が本来進行性の疾患と考えると、このような例も有効であったと考えられる。

治療にもかかわらず進行する例は 46%に見られたが、一時改善傾向を示したが最終的には悪化進行した例 10.8%を加えると 56.8%となり 60%は現在の治療法で予後不良であるといえる。進行する例は、急速に進行する例 (8 例) と、徐々に進行する例(8 例)がみられている。急速に進行する例は、SSPE の中でも急性型 SSPE といわれるタイプでありあらゆる治療に反応しない場合が多い。徐々に進行するタイプはほぼ自然経過に近いパターンをとっているとおもわれ、治療には反応していないと考えられる。

以上の結果から、イノシンプラノベクスとインターフェロンの併用療法は長期的に見ても効果が認められる例は治療を行われなかった時期に比べ圧倒的に多く、現在最も有用な治療法と考えられるが、それでも約 60%の例で効果が認められており、なお予後不良の疾患である。効果を示す例と示さない例の違いは何か、今後検討されなければならないことは多い。

さらに、これらの療法に代わる新しい治療法の開発が望まれる。

〔結論〕

39 例の SSPE にイノシンプラノベクスの経口投与とインターフェロン α の髄注の併用療法による長期的な経過について検討した。30%程度の改善を示し、10%程度は症状の変化が見られず、60%程度に効果が認められなかった。併用療法は現在のところ有用な治療法であるが、さらに新しい治療法の開発が望まれる。

〔参考文献〕

- 1) 二瓶健次ほか：亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する inosiplex の効果—長期投与例について。脳と発達 16:262-270,1984
- 2) Yalaz K et al: Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of SSPE. Neurology 42:488-491,1992
- 3) 二瓶健次、飛田理子：SSPE に対するインターフェロン療法。厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班、1994 年度報告書

〔研究発表〕

1、論文発表

- 1) 中村好一、飯沼一宇、岡鉄次、二瓶健次：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。脳と発達 35:316-320,2003

2、学会発表

〔知的所有権の取得状況〕

なし

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）に対するリバビリン 併用療法に関する全国調査（第3回報告）

班員：二瓶 健次（国立成育医療センター・小児神経科）
班員：細矢 光亮（福島県立医科大学・医・小児科）
研究協力者：野村 恵子（熊本大学・医・発達小児科）
研究協力者：田中 美保（熊本大学・医・発達小児科）
研究協力者：大村 孝文（熊本大学医学部附属病院・臨床薬剤部）
研究協力者：澤石 由起夫（秋田大学・医・小児科）
研究協力者：白石 晴士（公立多良木病院・小児科）
研究協力者：森 健治（徳島大学・医・小児科）
研究協力者：加藤 善一郎（岐阜大学・医・小児病態科）
研究協力者：西尾 寿乗（県立宮崎病院・小児科）
研究協力者：武下 草生子（横浜市立大学市民総合医療センター・小児科）
研究協力者：遠山 潤（国立療養所西新潟中央病院・小児科）
研究協力者：神尾 範子（大阪大学・医・小児科）
研究協力者：鈴木 由香（愛媛大学・医・小児科）
研究協力者：三池 輝久（熊本大学・医・発達小児科）

〔研究要旨〕

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）に対す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、臨床改善度や治療中に認められた有害事象を中心に、全国 10 施設の 11 症例に対して臨床調査を行った。その結果、NDI 臨床症状スコア上改善 7 名、不変 2 名、増悪 2 名であり、女性の方が改善している印象にあった。今回の調査では、リバビリン治療を開始するまでの罹病期間と治療効果には明らかな相関はなかった。このことは、例えば早期に治療開始できたとしても症状が急速に進行してしまい、効果を得られない症例があることを示唆している。治療効果の有無とは別に、12 ヶ月未満で麻疹に罹患している症例は、最終的な臨床症状スコアが高い傾向にあった。治療効果判定については、NDI 臨床症状スコアの変化と主治医の印象は必ずしも一致しておらず、より客観的な指標の必要性を感じた。この治療で見られる有害事象は、傾眠傾向、発熱、口唇腫脹、全身倦怠感等があったが、いずれも一過性で、重篤なものではなかった。しかし、リバビリンが安全域が非常に狭いという特徴を持つ以上、髄液中濃度のモニタリングや有害事象の把握に努め、より安全で有効な治療の確立を目指す必要があると考えられた。

Clinical investigations about combined therapy of ribavirin for
Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) patients in Japan (third report)

Keiko NOMURA¹, Miho TANAKA¹, Takafumi OHMURA², Yukio SAWAISHI³, Seiji SHIRAISHI⁴,
Kenji MORI⁵, Zenichirou KATO⁶, Hisanori NISHIO⁷, Saoko TAKESHITA⁸, Jun TOHYAMA⁹,
Noriko KAMIO¹⁰, Yuka SUZUKI¹¹, Teruhisa MIIKE¹, Kenji NIHEI¹²

¹Department of Child Development, Kumamoto University School of Medicine,

- ²Department of Clinical Pharmacy, Kumamoto University Hospital,
³Department of Pediatrics, Akita University School of Medicine,
⁴Department of Pediatrics, Public Taragi Hospital,
⁵Department of Pediatrics, Tokushima University School of Medicine,
⁶Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine,
⁷Department of Pediatrics, Miyazaki Prefectural Hospital,
⁸Department of Pediatrics, Yokohama City University Citizen Medical Center
⁹Department of Pediatrics, National Nishiniigata Central Hospital,
³⁰Department of Pediatrics, Ohsaka University School of Medicine,
³¹Department of Pediatrics, Ehime University School of Medicine,
³²Department of Child Neurology, National Center for Child health and Development

ABSTRACT

A clinical investigation was made on 11 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) from the viewpoint of clinical safety for use of combined therapy of interferon and ribavirin in Japan. The change of NDI clinical score after this therapy showed improvement in 7 patients, unchanging in 2 patients and worsening in 2 patients. There were no remarkable correlation between the effectiveness and the term before starting this therapy. Although it was effective or not, patients who had suffered measles before their first birthday showed high score in NDI clinical score after therapy. Ribavirin therapy caused no severe effects. Sleepiness, fever, lip swelling, general fatigue were noted. For the purpose of establishment of this therapy as safe and effective treatment for 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、麻疹ウイルスの変異ウイルスである SSPE ウイルスの中枢神経系への遅発性感染を原因とする難治性の疾患で、「亜急性」とはいうものの一時的に急速に進行して症状の増悪を認めることがある。治療法としては、インターフェロン（IFN）とイノシプラノベクスの併用療法以外確立されたものは無く、近年国内で IFN と核酸誘導体で抗ウイルス作用を持つリバビリンの併用療法が試験的に行われている。

【目 的】

IFN とリバビリンの併用療法を確立する上で、この治療の安全性と効果を評価する必要がある。特にリバビリンは、C 型肝炎で経口投与が認可されているものの、この治療が開始されるまで脳室内投与の報告は無く、更に基礎実験から有効域が 50~200 μ g/ml、中毒域が 300 μ g/ml 以上と推定され、安全域が非常に狭いため、治療中の薬物濃度のモニタリングや有害事象の発現には注意を要す。そこで、この治療の確立を目指し、現在治療を行っている症例について、効果や治療にまつわる有害事象等についてアンケート調査を実施した。

【対象と方法】

リバビリン併用療法のプロトコール（概要）；

1) 倫理委員会申請；本治療を行うに当たって、患者様とその御家族に治療の目的、方法、リバビリンの入手方法及び副作用について十分な説明を行い、治療承諾書を得る。更に以下の様な内容を組み込んだ申請書を各施設の倫理委員会に提出する。

「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感染症で、麻疹感染後 2~10 年の長い潜伏期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。その治療についても抗ウイルス剤等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認するまでには到っていない。近年、強力なウイルス増殖疎外因子として注目されているインターフェロン α (IFN- α) の髄腔内または脳室内投与による有効例の報告が散見されるようになり、平成 11 年 3 月に厚生省は SSPE に対する適応を認可した。現在当科では、(患者様の氏名)がこの IFN- α の髄腔内または脳室内投与を受けるために入院中である。しかしながらその効果は進行を阻止するまでには到っていない。一方、核酸アナログであるリバビリンはその抗ウイルス作用から、C 型肝炎の特効薬として海外で既に認可されており、日本国内でも同疾患に対する経口治療が既に認可されている。1998 年に福島県立医科大学の高橋らのグループがこのリバビリンと 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 (Antiviral Research, 1998, 29-35)。その後、熊本大学のグループが SSPE 患者 2 例に対し経静脈投与及び脳室内投与を行い、臨床症状の改善及び麻疹抗体価の低下を確認している。私共は、当科入院中の (患者様の氏名) に IFN- α 及びリバビリンの髄腔内 (または脳室内) 投与の併用療法を試み、その臨床的有効性を評価したいと考える。」

2) リバビリンの Ommaya リザーバー脳室内注入治療；

(投与方法) Ommaya リザーバーより脳室内に投与する。

1 日 3 回投与 (6 時間毎) または 1 日 2 回 (12 時間毎)
5~10 日連日投与、10~20 日間休薬を 1クールとする。

(投与量) 0.25mg/kg/回 (0.5~3.0mg/kg/日)

(濃度測定) 脳室内投与初回時の投与 2 時間後と 6 時間後にリザーバーから髄液を採取し、-20℃で凍結保存し HPLC 法にてリバビリン濃度を測定する。また初回投与 6 時間後には同時に腰椎穿刺による髄液採取も行い、リザーバーからの採取と一致することを確認することが望ましい。

(投与量の変更) 脳室内髄液からのリバビリン・クリアランスには個人差があるために、安易な増量は慎まなければならない。0.25mg/kg/回より開始し、副作用に注意し、髄液中濃度をモニタリングしながら、徐々に増量し投与量を決定する。

(副作用) これまで少数例での検討では、一過性の頭痛、気分不良、眠気以外明らかな急性の副作用は認めていないが、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害等の一般的な副作用に注意する。また投与 4~5 日目に出現する粘膜障害 (口唇腫脹) を認めた場合、薬剤の投与を中止する。尚長期間の治療による副作用は不明であるので、十分な経過観察が必要である。

(効果判定) 臨床症状 (病期、NDI スコア)、髄液中麻疹抗体価、頭部 MRI 所見等により判定する。

3) 併用薬剤；

(IFN- α) リバビリンと IFN には相乗効果が期待されるので、IFN の脳室内投与 (100 万単位連日) を併用する。

(イノシンプラノベクス) リバビリンとイノシンプラノベクスの併用効果は不明である。リバビリン療法前に使用している場合は、そのまま継続する。

(その他の薬剤) その他の抗ウイルス剤等は使用しない。

現在上記リバビリン併用療法を行っている全国 11 施設に調査用紙を送り、担当医師による説明の上、患者家族から同意の得られた以下の 10 施設の患者 11 名について、担当医師に回答して頂いた。

- 1) 秋田大学医学部附属病院小児科 (担当医師：澤石由起夫)
- 2) 熊本県立芦北学園発達医療センター (担当医師：白石晴士)
- 3) 徳島大学医学部附属病院小児科 (担当医師：森健治)
- 4) 岐阜大学医学部附属病院小児科 (担当医師：加藤善一郎)
- 5) 県立宮崎病院小児科 (担当医師：西尾寿乗)
- 6) 横浜市立大学市民総合医療センター小児科 (担当医師：武下草生子)

- 7) 国立療養所西新潟中央病院小児科 (担当医師: 遠山潤)
- 8) 大阪大学医学部附属病院小児科 (担当医師: 神尾範子)
- 9) 愛媛大学小児科 (担当医師: 鈴木由香)
- 10) 熊本大学医学部附属病院発達小児科 (担当医師: 野村恵子)

調査項目は以下のとおりである。

- 1) 生年月日、生別
- 2) 転帰
- 3) 現在の治療状況
- 4) 麻疹罹患の有無と時期
- 5) 麻疹予防接種の有無と時期
- 6) SSPE 発症時期と初発症状
- 7) 診断時期とその時点の症状、病期 (Jabbour 分類)、検査結果
- 8) 治療開始時期とその時点の病期
- 9) リバビリン治療に到った経緯
- 10) リバビリン治療に対する倫理委員会承認の経緯
- 11) リバビリンの輸入国、輸入方法、値段
- 12) リバビリン治療開始時の症状と検査結果
- 13) リバビリン投与方法、投与量
- 14) 髄液中リバビリン濃度
- 15) 治療開始後の経過と検査結果の推移
- 16) リバビリンの治療効果と主治医の意見
- 17) 治療経過中に見られた有害事象とその経過
- 18) リバビリン以外に原因があると考えられる有害事象とその原因

(倫理面への配慮)

本治療を開始するにあたって、各担当医師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、各施設における倫理委員会または先進医療委員会の審査と承認を事前に受けていた。更に、本調査についても、各担当医師が患者家族より十分なインフォームドコンセントを得た上で、回答を寄せて下さった。

[結 果]

各患者のプロフィールは表 1 のとおりである。NDI 臨床症状スコアが 2 点以上減少したものを改善、逆に 2 点以上増加したものを増悪、それ以外を不変とすると、症例 2 は経過中の頂値が 79 であったため、改善が 7 名、不変が 2 名、増悪が 2 名であった。性別で比較すると、女では改善が 5 名、不変が 1 名、増悪 0 名であるのに対し、男では改善が 2 名、不変が 1 名、増悪が 2 名と、女の方が改善している印象にある。今回の調査では、リバビリンの脳室内投与を開始するまでの罹病期間は効果に影響を与えていなかった。全例、麻疹予防接種は未摂取であった。麻疹に罹患しなかった症例 3 を除き、麻疹罹患月齢と調査時の NDI 臨床症状スコアをグラフにプロットしたのが図 1 である。NDI 臨床症状スコアが 60 以上となっているのは 12 ヶ月未満で麻疹に罹患したグループであることが分かる。ところで、治療効果の判定で、先に述べた NDI 臨床症状スコアによる判定に対し、主治医の印象による判定では、改善が 4 名、不変が 4 名、増悪が 3 名と、5 名で不一致が見られた。初発症状としては、友人とのトラブル、性格変化、動作が鈍くなった、書字の乱れ、集中力低下、計算間違いの増加、学力低下、退行、脱力発作、転倒しやすい、歩行困難、流涎、構音障害、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクローヌス等が挙げられた。更に、診断時の症状としては、脱力発作、座位不安定、転倒、歩行困難、起立不能、理解力・記憶力低下、退行、構音障害、発語消失、嚥下不良、尿失禁、不随意運動、ミオクローヌス、意識混濁、傾眠傾向等が挙げられた。次に治療経過中に見られた有害事象としては、傾眠傾向 (10 名)、発熱 (8 名)、口唇腫脹 (7 名)、全身倦怠感 (5 名)、嘔気・嘔吐 (4 名)、肝機能障害 (4 名)、眼球結膜充血 (3 名)、皮膚症状 (3 名)、尿路感染 (3 名)、頭痛 (2 名)、白血球減少 (1 名)、末梢神経障害 (1 名) 等があったが、いずれも重篤ではなく治療終了と共に改善した。

[考 察]

今回の調査で、リバビリン治療を開始するまでの罹病期間と治療効果には明らかな相関はなかった。このことは、例え早期に治療開始できたとしても症状が急速に進行してしまい、効果を得られない症例があることを示唆している。治療効果の有無とは別に、12 ヶ月未満で麻疹に罹患している症例は、最終的な臨床症状スコアが高い傾向にあった。従って、こうした症例では、初発症状を見落とさないようにする必要があると考えられた。治療効果判定については、NDI 臨床症状スコアの変化と主治医の印象は必ずしも一致しておらず、更に病期が進行した例ではスコアの変化が現れにくいこともあ

り、各病期にあって症状の変化を正確に判定できるような、より客観的な指標の必要性を感じた。この治療で見られる有害事象は、傾眠傾向、発熱、口唇腫脹、全身倦怠感等があったが、いずれも一過性で、重篤なものではなかった。しかし、リバビリンが安全域が非常に狭いという特徴を持つ以上、更なる症例の蓄積により、髄液中濃度のモニタリングや有害事象の把握に努め、より一層安全で有効な治療の確立を目指す必要があると考えられた。

〔参考文献〕

- 1) Hosoya M., Shigeta S., Nakamura K.: Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 12:87-98, 1989
- 2) Takahashi T., Hosoya M., Kimura K.: The cooperative effect of interferon- α and intraventricular ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and vivo. *Antiviral Res.* 37:29-35, 1998
- 3) 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
- 4) 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

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Tomoda A., Nomura K., Hosoya M., Miike T., Nihei K.: Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain & Development.* 27:514-517, 2003

2. 学会発表

- 1) 野村恵子, 白石晴士, 友田明美, 三池輝久, 大村孝文, 濱田哲暢, 細矢光亮, 二瓶健次: 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン併用療法に関する全国調査 (第二回報告). 第 45 回日本小児神経学会総会. 福岡. 2003