

造上の特性は接種されたマウスでも伝達維持されていることが明らかになった (図 1)。また、ヒトプリオンの特性は免疫組織染色による異常なプリオン蛋白沈着パターンも同様に伝達維持されていることが示されており⁵⁾、プリオンの特性伝達のメカニズムの点においても興味深い結果が得られた。

[結 論]

新しいマウスへの伝達試験でこれまで感染性を証明できなかった CJD-VV2 型患者由来のプリオンについて感染性を証明し以下のことが明らかにされた。

1. CJD-VV2ヒトプリオンについてコドン129バリンモデルマウスを用いることによりFDCによる短期バイオアッセイが可能となった。
2. CJD-VV2ヒトプリオンのコドン129バリン型モデルマウス脳内接種による伝達も成立した。
3. CJD-VV2ヒトプリオンの特性は伝達されたマウスでも維持されていた。

[参考文献]

- 1) 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
- 2) 毛利資郎、三好一郎、松浦裕一、北本哲之：プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験。厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究 (班長 水澤 英洋) 平成 14 年度研究報告書：129-132, 2003
- 3) 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
- 4) Kitamoto, T., Shin, R.-W., Doh-ura, K., Tomokane, N., Miyazono, M., Muramoto, T. & Tateishi, J. Abnormal isoform of prion protein accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 140: 1285-1294, 1992
- 5) Fukushima R., Shiga Y., Nakamura M., Fujimori J., Kitamoto T., Yoshida Y. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrP^{Sc} type 2 in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 485-487. 2004

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Hui Z., Doi H., Kanouchi H., Matsuura Y., Mohri S., Nonomura Y., and Oka T.: Alkaline serine protease produced by *Streptomyces* sp. Degrades PrP^{Sc}. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 321:45-50, 2004
- 2) Kobayashi A., Satoh S., Ironside J.W., Mohri S., Kitamoto T.: Type 1 and type 2 human PrP^{Sc} have different aggregation sizes in methionine homozygotes with sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of General Virology*. 86:237-240, 2005

2. 学会発表

- 1) Mohri S.: Prion Disease and mouse model of Creutzfeldt-Jakob disease. *Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing*, 12 January 2004.
- 2) 毛利資郎: プリオン感受性と遺伝子型、日本実験動物科学・技術 ながさき 2004 シンポジウム「ジェノタイプ、フェノタイプ、そしてドラマタイプ」(長崎市)、20 May 2004.
- 3) Mohri S., Asano M., Ishikawa Y., Matsuura Y., Fujita Y., Kitamoto T.: Dose effect on detection of PrP^{Sc} in follicular dendritic cells of knock-in mice for rapid bioassay. *International Symposium of Prion Diseases -For Food and Drug Safety- Sendai*, 1 November 2004.
- 4) 松浦裕一、毛利資郎、石川有紀子、藤田幸辰、北本哲之：導入遺伝子過剰発現系ヒトプリオン病モデルマウスの評価、九州実験動物研究会 (宮崎市)、6 November 2004.
- 5) 石川有紀子、毛利資郎、松浦裕一、藤田幸辰、北本哲之：遺伝子導入ヒトプリオン病モデルマウスにおける内因性遺伝子の影響、九州実験動物研究会 (宮崎市)、6 November 2004.
- 6) 藤田幸辰、毛利資郎、松浦裕一、石川有紀子、北本哲之：ヒトプリオン接種後のモデルマウスの臨床症状、九州実験動物研究会 (宮崎市)、6 November 2004.

表1. ノックインマウスにおけるヒト・プリオン VV2 の伝達成績

Mouse	Inoculum	75days post IP	Pre-terminal post IC	
		FDC positive / inoculated	Affected / tested	Euthanasia means day
Ki-ChM	VV2	0/5	0/6	>842
	MM1	5/5	6/6	151
Ki-Hu129M	VV2	0/5	on-going	>240
	MM1	1/4	on-going	
Ki-Hu129V	VV2	7/7	4/4	312
	MM1	1/4	on-going	
Ki・Tg-Hu129V#139	VV2	3/3	7/7	184
	MM1	1/3	4/4	288

IP : 腹腔内接種、 IC : 脳内接種

図1. WBによるPK耐性プリオン蛋白の検出

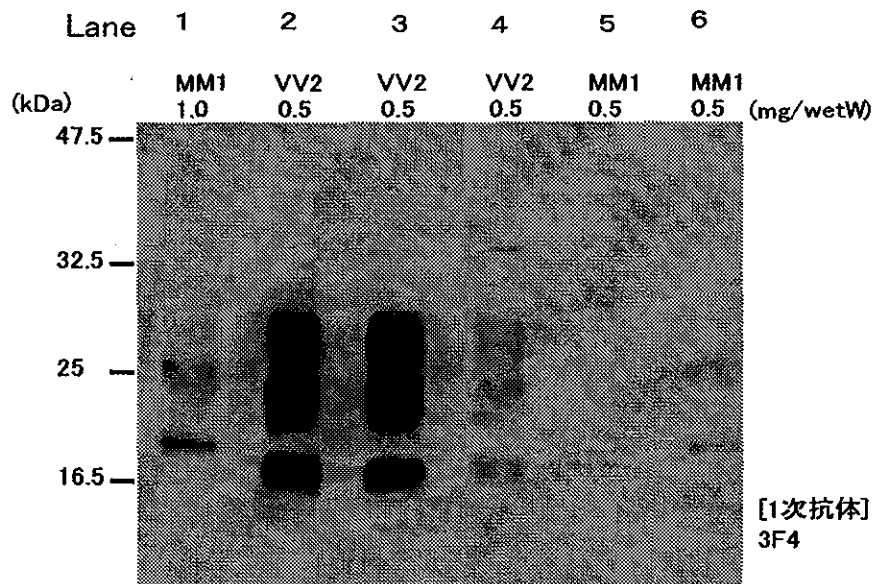


図1の説明

Lane 1 : ヒト脳乳剤 sCJD-MM1、1.0 mg/湿重量当量

Lane 2 : ヒト脳乳剤 sCJD-VV2、0.5 mg/湿重量当量

Lane 3 : Ki-Hu129V マウス脳乳剤、0.5 mg/湿重量当量、sCJD-VV2 接種後 301 日

Lane 4 : Ki・Tg-Hu129V マウス脳乳剤、0.5 mg/湿重量当量、sCJD-VV2 接種後 169 日

Lane 5 : Ki・Tg-Hu129V マウス脳乳剤、0.5 mg/湿重量当量、sCJD-MM1 接種後 267 日

Lane 6 : Lane 1と同じヒト脳乳剤 sCJD-MM1、0.5 mg/湿重量当量

高齢牛に発生する全身性 AA アミロイドーシスの頻度に関する研究

研究協力者：池田修一、東城加奈、徳田隆彦（信州大学・医学部・第三内科）

付 笑影、樋口京一（信州大学・加齢研・脈管病態）

星井嘉信、石原得博（山口大学・医学部・病理）

松井高峯（帯広畜産大学・獣医学部・家畜病理）

山田 学（動物衛生研・病態病理）

【研究要旨】

マウスを用いた実験的アミロイドーシスは個体間で伝播することが証明されており、その機序はプリオン病に類似していると想定されている。ヒトの食品に関連したアミロイドーシスとして高齢牛に発生する全身性 AA アミロイドーシスがある。本研究では公的屠殺場で外見上は正常として屠殺された高齢牛（4～19 歳、平均 8 歳）302 頭の腎組織を採取して、Congo red 染色標本を偏光顕微鏡で観察して、アミロイド沈着の有無を検索した。15 頭にアミロイド沈着を認め、その頻度は 5%であった。アミロイド蛋白は生化学的ならびに免疫組織化学的検索により全例 AA と同定した。罹患牛 15 頭は解体時に内臓の肉眼的異常所見が見られ、基礎疾患として慢性炎症性疾患の存在が疑われた。

Frequency of systemic reactive AA amyloidosis in slaughtered aged cattle in Japan

Shu-ichi IKEDA¹⁾, Kana TOJO¹⁾, Takahiko Tokuda¹⁾, Xiaoying FU²⁾, Keiichi HIGUCHI²⁾, Yoshinobu HOSHII³⁾, Tokuhiko ISHIHARA³⁾, Takane TATSUI⁴⁾, Manabu YAMADA⁵⁾

Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan¹⁾

Department of Aging Biology, Institute on Aging and Adaptation, Shinshu University Graduate School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan²⁾

First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube 755-8505, Japan³⁾

Department of Pathological Science, School of Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro 080-8555, Japan⁴⁾

Division of Pathophysiology, National Institute of Animal Health, Tsukuba 305-0856, Japan⁵⁾

ABSTRACT

Experimental mouse AA amyloidosis can be transmissible by dietary ingestion of amyloid fibrils and it is well known that AA amyloidosis occasionally develops in aged cattle. Bovine liver and intestine have conventionally been used in Oriental foods, and the incidence of visceral AA amyloidosis in slaughtered cattle was evaluated. Renal tissues from 302 aged cattle older than 4 years were obtained from a local abattoir. Amyloid deposition was microscopically examined and amyloid protein was immunochemically determined. Amyloid deposition on kidney was seen in 15 out of 302 cattle with no history of diseases, an incidence of 5.0%. Amyloid protein in these cattle was AA and they had pathological findings in their visceral organs on gross examination. The incidence of visceral AA amyloidosis in slaughtered cattle in this study was disturbingly high compared with those (0.4 to 2.7 %) previously reported from Japan and other foreign countries. AA amyloidosis is a

life-threatening complication in patients with chronic inflammatory diseases and these patients at risk seem to avoid ingesting food that possibly contain AA amyloid fibrils. More detailed information on cattle amyloidosis is required to guarantee the safety of our foods.

〔はじめに〕

マウスの老化アミロイドーシス(senescence-accelerated mouse : SAM)は個体間で本アミロイドーシスが伝播することが証明されている¹⁾。具体的には SAM 発症マウスと同居している若年マウスが本疾患を高率に発症し、その機序として若年未発症マウスが罹患高齢マウスの糞を舐めることにより、その中に含まれるアミロイド細線維が経口的に未発症マウスの体内へ入ることで発症を促進すると考えられている。この仮説を裏付ける事実として、SAM 発症マウスから分離・精製した ApoAII 由来のアミロイド細線維を若年マウスに経静脈的または経口的に投与するとこれらマウスは 100%の確率で SAM を発症する。同様にマウスを用いた実験的 AA アミロイドーシスにおいても、AA アミロイド細線維の経口投与により本疾患が容易に誘発されることが明らかにされ^{2,3)}、その機序としてプリオン病と共通する病因論が推測されている。AA アミロイドーシスは高齢牛において発生することが知られているため⁴⁾、牛の臓物を食するヒトは AA アミロイド細線維を経口的に摂取する危険性がある。特に関節リウマチの長期罹患患者、長期透析患者などの全身性アミロイドーシスを発症する危険性の高い個体がこうしたアミロイド細線維を摂取することは好ましくないと考えられる。

〔研究目的〕

本研究では公的屠殺場で外見上健常として処理された高齢牛における AA アミロイドーシスの正確な頻度とその病態を明らかにする。

〔材料と方法〕

公的屠殺場で外見上は正常として屠殺された高齢牛 302 頭の腎組織を採取した。Congo red 染色標本を偏光顕微鏡で観察し、アミロイド沈着のあった例はアミロイド蛋白を免疫組織化学的に同定した。また一部の例では腎組織からアミロイド細線維を精製して蛋白化学的分析した。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部動物実験の倫理規定に沿う形で行われた。

〔結果〕

検索牛はホルスタイン 235 頭、和牛 67 頭、年齢 4~19 歳、平均年齢はホルスタインが 92.5 ヶ月、和牛が 146.8 ヶ月であった。15 頭(ホルスタイン 13 頭、年齢 55~150 ヶ月；和牛 2 頭、年齢 95、157 ヶ月)にアミロイド沈着が見られ、病変の主体は腎乳頭部を中心とする髄質であった。8 頭には皮質にもアミロイド沈着が見られたが、2 頭を除くといずれも軽度であった。アミロイド蛋白は免疫組織化学的検索にて全例 AA であり、2 頭で行ったアミロイド細線維の蛋白化学的分析でも AA のアミノ酸配列を確認した。これら 15 頭には肉眼的に内臓病変(肝出血、胆道感染、慢性胃腸炎など)が見られ、全ての臓物は破棄された。しかし骨格肉その他の利用物は市場に出荷された。

〔考察〕

本研究では公的屠殺場で処理されている高齢牛の 5%に内臓器官を障害する全身性反応性 AA アミロイドーシスが見出された。この頻度は過去に藤永らがわが国から報告⁵⁾した 1.2%、諸外国の 0.4~2.7%という報告結果^{4,6)}と比較して非常に高い。藤永らは牛腎臓の断面をヨード・スルフィン酸反応でスクリーニングして、陽性例のみを病理組織学的に検索していた。本研究では全例を顕微鏡的に検索しており、微量なアミロイド沈着例も含まれているこ

とが高頻度の数値として現れたと考えられる。高齢牛の全身性反応性 AA アミロイドーシスはヒトと同様に難治性の下痢、蛋白尿を主体とするネフローゼ症候群を呈するが、本研究で見出された腎臓へのアミロイド沈着例が臨床的には無症状として取り扱われていたのは、障害部位の主体が髄質であり、皮質の障害が軽かったために臨床症状が目立たなかったと想定される。本研究の最終目標はヒトの食の安全性を確保することであるが、こうした内臓に AA アミロイドーシスがある牛の骨格筋は市場に出回っている。今後は高齢牛の腎臓と骨格筋を同時に採取して両組織におけるアミロイド沈着の有無を検索する必要がある。

【結論】

公的屠殺場で処理されている高齢牛における AA アミロイドーシスの頻度は予想以上に高い。ヒトの食の安全性を確保する上でもこうした病態の解明が必要である。

【参考文献】

- 1) Xing Y., Nakamura A., Chiba T., Kogishi K., Matsushita T., Fu Li., Guo Z., Hosokawa M., Mori M., Higuchi K. Transmission of mouse senile amyloidosis. *Lab Invest.* 81: 493-499, 2001.
- 2) Johan K., Westermark G., Engstrom U., Gustavsson A., Hultman P., Westermark P. Acceleration of amyloid protein A amyloidosis by amyloid-like synthetic fibrils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95: 2558-2563, 1998.
- 3) Lundmark K., Westermark GT., Nystrom S., Murphy CL., Solomon A., Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99: 6979-6984, 2002.
- 4) Johnson K., Westermark P., Sletten K., O'Brien TD. Amyloid proteins and amyloidosis in domestic animals. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest.* 3: 270-289, 1996.
- 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.
- 6) Johnson R., Jamison K. Amyloidosis in six dairy cows. *J Am Vet Med Assoc.* 185: 1538-1543, 1984.

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Fu X., Korenaga T., Fu Li, 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.* 563: 179-184, 2004.
- 2) Tojo K., Tokuda T., Hoshii Y., Fu X., Higuchi K., Matsui T., Kametani F., Ikeda S. Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan. *Amyloid: J Protein Folding Disord.* in press.

2. 学会発表

- 1) Tojo K., Tokuda T., Hoshii Y., Fu X., Higuchi K., Matsui T., Ikeda S. Unexpected high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan. In *International Symposium Prion Diseases*, Sendai, Japan. October 31-November 2, 2004.

【知的所有権の取得状況】

なし

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の現状

班 員 二瓶 健次 (身体障害者療護施設 横浜らいず)
班 員 飯沼 一字 (東北大学・大学院医・小児科)
班 員 大塚 頌子 (岡山大学・発達神経病態学・小児神経科)

[研究要旨]

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の親の会、特定疾患個人調査票を中心に SSPE の現状について調査した。(1) 現在も SSPE の発症は年間 5-10 例見られている。(2) 最近は以前に比べて SSPE の発症の性差が低下し、発症年齢は高くなる傾向がある。(3) 症状発現から診断までに現在でも 2 ヶ月ほどを要しており、早期診断のために医療側への啓蒙が必要である。また、社会への認知度も低くあわせて社会への啓蒙も必要である。また、介護に関しても、長期にわたることが多く、家族の負担が多きいので、さらなる社会的援助が必要である。(4) 死亡までの期間が平均 15 年であり、以前に比べて明らかな延長が見られ、これは現在試みられているインソイプレックス、インターフェロンなどの効果と考えられる。(5) 本邦の SSPE 発症例の正確な把握のための努力を今後もしていかなければならない。

Epidemiological study of subacute sclerosing panencephalitis

Kenji Nihei
Kazuie Inuma
Yoko Ohtsuka

Care Center for Handicapped, Yokohama Rise

Department of Pediatrics, Tohoku University of Graduate School of Medicine

Department of Child Neurology, Okayama University of Graduate School of Medicine

Abstract

We studied 66 cases with SSPE who were belonging to the Association of SSPE for parents (Aozora). About 5 cases per year of SSPE still occurred. Male and female ratio was 1.5:1 (after 1994, 1.2:1, before 1993, 2.0:1). Male and female ratio is gradually decreasing. Age of onset of SSPE was 0-to 22years old (avr.:9.5years old). Age of onset also is increasing. A period from onset to diagnosis is avr.:2.9 months (after 1994 is 2.3 months, before 1993 is 3.3 months). 46.4% of the cases got measles until

12 months old and 83.7% of cases got until 24 months old. Almost of these cases were received a combined treatment of inosiplex and interferon. Dead case were 7 whose age are from 13 to 28 years old (avr. 22.1 years old). Duration from onset to death was 8 to 22 years (avr, 15 years). Prolongation of period to death suggests that the treatment of SSPE is effective.

〔目的〕

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹ウイルスによる人の代表的な遅発性ウイルス感染である。麻疹ワクチンによる麻疹の減少により、その発症は低下したとはいえ、普及が充分でなく現在もなお、SSPE の発症は見られている。これまでの発症例、最近の発症例をあわせて現状を知ingことを目的とした。

〔材料と方法〕対象とした SSPE の例については特定疾患個人臨床調査票、小児慢性特定疾患申請、SSPE 親の会（青空の会）をもとに SSPE の本邦における実態を調査するが、今回は親の会からの例数が最も多く、情報量が多いため、特定疾患個人臨床調査票、小児慢性特定疾患は数が少ないこともあり参考とした。

方法はアンケート調査ならびに実際の面談、診察を行った。

〔倫理綿への配慮〕

特定疾患臨床個人調査票については、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的に関する要綱を遵守した。

親の会へのアンケートについては、調査質問項目は、親の会によって選定された。また、個人を特定せず、プライバシーは守られている。

〔結果〕

- 1) 総数は 66 例で、男 39 例、女 25 例、不明 2 例であった。男：女の比は 1.5:1 である。
- 2) 1994 年以降では 1.3:1 で、1994 年以前では 2:1 であり、最近の例では男女差が少なくなっている。
- 3) 年齢は 2-35 歳（平均 20.4 歳）である。
- 4) これまでの年次別の発症例数を図 1 に示した。発症は殆どが 1980 年以降であった。最近も数は少ないが発症が見られている。最近の 5 年間について、その他の情報を含め調査したところ、図 2 のごとく、年間 4-7 例の発症が見られている。
- 5) SSPE を発症した例の、麻疹罹患年を年次別に見ると、図 3 のごとくである。年次により差が見られることがわかる。
- 6) SSPE の発症年齢についてみると、0 歳から 22 歳（平均 9.5 歳）で、1994 年以降では 9.7 歳、1993 年以前では 9.3 歳であった。
- 7) SSPE の初発症状を図 4 のごとくで、知的低下、性格変化、運動鈍化、痙攣などが多く見られた。

8) 初期診断については、図5に示すごとくで、SSPEと診断される例は24%であった。そのほか、てんかん、精神病、脳腫瘍と診断される場合がある。

9) 症状がでてから診断までの期間は、0-4年であった。このうち1年以上診断までに要した例を除いた平均は2.9ヶ月であった。このうち1994年以降の平均は2.3か月、1993年以前は3.3ヶ月であった。ちなみに1989年以前では3.9ヶ月であった。

10) 診断されたときに、家族がSSPEという病気を全く知らなかったという例が、1994年以降では、81.5%、1993年以前では87.4%であった。

11) 既往歴について、強い頭部外傷の既往がある例が、63例中18例(28.6%)に見られた。SSPE発症前の感染症については、図6に示した。水痘、風疹、おたふくなどであった。

麻疹の既往について、麻疹既往ありが65例、なしが1例であった。麻疹既往の65例中、当時の麻疹が重症であった例が19、中程度が22、軽症が15例であった。単独で麻疹に罹患した例が43例、兄弟と一緒に罹患が9例(このうち本人が先に罹患が4例、本人があとに罹患が5例であった)、不明が13例であった。

麻疹罹患年齢は、1歳未満が56例中25例(46.4%)、1-2歳が22例(39.3%)、2歳以上が9例(14.3%)であった。2歳までの麻疹罹患が、83.7%を占めた。

麻疹ワクチンの未接種が59例で、この内訳は、麻疹ワクチン接種時期を過ぎていた例が12例、接種時期前でワクチンが出来なかった例が47例、一から接種の意志がなかった例が3例であった。また、ワクチン接種例が3例であった。接種歴不明が4例であった。

12) 治療については、イノシプレクス(INP)単独が14例、インターフェロン(IFN)単独が1例、INP+IFN(+リバビリン)が38例(+6例)、治療なし或いは不明が11例であった。

13) 死亡例は7例(男5例、女2例)、死亡時の年齢は13歳から28歳(平均22.1歳)、発症から死亡までの期間は8年から22年(平均15年)であった。このうち剖検は1例のみであった。

14) 介護に携わる人は図7に示すように、母親、父親、祖父母、兄弟、その他の順であった。介護者の健康状態については図8に示すように、母親が19%、父親が8%、健康状態が悪いと回答している。ちなみに15年前の同じ調査では、母親が27%に父親が12%としている。

〔考察〕

1) 今回臨床調査票と、親の会の会員を中心にしたが、臨書調査票からの例が41例で殆どは親の会のメンバーであり、親の会からの調査で行った。しかし、現在のこの例は、本邦の恐らく3分の2から2分の1程度の可能性があるため、今後できるだけ多くの例を集積できるように努力する必要がある。

2) 男女比が1.5:1であるが1994年以降では1.3:1で、1994年以前では2:1であり、最近の例では男女差が少なくなっている傾向がある。20年以上前は一般的にSSPEの男女比は3:1程度とされていたことから見ると、発症の男女比が低下している傾向がみられていると見て良いと思われる。この傾向は世界的にも見られており、原因は不明である。

3) 今回の調査の年齢は2-35歳(平均20.4歳)である。生存期間が延長していることを物語

っている。

4) 年次別発症数については、1980 年以前は殆ど見られなかったのは、この時期の発症例は死亡してしまっているためと思われる。注目すべきは最近でも数例の発症がみられており、最近 5 年間について、個人情報や様々な他の情報を元に調べた結果が図 4 に示したが、4-7 例が年間に発症している。とくに 2003 年が 7 例と多いことが注目される。1988 年から 1998 年までの麻疹の罹患を全国定点観測データから推定すると図 9 のごとくであり、1991 年に多く発症しており、その後徐々に減少している傾向が見られる。これらの結果から SSPE の発症数を推定したのが、図 10 であるが、2000 年から 2004 年までの推定値と図 3 の発症数がかなり近い値を示している。今後も年間 10 例近くの発症があるものと考えられる。

5) SSPE を発症した麻疹罹患年を図 3 に示したが、麻疹の流行による麻疹患者数がおおいということと関連があると思われるが、SSPE を発症しやすい麻疹ウイルスが流行しているという可能性もあるかも知れない。今後の調査に待たなければならない。

6) 発症年齢については、0 歳から 22 歳 (平均 9.5 歳) で、1994 年以降では 9.7 歳、1993 年以前では 9.3 歳であったが、20 年前では発症年齢は 7-8 歳とされていたので、発症年齢に関しても高齢化していることが伺える。これは成人発症例が多くなってきていることばかりでなく、発症数のピークも高年齢の方にシフトしてきている。これも世界的な傾向と考えられる。先の男女比の変化と合わせて、以前の SSPE と異なってきている要因が、ウイルス側の要因なのか、宿主側の要因なのか不明であるが、今後検討していく必要がある。

7) 初発症状はとくに以前と変わりが無いが、SSPE は失立発作で発症する例があり、しばしばてんかんと診断されている。この場合の失立発作は、頻回で抗痙攣剤に抵抗する事が特徴である。

8) 初期診断については、SSPE と診断されるのは約 4 分の 1 であるが、初発症状からだけから診断することは困難であり、鑑別診断に SSPE の可能性をいれて麻疹抗体の測定を行うことが重要である。また、失立発作で発症する例の場合てんかん発作と診断され長く抗痙攣剤を投与されている例があるが、脳波所見に注意をして明らかなたんかんの脳波所見が見られない場合は SSPE を疑う必要がある。

9) 診断までの期間は、減少している傾向はあるが、今でも診断までに 2 月くらいは要することがあり、早期の治療が試みられている現在、できるだけ早期の診断がされることが望まれている。そのためには医療側への啓蒙の必要がある。とくに初発症状から精神科、脳神経外科を受診する事があり、小児科、神経内科だけでなく、多くの関連科に周知させる必要がある。

10) SSPE という病気は現在でもあまり社会的にも認知されていない病気であり、診断時に全く知らないという例が 80%以上である。医師から説明を聞いたあとも SSPE に関する情報量が少なく家族の不安を招いている。インターネットなどを通じて本症の情報提供を積極的に行う必要がある。

11) 頭部外傷の既往、感染の既往については従来言われる通りであり、特に変化は見られていない。

麻疹の既往については多くの例が 2 歳未満である事は、以前とかわりはない。確かに最近では成人

の麻疹が多くなっている傾向があるが、2歳未満の麻疹による場合が多いことにはかわりはない。問題は麻疹ワクチンがなされていない例が多いことであり、なかでも麻疹ワクチン接種年齢に達していなかったためにワクチンを接種しておらず、そのために麻疹罹患しSSPEを発症している例が多いことである。1歳未満の乳児の麻疹を減少させるためには、麻疹ワクチン接種年齢を引き下げる、あるいは一般のこどものワクチン摂取率を上げて、流行を抑えるということが重要である。そのためには現在の70%程度の接種率を90%以上に上げる必要がある。

12) 治療については、現在はインプシプレックスの経口投与、インターフェロンの髄注ないしは脳室内投与の併用が一般的である。この効果については、今年の班会議で報告した。最近はりバビリン療法も追加されるようになった。

13) 死亡の7例については、発症から8-22年(平均15年)であり、死亡までの期間は以前(以前は発症2-3年で殆どが死亡するとされていた)に比べて著しく延長している。これは単に医療環境が整備されたことということではなく、これまでの治療の効果と考えられる。

14) 死亡までの期間が延長していることは、とりもなおさず生存期間が延長していることであり、Jabbourの分類でⅢ、Ⅳ期で長期にフォローされている例も多い。そのためにその介護者にかかる負担も長期となり多大なものとなっている。その多くは母親にかかっており、そのための健康障害も大きな問題である。負担の分担を社会も含めて行っていかなければならない。

〔結論〕

- 1、現在もSSPEの発症は年間5-10例見られている。
- 2、最近では以前に比べてSSPEの発症の性差が低下し、発症年齢は高くなる傾向がある。
- 3、症状発現から診断までに現在でも2ヶ月ほどを要しており、早期診断のために医療側への啓蒙が必要である。また、社会への認知度も低くあわせて社会への啓蒙も必要である。また、介護に関しても、長期にわたることが多く、家族の負担が多きいので、社会的援助が必要である。
- 4、死亡までの期間が平均15年であり、以前に比べて明らかな延長が見られ、これは現在試みられている治療の効果と考えられる。
- 5、本邦のSSPE発症例の正確な把握のための努力を今後もしていかなければならない。

〔研究発表〕

〔学会発表〕

〔知的所有権の取得状況〕

なし

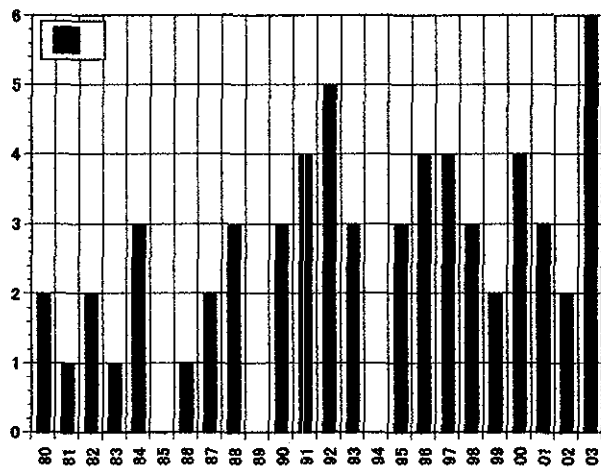


図1 年次別SSPE発症数

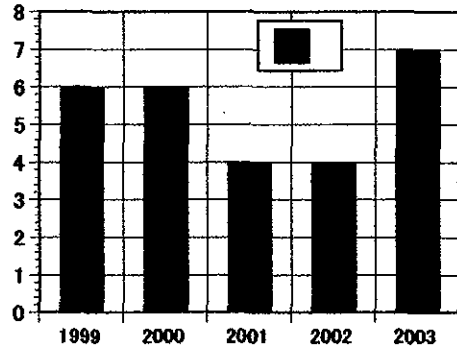


図2 過去5年間のSSPE発症

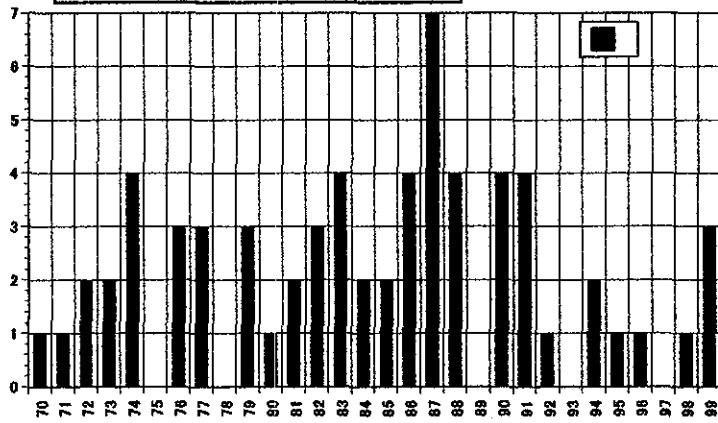


図3 SSPE発症した麻疹罹患年

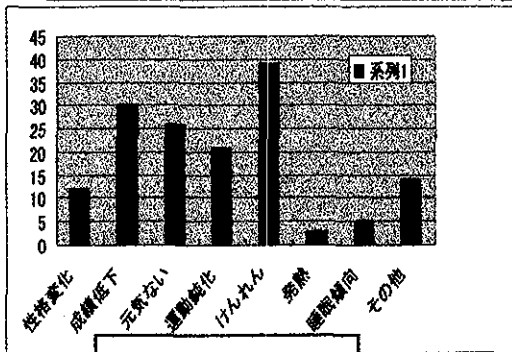


図4 初発症状

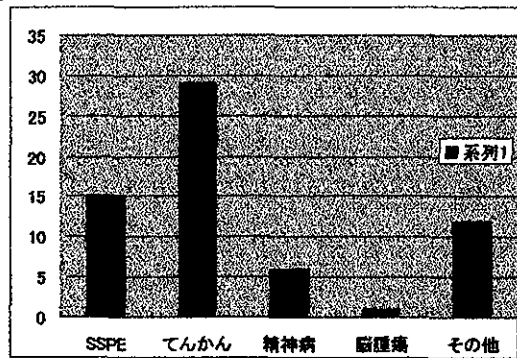


図5 初診時診断

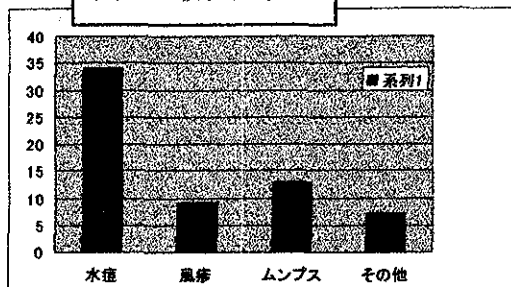


図6 発症前の感染症

	父親	母親	兄弟	祖父母	親類	ヘルパー	ボラ	隣近所	その他
1番目に関わる	2	58		2		1			1
2番目に関わる	39	4	8	5	1	4			1
3番目に関わる	11	1	21	5	3	5			4
4番目に関わる	1		9	9	2	3			2
5番目に関わる				3	3	3		1	1
6番目に関わる					1	2	1	1	
7番目に関わる							1	1	

図7 主な介護者

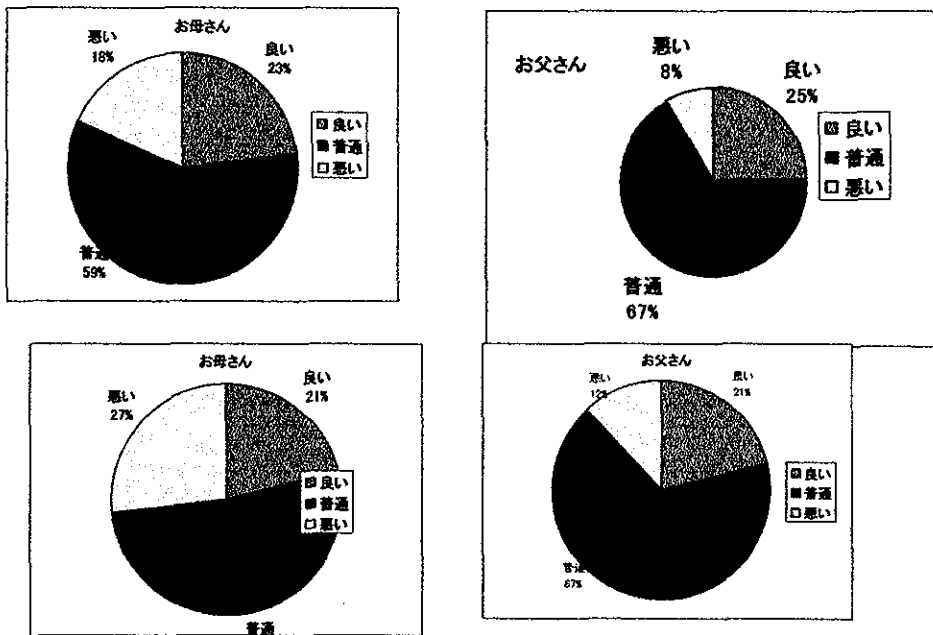


図9 介護者の健康状態 上左：現在の母親の健康状態、上右：現在の父親
下左 15年前の母親の健康状態 下右：15年前の父親

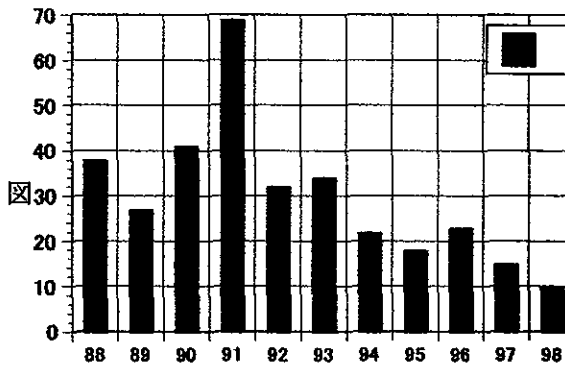


図9 麻疹定点観測から予想麻疹患者数

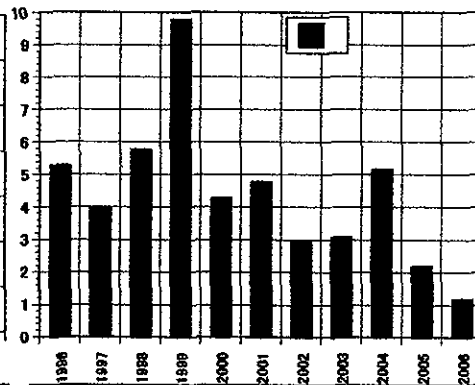


図10 推定SSPE患者発生数

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査

研究協力者：野村 恵子 (熊本大学・大学院医・発達小児科)
研究協力者：田中 美保 (熊本大学・大学院医・発達小児科)
研究協力者：白石 晴士 (熊本大学・大学院医・発達小児科)
研究協力者：三池 輝久 (熊本大学・大学院医・発達小児科)
研究協力者：木村 昭彦 (芦北学園発達医療センター・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：神尾 範子 (大阪大学・大学院医・小児科)
研究協力者：小林 一彦 (千葉県こども病院・神経科)
研究協力者：須藤 章 (北海道大学・大学院医・小児科)
研究協力者：津留 陽 (長崎大学・大学院医・小児科)
研究協力者：城間 直秀 (琉球大学・大学院医・小児科)
研究協力者：長門 雅子 (天理よろづ相談所病院・小児科)

【研究要旨】

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法に関して、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の 17 施設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 5 名、不変 3 名、増悪 7 名であった。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認められなかった。このことは、たと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 1 歳未満で麻疹に罹患している症例は、麻疹自体は重症でないものの、調査時の臨床症状スコアが高い傾向にあった。治療中に認められた有害事象としては、傾眠傾向、発熱、口唇腫脹、全身倦怠感、肝機能障害、嘔気・嘔吐等があった。これらは重篤なものではなく、休薬や治療の終了に関連して改善した。基礎研究から、リバビリンは安全域が非常に狭いという特徴を持つことが分かっており、髄液中濃度のモニタリングや有害事象の把握につとめ、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 investigation about ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis patients in Japan

Keiko NOMURA 1, Miho TANAKA 1, Seiji SHIRAIISHI 1, Teruhisa MIIKE 1,
Akihiko KIMURA 2, Saoko TAKESHITA 3, Noriko KAMIO 4, Kazuhiko KOBAYASHI 5,
Akira SUDOH 6, Akira TSURU 7, Naohide SHIROMA 8, Masako NAGATO 9

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

2 Department of Pediatrics, Ashikitagakuen Developmental medical center,

3 Department of Pediatrics, Yokohama City University Citizen Medical Center,

4 Department of Pediatrics, Ohsaka University School of Medicine,

5 Department of Neurology, Chiba Children's Hospital,

6 Department of Pediatrics, Hokkaidoh University School of Medicine,

7 Department of Pediatrics, Nagasaki University School of Medicine,

8 Department of Pediatrics, Ryukyu University School of Medicine,

ABSTRACT

A clinical investigation was made on 15 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) from the viewpoint of clinical safety for use of ribavirin therapy in Japan. The change of NDI clinical score after this therapy showed improvement in 5 patients, unchanging in 3 patients and worsening in 7 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 side effects. Sleepiness, fever, lip swelling, general fatigue, mild liver dysfunction and vomiting were noted, which were improved after finishing therapy. 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 (subacute sclerosing panencephalitis 以下 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、治療法としては、インターフェロン (IFN) とイノシブレックスの併用以外確立されたものは無く、近年日本国内を中心に、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】

SSPE に対し現在、試験的に行われているリバビリン療法について、今後、より安全で有効な治療法を確立するために、その効果や治療中に見られる有害事象について、アンケート調査を実施した。

【材料と方法】

プロトコールに従って治療を行っている 17 施設の主治医宛にアンケートを送り、患者様のご家族から同意の得られた症例について、回答を寄せて頂いた。アンケートの内容は次のとおり。1) 転帰、2) 現在の治療状況、3) 予防接種歴、4) 麻疹罹患歴、5) 発症時期と初発症状、6) 診断時期と症状、病期、検査結果、7) 治療開始時期と病期、8) リバビリン治療を開始した経緯、9) 倫理委員会承認の経緯、11) リバビリン投与方法、12) 髄液中リバビリン濃度、13) 症状、病期の経過と検査結果の推移、14) 治療効果、15) 治療経過中に見られた有害事象とその経過、16) 有害事象に影響を及ぼした他の要因、17) 併用薬、18) その他。

（倫理面への配慮）

患者様のご家族に対しては、主治医から本調査について説明をして頂き、同意が得られた場合に同意書に署名して頂いた。また同意書は、返送せずカルテに保存して頂き、個人が特定できない様配慮した。

【結 果】

回答は 9 施設 10 症例について得られた。今年度新たに治療を開始されたのは 5 例であった。各症例について、性別、SSPE 発症年齢と、診断時、リバビリンの脳室内投与開始時、そしてこの調査を行った時点の、罹病期間とジャブール分類による病期、そして NDI 臨床症状スコアを表 1 に示す。症例 3 の死因は化膿性髄膜炎による敗血症ショックであった。ここに挙げた症例の内、麻疹の予防接種を受けていたものはなく、また麻疹自体の症状が重篤であった例もなかった。転帰については、死亡が 1 例、中止が 4 例で、今回の回答例中治療を続行しているものは 5 例であった。

この治療を開始するに到った経緯としては、医療側の勧めが 9 例、患者様のご家族が情報を得て希望された例が 2 例、両者から話しが出た例は 2 例であった。倫理委員会の承認については、臨時に開催され一週間で承認されたところもあれば、承認に一か月かかり、やむなく決定前に治療を開始した施設もあった。

麻疹罹患年齢と調査時の NDI 臨床症状スコア (以下スコア) をプロットしたグラフを図 1 に示す。新しい症例を白、それ以外の症例を黒とした (全ての図に共通)。スコアは 88 点満点で、点数が低い程軽症で、逆に高い程重症であるこ

とを意味する。特に麻疹罹患年齢が1歳未満の症例では、スコアが高値になっている傾向があった。発症年齢と調査時のスコアをプロットしたものを図2に示す。治療期間の短い群が今後どの様に変化するかは未知であるが、昨年までのデータでは、スコアが低い群は、発症年齢が10歳以上であった。

診断時の罹病期間と調査時のスコアをプロットしたものを図3に示す。但し診断に4年かかった1例を除いた。2カ月以内に診断された群と、6カ月以上かかった群に分かれるが2つの群の分布には差がなく、診断が早かったからといってスコアが低い訳ではないことが分かる。このことは、発症後、急激に進行し、治療に抵抗を示す例があることを示唆している。診断時と調査時のスコアをプロットしたものを図4に示す。診断時にスコアが高い例では、治療後も大きな改善は認めていない。リバビリン治療を開始した時点と調査時のスコアをプロットしたものを図5に示す。既に臨床症状がかなり進行してしまった例では、リバビリン治療による著明な改善は得られていない。調査時の罹病期間とスコアをプロットしたものを図5に示す。罹病期間が4年を超える例でも、比較的低いスコアを保っているものが3例ある。

治療効果の判定については、治療の前後でスコアが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、それ以外を不変とした。これによれば、改善は5例、不変は3例、増悪は7例であった。更に主治医の印象を加味すれば、明らかに改善を認めたものは3例であるが、SSPEの常に進行して行く病態を考えると、不変を含めた8例に何らかの効果があつたと考えられる。

治療経過中に認められた有害事象を表2に示す。傾眠傾向や発熱、口唇腫脹は高い頻度で認められたが、発熱の原因としては、インターフェロンの影響が考えられる。全身倦怠感も比較的高頻度に認められ、意識レベルによっては、有害事象と判定されていない例もある可能性がある。細菌性髄膜炎は、リバビリンの直接的な影響とは考えられないとのことであった。それ以外はいずれも重篤なものではなく、休薬と関連して改善した。

初発症状としては表3に挙げたものがあり、表4に挙げた症状の内いくつかは認められた時点でSSPEと診断されている。それまで多くはてんかんとしてフォローされている。

【考 察】

リバビリン治療を実施している17施設を対象に、アンケート調査を行った。約半数で何らかの効果を見たが、著明な改善は3例のみであった。比較的早期に治療を開始しても、治療に抵抗して急激に進行した例があつた。1歳未満で麻疹に罹患している症例では、特に初発症状を見落とさない様にする必要があると思われた。リバビリン治療を原因とする有害事象には重篤なものは見られなかった。早期治療を実現させる意味でも、倫理委員会の承認を必要としない治療法の確立が望まれる。

【結 論】

亜急性硬化性全脳炎に対し、より安全で有効な治療法を確立するためには、更なる症例の蓄積が必要と考えられる。

【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
- 5) 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

【研究発表】

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 野村恵子, 田中美保, 白石晴士, 大村孝文, 三池輝久 : 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 (第三回報告) . 第46回日本小児神経学会総会. 東京. 2004

表1 症例

症例 (性別)	転帰	発症 年齢	診断時			リバビリン開始時			調査時/終了時		
			罹病 期間	病 期	スコア	罹病 期間	病 期	スコア	罹病 期間	病 期	スコア
1(女)	生存	11y9m	1m	I		1y8m	II	36	6y	I	21
2(男)	生存	12y11m	6m	II	25	1y9m	III	75	6y3m	IV	83
3(女)	死亡	2y2m	2m	II	22	6m	III	70	1y2m	III	69
4(女)	生存	4y4m	1m	II	49	2m	III	74	3m	III	73
5(女)	生存	8y	8m	II	15	8m	III	74	1y4m	III	74
6(女)	生存	5y2m	2m	II	58	1y5m	IV	71	1y11m	IV	81
7(男)	生存	7y3m	2m	II		2m	III	64	6m	III	75
8(女)	生存	5y1m	6m	II	12	1y8m	II	31	2y7m	II	44
9(男)	生存	16y	2m	II	23	3m	III	32	5m	III	42
10(男)	生存	7y2m	5m	II	22	7m	II	24	1y4m	II	32

図1 麻疹罹患年と年齢臨床症状スコア

図2 発症年齢と臨床症状スコア

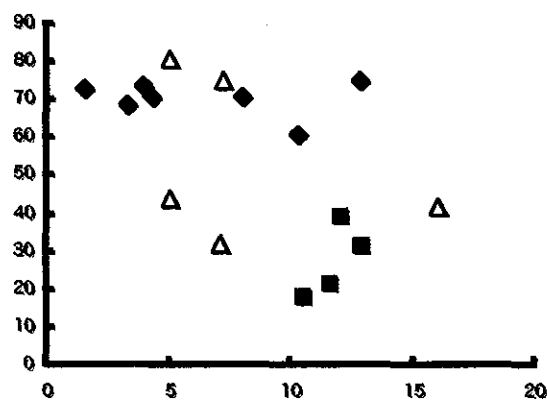


図3 診断時罹病期間と臨床症状スコア

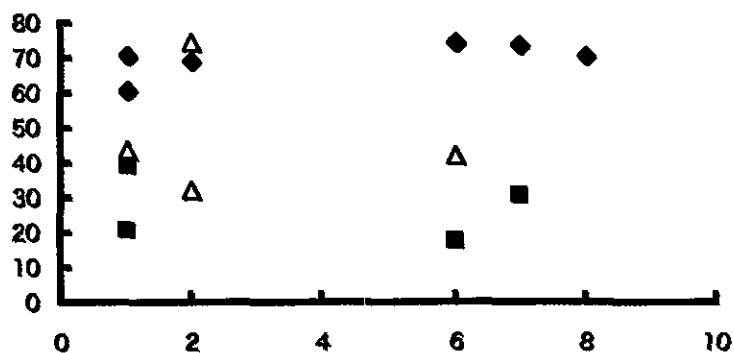


図4 診断時と調査時の臨床症状スコア

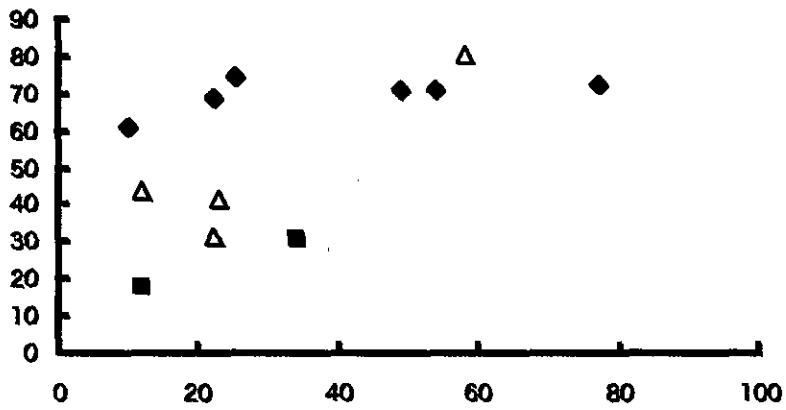


図5 リバビリン開始時と調査時のスコア

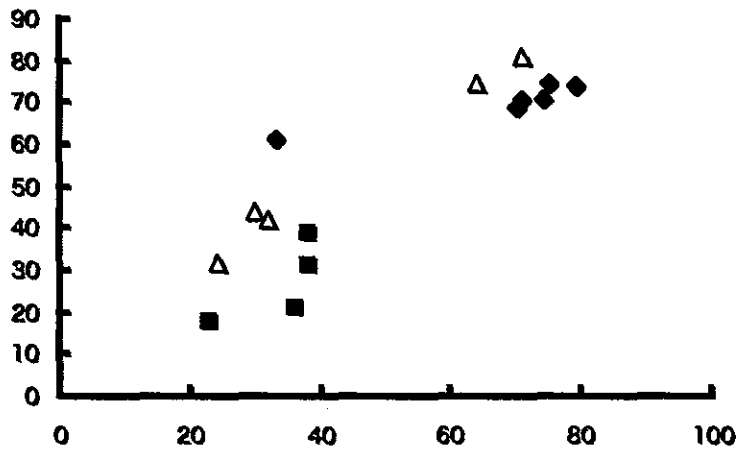


図6 調査時罹病期間と臨床症状スコア

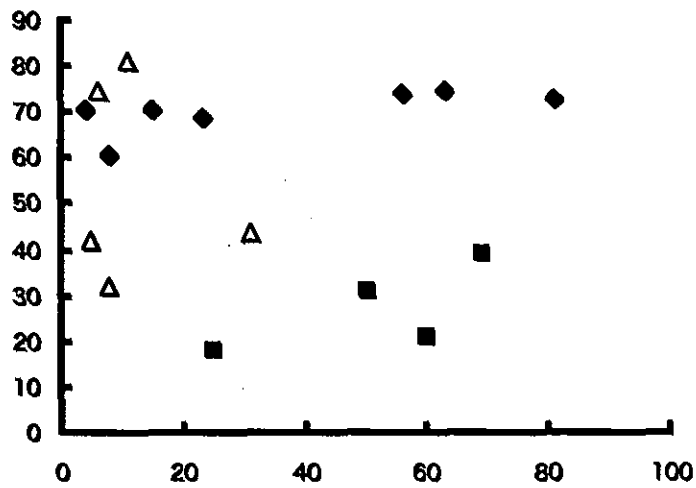


表2 有害事象

<ul style="list-style-type: none"> ■ 傾眠傾向 (11例) ■ 発熱 (9例) ■ 口唇腫脹 (7例) ■ 全身倦怠感 (5例) ■ 肝機能障害 (5例) ■ 嘔気・嘔吐 (4例) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 眼球結膜充血 (3例) ■ 皮膚症状 (3例) ■ 尿路感染 (3例) ■ 頭痛 (2例) ■ 細菌性髄膜炎 (2例) ■ 白血球減少 (2例) ■ 貧血 (2例) ■ 末梢神経障害 (1例)
--	---

表3 初発症状

<ul style="list-style-type: none"> ■ 友人とのトラブル、性格変化 ■ 活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下 ■ 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、転びやすい、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
--

表4 診断時の症状

<ul style="list-style-type: none"> ■ 脱力発作、座位不安定、転倒 ■ 動揺性歩行、歩行困難、起立不能 ■ 不随意運動、ミオクローヌス ■ 構音障害、発語減少・消失 ■ 食欲低下、嚥下不良、流涎、 ■ 尿失禁 ■ 理解・記憶力低下、退行 ■ 意識混濁、傾眠傾向、痙攣発作
--

亜急性硬化性全脳炎における髄液中リバビリン濃度の解析

研究協力者：大村 孝文（熊本大学・病・薬剤部）
研究協力者：野村 恵子（熊本大学・大学院医・発達小児科）
研究協力者：田中 美保（熊本大学・大学院医・発達小児科）
研究協力者：白石 晴士（熊本大学・大学院医・発達小児科）
研究協力者：三池 輝久（熊本大学・大学院医・発達小児科）
研究協力者：木村 昭彦（芦北学園発達医療センター・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：神尾 範子（大阪大学・大学院医・小児科）
研究協力者：小林 一彦（千葉県こども病院・神経科）
研究協力者：須藤 章（北海道大学・大学院医・小児科）
研究協力者：津留 陽（長崎大学・大学院医・小児科）
研究協力者：城間 直秀（琉球大学・大学院医・小児科）
研究協力者：長門 雅子（天理よろづ相談所病院・小児科）

〔研究要旨〕

SSPE に対するリバビリン療法の有効性と安全性を高める目的で9施設に臨床調査を実施し、脳室内投与におけるリバビリンの薬物動態を解析してその適正投与法について検討した。6施設のべ9例のリバビリン濃度を解析した結果、平均分布容積は0.0042 (L/kg)、平均クリアランスは0.00197 (L/h/kg)で、ばらつき(CV%)はそれぞれ54%、60%であり、消失半減期は約1時間30分と算出された。算出されたパラメータをもとに患者の髄液中リバビリン濃度推移を予測し、MICを50 μ g/mLと設定してTime above MICの比を推定した。今回の調査では、髄液中リバビリン濃度の推移とNDIスコアと間に相関は見られなかったが、Time above MICの比が高い症例ほど髄液中麻疹抗体価が改善する傾向が認められた。髄液中リバビリン濃度から患者パラメータを算出してリバビリンの濃度推移を予測し、患者個別の投与設計を立てることの有用性が示唆された。

Pharmacokinetics of Ribavirin for Intraventricular administration in Subacute Sclerosing Panencephalitis

Takafumi OHMURA 1, Keiko NOMURA 2, Miho TANAKA 2, Seiji SHIRAISHI 2, Teruhisa MIIKE 2, Akihiko KIMURA 3, Saoko TAKESHITA 4, Noriko KAMIO 5, Kazuhiko KOBAYASHI 6, Akira SUDOH 7, Akira TSURU 8, Naohide SHIROMA 9, Masako NAGATO 10

1 Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

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

3 Department of Pediatrics, Ashikitagakuen Developmental medical center,

4 Department of Pediatrics, Yokohama City University Citizen Medical Center,

5 Department of Pediatrics, Osaka University School of Medicine,

6 Department of Neurology, Chiba Children's Hospital,

7 Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine,

8 Department of Pediatrics, Nagasaki University School of Medicine,