

ABSTRACT

The ribavirin levels in cerebrospinal fluid were determined on 6 patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) treated by intraventricular administration of ribavirin. The pharmacokinetic parameters of ribavirin are calculated as follows (the value indicates mean \pm SD); Volume of distribution (Vd)=0.0042 \pm 0.0023 (L/kg), Clearance (CL)=0.00197 \pm 0.00117 (L/h/kg). It is reported that the minimum inhibitory concentration (MIC) of ribavirin for SSPE virus is 50 μ g/mL in vitro. We suggest first time that the ratio of time above MIC of ribavirin is thought to be associated with the clinical effects of ribavirin therapy in SSPE.

〔はじめに〕

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)は麻疹ウイルス変異株に起因する難治性脳炎である。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、症状は進行性に増悪し高度の知能および運動障害から死に至る予後不良な疾患である。

現在まで SSPE の有効な治療法はなく、Inosiplex, Interferon がわずかに生存期間を延長するのみである。近年、福島県立医大の細矢らは C 型肝炎治療薬として認可された核酸アナログであるリバビリンとインターフェロン α (IFN- α) の併用が SSPE モデルハムスターで有効であることを確認し 1)、我々はインターフェロン脳室内投与とリバビリン脳室内投与の併用療法の有効性について報告した 2)。リバビリンの有効治療濃度は 50~200 μ g/mL と狭いため、髄液中のリバビリン濃度をモニタリングし慎重な投与設計が必要であるが、脳室内投与におけるリバビリンの薬物動態に関しては不明な点が多い。

〔目 的〕

SSPE の新規治療法として INF- α とリバビリンの脳室内投与併用療法を試みているが、これまでの治療経験と調査結果からリバビリンの投与量と髄液内濃度との間には個人差が大きい印象がある。そこで今回、リバビリン脳室内投与法の有効性と安全性を高める目的で、現時点での国内での治療状況や髄液中リバビリン濃度、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い、リバビリンの薬物動態を解析しその適正使用方法について検討した。

〔方 法〕

I. リバビリン脳室内投与療法に対する臨床調査

平成 16 年 12 月に以下の計 9 施設 (計 10 名の患者) に対して臨床調査を行った。

- 1) 北海道大学医学部附属病院小児科 (担当医師: 須藤 章)
- 2) 千葉県こども病院神経科 (担当医師: 小林 一彦)
- 3) 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)
- 4) 天理よろず相談所病院小児科 (担当医師: 長門 雅子)
- 5) 大阪大学医学部附属病院小児科 (担当医師: 神尾 範子)
- 6) 長崎大学医学部附属病院小児科 (担当医師: 津留 陽)
- 7) 芦北学園発達医療センター小児科 (担当医師: 木村 昭彦)
- 8) 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)
- 9) 琉球大学医学部附属病院小児科 (担当医師: 城間 直秀)

臨床調査には下記のような調査項目を設定した。

- ① リバビリンの投与量、投与期間、休薬期間
- ② リバビリン濃度測定法および髄液中リバビリン濃度
- ③ リバビリン治療中に発現した有害事象

- ④ リバビリン治療前後の麻疹抗体価（髄液中・HI）の推移
- ⑤ リバビリン治療前後の臨床症状スコアの推移
- ⑥ 現時点でのリバビリン脳室内投与療法に対する総合評価

（倫理面への配慮）SSPE 患者に対するリバビリン脳室内投与療法は全施設で倫理委員会の承認のもとに実施された。また、今回の臨床調査は主治医が患者本人または患者家族に十分なインフォームドコンセントを行い同意書を得た上で実施された。

II. 脳室内投与におけるリバビリン薬物動態の解析

上記 9 施設のうち、髄液中リバビリン濃度の未測定例（芦北学園）または投与後 6 時間値が 2 時間値より高い例（横浜市立大学・大阪大学）を除く計 6 施設の髄液中リバビリン濃度（6 名のべ 9 例）から脳室内投与におけるリバビリンの薬物動態を解析した。

薬物動態解析は one-compartment model を適用し、Sawchuk-Zaske 法を用いて 2 ポイントまたは 3 ポイントの髄液中リバビリン濃度から各症例における分布容積(Vd)およびクリアランス(CL)を算出した。さらに、これらの薬物動態パラメータをもとに薬物動態解析ソフト PEDAS 3)を用いてリバビリン濃度の推移予測および投与設計を行った。

〔結果〕

1. リバビリンの薬物動態パラメータ

6 施設 9 例の髄液中リバビリン濃度に one-compartment model を適用して Sawchuk-Zaske 法を用いて薬物動態パラメータを算出した(表 1)。リバビリンの投与法は、オンマヤリザーバから 1 回 0.25mg/kg~1.0mg/kg（体重 20~65kg）で 1 日 2 回、5 日間脳室内に連続投与し 9 日間の休薬を 1クールとした。また、Sawchuk-Zaske 法においてトラフ値（投与前濃度）未測定の症例では、9 日間休薬後の髄液中リバビリン濃度に限り検出限界以下（トラフ値=0 μg/mL）と仮定した。

9 例の平均分布容積 Vd 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薬物動態解析ソフト PEDAS を用いて母集団における髄液中リバビリン濃度の推移予測図を図 1 に示す。投与量別に作成した濃度推移予測図は、実測値とよく相関することが認められた。これらのパラメータを適用することにより、患者髄液中のリバビリン濃度推移を推定できる。

2. 設定パラメータを用いたリバビリン投与設計例

上記のパラメータを用いて薬物動態解析ソフト PEDAS による患児 SY 氏のリバビリン投与設計を行った(図 2)。リバビリンを 0.25mg/kg/回で脳室内に投与した後の髄液中濃度 2 時間値、6 時間値はそれぞれ 37 μg/mL、8.1 μg/mL、0.5mg/kg/回に増量後の 2 時間値、6 時間値はそれぞれ 78 μg/mL、10.8 μg/mL という実測値をもとに患者パラメータを算出してリバビリン濃度の推移予測図を作成した。

予測図から増量後も Time above MIC（髄液中リバビリン濃度が 50 μg/mL 以上を維持する時間）の 1 日における割合が約 25%であることが予測された。リバビリンの臨床効果が不良でさらに増量が必要と判断された場合、例えば Time above MIC の割合が約 50%になる用量・用法をベイズ推定により PEDAS で計算すると、0.75mg/kg/回で 1 日 3 回の投与例を設計することができる。

3. リバビリン濃度と臨床効果および副作用症状の関連

各症例における髄液中リバビリン濃度と効果および副作用症状についての調査結果を表 2 に示す。リバビリンの脳室内投与開始時の NDI スコアは 24~71 で、スコアが 60 以上の 2 施設でリバビリン療法が無効と判断され中止された。リバビリン療法は開始時の NDI スコアと臨床効果に相関があるかもしれないが、髄液中リバビリン濃度と NDI スコアとの間に明らかな相関は見られなかった。さらに、患者パラメータから濃度推移を予測し各患者における Time above MIC の割合を算出した。この割合が 73%と推定される熊本大学の症例は髄液麻疹抗体価および NDI スコアの改善が認められた。また、細菌性髄膜炎を除いて重篤な副作用症状は見られなかった。

〔考 察〕

薬物を脳室内に投与した場合、薬物は脳室・脊髄腔から脳実質に移行するとともに、一部は血液-髄液関門や血液-脳関門といわれる能動輸送を経て動脈血へまた多くはくも膜絨毛や静脈洞からの髄液の bulk flow により静脈血へ消失すると考えられる。脳室内投与後の髄液中リバビリンの消失は一次反応速度に従うことから、one-compartment model を適用してその薬物動態を解析した。

6施設のベ9例の解析結果から体重あたりの分布容積 $V_d=0.0042$ (L/kg)、クリアランス $CL=0.00197$ (L/h/kg) と算出され、患者あたりの平均分布容積は 118mL、平均クリアランスは 53mL/h であった。小児における髄液量は 60~140mL、髄液産生速度は 21~24mL と報告されている。リバビリンの分布容積は髄液量に相当しクリアランスは髄液産生速度の約 2 倍であることから、リバビリンは脳室内に投与後すみやかに脳室および脊髄腔内に分布し脳実質に拡散するとともに髄液の流れに沿って消失すると考えられる。分布容積が小さい場合すなわちリバビリンのピーク値が高いときは髄液の環流障害が考えられ、逆に脳浮腫の場合はピーク値の低下が予想される。また、髄液産生量が低下するとクリアランスが下がり消失半減期の延長に伴うリバビリンの蓄積傾向が想定される。今回、NDI スコアと髄液中リバビリン濃度と間に相関は見られなかったが、脳実質の萎縮状態および髄液産生量を把握することでリバビリン濃度推移の個人差をより正確に予測できるようになるかもしれない。

リバビリンの薬物動態は、脳をひとつの箱と想定して投与後すみやかに分布し一次速度で消失するという one-compartment model を適用することで、分布容積とクリアランスが分かればその濃度推移が予測可能となる。薬物動態解析ソフト PEDA に今回算出された分布容積 $V_d=0.0042$ (L/kg) とクリアランス $CL=0.00197$ (L/h/kg) を設定して髄液中リバビリン濃度の推移を予測すると、1回 1.0mg/kg で1日2回リバビリンを脳室内投与すると髄液中ピーク値が約 $200 \mu\text{g/mL}$ 、Time above MIC の比が約 25% と推定される。ただし、MIC は細矢らの報告に従い、培養細胞での 99% ウイルス複製阻止濃度の $50 \mu\text{g/mL}$ と設定した 4)。時間依存性の抗生剤の場合、臨床効果は Time above MIC の比と相関しカルバペネム薬では 30~40%、セフェム薬やペニシリン薬では 50~60% 必要とされている。リバビリンにおいても表 2 から 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。今回得られた母集団パラメータから計算すると、1回 1.0mg/kg で1日3回リバビリンを投与すると Time above MIC の比が 50% 以上になると推定される。実際、熊本大学の症例では1回 0.5mg/kg で1日3回のリバビリン投与で Time above MIC の比が約 70% に達することが示唆された。

6施設のベ9例の脳室内投与における髄液中リバビリン濃度を解析し、薬物動態パラメータを設定した。患者パラメータを設定することにより、下記のような患者個別の至適投与設計が可能になると考える。すなわち、1) 母集団パラメータを用いて投与量を設定する 2) 髄液中リバビリン濃度 2 時間値と 6 時間値を測定する 3) 薬物動態解析ソフトなどを用いて患者パラメータを算出し、リバビリン濃度推移を予測する 4) Time above MIC の比が 50% 以上になるように投与設計する 5) 投与量変更後に髄液中リバビリン濃度を確認し、再度投与設計を行う 6) 臨床効果および副作用について評価する。ただし、分布容積やクリアランスは患者状態で変化し、日内変動もあることを常に考慮しなければならない。現時点での解析症例数が少ないため今後もリバビリン療法に対する臨床調査を実施し、より適切な薬物動態パラメータを設定することで安全かつ有効な投与設計法の確立が可能であると考えられる。

〔結 論〕

6施設のベ9例におけるリバビリンの平均分布容積 V_d は 0.0042 (L/kg)、平均クリアランス CL 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用いて薬物動態解析ソフト PEDA により母集団および患者の髄液中リバビリン濃度の推移予測が可能となった。今回の調査では、髄液中リバビリン濃度推移と 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、患者パラメータを用いた濃度推移予測がリバビリン療法において有用であることが示唆された。

[参考文献]

- 1) 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, 1996
- 2) 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.* 35: 321, 2003
- 3) 松山賢治編 : PEDTA による TDM の実際. じほう社. 2004
- 4) Hosoya M., Shigeta S., Nakamura K., De Clercq E. : Inhibitory effects of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antivir. Res.* 12: 87, 1989

表1 脳室内投与におけるリバピリンの薬物動態パラメータ

番号	施設	氏名	性別	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	Ke (1/h)	Vd (L)	Vd/体重 (L/kg)	CL (L/h)	CL/体重 (L/h/kg)	T1/2 (h)	Cmax (μ g/mL)
1	北海道	HS	M	20	0.25 × 2	0.599	0.094	0.0047	0.057	0.00285	1.16	51.4
2				0.75 × 2	0.588	0.116	0.0058	0.068	0.00340	1.18	125.3	
3				1.0 × 2	0.445	0.177	0.0089	0.079	0.00395	1.56	110.4	
4	千葉	SY	F	21	0.25 × 2	0.380	0.064	0.0031	0.024	0.00114	1.82	76.1
5				0.5 × 2	0.494	0.049	0.0023	0.024	0.00114	1.40	199.5	
6	天理	KR	M	25	1.0 × 2	0.506	0.075	0.0030	0.038	0.00152	1.37	324.1
7	長崎	KE	F	27	1.0 × 2	0.318	0.111	0.0041	0.035	0.00130	2.18	261.9
8	熊本	KM	F	48	0.5 × 3	0.465	0.052	0.0011	0.024	0.00050	1.49	627.9
9	琉球	SF	M	65	1.0 × 2	0.395	0.320	0.0049	0.127	0.00195	1.75	198.9

Ke (1/h)は消失速度定数、Vd (L)は分布容積、CL (L/h)はクリアランス、T1/2 (h)は消失半減期、Cmax (μ g/mL)は推定最高髄液中濃度を表す。

表2 リバピリン治療における Time above MIC の比と髄液麻疹抗体価、NDI スコアの推移および副作用

番号	施設	氏名	性別	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	MIC(99) 割合(%)	効果		副作用	備考
							髄液抗体価	NDIスコア		
1	北海道	HS	M	20	0.25 × 2	5	32(HI)→128	64→75	細菌性髄膜炎、硬膜下血腫	無効、感染症の危険
2					0.75 × 2	15				
3					1.0 × 2	18				
4	千葉	SY	F	21	0.25 × 2	10	128(HI)→128	71→81	肝機能が一時悪化	症状進行、中止
5					0.5 × 2	25				
9	琉球	SF	M	65	1.0 × 2	32	4(CF)→8→4	32→42	軽い貧血	ミオクロス増加
6	天理	KR	M	25	1.0 × 2	50	112→未施行	24→32	なし	やや進行
7	長崎	KE	F	27	1.0 × 2	50	9200→2600	30→44	なし	初期に効果あり
8	熊本	KM	F	48	0.5 × 3	73	16(HI)→16	25→21	傾眠	効果あり

割合(%)は Time above MIC の比、すなわちリバピリン濃度が 50 μ g/mL 以上と予測される時間の1日あたりに占める割合を表す。また、髄液抗体価および NDI スコア欄は各々リバピリン治療前→後を表記している。

図1 算出パラメータを設定したPEDAによる濃度推移予測図と投与量別実測値の比較

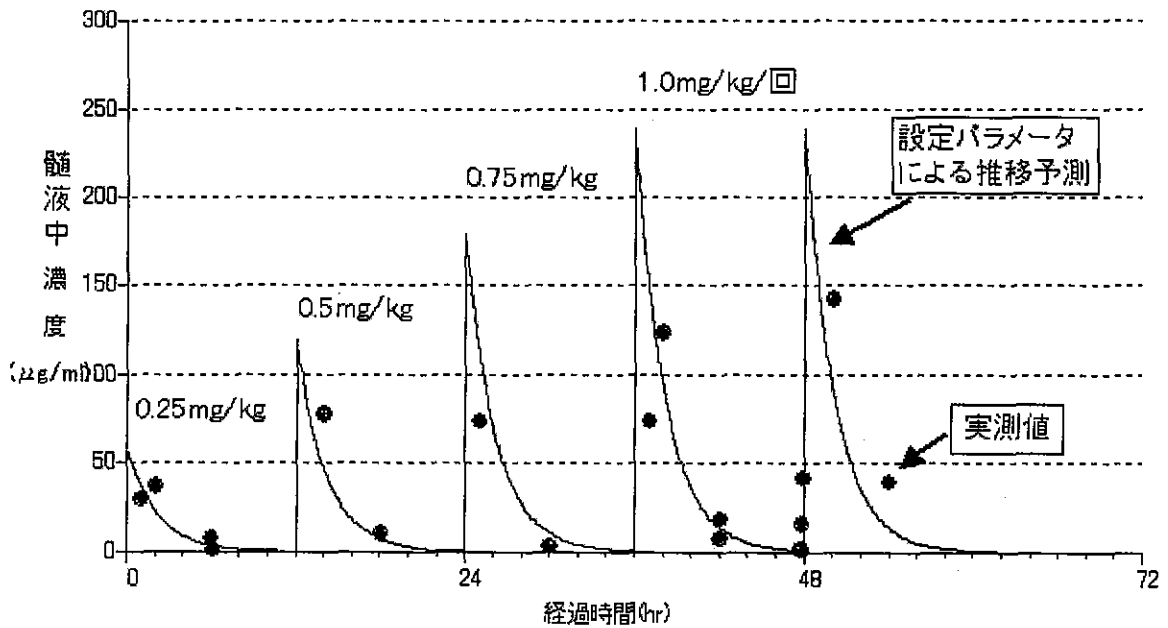
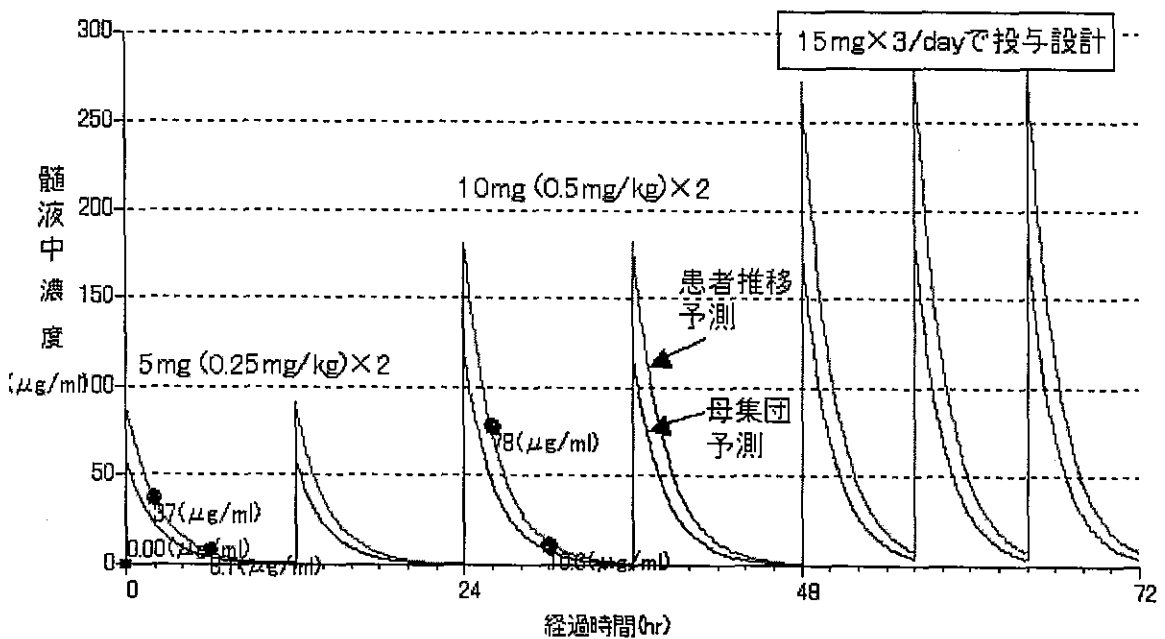


図2 PEDAによるリバビリンの患者濃度推移予測と脳室内投与量の設計例



亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) におけるリバビリン脳室内投与による薬理動態

班 員：細矢 光亮 (福島県立医科大学・小児科)

[研究要旨]

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) において、リバビリン 1mg/kg をオンマヤリザーバーより脳室内に単回投与した後の髄液中濃度を検討し、リバビリンの薬理動態を明らかにした。髄液中のリバビリン濃度は HPLC (high-performance liquid chromatography) 法により測定した。髄液中のリバビリン代謝は one-compartment model に従った。投与直後の初期リバビリン濃度は 90-260 mg/ml、髄液におけるリバビリンの半減期は 2.2-8.3 時間と、症例により異なった薬理動態を示した。脳室容積と髄液代謝速度の個人差が髄液におけるリバビリンの薬理動態を規定しているものと考えられた。リバビリン脳室内持続投与を考えた場合、分布容積と代謝速度を求め、投与速度を設定することにより、目標濃度に維持できるものと思われた。

Pharmacokinetics of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis

Mitsuaki HOSOYA

Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine

Abstract

Pharmacokinetics of ribavirin following intraventricular administration was investigated. Ribavirin concentration was measured using HPLC (high-performance liquid chromatography) methods. The cerebrospinal fluid (CSF) ribavirin concentration decreased, as described by a monoexponential function, after single intraventricular dose. There was considerable inter-individual variability in the peak level and half-life. The difference of individual ventricular volume and CSF flow-rate might be related to the intra-individual variability. If we consider continuous intraventricular ribavirin administration, CSF ribavirin concentration would be kept at target concentration by setting the administration dose based on the ventricular volume and half-life.

[はじめに]

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) は、変異麻疹ウイルス、いわゆる SSPE ウイルスによる中枢神経系スローウイルス感染症である。いったん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。確実な治療法のない SSPE に対し、我々は抗ウイルス剤リバビリンの脳室内投与療法を試み、脳内リバビリン濃度が有効濃度に維持されれば、臨床的効果が認められることを明らかにしてきた。しかし、髄液中のリバビリン代謝の早い症例では、1 日 2 回の脳室内投与では目標とする有効安全濃度を維持することが困難である。

[目 的]

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対し、より有効かつ安全にリバビリンを投与することを目指し、脳室内持続投与療法を模索しているところである。リバビリンをオンマヤリザーバーより脳室内に単回投与した後の髄液中濃度を検討することによりリバビリンの薬理動態を明らかにし、持続投与の際に投与速度を設定する基準を設けることを目的とした。

[方 法]

リバビリン 1mg/kg をオンマヤリザーバーから単回投与し、投与後 2 時間、6 時間、12 時間にリザーバーから逆流で髄液を採取した。また、投与 6 時間後には腰椎穿刺にて髄液を採取した。髄液中のリバビリン濃度を、HPLC (high-performance liquid chromatography) 法により測定した。リバビリン濃度減衰曲線より、初期濃度、代謝速度、脳室容量を求めた。

[結 果]

リバビリン投与後 6 時間に、リザーバーから逆流で採取した髄液と腰椎穿刺にて採取した髄液のリバビリン濃度はほぼ一致した。髄液中のリバビリン代謝は one-compartment model に従った。投与直後の初期リバビリン濃度は 90-260 mg/ml、髄液におけるリバビリンの半減期は 2.2-8.3 時間と、症例により異なった薬理動態を示した (図 1)。

[考 察]

One-compartment model においては、容積が 1 回投与後の初期濃度に、産生・排泄速度が代謝速度に関与する。したがって、脳室容積と髄液代謝速度の個人差が髄液におけるリバビリンの薬理動態を規定しているものと考えられた。リバビリン脳室内単回投与後の薬理動態を観察することにより脳室容積 ($V_d=D/C_0$) と髄液代謝速度 (K) を求め (図 2)、脳室内持続投与速度 (R_0) を設定することにより (図 3)、目標濃度 (C_{ss}) に維持できるものと思われた。

[結 論]

リバビリンの脳室内持続投与により、髄液リバビリン濃度を目標濃度に維持できると考えられる。

[参考文献]

- 1) Mitsuaki Hosoya, Shiro Sigeta, Kiyoto Nakamura and Erik De Clercq: Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Research*, 12 : 87-98, 1989
- 2) Yoshinobu Honda, Mitsuaki Hosoya, Takanori Ishii, Shiro Shigeta, Hitoshi Suzuki: Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(4) : 653-655, 1994
- 3) Takanori Ishii, Mitsuaki Hosoya, Shuichi Mori, Shiro Shigeta, Hitoshi Suzuki: Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(1) : 241-243, 1996
- 4) Toshimitsu Takahashi, Mitsuaki Hosoya, Kazufumi Kimura, Koei Ohno, Shuichi Mori, Kazuo Takahashi, Shiro Shigeta: The cooperative effect of interferon- γ and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 37 : 29-35, 1998
- 5) Akemi Tomoda, Seiji Shiraishi, Mitsuaki Hosoya, Akinobu Hamada, Teruhisa Miike: Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatric Neurology*, 24(1) : 54-59, 2000
- 6) Mitsuaki Hosoya, Shiro Shigeta, Shuichi Mori, Akemi Tomoda, Seiji Shiraishi, Teruhisa Miike, Hitoshi Suzuki: High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(3) : 943-945, 2001
- 7) Mitsuaki Hosoya: Ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Recent Res. Devel Antimicrob. Agents & Chemother*, 5 : 45-60, 2002
- 8) Shinya Hara, Hiroshi Kimura, Yo Hoshino, Naomi Hayashi, Tamiko Negoro, Akihisa Okumura, Yasuichi Kajita, Takashi Sakuma, Tetsuo Nakayama, Mitsuaki Hosoya, Akemi Tomoda, Tsuneo Morishima: Combination therapy with intraventricular interferon- γ and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis and monitoring measles virus RNA by quantitative PCR assay. *Brain & Development*, 25 : 367-369, 2003
- 9) Akemi Tomoda, Keiko Nomura, Seiji Shiraishi, Akinobu Hamada, Takafumi Ohmura, Mitsuaki Hosoya, Teruhisa Miike, Yukio Sawaishi, Hiroshi Kimura, Hiroshi Takashima, Yoshihiro Tohda, Kenji Mroi, Zenichiro Kato, Ai Fukushima, Hisanori Nishio, Akio Nezu, Kenji Nihei: 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

- 1) 細矢光亮 : 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法の開発. *Neuroinfection*, 9 : 79-85, 2004
- 2) Mitsuaki Hosoya, Shuichi Mori, Akemi Tomoda, Kenji Mori, Yukio Sawaishi, Hiroshi Kimura, Shiro Shigeta, Hitoshi Suzuki: Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48:4631-4635, 2004

2.学会発表

- 1) 細矢光亮, 野村恵子, 二瓶健次 : 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法. 第 回日本小児神経学会(東京), 2004

図1 脳室内単回投与後の髄液中リバビリン濃度

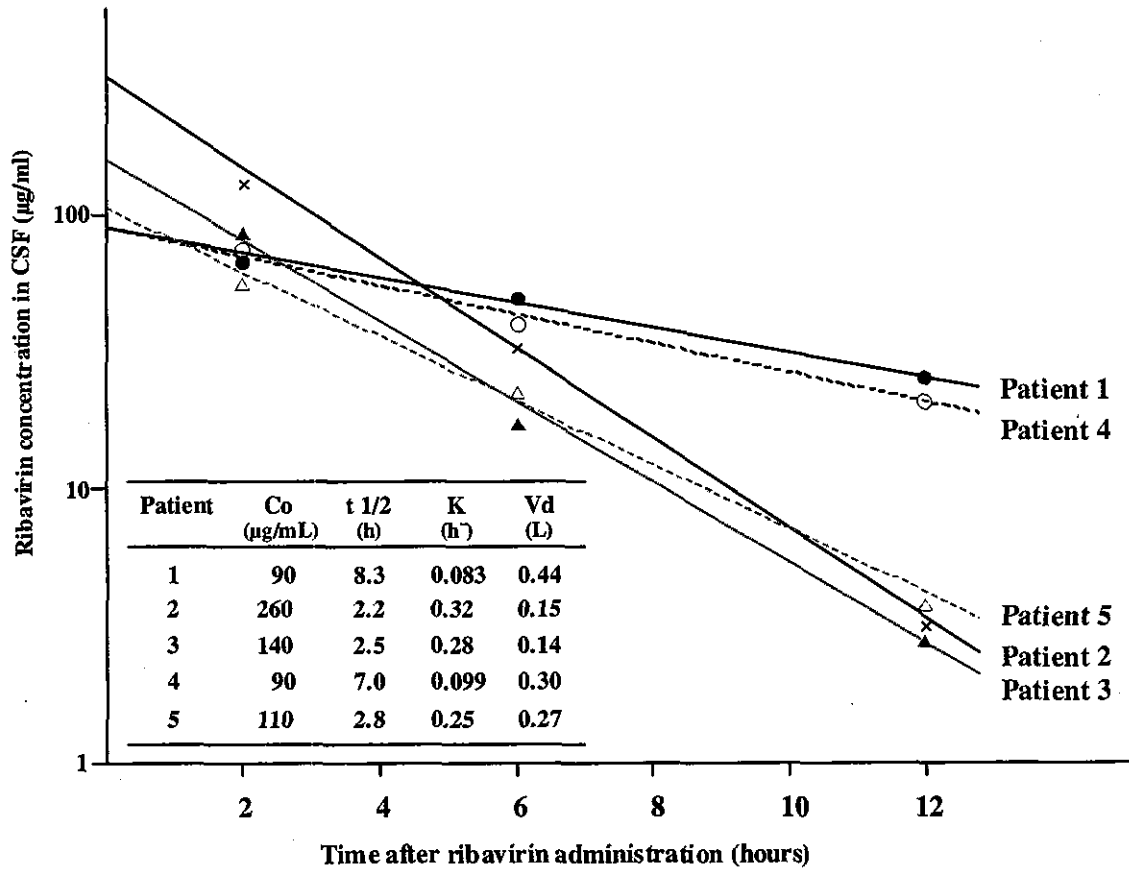
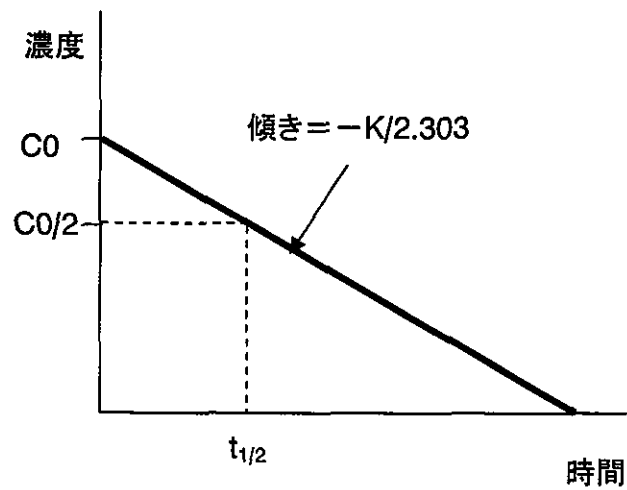
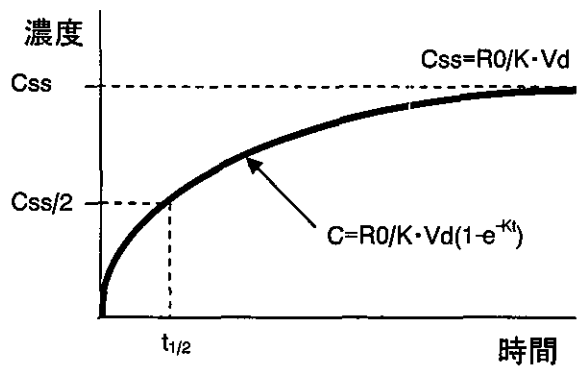


図2 ワンコンパートメントモデル



D : 投与量	C_0 : 初期濃度
V_d : 分布容積	K : 消失速度定数

図3 持続投与速度の決定



R_0 : 投与速度	K : 消失速度定数
V_d : 分布容積	C_{ss} : 定常濃度

パプアニューギニア国東部高地における SSPE の多発の原因

研究協力者：高須 俊明（長岡西病院・神内、日本大学・神内）

班 員：中村 好一（自治医科大学・公衆衛生）

研究協力者：三木 健司（日本大学・医・神内）

【研究要旨】

多発地域における多発の原因を明らかにすることによって SSPE の発生要因を明らかにすることを目的とした。保護者の承諾の下に実施して得た SSPE 症例と非 SSPE 対照によるケースコントロール研究資料に、まず単変量解析を施し、有意差を示した要因に Mantel-Haenzel 法による交絡因子の調整を行なった。単変量解析の結果、‘麻疹罹患’と‘1歳未満麻疹罹患’は要因としてともに危険率1%未満で有意、オッズ比はそれぞれ3.7と37.1であった。‘麻疹ワクチン受種’と‘麻疹罹患前4週以後の麻疹ワクチン受種’は要因としてともに危険率1%未満で有意、オッズ比はそれぞれ0.2と31.6であった。1歳未満麻疹罹患により代表される乳児期麻疹罹患は確立された SSPE の危険因子であるが、これと同等の有意差とオッズ比を麻疹罹患前4週以後の麻疹ワクチン受種が示した。交絡因子の調整は未完結である。

The cause of the elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea

Toshiaki TAKASU^{1,2}, Kenji MIKI², Yoshikazu NAKAMURA³

¹Department of Neurology, Nagaoka-nishi Hospital, Nagaoka-shi, ²Department of Neurology, Nihon University School of Medicine, Tokyo-to, and ³Department of Public Health, Jichi Medical School, Tochigi-ken, Japan

ABSTRACT

To know the reason for the high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea we analyzed data of the case-control study which we conducted under guardians' informed consent. We expected that in that reason we might find clues for the risk factor of SSPE. Firstly we applied monovariate analyses to the data, and secondly adjusted to confounding factors according to Mantel-Haenzel's method the factors that made statistically significant difference in the monovariate analysis. Monovariate analyses put $p < 0.01$'s level significance to 'previous measles' and 'measles below 1 year of age' and odds ratios of 3.7 and 37.1 to them, respectively, and $p < 0.01$'s level significance to 'measles vaccination' and 'measles vaccination given after 4 weeks prior to measles' and odds ratios of 0.2 and 31.6 to them, respectively. It was noted that 'measles vaccination given after 4 weeks prior to measles' gave the same level's significance and the same degree's odds ratio as 'measles below 1 year of age', that is an established risk factor of SSPE and represented by 'measles below 1 year of age'. In conclusion 'measles below 1 year of age' will be and 'measles vaccination given after 4 weeks prior to measles' may be the cause of the elevated occurrence of SSPE in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. Adjustment of these factors to confounding factors is underway.

【はじめに】

亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)は麻疹ウイルスの遅発性感染によって起こる脳疾患であり、通常、急性麻疹に罹患した数年後に、多くは小児期に発病し、おおむね進行性経過をとり、自然に経過させれば数年以内に死亡する。急性麻疹が治癒する時に免疫系によって排除されず

に脳に残った麻疹ウイルスが持続感染を続けた後に発病にいたると考えられるが、発生要因の詳細や発病にいたるメカニズムの詳細はまだ確立されていない。発生頻度は、小児人口100万当たり年間0.1～6、日本では0.1以下とされているが、多発地域があり、パプアニューギニア国東部高地では1997～1998年において98であった¹⁾。

〔目的〕

多発地域における多発の原因を明らかにすることによってSSPEの発生要因を明らかにする。発生要因が明らかになれば治療法、予防法の開発につながる可能性がある。

〔材料と方法〕

材料は、SSPE症例はGoroka Base General Hospital（東部高地州所在）で集めた患者、及び非SSPE対照は東部高地州に住む、生年月日、性、居住地区がSSPE症例と一致する小児の調査結果である。方法は、症例-対照研究case-control studyの手法に従って、麻疹罹患と麻疹ワクチン受種の有無、罹患や受種の年齢、年月日、および罹患と受種の前後関係と間隔から設定した要因の出現頻度を、SSPE症例群と非SSPE対照の間で比較した。まず単変量解析を施し、有意差を示した要因にMantel-Haenzel法による交絡因子の調整を行なった。

調査に先立って保護者に説明し同意を得た。

〔結果〕

単変量解析の結果、‘麻疹罹患’と‘1歳未満麻疹罹患’はともに危険率1%未満で有意、オッズ比はそれぞれ3.7と37.1であった。‘麻疹ワクチン受種’と‘麻疹罹患前4週以後の麻疹ワクチン受種’は危険率1%未満で有意、オッズ比はそれぞれ0.2と31.6であった。

〔考察〕

麻疹罹患がSSPEの危険因子であり、なかでも乳児期麻疹罹患がSSPEの強い正の危険因子であること、および麻疹ワクチン受種がSSPEの負の危険因子であることは、これまで他国で確認されてきたことであるが、パプアニューギニア国東部高地州でも確認され、とくに‘1歳未満麻疹罹患’のオッズ比は著しく高く、この要因の関与の度の高さを示唆した。

‘麻疹ワクチン受種’がSSPEの負の危険因子であることは、これまで他国で確認されてきたことであるが、パプアニューギニア国東部高地州でも確認された。‘麻疹罹患前4週以後の麻疹ワクチン受種’が‘1歳未満麻疹罹患’と同等の有意差とオッズ比を示したことは、前者がSSPEの正の危険因子となる可能性を示唆するが、この可能性はこれまで検討されたことがない。交絡因子の調整は未完結である。

〔結論〕

パプアニューギニア国東部高地州におけるSSPE多発の要因として1歳未満麻疹罹患と麻疹罹患前4週以後の麻疹ワクチン受種が示唆された。

〔参考文献〕

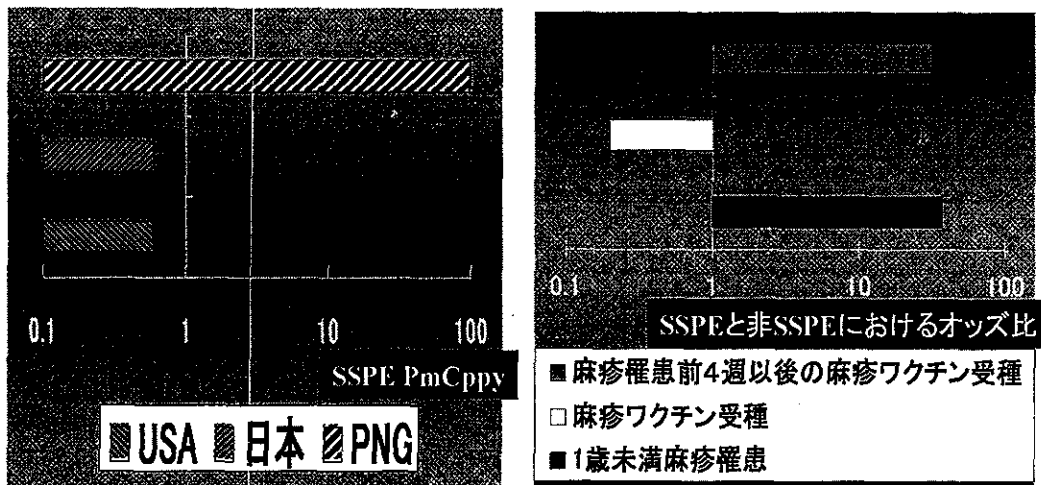
1. Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Namae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP: A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect.* 131:887-898, 2003

〔研究発表〕

なし

図. パプアニューギニア国東部高地における SSPE の多発の原因

パプアニューギニア国東部高地におけるSSPEの多発の原因



SSPE (subacute sclerosing panencephalitis、亜急性硬化性全脳炎) は、麻疹ウイルス感染による遅発性疾患であり、主に小児の脳が侵される。致死率が高い。根治的治療法がない。発生要因、発生メカニズムに不明点が多く残っている。発生の要因やメカニズムが明らかになれば治療法、予防法の開発につながると期待される。

パプアニューギニア国 (PNG) 東部高地では SSPE の著しい多発がみられる (上図左、PmCppy=per million child population per year、小児人口 100 万当たり年間発生数)。多発地域における多発の原因を明らかにすることによって SSPE の発生要因を明らかにすることを目的として、SSPE 症例と非 SSPE 対照によるケースコントロール研究を実施した。

想定した諸要因の出現頻度を、SSPE 患者群と非 SSPE 対照群の間で比較した。単変量解析の結果、1 歳未満麻疹罹患、麻疹罹患前 4 週以後の麻疹ワクチン受種は危険率 1%未満で有意であった。

乳児期麻疹罹患は SSPE の強い危険因子である。これと同等に高い有意差と高いオッズ比 (上図右) を、麻疹罹患前 4 週以後の麻疹ワクチン受種が示した。交絡因子の調整は未完結である。

パプアニューギニア国東部高地州における SSPE 多発の要因として、1 歳未満麻疹罹患と麻疹罹患前 4 週以後の麻疹ワクチン受種が示唆された。

＜厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
 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
 研究代表者 水澤英洋、分担研究者 高須俊明＞

亜急性硬化性全脳炎における血清中サイトカイン解析 -interleukin-6 及び interferon- γ の検討-

班 員：市山 高志（山口大学・医学部・小児科）
班 員：高須 俊明（日本大学・医学部・神経内科）
班 員：楠原 浩一（九州大学・大学院医学研究院・成長発達医学分野）

〔研究要旨〕

日本と亜急性硬化性全脳炎（SSPE）多発地域であるパプアニューギニア東部高地州の SSPE 患者の血清を用いて炎症の鋭敏なマーカーである interleukin-6（IL-6）と抗ウイルス作用を有する interferon γ （IFN γ ）の2つのサイトカインを測定し免疫病態を解析した。日本の SSPE 児の8例中4例で IL-6 の上昇がみられたが、これら4例中1例しか IFN γ の上昇がみられなかった。パプアニューギニア東部高地州の SSPE 児の27例中8例で IL-6 の上昇がみられたが、これら8例中1例しか IFN γ の上昇がみられなかった。一般にウイルス感染症では IL-6 上昇と IFN γ 上昇を高率に認める。一方、SSPE 患者では、IL-6 上昇時でも IFN γ の上昇は認めなかった。IFN γ 低値はウイルス持続感染にとって好条件と示唆された。

The serum levels of interleukin-6 and interferon-gamma of
patients with subacute sclerosing panencephalitis

Takashi ICHIYAMA¹, Toshiaki TAKASU², Koichi KUSUHARA³

Department of Pediatrics, Yamaguchi University School of Medicine¹,

Department of Neurology, Nihon University school of Medicine²,

Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University³

ABSTRACT

Serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and interferon-gamma (IFN γ) of patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Japan and Papua New Guinea (PNG). Serum IL-6 was elevated in 4 of 8 patients with SSPE in Japan, but serum IFN γ was elevated in 1 patient. Serum IL-6 was elevated in 8 of 27 patients with SSPE in PNG, but IFN γ was elevated in 1 patient. The patients with viral infection often have the elevated IL-6 and IFN γ in the serum. However, the

patients with SSPE who had elevated IL-6 in the serum did not have elevated IFN γ . Low level of IFN γ is suggested that SSPE virus tends to survive for a long time.

〔はじめに〕

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の免疫病態はいまだ明らかでない。interferon γ (IFN γ) は抗ウイルス作用を有するサイトカインでウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇することが知られている。昨年度 SSPE 患者のサイトカイン解析を行ったが、今年度は症例数を増やして検討した。

〔目 的〕

SSPE 患者の血清を用いて炎症の鋭敏なマーカーである interleukin-6 (IL-6) と IFN γ の関係を検討し、SSPE の免疫病態を解析した。

〔方 法〕

対象：日本の SSPE 患者 8 例、SSPE 多発地域であるパプアニューギニア東部高地州の SSPE 患者 27 例。
方法：cytometric bead array を用いて IL-6 と IFN γ を測定した。

〔倫理面への配慮〕

対象患児については本研究の主旨を説明し、保護者の同意を得た者とした。末梢血および髄液の検査なので検査結果からは個人を特定できない。また、研究成果を発表する際には氏名は公表しない。以上のことより、本研究の対象患者の人権は擁護されるものと考えた。

〔結 果〕

日本の SSPE 児の 8 例中 4 例で IL-6 の上昇がみられたが、これら 4 例中 1 例しか IFN γ の上昇がみられなかった。パプアニューギニア東部高地州の SSPE 児の 27 例中 8 例で IL-6 の上昇がみられたが、これら 8 例中 1 例しか IFN γ の上昇がみられなかった。

〔考 察〕

昨年度では症例数が少なかったが、今年度は症例数を増やして検討を行った。ウイルス感染症では一般に IL-6、IFN γ の両者の上昇を認めることが多い。しかし SSPE 患者では、病状が活動的と思われる IL-6 上昇時でも IFN γ の上昇はほとんど認めなかった。原因として宿主の IFN γ 産生能の低下もしくは SSPE ウイルスによる IFN γ 産生抑制作用等が考えられた。いずれにせよ IFN γ 低値はウイルス持続感染にとって好条件と示唆された。

〔結 論〕

SSPE 患者の血清では IL-6 上昇時にも関わらず、IFN γ の上昇はほとんど認めなかった。

〔参考文献〕

- 1) Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide N, Good RA, Takeshita K: Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6: 121-126, 2000
- 2) Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S: Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 48: 1142-1143, 1997

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Hasegawa S, Ichiyama T, Matsubara T, Tokuda O, Furukawa S: Caffey disease in a 6-month-old girl. *Eur J Pediatr* 163: 175-176, 2004
- 2) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 43: 42-48, 2004
- 3) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S: Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369: 428-433, 2004
- 4) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S: An immunoglobulin agent (IVIg) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. *Inflamm Res* 53: 253-256, 2004
- 5) Ide F, Matsubara T, Kaneko M, Ichiyama T, Mukouyama T, Furukawa S: Staphylococcal enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis. *Pediatr Int* 46: 337-341, 2004
- 6) Shoji H, Asaoka K, Ayabe M, Ichiyama T, Sakai K: Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med* 43: 348, 2004
- 7) Ayukawa H, Matsubara T, Kaneko M, Hasegawa M, Ichiyama T, Furukawa S: Expression of CTLA-4 (CD152) in peripheral blood T cells of children with influenza virus infection including encephalopathy in comparison with respiratory syncytial virus infection. *Clin Exp Immunol* 137: 151-155, 2004
- 8) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 27: 31-37, 2004
- 9) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, Suzuki M, Yamamoto T, Shimono T, Ichiyama T, Taoka T, Sohma O, Yoshikawa H, Kohno Y. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 63: 1854-1858, 2004

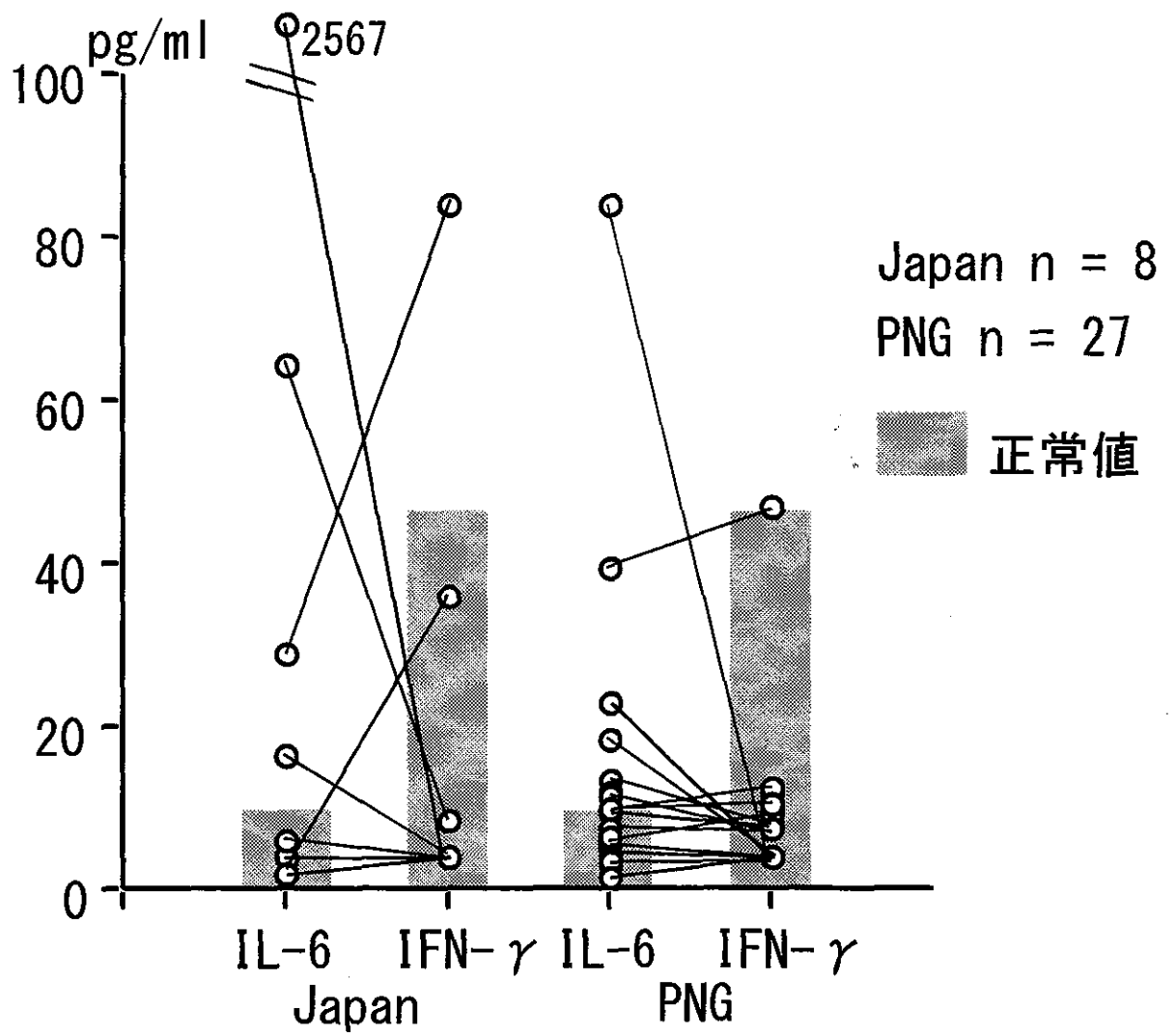
- 10) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin does not increase FcγRIIB expression in monocytes/macrophages during acute Kawasaki disease. *Rheumatology* in press
- 11) Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Montelukast inhibits NF-κB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* in press
- 12) 市山高志: 喘息治療薬の抗炎症作用—NF-κ B活性化の抑制—. *日本小児アレルギー学会誌* 18: 41-44, 2004
- 13) 古川 漸、市山高志、松原知代: 川崎病と免疫グロブリン療法—免疫グロブリンの作用機序を中心に—. *小児感染免疫* 16: 53-59, 2004
- 14) 松原知代、市山高志: 長期管理薬: テオフィリン薬の適応と投与方法. *小児内科* 36: 622-626, 2004
- 15) 古川 漸、松原知代、市山高志、金子美保: 症例から学ぶ感染免疫学. *Neuroinfection* 9: 17-23, 2004
- 16) 市山高志: 髄膜炎へのアプローチ. *Neuroinfection* 9: 31-34, 2004
- 17) 市山高志: 脳炎・脳症とサイトカイン. *小児内科* 36: 1025-1029, 2004
- 18) 市山高志: 臨床からみた喘息治療薬の抗炎症作用. *小児科* 45: 1573-1578, 2004
- 19) 市山高志: 急性散在性脳脊髄炎. *小児内科* 36: 1646-1649, 2004

2. 学会発表

- 1) 市山高志、長谷川真成、真方浩行、金子美保、松原知代、古川 漸. ワークショップ. Cysteinyl leukotriene による CD14+単球からの MCP-1 産生. 第 107 回日本小児科学会学術集会. 岡山. 2004. 4. 9-11
- 2) 市山高志、松藤博紀、伊住浩史、古川 漸. 軽症胃腸炎に伴うけいれんに対するカルバマゼピンの有用性. 第 46 回日本小児神経学会. 東京. 2004. 7. 15-17
- 3) 市山高志. シンポジウム. 脳炎・脳症のサイトカイン解析. 第 9 回日本神経感染症学会. 弘前. 2004. 10. 8-9
- 4) 市山高志、松藤博紀、伊住浩史、古川 漸. ポリオワクチン接種後に発症したポリオ様麻痺の 1 例. 第 51 回日本小児保健学会. 盛岡. 2004. 10. 28-30
- 5) 市山高志、長谷川真成、金子美保、松原知代、古川 漸. システイニルロイコトリエンによる単球・マクロファージでの MCP-1 産生. 第 54 回日本アレルギー学会総会. 横浜. 2004. 11. 4-6
- 6) 市山高志、金子美保、松原知代、古川 漸. 川崎病における末梢血 CD14 陽性単球/マクロファージの Fcγ 受容体発現に対する免疫グロブリン療法 (IVIG) の影響. 第 24 回日本川崎病研究会. 京都. 2004. 11. 12-13
- 7) 市山高志、西河美希、松藤博紀、松原知代、古川 漸. ムンプス髄膜炎とエコーウイルス 30 型髄膜炎の髄液中サイトカインの解析. 第 36 回日本小児感染症学会. 東京. 2004. 11. 12-13
- 8) 市山高志、長谷川真成、金子美保、松原知代、古川 漸. システイニルロイコトリエンによる単球・マクロファージでの MCP-1 産生. 第 41 回日本小児アレルギー学会. 東京. 2004. 11. 27-28

〔知的所有権の取得状況〕

なし



SSPE 発症後早期に分離した SSPE ウイルスのゲノムと蛋白質の解析

班 員：堀田 博 (神戸大学・院医・微生物)
研究協力者：長野 基子 (同)
研究協力者：加藤 誠一 (同)
班 員：二瓶 健次 (国立成育医療センター)

〔研究要旨〕

SSPE 発症 6 週間後の患児の脳組織から B95a 細胞を用いて SSPE ウイルスを分離した。この新鮮分離 SSPE ウイルス (SSPE-Kobe-1 株) は、B95a 細胞と Vero/SLAM 細胞において、明瞭な融合巨細胞形成能を有するが感染性遊離ウイルス産生能は欠如しており、これまでに報告されている SSPE ウイルスと同様の性状を有していた。SSPE-Kobe-1 株は、N 及び H 遺伝子の分子系統樹解析より、遺伝子型 D3 に分類された。我が国で分離された遺伝子型 D3 の麻疹ウイルス流行株と比較した場合、SSPE-Kobe-1 株の遺伝子塩基配列の変異率は 0.9~1.6% であり、これまで SSPE ウイルスで特に多いとされていた M 遺伝子の変異率は他の遺伝子と同程度であった。しかし、アミノ酸レベルで 3 ヶ所の変異のうち 2 ヶ所が、M 蛋白質の立体構造に影響を及ぼすと考えられる Leu→Pro 変異であった。N 蛋白質では 1 ヶ所、P 蛋白質で 7 ヶ所、F 蛋白質で 9 ヶ所、H 蛋白質で 2 ヶ所に、通常の麻疹ウイルスでは全くみられない特有のアミノ酸変異がみられた。他に、F 蛋白質と H 蛋白質では、他の SSPE ウイルスでもみられるような C 末端領域の付加あるいは欠失が認められた。抗 M 蛋白質モノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析では、通常の麻疹ウイルス株の M 蛋白質は 0.5% Triton X-100 に部分的可溶性かつ 1% SDS 可溶性であるが、SSPE-Kobe-1 株の M 蛋白質は 0.5% Triton X-100 不溶性かつ 1% SDS 不溶性であった。一方、細胞溶解液に 0.5% Triton X-100 と 0.5% deoxycholate を併用した場合、通常の麻疹ウイルス株の M 蛋白質の可溶性はほとんど変化しなかったが、SSPE-Kobe-1 株の M 蛋白質は部分的に可溶化された。今回の研究を通して、SSPE 臨床例由来のウイルスの分離法及びゲノム構造解析法を確立したが、今後、SSPE ウイルスと通常の麻疹ウイルスにおけるゲノム構造上の差異がウイルス蛋白質の性状・機能及びウイルス病原性にどのような影響を及ぼしているのかを明確にする必要がある。このような SSPE ウイルスのゲノム構造と機能の詳細な解明を通して、SSPE ウイルスに対する特異的かつ効果的な治療法の開発につながることを期待される。

Characterization of the genome and proteins of SSPE virus isolated from a patient shortly after the onset of the disease

Hak HOTTA, Motoko NAGANO-FUJII, Seiichi KATO, Kenji NIHEI

Division of Microbiology, Kobe University Graduate School of Medicine
Division of Neurology, National Center for Child Health and Development

ABSTRACT

By using B95a cells, subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus was isolated from a brain biopsy sample of a 5-year-old boy 6 weeks after the onset of the symptoms. The isolated virus, named SSPE-Kobe-1, formed syncytia on B95a and Vero/SLAM cells but did not produce cell-free, infectious virus particles, with the characteristics being typical for SSPE virus. Based on the phylogenetic analysis of the N and H gene

sequences, SSPE-Kobe-1 was shown to belong to genotype D3. When compared with a measles virus field isolate of genotype D3, SSPE-Kobe-1 exhibited mutation rates of 0.9% – 1.6% at the nucleotide level, and the mutation rate of the M gene was rather low compared with those of the other SSPE viruses reported so far. At the amino acid level, the M protein had only 3 mutations but two of them were Leu-to-Pro mutations, which are likely to affect the conformation of the protein. The N, P, M, F and H proteins had unique amino acid mutations that have not been found in measles virus field isolates at 1, 7, 9 and 2 residues, respectively. In addition, the F and H proteins showed particular mutations, either addition or deletion, at their C-termini, which have been reported for other SSPE viruses. Whereas the M protein of wild-type measles virus was soluble in 0.5% Triton X-100, though partially, and also in 1% sodium dodecyl sulfate (SDS), that of SSPE-Kobe-1 was insoluble in 0.5% Triton X-100 and 1% SDS. The M protein of SSPE-Kobe-1 became partially soluble in a lysis buffer containing 0.5% Triton X-100 and 0.5% deoxycholate while the same lysis buffer did not significantly improve the solubility of the M protein of wild-type measles virus. In this study, we have developed by our hand the methods for the isolation of SSPE virus from clinical specimens and the analysis of the viral genome. We further need to clarify which mutation(s) in the viral genome is responsible for the viral pathogenesis to help develop specific and effective antivirals against SSPE virus.

【はじめに】

遅発性ウイルス感染症の一つである亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルスの変異株が中枢神経系に持続感染することによっておこる。SSPE は麻疹罹患者 7～8 万人に 1 人程度の割合で¹⁾、平均約 7～9 年の潜伏期の後に発症する^{1,2)}。元来、急性の全身感染をおこす麻疹ウイルスが、どのようにして持続感染性を獲得し、脳にのみ病変をおこすのか、その機序はいまだ明らかではない。一般にウイルスの遺伝子変異には、病原性に直接関係するものと、直接関係しない偶発的なものの 2 種類が存在する。長期間の持続感染をおこす SSPE ウイルスもこの両者の遺伝子変異を併せ持っていると考えられるが、とくに発症後長期間を経て分離されたウイルス株は後者の偶発的変異の蓄積が増加するものと思われる。従って、SSPE 発症後早期の患児から SSPE ウイルスを分離し、そのウイルス学的性状と遺伝子解析を行うことによって、中枢神経親和性やその他の発症に直接関わる遺伝子変異の同定がより容易になると考えられる。

【目 的】

本研究では、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者からのウイルス分離とゲノム解析法を確立し、とくに SSPE 発症後早期の患児からウイルスを分離して、そのウイルス学的性質とゲノム構造を詳細に明らかにすることを目的とした。このような研究は SSPE の予防法および治療法の開発にとって重要である。

【材料と方法】

1) SSPE 患児の臨床経過と主な検査成績：5 歳 1 ヶ月の男児。生後 5 ヶ月で麻疹罹患の既往あり。2003 年 12 月中旬から歩行時ふらつきが出現。同 26 日頃から傾眠傾向、意識障害の遷延が見られるようになった。ミオクローヌスは明らかではなかった。2004 年 1 月 22 日（発症 6 週間後）にオンマヤリザーバー設置し、診断確定のため脳生検を実施した。血清麻疹抗体価は CF 512 倍、HI 1024 倍、IgG-EIA 5700、IgM-EIA (-) で、髄液麻疹抗体価は CF、HI とともに 128 倍であった。脳波検査では 10 秒前後で周期性に出現する 500mV 前後の高振幅徐波（周期性同期性放電）が認められた。臨床経過と検査成績の要点を表 1 に示す。

2) SSPE ウイルスの分離と性状解析：生検脳組織を凍結することなく直ちに細切し、B95a 細胞と共培養した。融合巨細胞の出現をウイルス分離の指標とし、分離したウイルスの同定は麻疹ウイルス特異抗体を用いた蛍光抗体法及びウエスタンブロット法によった。ウエスタンブロット法では、細胞