

交絡因子の調整を行なった。

B. 研究方法

1. SSPE 症例：1997 年から 2000 年に PNG 国東部高地州所在の Goroka Base Hospital で診断した東部高地州（Eastern Highland Province）出身の 46 症例によった。

2. 対照：2001 年に EHP の各地域を訪問して集めた非 SSPE 小児 88 例によった。

3. マッチング：性、生年月、出身地域を症例群と対照群で一致させた。12 ヶ月未満の生年月日の違いは容認した。

4. 調査項目：①初回、第 2 回、第 3 回麻疹ワクチン接種月齢と接種年月日、②麻疹罹患月齢と罹患年月日を調べた。今回は文書記載情報に依拠した。

5. 層別：(1) 麻疹罹患があった場合 (HadM) を罹患年月日、罹患年齢で層別した。(2) 初回、第 2 回および第 3 回の麻疹ワクチンを受種した場合 (1 Vac、2 Vac、3 Vac) をそれぞれの受種年月日、受種年齢で層別した。(3) 麻疹罹患と初回麻疹ワクチン受種があった場合 (1 Vac&HadM) は両者の間隔の長さ及び前後関係によって層別した。(4) 麻疹罹患と第 2 回麻疹ワクチン受種の両方があった場合 (2 Vac&HadM) は両者の間隔の長さ及び前後関係によって層別した。(5) 麻疹罹患と第 3 回麻疹ワクチン受種の両方があった場合 (3 Vac & HadM) は両者の間隔の長さ及び前後関係によって層別した。

6. 要因：112 個の要因を設定し、症例群と対照群ごとに要因の有・無・不明の度数を数えた。

相対危険度：症例群と対照群における各要因の〈有〉と、〈無または不明〉の組み度数からオッズ比を算出して用いた。分母がゼロとなる場合、組み度数に 0.5 を加えることによって分母を 0 より大な正数に変えてオッズ比を算出して代用した。

7. 単変量解析：カイ自乗法、Miettinen の検定、および組み度数 5 以下の場合には Fisher

直接確率計算法を併用した。

8. 2 変量解析：Mantel-Haenzel 法で行なった。要因は〈有〉と〈無または不明〉に 2 分し、交絡因子は〈有〉、〈無〉、〈不明〉に 3 分した。分母がゼロとなる場合、組度数に 1 より小さな正の数を加えることによって分母をゼロより大な正の数に変えて有意差検討のための統計量を算出して代用した。

(倫理面への配慮)

ケースの診断のための問診、麻疹抗体測定用採血及び髄液採取、及び脳波記録は患児保護者の了承を得た後に行なった。疫学調査のための問診はコントロールとした小児保護者の了承を得た後に行なった。公表に当たって個人名は伏せた。

C. 研究結果

(1) 単変量解析の結果 (表 1)

21 個の有意差のある要因を抽出した。2 歳未満麻疹罹患 (AM<2y) と 1 VNot<4wBM (麻疹ワクチン初回受種時期が麻疹罹患前 4 週間以後であるか麻疹罹患後であった) のオッズ比が 26.40 で最大、1 歳未満麻疹罹患 (AM<1y) のオッズ比は 21.46 であった。一方、麻疹罹患がなかった場合 (HadNoM)、初回麻疹ワクチン受種があつて麻疹罹患がなかった場合 (1 Vac&HadNoM)、第 2 回麻疹ワクチン受種があつて麻疹罹患がなかった場合 (2Vac&HadNoM)、第 3 回麻疹ワクチン受種があつて麻疹罹患がなかった場合 (3Vac&HadNoM) のオッズ比は 1 より遥かに小さく最小であった。

(2) 要因の層別解析

HadM の麻疹罹患年齢による層別解析では AM<2y のオッズ比が 26.40 と最大であった。HadM の麻疹罹患年による層別解析では DMB/D92 (麻疹罹患が 1992 年以前または 1992 年中であった) のオッズ比が 4.42 で最大であった。

1 Vac のワクチン受種年による層別解析では D1VD92 (麻疹ワクチン初回受種が 1992 西暦年中であった) のオッズ比は 4.42 で最大であった。2Vac のワクチン受種年齢による層別解析では A2VNot<1y (麻疹ワクチン 2 回目受種年齢が 1 歳以降であった) のオッズ比が 0.09 と 1 より遥かに小さかった。

1 Vac & HadM の層別解析では 1 VNot<4wBM (麻疹ワクチン初回受種時期が麻疹罹患前 4 週間以後であるか麻疹罹患後であった) のオッズ比が 26.40 と最大であった。2 Vac&HadM の層別解析では 2 V> 8 wAM (麻疹ワクチン 2 回目受種時期が麻疹罹患後 8 週間以後であった) のオッズ比が 21.46 と最大であった。

(3) 交絡因子の調整 (表 2)

11 交絡因子 (単変量解析における粗オッズ比の値が大であるか、またはゼロに近いもの、および基本的要因としての HadM と 1 Vac) に対してオッズ比は 0~192.0 であった。

AM<2 y は、HadM、HadNoM、1 Vac、A2VNot<1 y、D1VD92 による調整オッズ比は 1 より大で有意性があり、1 VNot<4 wBM による調整オッズ比は 1 より小で有意性があった。

1 UnvacPlus1VAM (麻疹ワクチン初回を受種した、または麻疹ワクチン初回受種が麻疹罹患後であった)、2 V> 8 wAM、AM<1 y、1 VAM (麻疹ワクチン初回受種が麻疹罹患後であった)、DMB/A92 (麻疹罹患西暦年が 1992 年以前または 1992 年中であった) による調整オッズ比に有意性はなかった。

D. 考察

今回、文書記載情報に依拠した場合の単変量解析によって 21 個の有意差のある要因が抽出された。AM<2 y は単変量解析では有意差があり、オッズ比は 26.40 と著しく大きかったが、2 変量解析では少なくとも 5 個の交絡因子の影響を除外することはできなかった。除外できなかった理由としては交絡因子の影響が真になか

ったのか、症例数が少なかったためかを考える必要があるが、現段階ではおそらく症例数が限定されるためと考えた。

単変量解析の結果から、注目要因としてオッズ比の値が 1 より大であって特に大きい AM<2 y、1 VNot>4 wBM、2 V>8 wAM の 3 要因、オッズ比の値が 1 より小であってゼロに近い HadNoM、A2VNot<1 y の 2 要因が挙げられた。今後、多変量解析によって注目要因の同時調整を行ないたい。

E. 結論

文書記載情報に依拠して調べたところ、AM<2 y は単変量解析では有意差があってパプアニューギニア国東部高地州における強力な SSPE リスクと考えられた。2 変量解析では少なくとも 5 個の交絡因子の影響を AM<2 y から除外することはできなかった。単変量解析の結果から AM<2 y を含めて 5 個の注目要因が挙げられたが、これらの同時調整オッズ比を得るために多変量解析を行なう必要がある。

[参考文献]

高須俊明ほか. SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患に関する研究. 平成 17 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班研究報告書; 180-184.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 文書記載情報に依拠した場合、単変量解析で有意差があった要因

要因	有意度	相対危険度(オッズ比)	相対危険度信頼区間 上限	相対危険度信頼区間 下限
AM < 2 y	**	26.40	169.2	4.12
1 VNot > 4 wBM	**	26.40	169.2	4.12
AM < 1 y	**	21.46	145.5	3.17
1 VAM	**	21.46	145.5	3.17
1 Unvac † † Plus1VAM	**	21.46	145.5	3.17
1 Unvac † † & HadM Plus1VAM	**	21.46	145.5	3.17
2 V > 8wAM	**	21.46	145.5	3.17
2 VNot > 4 wBM	**	21.46	145.5	3.17
2 VAM	**	21.46	145.5	3.17
2 V > 4 wAM	**	21.46	145.5	3.17
2 VNot < 4 wB/AM	**	21.46	145.5	3.17
1 V&2VNot > 4 wBM	**	21.46	145.5	3.17
1 V&2VAM	*	16.76	120.8	2.33
DMB/D 9 2	*	15.62	81.73	2.98
2 Vac & HadM	*	10.61	63.94	1.76
D1VD 9 2	*	4.42	14.43	1.35
A2VNot < 1 y	**	0.09	0.5	0.02
HadNoM †	** *	0.00	0.00	0.00
1 Vac & HadNoM	** *	0.00	0.00	0.00
2 Vac & HadNoM †	** @	0.00	0.00	0.00
3 Vac & HadNoM †	** *	0.00	0.00	0.00

*、p < 0.05、**、p < 0.01、**@、p < 0.002、***、p < 0.00

1

†、母子手帳に麻疹罹患の記載なく、問診で保護者が麻疹罹患を強く否定。

††、母子手帳に麻疹ワクチン受種の記載なし

表2 文書記載情報に依拠した場合、AM<2yに対する交絡因子調整オッズ比と危険率

要因	祖オッズ比	交絡因子	調整オッズ比	オッズ比危険率	オッズ比信頼区間上限	オッズ比信頼区間下限
AM<2y	26.40	HadM	192.00	P<0.01	10096.26	3.65
AM<2y	26.40	HadNoM†	192.00	P<0.01	10096.26	3.65
AM<2y	26.40	1Vac	41.45	P<0.002	315.36	5.45
AM<2y	26.40	A2VNot<!y	41.26	P<0.002	393.24	4.33
AM<2y	26.40	D1VD92	23.29	P<0.01	322.10	1.68
AM<2y	26.40	1Unvac#Plus1VAM	18.00	NS	830.36	0.39
AM<2y	26.40	2V>8wAM	16.37	NS	1271.20	0.21
AM<2y	26.40	AM<1y	12.00	NS	3740.96	0.04
AM<2y	26.40	1VAM	12.00	NS	3740.96	0.04
AM<2y	26.40	DMB/D92	3.50	NS	207.34	0.06
AM<2y	26.40	1VNot>4wBM	0.00	NS	6.54E+89	0.00

†、HadMは母子手帳に麻疹罹患の記載なく、問診で保護者が麻疹罹患を強く否定。

#、1Unvacは母子手帳に麻疹ワクチン受種の記載なし。

E+89、掛ける10の89乗。NS、有意性なし

表3 SSPEの症例 - 対照研究5報告におけるAM<1yのオッズ比、
AM<2yのオッズ比、AM<2yの調整オッズ比

報告者 (報告年)	地域	AM<1yのオッズ比	AM<2yのオッズ比	AM<2yの調整オッズ比
Detels et al. (1973)	アメリカ合衆国	27.77	未報告	未報告
Halsey et al. (1980)	アメリカ合衆国	1.77	3.55	未報告
近藤ほか(1980)	日本	8.96	5.96	未報告
近藤ほか(1995)	パキスタン	1.85	2.40	未報告
高須ほか (昨年度報告)	パプアニューギニア	17.11	66.00	19.70~ 220.00
高須ほか、文書記載情 報の依拠した場合 (本年度報告)	パプアニューギニア	21.46	26.40	0.00~ 192.00

亜急性硬化性全脳炎の血清及び髄液中サイトカイン解析に関する研究

分担研究者：市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

研究協力者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）

研究協力者：高須 俊明 日本大学大学院総合科学研究科

研究要旨

【目的】亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の免疫病態を血清及び髄液中サイトカイン解析の面から検討した。

【対象と方法】本邦および PNG の SSPE 患者の血清および髄液。血清 35 検体 (PNG 27 例、本邦 8 例)、髄液 26 検体 (PNG 23 例、本邦 3 例)。方法は interleukin-6 (IL-6)、IL-4、IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、soluble E-selectin (血清のみ)、soluble Fas (髄液のみ) を ELISA で測定した。

【結果】血清：IL-6、IL-4、IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、IL-10、sTNFR1 はそれぞれ 11 例、1 例、1 例、2 例、4 例、7 例、4 例で上昇を認めた。無熱群に比し、発熱群で有意に IL-6、IL-10 の上昇を認めた。髄液：IL-6、IL-4、IL-10、sTNFR1 はそれぞれ 10 例、1 例、2 例、1 例で上昇を認めた。ミオクロームス無し群に比し、ミオクロームス有り群で有意に IL-6 の上昇を認めた。血清 soluble E-selectin、髄液 IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、soluble Fas は上昇を認めなかった。

【結論】SSPE の炎症病態過程においてサイトカインの関与が示唆された。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の免疫炎症病態はいまだ明らかでない。SSPE の免疫病態を血清及びサイトカイン解析の面から解析した。

B. 研究方法

対象は SSPE 35 例。Papua New Guinea (PNG) 症例 27 例、日本症例 8 例。血清は PNG27 例、日本 8 例。髄液は PNG23 例、日本 3 例。方法は保存凍結血清及び髄液を用いて interleukin-6 (IL-6)、IL-4、IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF

receptor 1 (sTNFR1)、soluble E-selectin (血清のみ)、soluble Fas (髄液のみ) を ELISA で測定した。統計学的解析は Mann-Whitney 検定および χ^2 検定で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は保存血清及び髄液を用いた研究であり、個人名等の個人情報保護され、公表はされないことより倫理面への影響はない。

C. 研究結果

血清：IL-6、IL-4、IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、IL-10、sTNFR1 はそれぞれ 11 例、1 例、1 例、2 例、4 例、7 例、4 例

で上昇を認めた (Table 1)。無熱群に比し、発熱群で有意に IL-6、IL-10 の上昇を認めた (Table 2)。髄液 : IL-6、IL-4、IL-10、sTNFR1 はそれぞれ 10 例、1 例、2 例、1 例で上昇を認めた (Table 1)。ミオクローヌス無し群に比し、ミオクローヌス有り群で有意に IL-6 の上昇を認めた (Table 3)。血清 soluble E-selectin、髄液 IL-2、interferon- γ 、TNF- α 、soluble Fas は上昇を認めなかった。

D. 考察

私どもは PNG の SSPE 患者 23 例について血清及び髄液中サイトカイン解析を行ったが¹、今回症例数を増やして同様の解析を行った。IL-6 は、単球、B リンパ球、T リンパ球、血管内皮細胞など種々の細胞より産生される炎症状態の鋭敏なマーカーである²。B リンパ球を抗体産生細胞へ誘導して IgG、IgM、IgA を産生させる。T リンパ球の分化や活性化にも関与し、末梢血 T リンパ球を増殖させ、cytotoxic T リンパ球への分化増殖を引き起こす。また肝細胞にも作用し、CRP、ハプトグロビンなどの急性期蛋白を誘導する。髄液中では 36% の患者で IL-6 上昇を認めた。この髄液中 IL-6 上昇患者はすべてミオクローヌスを認めていたことから中枢神経系内での IL-6 を中心とする炎症病態がミオクローヌスと関連することが示唆された。血清 IL-6 と IL-10 は発熱患者と相関を認めた。検体採取時に SSPE がなんらかの細菌や他のウイルス感染症を合併していた可能性は否定できないが、SSPE の中枢神経系での炎症病態が全身性の発熱に関与した可能性も示唆された。

E. 結論

SSPE の炎症病態過程においてサイトカインの関与が示唆された。

[参考文献]

1. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* 2006;33: 17-20.
2. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265: 621-636.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, Kira R, Tanaka M, Osoegawa M, Hara T, Furukawa S, Kira J. CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006;175: 52-58.
2. Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, Hoffman HM, Ichiyama T, Tanaka T, Ueda H, Ishihara T, Furukawa S. A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2006;54:2314-2320.
3. Makata H, Ichiyama T, Uchi R, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone in vitro: implication for treatment of Kawasaki disease. *Naunyn*

- Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2006;373: 325-332.
4. Asada K, Ichiyama T, Sekino T, Okuda H, Okuno F, Furukawa S. A case of Fanconi-like syndrome caused by aminoglycoside followed by Fanconi syndrome caused by valproic acid. Case Rep Clin Prac Rev 2006;7:193-195.
 5. Hasegawa S, Oda Y, Ichiyama T, Hori Y, Furukawa S. Ginkgo nut intoxication in a 2-year-old male. Pediatr Neurol 2006;35:275-276.
 6. Nagafuchi M, Nagafuchi Y, Sato R, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T. Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. Internal Med 2006;45:1209-1212.
 7. Shiihara T, Kato M, Ichiyama T, Takahashi Y, Tanuma N, Miyata R, Hayasaka K. Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, related to DNA oxidative damage. J Neurol Sci 2006;250: 159-161.
 8. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Kira R, Kusuhara K, Hara T, Toyama J, Furukawa S: Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci 2007;252: 45-48.
 9. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J.(in press)
 10. Kajimoto M, Ichiyama T, Suenaga N, Matsufuji H, Akashi A, Furukawa S. A girl with West syndrome associated with mosaic Down syndrome. Brain Dev. (in press)
 11. Otake Y, Yamagata T, Morimoto Y, Imi M, Mori M, Aihara T, Ichiyama T, Momoi MY: Elevated CSF IL-6 in a patient with respiratory syncytial virus encephalopathy. Brain Dev.(in press)
2. 学会発表
1. 市山高志, 梶本まどか, 末永尚子, 前場進治, 松原知代, 古川 漸. 急性散在性脳脊髄炎における blood-brain-barrier 機能. 第 109 回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2006.4.21-23.
 2. 市山高志. シンポジウム. ロイコトリエン受容体拮抗薬の新しい側面. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京. 2006.5.30-6.1.
 3. 市山高志, 末永尚子, 梶本まどか, 吉良龍太郎, 原 寿郎, 遠山 潤, 松原知代, 古川 漸. 亜急性硬化性全脳炎における blood-brain-barrier 機能. 第 47 回日本小児神経学会, 浦安, 2006.6.1-3.
 4. 市山高志, 梶本まどか, 末永尚子, 松原知代, 古川 漸. インフルエンザ脳症における血清 MMP-9 および TIMP-1 の動態. 第 11 回日本神経感染症学会, 三重, 2006.10.13-14.
 5. 市山高志. シンポジウム. 免疫病態からみたインフルエンザ脳症診療のポイント. 第 58 回中国四国小児科学会. 宇部. 2006.10.21-22
 6. 市山高志, 長谷川真成, 真方浩行, 松

- 原知代、古川 漸. 単球/マクロファージの cysteinyl leukotriene 受容体機能—TNF- α による MMP-9 産生に対する影響—. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2006.11.2-4.
7. 市山高志, 梶本まどか, 末永尚子, 松原知代, 古川 漸. インフルエンザ脳症における血清 MMP-9 および TIMP-1 の動態. 第 38 回日本小児感染症学会, 高知, 2006.11.10-11.
8. 市山高志, 長谷川真成, 真方浩行, 松原知代, 古川 漸. 単球/マクロファージの cysteinyl leukotriene 受容体機能—TNF- α による MMP-9 産生に対する影響—. 第 43 回日本小児アレルギー学会, 千葉, 2006.11.25-26.
9. 市山高志, 梶本まどか, 末永尚子, 友近喜代子, 松原知代, 古川 漸. 細菌性髄膜炎におけるデキサメサゾン療法時の髄液中 soluble TNF receptor 1 の動態. 第 10 回中国地区小児免疫薬物療法研究会. 広島. 2007.3.10
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1. Number of SSPE patients who had elevated Serum and CSF cytokine levels.

	Serum (n = 35)	CSF (n = 26)
IFN- γ	2 (65.1, 46.6-83.6)	0
TNF- α	4 (60.9, 16.7-105)	0
IL-2	1 (24.1)	0
IL-4	1 (26.5)	1 (19.5)
IL-6	11 ^{**} (86.0, 16.2-2567)	10 [*] (22.0, 14.7-333.5)
IL-10	7 ^{**} (53.9, 14.3-1176)	2 (7.4, 7.0-7.7)
sTNFR1	4 (2.45, 2.21-31.00)	1 (3.30)

IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, and IL-10: pg/ml,

sTNFR1: ng/ml,

(average, range)

** p < 0.01, and * p < 0.05 compared to controls.

Table 2. The relationship between the number of SSPE patients with fever and those who had elevated serum cytokine levels.

	Fever + n = 11	Fever - n = 24
IL-6	8 *	3
IL-10	6 **	1
TNF- α	3	1
sTNFR1	3	1
IFN- γ	2	0

** p < 0.01, and * p < 0.05 compared to patients without fever.

Table 3. The relationship between the number of SSPE patients with myoclonic jerks and those who had elevated CSF cytokine levels.

	Myoclonic jerks + n = 19	Myoclonic jerks - n = 7
IL-6	10 *	0
IL-10	2	0

* p < 0.05 compared to patients without myoclonic jerks.

フィリピンの SSPE 患者における *MxA*, *IL-4*, *IRF-1* および *TLR3* の遺伝子解析

- 分担研究者：楠原 浩一 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：吉良龍太郎 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：鳥巢 浩幸 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：武本 環美 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：石崎 義人 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：原 寿郎 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：Judy R. Pipo-Deveza Department of Pediatrics and Neurosciences University of the Philippines— Philippine General Hospital
研究協力者：Catherine Lynn T. Silao Department of Pediatrics and Neurosciences University of the Philippines— Philippine General Hospital
研究協力者：Marissa B. Lukban Department of Pediatrics and Neurosciences University of the Philippines— Philippine General Hospital
研究協力者：Aida M. Salonga Department of Pediatrics and Neurosciences University of the Philippines— Philippine General Hospital

研究要旨

我々はこれまで日本人における SSPE の発症に *IL-4* 遺伝子多型(-589C/T)、*MxA* 遺伝子多型(-88G/T)、*IRF-1* 遺伝子 GT リpeat多型および *TLR3* 遺伝子多型(c.1234C/T[L412F]))が関連することを明らかにしてきた。今回、フィリピン人において同様の関連が認められるかを検討した。Genotype 頻度の比較では、*IL-4*-589C/T と *TLR3* c.1234C/T の CT genotype(P=0.04, 0.002)が SSPE 群で有意に多くみられ、また一部の genotype で日本人と同様の傾向がみられたが、各多型のアリル頻度には、両群間に差がみとめられなかった。フィリピン人において日本人と同様の結果が得られなかった理由として、遺伝学的背景の違いに加えて、フィリピンでは日本と比較して環境因子の関与が大きい可能性が考えられる。*IL-4*-589C/T および *TLR3* c.1234C/T の各多型で CT genotype のみが SSPE 群で有意に多いというデータは susceptible allele という観点からは解釈が難しいが、TT genotype を有することで SSPE の進行が速まり早期死亡につながりやすいために本 genotype の頻度が低くなっている可能性も否定できない。

A. 研究目的

SSPE 発症に普遍的に関与している宿主側要因を明らかにするために、日本人において SSPE 発症との関連がみとめられた4つの遺伝子多型について、フィリピン人において同様の関連が認められるかを検討した。

B. 研究方法

遺伝子型の決定は、*MxA*-88G/T、*IL-4*-589C/T については RFLP を用い、*IRF-1* GT repeat は ABI PRIZM 310 genetic analyzer を用いた genotyping、*TLR3*c.1234C/T(L412P) は TaqMan® SNP Genotyping Assay により行い、一部シーケンスにて確認した。統計解析は 2×2 表を用いた χ^2 検定を用い P<0.05 を有意差ありとした。*IRF-1* GT repeat 多型につい

ては、アレルごとの検定に加えて、全アレルの分布に対して 2×9 表を用いた χ^2 検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析はフィリピン大学 Research and Development Office 倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

表 1 に MxA-88G/T 多型と IL-4-589C/T 多型の解析結果を示す。MxA-88G/T 多型では、genotype 頻度、allele 頻度ともに SSPE 患者と正常対照との間に差を認めなかった。TT genotype については、SSPE 患者で多く、日本人と同様の傾向を示したが、有意でなかった。IL-4-589C/T 多型では、genotype 頻度では CT genotype が SSPE 群で有意に多く認められたが、allele 頻度では両群間に差をみとめなかった。

表 2 に IRF-1GT リピート 多型の genotype 頻度の分布を示した。アレルごとでも、全アレルの頻度分布でも、SSPE 患者と正常対照の間に差はみとめられなかった。

表 3 は TLR3c.1234C/T(L412F)多型の解析結果であるが、genotype 頻度では CC genotype が SSPE 群で有意に少なく、CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。しかし、allele 頻度では両群間に差をみとめられなかった。

D. 考察

アレル頻度については、日本人において SSPE 患者で頻度が有意に高く、SSPE との関連が示された 4 つの遺伝子多型の各アレル (MxA-88T, IL-4-589T, IRF-1 GT repeat allele 1, TLR3c.1234T[413F])は、フィリピン人においては SSPE 患者と正常対照の間で頻度の差がみられなかった。したがって、フィリピン人においては、これらの遺伝子と SSPE との関連は明らかにできなかった。フィリピン人において日本人と同様の結果が得られなかった理由として、二国間の遺伝学的背景の違いに加えて、フィリピンでは日本と比較して栄養など

の環境因子の関与が大きい可能性が考えられた。

genotype 頻度については、IL-4-589C/T 多型および TLR3c.1234C/T 多型では CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。この結果は、TT genotype の頻度には差がみられなかったことから、T allele を日本人の場合と同様に susceptible allele と考えた場合、解釈が困難である。しかし、TT genotype が進行の早い SSPE と関連している場合、早期死亡につながりやすくなり、結果としてこのタイプの頻度が低くなっている可能性も否定できない。一方、TLR3c.1234 の CC genotype の頻度は、SSPE 患者で有意に低く、CC genotype が resistant allele である可能性が示唆された。

E. 結論

日本人において SSPE との関連が見出されている 4 つの遺伝子多型 (MxA-88G/T, IL-4-589C/T, IRF-1 GT repeat, TLR3 c.1234T/C [L412F])について、フィリピンでの検討を行った。何れの多型でも、日本人の SSPE 患者で有意に多くみとめられた allele の頻度は SSPE 患者と正常対照で差がみられず、SSPE との関連は明らかにできなかった。フィリピンでの調査では、日本との遺伝学的背景の違いや環境因子の関与の違いが関連を判りにくくしている可能性はあるが、両国で共通して SSPE の発症に関連している遺伝子の同定に向けて、今後さらに候補遺伝子の解析を進めてゆく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Pipo-Deveza JR, Kusuhara K, Silao CLT, Lukban MB, Salonga AM, Sanchez BC, Kira R, Takemoto M, Torisu H, Hara T. Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 genes in Filipino patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 2006;37(4):222-8.

2. 学会発表

1. Pipo-Deveza JR, Kusuhara K, Silao CLT, Lukban MB, Salonga AM, Sanchez BC,

Kira R, Takemoto M, Torisu H, Hara T.
Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 genes
in Filipino patients with subacute
sclerosing panencephalitis. 9th Asian &
Oceanian Congress of Child Neurology,
Cebu, Philippines, Jan 24-27, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表1 SSPE患者群と正常対照群における *MxA* - 88G/Tおよび
IL-4 - 589C/T多型のgenotype 頻度およびallele 頻度

SNPs	SSPE	Control	OR [95%CI]	P-value
<i>MxA</i> - 88G/T				
Genotype 頻度				
GG	31 (52%)	60 (50%)	1.06 [0.57 -1.98]	0.83
GT	24 (40%)	56 (47%)	0.76 [0.40 -1.42]	0.39
TT	5 (8%)	4 (3%)	2.63 [0.68 -10.20]	0.14
Total	60	120		
Allele 頻度				
G	86 (72%)	176 (73%)	0.91 [0.56 -1.50]	0.73
T	34 (28%)	64 (27%)	1.08 [0.66 -1.77]	0.73
<i>IL-4</i> - 589C/T				
Genotype 頻度				
CC	4 (7%)	13 (11%)	0.58 [0.18 -1.88]	0.36
CT	36 (60%)	53 (44%)	1.89 [1.01 -3.55]	0.04
TT	20 (34%)	54 (45%)	0.61 [0.32 -1.16]	0.13
Total	60	120		
Allele 頻度				
C	44 (37%)	79 (33%)	1.17 [0.74 -1.86]	0.47
T	76 (64%)	161 (67%)	0.84 [0.53 -1.34]	0.47

表2 SSPE患者群と正常対照群における *IRF-1* GT リピート 多型の
genotype 頻度

	SSPE (n=60)	Controls (n=120)	P-value
<i>IRF-1</i> (GT)n repeat			
Allele 0 10 repeat	0 (24.5)	1 (30.3)	0.67
Allele 1 11 repeat	30 (40.5)	70 (42.1)	0.41
Allele 2 12 repeat	46 (1.0)	80 (0.0)	0.35
Allele 3 13 repeat	1 (0.0)	1 (0.0)	0.56
Allele 4 14 repeat	0 (0.0)	0 (0.0)	
Allele 5 15 repeat	18 (6.1)	25 (6.6)	0.21
Allele 6 16 repeat	8 (21.2)	12 (15.8)	0.52
Allele 7 17 repeats	17 (7.0)	44 (5.3)	0.32
Allele 8 18 repeat	0 (21.2)	6 (15.8)	0.09
Allele 9 19 repeats	0 (7.0)	1 (5.3)	0.67
Whole distribution			0.44

表3 SSPE患者群と正常対照群における *TLR3* c.1234 C/T (L412F)
多型のgenotype 頻度およびallele 頻度

SNPs	SSPE	Control	OR [95%CI]	P-value
<i>TLR3</i> c.1234 C/T (L412F)				
Genotype 頻度				
CC (LL)	2 (3%)	21 (18%)	0.16 [0.03 -0.71]	0.007
CT (LF)	40 (67%)	51 (43%)	2.70 [1.42 -5.17]	0.002
TT (FF)	18 (30%)	48 (40%)	0.64 [0.33 -1.24]	0.19
Total	60	120		
Allele 頻度				
C (L)	44 (72%)	93 (73%)	0.91 [0.58 -1.43]	0.70
T (F)	76 (28%)	147 (27%)	1.09 [0.69 -1.72]	0.70

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法に関する全国調査

研究協力者：野村 恵子	熊本大学医学部附属病院発達小児科
研究協力者：天本 正乃	北九州市立八幡病院小児科
研究協力者：遠藤 文香	岡山大学小児神経科
研究協力者：片野 直之	愛知医科大学小児科
研究協力者：加藤善一郎	岐阜大学小児科
研究協力者：神尾 範子	大阪大学小児科
研究協力者：木村 昭彦	芦北学園発達医療センター
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：斉藤 伸治	北海道大学小児科
研究協力者：白石 晴士	熊本大学発達小児科
研究協力者：鈴木 由香	愛媛医科大学小児科
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：玉城 邦人	琉球大学小児科
研究協力者：津留 陽	長崎大学小児科
研究協力者：遠山 潤	西新潟中央病院小児科
研究協力者：長門 雅子	天理よろず相談所病院小児科
研究協力者：矢野 珠巨	秋田大学小児科
研究協力者：森 健治	徳島大学小児科
研究協力者：森鼻 栄治	県立宮崎病院小児科

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎は、麻疹ウイルスの変異ウイルスを原因とする遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患であるが、未だ効果的な治療法は確立されていない。1999年以降日本を中心に、抗ウイルス薬であるリバビリンの脳室内投与による治療が試験的に行われ、一部で効果が認められている。そこで、より安全で効果的な治療法を確立させるために、これまでにリバビリン治療を実施した施設に対しアンケート調査を行い、その安全性、効果、有害事象、治療に伴う問題点等について検討した。結果として9例において何らかの効果が認められた。罹病期間によらず、スコアが低い内にリバビリン治療を開始できると、比較的予後が良い傾向にあった。1歳未満で麻疹に罹患している症例では、免疫能の問題によるのか、特に予後不良となっていた。この治療に伴う有害事象として、細菌性髄膜炎と血圧低下に注意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

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を原因とする遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患であるが、インターフェロンとイノシプレックスの併用以外、

未だ効果的な治療法は確立されていない。1999年以降日本を中心に、核酸誘導体で抗ウイルス作用を持つリバビリンの脳室内投与による治療が試験的に行われ、一部で効果が認められている。そこで、より安全で効果的な治療法を確立させるために、これまでにリバビリン治療を実施した施設に対しアンケート調査を行い、その安全性、効果、有害事象、治療に伴う問題点等について検討した。

B. 研究方法

リバビリン治療を実施した 14 施設の主治医宛てに調査票を送付し、患者家族から同意の得られた症例について 7 施設より回答を寄せて頂いた。また、これまでに調査に協力して頂いた 12 施設の回答も合わせて検討した。

調査項目は、転帰、現在の治療状況、麻疹予防接種歴、麻疹罹患歴、SSPE 発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期・検査結果、治療開始時期と病期、リバビリン治療を開始した経緯、倫理委員会承認の経緯、リバビリン投与方法、髄液中リバビリン濃度、症状・病期の経過と検査結果の推移、治療効果、治療経過中に見られた有害事象とその経過、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他とした。

(倫理面への配慮)

本調査に関する同意書を作成し、患者家族に対し主治医から十分な説明をして頂いた上で、同意が得られた場合に調査票に記入して頂いた。尚、同意書に関しては主治医によりカルテに保管して頂き、研究者には患者個人が特定できない様配慮した。

C. 研究結果

本年度新たに治療を開始したのは 4 例であった。19 施設 20 例について検討した。男性 10 名、女性 10 名、平均発症年齢は 7.3 歳、平均潜伏期間は 6.9 年。リバビリンによる平均治療期間は 2.2 年。転帰は、死亡が 3 例、中止・終了が

5 例で、治療を続行しているものは 12 例であった。死亡例の死因は、化膿性髄膜炎による敗血症ショックと、リバビリン中止後全身状態の悪化に加え肺炎併発、そして外来フォロー中の突然の心肺停止であった。麻疹の予防接種を受けていたものは 1 例（但し麻疹患者との接触後の接種）、麻疹自体の症状が重篤であったものは 1 例であった。治療導入の経緯は、医療側の勧めが 12 例、患者家族が情報を得て希望された例が 2 例、両者からが 4 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 1 週間で承認された所もあれば、承認に 1 カ月かかり、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（以下スコアとする）をプロットしたものを図 1 に示す。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、調査時スコアが高値になっている傾向があった。発症年齢と調査時スコアをプロットすると 2 群に分かれ、スコアが低い群の平均は 10.7 歳、スコアが高い群の平均は 6.3 歳であった。診断時の罹病期間と調査時のスコアをプロットすると、2 カ月以内に診断された群と 5 カ月以上かかって診断された群に分かれるが、2 つの群の分布には差がなく、診断が早かったからと言ってスコアが低い訳ではないことが分かった。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。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 2 に示す。既に臨床症状がかなり進行してしまっただけでは、リバビリン治療による著明な改善は得られていないが、スコアが低い状態で治療開始できた例では、比較的良い状態を保っている。

治療効果の判定については、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、改善は 2 例、不変は 3 例、増悪は 14 例であった。但しスコアの変化とは別に、調査時スコアが 44

以下であったのは6例であった。SSPEの常に進行して行く病態を考えると、改善例と不変例にこの6例を加え重複例を除いた9例に、何らかの効果があったと考えられる。進行した例でも、リバビリン投与により緊張の軽減が認められた。

治療経過中に認められた有害事象としては、傾眠傾向13例、発熱10例、口唇腫脹7例、全身倦怠感6例、肝機能障害5例、嘔気・嘔吐5例、細菌性髄膜炎5例、皮膚症状4例、眼球結膜充血4例、頭痛3例、尿路感染3例、白血球減少2例、貧血2例、血圧低下2例、末梢神経障害1例、神経因性膀胱1例、歯肉出血1例、眼痛1例であった。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併用するインターフェロンの影響が考えられた。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が、頻回の穿刺が誘因となっている可能性がある。また血圧低下が2例あり、ショックへの配慮も必要と考えられた。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ている。

初発症状としては、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、動作の鈍化、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、発語減少、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクローヌスがあった。

診断時の症状としては、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、不全麻痺、理解・記憶力低下、退行、意識混濁、傾眠傾向、痙攣発作があり、これら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治療さ

れている。

D. 考察

SSPEの予防は麻疹の予防接種にかかっているが、予防接種の実施されていない1歳未満で麻疹に罹患した際に、免疫能の問題からか、SSPEを発症した場合、リバビリン治療を行っても、特に予後不良となっていることは問題であると考えられる。

少しでも治療効果を上げるためには、早期発見、早期治療が望まれる。そのためには、初発症状を見落とさない様、周知・教育して行くことが必要と考えられる。今後は、リバビリンの有効濃度を安全域でなるべく長時間維持させるという治療的意義と、感染の危険を伴う頻回の穿刺を避ける意味から、リバビリンの持続注入による治療法の開発が待たれる。

E. 結論

SSPEに対するリバビリン治療を実施した20症例を対象に、アンケート調査を行った。9例で何らかの効果を認めた。罹病期間によらず、スコアが低い内にリバビリン治療を開始できると、比較的予後が良い傾向にあった。1歳未満で麻疹に罹患している症例では、免疫能の問題によるのか、特に予後不良となっていた。リバビリン治療に伴う有害事象として、細菌性髄膜炎と血圧低下に注意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 野村恵子. 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. 第111回熊本小児科学会, 熊本, 2007. 2. 17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 麻疹罹患年齢と調査時スコア

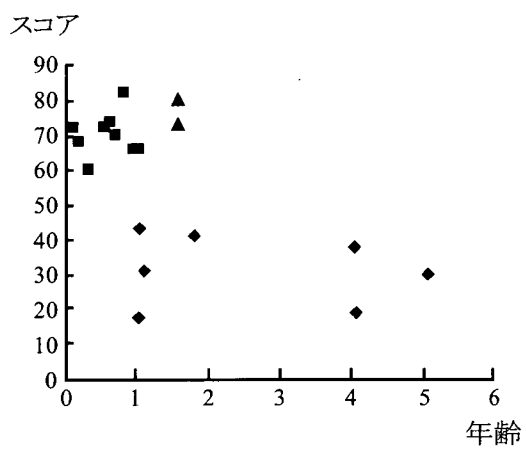
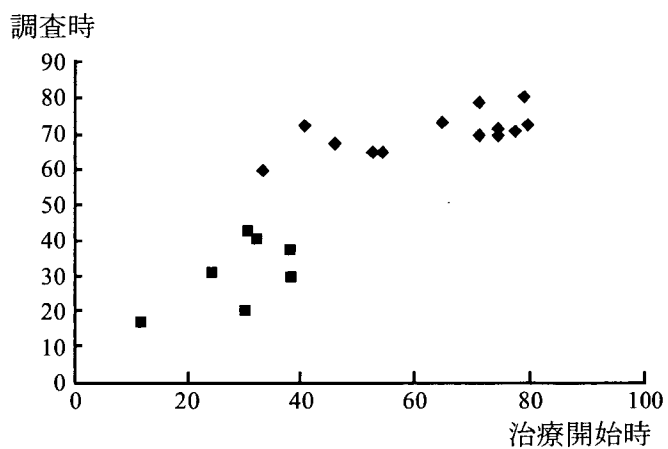


図2 治療開始時と調査時のスコア



RNAi 及び抗ウイルス薬による SSPE ウイルスの増殖抑制

分担研究者：堀田 博 神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルス（MV）の変異株（SSPE ウイルスとよぶ）による極めて予後不良の中枢神経系持続感染症である。現在行われている SSPE の治療法（インターフェロンとイノシプレックス或いはリバビリンの併用療法）はある程度の有効性は認められているが未だ十分ではなく、より効果的な抗ウイルス治療法の開発が望まれている。昨年度の本研究において、我々は、RNA interference (RNAi) の原理に基づく small interfering RNA (siRNA) により、MV 及び SSPE ウイルスの増殖を効率よく抑制できることを報告した。

本研究では、siRNA を発現する組換えアデノウイルスを作製し、より効率的な SSPE に対する遺伝子治療法の開発を試みた。その結果、MV 及び SSPE ウイルスの増殖を抑制する 3 種類の siRNA 発現遺伝子組換えアデノウイルスを作製した。このような siRNA 発現組換えウイルスは、現在有効な治療法がなく極めて予後不良の SSPE に対する新規の治療法の候補の一つであるが、実際の臨床応用にはさらなる改良が必要と考えられた。また、siRNA 以外に、様々な抗ウイルス薬の MV 及び SSPE のウイルス増殖抑制効果についても検討したが、現在臨床で用いられているリバビリンより有効な抗ウイルス薬を見いだすことはできなかった。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルス（MV）の変異株（SSPE ウイルスとよぶ）による極めて予後不良の中枢神経系持続感染症である。現在行われている SSPE の治療法（インターフェロンとイノシプレックス或いはリバビリンの併用療法）はある程度の有効性は認められているが未だ十分ではなく、より効果的な抗ウイルス治療法の開発が望まれている¹⁾。

21~23bp の二本鎖 RNA からなる small interfering RNA (siRNA) による RNA interference (RNAi) は、宿主の生体防御機構の一つとして重要な役割を担い、様々なウイルスの増殖を抑制する。我々は昨年の会議で、siRNA により、MV 及び SSPE

ウイルスの増殖を効率よく抑制できることを報告した^{2, 3)}。

本研究では、siRNA を発現する組換えアデノウイルスを作製し、より効率的な SSPE に対する遺伝子治療法の開発を試みた。また、siRNA 以外に、様々な抗ウイルス薬の効果についても検討した。

B. 研究方法

1) siRNA 発現遺伝子組換えアデノウイルス

昨年度報告した MV L mRNA に対する 3 種類の siRNA (L2、L4、L5) をそれぞれ発現する組換えアデノウイルスを作製した。具体的には、市販の遺伝子組換えアデノウ

イルス作製キット (AdMax™ Adenovirus Vector Creation Kit ; Microbix Biosystems Inc.) を用いて、昨年度に作製した pcPUR+U6i ベクター (東京大学大学院工学系研究科・多比良和誠教授より分与) による siRNA 発現カセットをシャトルベクターにクローニングし、プロトコールに従って siRNA 発現組換えアデノウイルスを作製した。

2) 麻疹ウイルスと SSPE ウイルス

MV 新鮮分離株 (K-52 ; genotype D3) 及び SSPE ウイルス新鮮分離株⁴⁾ (SSPE-Kobe-1 ; genotype D3) を用いた。ウイルスの培養には Vero/SLAM 細胞 (九州大学大学院医学研究科・柳雄介教授より分与) 及び B95a 細胞を用い、感染価の測定はプラク法によった。

3) 抗ウイルス薬

SSPE の治療に用いられているリバビリン¹⁾、及び、他のウイルス感染に対して有効性が報告されているミゾリビン⁵⁾、スタチン⁶⁾ (ロバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン)、ミリオシン⁷⁾ 及びサリドマイド⁸⁾ について、MV 及び SSPE ウイルス増殖抑制効果を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換えアデノウイルスの作製及び使用は神戸大学遺伝子組換え実験安全委員会の承認を得た。すべてのウイルス感染実験は微生物学研究室においてバイオセーフティー指針に準拠して行った。

C. 研究結果

1) siRNA 発現遺伝子組換えアデノウイルスの作製

MV L mRNA に対する 3 種類の siRNA (L2、L4、L5) をそれぞれ発現する組換えアデノウイルスを作製した。ウイルス力価

は $1.7 \sim 3.3 \times 10^8$ ffu/ml であった。(表 1)

2) siRNA 発現遺伝子組換えアデノウイルスによる MV の増殖抑制

上記 3 種類の siRNA を発現する組換えアデノウイルスは、MV 新鮮分離株 (K-52) 感染 1 時間後に用いた場合には、多重感染価 (m.o.i) 依存性に MV の増殖を効率よく抑制した。しかし、MV 感染 6 時間後あるいは 12 時間後に用いた場合には、MV 増殖抑制効果は明らかに減弱した。(図 1A)

MV 感染前に siRNA 発現組換えアデノウイルスを用いた時にも、同様に効果的なウイルス増殖抑制が認められた。(図 1B)

3) siRNA 発現遺伝子組換えアデノウイルスによる SSPE ウイルスの増殖抑制

上記 3 種類の siRNA を発現する遺伝子組換えアデノウイルスは、m.o.i 依存性に、SSPE ウイルス新鮮分離株 (SSPE-Kobe-1) の増殖を抑制した。しかし、全般に、その増殖抑制効果は、MV の場合より弱い傾向がみられた。(図 2A)

また、MV の場合と同様に、siRNA 発現組換えアデノウイルスを SSPE ウイルス継代前に接種しておくほうがより効果的であった。(図 2B)

4) リバビリンの MV 及び SSPE ウイルス増殖抑制効果

リバビリンは MV に対して二相性の MV 増殖抑制効果を示した。すなわち、 $0 \sim 2 \mu\text{M}$ の範囲で濃度依存的に抑制を示し、 $2 \sim 60 \mu\text{M}$ の範囲ではほとんど変化せず、 $60 \sim 600 \mu\text{M}$ で再び濃度依存的に抑制を示した。(図 3)

同時に比較検討したミゾリビンも濃度依存的に MV 増殖抑制効果を示したが、リバビリンでみられたような効果の二相性は観察されなかった。(図 3)

SSPE ウイルスに対しても、リバビリンの増殖抑制効果が認められた。(図 4)

5) その他の抗ウイルス薬の MV 及び