

当医)でもこのような項目を記入しないという事は、かなり過去の例のためデータが手元になくとも考えられるが、診断根拠に関して無関心で診療している可能性もあり、我が国で、SSPE に関する知識が十分に普及していないことを推測させる。

治療はイノシンプラノベクスにインタフェロンが併用されている例が 75%であり、この療法が広く採用されているようである。最近試みられているリバビリン療法は 19%に行われているのみであった。

療養環境では、自宅での療養が 62%と最も多く、そのうち 56%が病期IVであった。この病期はいわゆる「植物状態、寝たきり」であり、また、経管栄養が 72%に施行されており、このようなことを合わせ考えると、家族の苦勞が思いやれる。

本疾患に対する療養および福祉の面での配慮が重要である。

#### E. 結論

我が国での亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者 116 例の調査票を回収し、これらを解析した。

男女比は 1.2:1 で、本疾患が注目され始めた 1970 年代の報告よりは、かなり比が縮まっている。疾患の概要は従来の教科書記載と同様であった。治療はイノシンプラノベクスにインタフェロンが併用されている例が 75%であり、この療法が広く採用されている。近年注目され、可能性が期待されるリバビリンの併用療法は 19%に施行されていた。まだそれほど普及ではない。今後まとまった治療成績が公表され、普及していく可能性がある。自宅での療養が 62%であり、このうちの 56%

がいわゆる「植物状態、寝たきり」の病期IVであった。また、経管栄養が 72%に施行されており、このようなことを合わせ考えると、家族の苦勞を思わざるをえない。本疾患に対する療養および福祉の面での配慮が重要である。

#### [参考文献]

1. 二瓶健次. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の臨床像の最近の変化. 日本小児科学会雑誌. 1990; 94; 1570-1573.
2. 中村好一、飯沼一字、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. 2003; 35; 316-320.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## パプアニューギニアにおける麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果

研究協力者：高須 俊明 医療法人崇徳会長岡西病院神経内科  
分担研究者：中村 好一 自治医科大学地域医療センター公衆衛生部門  
研究協力者：三木 健司 日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
研究協力者：東郷 将希 日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
研究協力者：水谷 智彦 日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
研究協力者：田村 正人 医療法人崇徳会長岡西病院神経内科・日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
研究協力者：田宮 崇 医療法人崇徳会長岡西病院精神科

### 研究要旨

パプアニューギニア（PNG）における SSPE 多発の原因を明らかにするため、1997 年から 2000 年に診断した 46 症例と 2001 年に集めた 88 地域対照によるケースコントロールスタディで、今回は PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果を検討した。結果、（1）ワクチン接種を受けたが麻疹に罹らなかった者はケースよりもコントロールに多かった。（2）1 または 2 回ワクチン接種を受けた後で麻疹に罹った者と、さらにその後ワクチンを受けた者とはケースとコントロールの間で差がなかった。（3）麻疹に罹った後でワクチン接種を受けた者はケースの方がコントロールより多かった。以上より、ワクチン受種で麻疹が予防できた場合にはワクチン受種に SSPE 発生抑制効果があった。ワクチン受種で麻疹が予防できなかった場合には、麻疹罹患前のワクチン受種であっても麻疹罹患後のワクチン受種であっても SSPE 発生予防効果はなかったと言えた。結論、PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 予防効果は、麻疹予防効果があった場合に限って認められ、麻疹予防効果がなかった場合には SSPE 発生予防効果はなかった。PNG における SSPE の多発の原因の一部は、麻疹ワクチン受種に麻疹予防効果がなかった場合が多かったためと考えられた。

### A. 研究目的

パプアニューギニア（Papua New Guinea, PNG）における SSPE 多発<sup>1)</sup>の原因を明らかにするために、平成 17 年度、18 年度は SSPE 発生リスクとしての乳児期麻疹罹患の意義を検討して、そのオッズ比が PNG で著しく高いことを報告した<sup>2, 3)</sup>。今年度は（1）PNG における麻疹ワクチン（以下、単にワクチンと言う）受種の SSPE 発生予防効果を検討した。（2）麻疹に罹った後にワクチンを受

けた場合と、麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の SSPE 発生リスクを、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合と比較検討した。

### B. 研究方法

SSPE 患者と非 SSPE 小児によるケースコントロールスタディによった。今回は、症例と対照例の組み合わせによる以下 2 群を用いた。群 1 は、1997 年から 2000 年に診断した

46 症例と 2001 年に集めた 88 地域対照例で、生年月日、性、居住地域を一致させてある。群 2 は、群 1 を含む 59 症例と 157 対照例である。

SSPE 発生に関係すると考えられた要因の頻度とオッズ比を算定し、オッズ比の有意性を統計ソフト SPSS15.0J による正確確率で検定した。オッズ比が 1 より大の場合、当該要因は SSPE 発生を促進する方向で、1 より小の場合、当該要因は SSPE 発生を抑制する方向で働いたと考える。異なる要因の比較のためには相対リスクを算定し、相対リスクの有意性は正規性の検定によった。オッズ比及び相対リスクの計算においては分母に当たる度数がゼロの場合、ゼロの代わりに 0.5 を用いて算定した。

### (倫理面の配慮)

症例および対照者の問診、症例からの採血及び髄液採取に当たっては保護者の同意を予め得た。個人情報是非公開とした。

## C. 研究結果と考察

### 1. 結果 1 と考察 1. PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果

(1) 麻疹罹患の有無、ワクチン受種の有無によるオッズ比、群 1 (表 1)

麻疹に罹った場合のオッズ比は 4.57、罹らなかった場合のオッズ比は 0.46 で、罹ったか罹らなかったか不明の場合のオッズ比は 3.46 であった。ワクチンを受けた場合のオッズ比は 0.17、受けたか受けなかったか不明の場合のオッズ比は 6.61 で、ワクチンを受けなかった場合のオッズ比は有意でなかった。

(2) ワクチン受種と麻疹罹患との組の別によるオッズ比、群 1 (表 2)

ワクチン受種の有無、麻疹罹患の有無の両方が明らかな者をワクチン受種と麻疹罹患の組で層別すると (表 2 の 2~5 行)、ワクチンを受け麻疹に罹らなかった場合のオッズ比は

表 1. 麻疹罹患の有無、ワクチン受種の有無によるオッズ比、群 1

要因	\$	オッズ比	正確有意確率 (両側)
麻疹に罹った	17-10	4.57	0.001
*	13-10	3.46	0.013
麻疹に罹らなかった	16-69	0.46	0.000
ワクチンを受けた	29-80	0.17	0.000
†	15-6	6.61	0.000
ワクチンを受けなかった	2-2	1.96	0.607

\$、46 症例中の要因有の例数—88 対照例中の要因有の例数。\*、麻疹に罹ったか罹らなかったか不明。†、ワクチンを受けたか受けなかったか不明。

表 2. ワクチン受種と麻疹罹患との組の別によるオッズ比、群 1

ワクチン	麻疹に	\$	オッズ比	正確有意確率 (両側)
受けなかった	罹った	1-0	3.91	0.343
受けた	罹らなかった	14-66	0.15	0.000
受けた	罹った	12-9	2.90	0.024
受けなかった	罹らなかった	0-1	0	1.000
†	罹った	4-1	8.29	0.047
†	罹らなかった	2-2	1.96	0.607
受けた	*	4-5	1.58	0.493
受けなかった	*	0-1	0	1.000
†	*	9-3	6.89	0.003

\$、46 症例中の要因有の例数—88 対照例中の要因有の例数。†、ワクチンを受けたか受けなかったか不明。\*、麻疹に罹ったか罹らなかったか不明。

0.15、ワクチンを受け麻疹に罹った場合のオッズ比は 2.90 であったが、ワクチンを受けず麻疹に罹った場合、ワクチンを受けず麻疹に罹らなかった場合のオッズ比は有意でなかった。

ワクチン受種の有無、麻疹罹患の有無のどちらかが不明の者をワクチン受種と麻疹罹患の組で層別すると（表 2 の 6～10 行）、麻疹に罹ったがワクチン受種の有無が不明である場合のオッズ比が 8.29、ワクチン受種、麻疹罹患の両方が不明の場合のオッズ比が 6.89 であったが、他の場合のオッズ比は有意でなかった。

(3) ワクチンを受けた場合の層の別によるオッズ比（表 3）

ワクチンを受けた場合を、ワクチンを受けて麻疹に罹らなかった場合と、ワクチンを受けて麻疹に罹った場合に層別すると、ワクチンを受け麻疹に罹らなかった場合のオッズ比は 0.15 であった。ワクチンを受け麻疹に罹った場合のうちワクチン受種と麻疹罹患の前後関係が知られていて、かつワクチンを受けた回数が知られている場合（7—3）を層別すると、ワクチンを 1 または 2 回だけ受けた後に麻疹に罹った場合、その後さらにワクチンを 1 または 2 回だけ受けた場合のオッズ比は有意でなかった。ワクチンを受ける前に麻疹に罹り、その後ワクチンを 1 または 2 回だけ受けた場合のオッズ比は 21.46 であった。

以上の検討の結果、(1) ワクチン接種を受けたが麻疹に罹らなかった者はケースよりコントロールに多かった。(2) 1 または 2 回だけワクチン接種を受けた後で麻疹に罹った者と、その後さらにワクチンを 1 または 2 回だけ受けた者はケースとコントロールの間で差がなかった。(3) 麻疹に罹った後でワクチン接種を 1 または 2 回だけ受けた者はケースの方がコントロールより多かった。

これより、ワクチン受種で麻疹が予防できた場合にはワクチン受種に SSPE 発生抑制効

表 3. ワクチンを受けた場合の層の別によるオッズ比

麻疹に罹る前にワクチンを	麻疹に	麻疹に罹った後にワクチンを	\$	オッズ比	正確有意確率(両側)
受けた	罹らなかった	受けなかった	14—66	0.15	0.000
1 または 2 回だけ受けた	罹った	受けなかった	1—2	0.96	1.000
1 回受けた	罹った	受けなかった	1—0	3.91	0.343
2 回受けた	罹った	受けなかった	0—2	0	0.546
1 または 2 回だけ受けた	罹った	1 または 2 回だけ受けた	1—1	1.93	1.000
受けなかった	罹った	1 または 2 回だけ受けた	5—0	21.46	0.004

\$、46 症例中の要因有の例数—88 対照例中の要因有の例数。

果があった、ワクチン受種で麻疹が予防できなかった場合には、麻疹罹患前のワクチン受種であっても麻疹罹患後のワクチン受種であっても SSPE 発生予防効果はなかったと言えた。

PNG における SSPE の多発の原因の一部は、麻疹ワクチン受種に麻疹予防効果がなかった場合が多かったためと考えられた。ワクチンを受けなかった者が多かったために SSPE 発生が促進させられたとは考えられなかった。

2. 結果 2 と考察 2. 麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合、麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の SSPE 発生リスク

(1) 麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク (表 4、表 5)

麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスクは群 1 でも群 2 でも有意でなかった。

(2) 麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク (表 6、表 7)

麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った

表 4. 麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク、群 1 (5、有意でない)

麻疹に罹る前にワクチンを	麻疹に罹った後にワクチンを	\$	オッズ比	正確有意確率 (両側)
受けなかった	罹った	1-0	3.91	0.343
受けなかった	罹った	1-2 回 受けた	21.46	0.004

\$、46 症例中の要因有の例数—88 対照例中の要因有の例数

表 5. 麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク、群 2 (28、有意でない)

麻疹に罹る前にワクチンを	麻疹に罹った後にワクチンを	#	オッズ比	正確有意確率 (両側)
受けなかった	罹った	1-2	1.33	1.000
受けなかった	罹った	1-2 回 受けた	42.27	0.000

#、59 症例中の要因有の例数—157 対照例中の要因有の例数。

後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けなかった場合に対する相対リスクは群 1 では有意でなかったが、群 2 では相対リスク 36 で有意であった。

表 6. 麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク、群 1 (6、有意でない)

初回ワクチンを	第 2 回ワクチンを	麻疹に	\$	オッズ比	正確有意確率 (両側)
受けなかった	受けなかった	罹った	1-0	3.91	0.343
¥受けた	&	罹った	6-0	26.40	0.001
¥受けた	受けなかった	罹った	1-0	3.91	0.343
¥受けた	@受けた	罹った	5-0	21.46	0.004

\$、46 症例中の要因有の例数—88 対照例中の要因有の例数。¥、麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後に。&、受けた場合と受けなかった場合とがある。@、麻疹に罹った後 2 週以後に。

表 7. 麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合に対する相対リスク、群 2 (36、p < 0.038)

初回ワクチンを	第 2 回ワクチンを	麻疹に	\$	オッズ比	正確有意確率 (両側)
受けなかった	受けなかった	罹った	1-2	1.34	1.000
¥受けた	&	罹った	9-0	56.52	0.000
¥受けた	受けなかった	罹った	2-0	11.02	0.074
¥受けた	@受けた	罹った	7-0	42.27	0.000

#、59 症例中の要因有の例数—157 対照例中の要因有の例数。¥、麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後に。&、受けた場合と受けなかった場合とがある。@、麻疹に罹った後 2 週以後に。

以上の検討の結果、(1) 麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の SSPE 発生リスクは、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合より大きい有意差はなかった。(2) 麻疹に罹る 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の SSPE 発生リスクは、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合より大きく、群 1 では有意差はなかつたが群 2 では有意差があった。

群 2 で、麻疹に罹る前 4 週以後または麻疹に罹った後にワクチンを受けた場合の SSPE 発生リスクが、ワクチンを受けずに麻疹に罹った場合より大きかった理由を検討中である。結果 2 についての結論は保留する。

## E. 結論

PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 予防効果は、麻疹予防効果があった場合に限って認められ、麻疹予防効果がなかった場合には SSPE 発生予防効果はなかった。PNG における SSPE の多発の原因の一部は、麻疹ワクチン受種に麻疹予防効果がなかった場合が多かったためと考えられた。

## [参考文献]

1. Takasu T, Mgone CS, Mgone JM, Miki K, Komase K, Namae H, Saito Y, Kokubunn Y, Nishimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP. A continuing high incidence of SSPE (subacute sclerosing panencephalitis) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea, *Epidem Infect* 2003; 131: 887-898.
2. 高須俊明, 中村好一, 三木健司, 東郷将

希, 水谷智彦, 田村正人, 田宮 崇. SSPE 発病リスクとしての乳児期麻疹罹患に関する研究. 厚労省難治性疾患克服研究事業プリオン班及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書, 2006: 180-184.

3. 高須俊明, 中村好一, 三木健司, 東郷将希, 水谷智彦, 田村正人, 田宮 崇. SSPE 発病リスクとしての乳児期麻疹罹患、文書情報に依拠した場合. 厚労省難治性疾患克服研究事業プリオン班及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書、2007: 212-217.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31)

### 1. 論文発表

1. 高須俊明. 遅発性ウイルス感染症の疾患概念. *日本臨牀* 2007; 65: 1361-1368.

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## 亜急性硬化性全脳炎診断における麻疹抗体価検査の比較検討

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：高須 俊明 日本大学大学院総合科学研究所清明科学専攻

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

### 研究要旨

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis : SSPE）の診断には血清および髄液での麻疹抗体価上昇が必須であるが、麻疹抗体価検査法は数種類存在する。臨床的に SSPE が疑われたトルコの患者 30 症例について赤血球凝集抑制反応（HI）、酵素抗体反応（EIA）、中和反応（NT）を行い、各検査法間の相関や診断的意義を検討した。血清麻疹抗体価では、各検査法とも全例上昇を認めた。髄液麻疹抗体価では HI で 2/30 例、EIA で 1/30 例、NT で 2/28 例で陰性だった。3 検査法とも陰性の 1 症例は SSPE でないか免疫不全症と考えられた。HI、NT は陰性、EIA で軽度上昇を認めた 1 症例は現在無症状であり、EIA は高感度だが疑陽性を生じる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

SSPE の診断における麻疹抗体価検査法の比較検討を行い、特定の検査法が推奨できるかを検討する。

### B. 研究方法

対象は 1996 年 2 月～2003 年 5 月にトルコの Hacettepe 大学で SSPE と診断された 30 症例。男児 23 例、女児 7 例。年齢 3～12 歳（平均 7.3 歳）。臨床病期は Jabbour II 期 24 例、III 期 5 例、無症状 1 例（兄が SSPE と診断され、保護者の希望で検査実施。トルコでは SSPE と診断）。方法は凍結保存血清および髄液を用い、麻疹抗体価検査（HI、EIA、NT）を SRL に委託実施した。陰性は血清で  $HI < 8$  倍、 $EIA < 2.0$ 、 $NT < 4$  倍、髄液で  $HI < 1$  倍、 $EIA < 0.20$ 、 $NT < 1$  倍である。

### （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情報は保護され、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

血清麻疹抗体価（表 1）：

HI（8～1,024 倍）、EIA では全 30 症例で上昇を認めた。NT も未実施 3 例を除く 27 例全例で抗体価の上昇を認めた（8～2,048 倍）。表 1 のように検査法の値は比較的相関した。

髄液麻疹抗体価（表 2）：

HI では 28/30 例（2～128 倍）、EIA では 29/30 例、NT では 26/28 例（1～128 倍）で抗体価の上昇を認めた。3 検査法とも陰性が 1 例、HI と NT 陰性で EIA 弱陽性が 1 例あった。表 2 のように検査法の値は比較的相関した。

### D. 考察

麻疹抗体価の検査法は HI、EIA、NT、補体結合反応（CF）、受身凝集反応（PA）など

種類が多い。サーベイランス研究等行う際には、各医療機関がばらばらの検査法で診断したデータでは、統一した結果が得られにくい。理想的には全国一律の検査法で実施することが望ましい。本研究は HI、EIA、NT を臨床的 SSPE 患者に実施し、検査法の特徴を検討した。血清、髄液とも 3 検査法の値は比較的相関した。SSPE 診断に特に重要である髄液麻疹抗体価では検査法とも陰性が 1 例、HI と NT 陰性で EIA 弱陽性が 1 例あった。前者は患者のその後の臨床情報がないため、SSPE か否かまた免疫不全（抗体産生能低下なぞ）の可能性などが不明であるが、3 検査法とも結果が一致していた。問題は后者であるが、本患者は無症状だったが兄が SSPE と診断されたため保護者の希望で検査実施。トルコでは髄液中麻疹抗体価上昇から SSPE と診断されていた。しかし 7 年後の 15 歳現在無症状であり、SSPE でない可能性が高い。従って EIA での抗体価軽度上昇は疑陽性が示唆された。

麻疹抗体価検査では国際的に EIA と NT が汎用されている（表 3）。EIA は高感度であり、検査法も簡便である。また最近の文献数も最も多い。本邦の各臨床検査会社は EIA の値を OD 値で報告するが、国際的には IU/mL が使用されている。従って国際的に通用させるには OD 値を IU/mL に換算する必要がある。

NT は検査法が煩雑で経験を要する面もあるが、国際的には EIA と並び汎用されている（表 3）。感度は EIA に劣るが、SSPE では通常麻疹抗体価は高値であり、診断精度に支障をきたすとは考えにくい。

以上、少数例の検討であるが、SSPE 診断における麻疹抗体価測定では、総合的に EIA と NT が HI に比し良いと考えられたが、今後のさらなる検討が必要であろう。

## E. 結論

SSPE 診断における麻疹抗体価測定では、

総合的に EIA と NT が HI に比し良いと考えられたが、さらなる検討が必要である。

## [参考文献]

1. van den Hof S, van Gageldonk-Lafeber AB, van Binnendijk RS, van Gageldonk PG, Berbers GA. Comparison of measles virus-specific antibody titres as measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralisation assay. *Vaccine* 2003; 21: 4210-4214.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 45-56.
2. Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 608-614.
3. Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S. West syndrome associated with mosaic Down syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 447-449.
4. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in



- influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 542-544.
5. Shiihara T, Watanabe M, Honma A, Kato M, Morita Y, Ichiyama T, Maruyama K. Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases. *Brain Dev* 2007; 29: 670-673.
  6. Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. Nuclear factor- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2395-2401.
  7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
  8. Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Tomochika K, Matsubara T, Furukawa S. Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis. *Brain Dev.* (in press)
  9. Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci.* (in press)
  10. Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibia-metacarpal type of chondrodysplasia punctata without maternal factors. *Brain Dev.* (in press)
2. 学会発表
    1. 市山高志. 教育講演. 小児神経疾患とサイトカイン. 第49回日本小児神経学会. 大阪. 2007.7.5
    2. 市山高志. シンポジウム. サイトカインからみたけいれん重積型急性脳症の病態. 第49回日本小児神経学会. 大阪, 2007.7.5.
    3. 市山高志. シンポジウム. 検体検査による発達障害の鑑別診断. 第42回日本発達障害学会, 山口. 2007.8.5.
    4. 市山高志. シンポジウム. 臨床免疫からみたSSPE. 第12回日本神経感染症学会. 福岡. 2007.10.12.
    5. 市山高志, 松重武志, 梶本まどか, 友近喜代子, 松原知代, 古川 漸. 細菌性髄膜炎における dexamethasone 療法時の髄液中 soluble TNF receptor 1 と interleukin-6 の動態. 第39回日本小児感染症学会. 横浜, 2007.11.10.
    6. 市山高志, 末永尚子, 久保田雅也, 伊住浩史, 松重武志, 梶本まどか, 古川 漸. 熱性痙攣重積における血清 MMP-9 および TIMP-1 の検討. 第2回日本てんかん学会中国四国地方会. 広島, 2008.2.23.
    7. 市山高志, 長谷川真成, 橋本邦生, 前場進治, 松原知代, 古川 漸. 気管支喘息における単球/マクロファージのロイコトリエン受容体機能. 第11回中国地区小児免疫薬物療法研究会. 広島, 2008.3.1.
  - H. 知的財産権の出願・登録状況
    1. 特許取得  
特になし
    2. 実用新案登録  
特になし
    3. その他  
特になし

表 1. 血清麻疹抗体価

HI(倍)	1024						1		3	9	6
	512					1	1			2	
	256										
	128						1				
	64						*1				
	32						1				
	16										
	8		#1								
	<8										
		<4	4	8	16	32	64	128	256	512	1024

NT(倍)		EIA >128	28例
		118	1例*
		19.7	1例#

表 2. 髄液麻疹抗体価

HI(倍)	128						4
	64					5	5
	32			1		3	
	16					2	
	8				*1	2	
	4				1		
	2		1	#1			
	1						
	<1	△	2				
	<1	1	2	4	8	16	32

EIA > 12.8		24例
10.5		1例*
7.80		1例#
2.52		1例¶
0.30		1例△
< 0.20		1例○

表 3. PubMed における最近 10 年間の文献数

Measles and hemagglutination inhibition (HI)	28
Measles and enzyme immunoassay (EIA)	240
Measles and neutralization test (NT)	111
Measles and complement fixation (CF)	8
Measles and particle agglutination (PA)	7

2008年1月14日現在

## SSPE における抑制性副刺激分子の遺伝子多型解析 —PD-1 と SSPE との関連—

分担研究者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
研究協力者：石崎 義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
研究協力者：由茅 直子 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
研究協力者：吉良龍太郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
研究協力者：鳥巢 浩幸 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
研究協力者：原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
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

SSPE 患者においては他の慢性ウイルス感染と同様に麻疹ウイルス特異的インターフェロンの産生が低下している。今回 T リンパ球機能の抑制に関与している抑制性副刺激分子が SSPE 発症に関連しているか明らかにするために、8 遺伝子 (*CTLA4*, *PD1*, *BTLA*, *CD80*, *CD86*, *PDL1*, *PDL2*, *HVEM*) の 20 の一塩基多型 (SNP) を用いて患者対照研究を行った。日本人 SSPE 患者 40 名、健常対照 50 名において TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて遺伝子型を決定し、さらに Haploview を使用してハプロタイプ頻度を推定し関連解析を行った。その結果、日本人において *PD1* 遺伝子 GCGC ハプロタイプの頻度は SSPE 患者群で有意に高かった ( $p=0.02$ )。また、フィリピン人 (SSPE 患者 60 名、健常対照 120 名) においても GCGC ハプロタイプの頻度が SSPE 患者群で有意に高かった ( $p=0.01$ )。末梢血単核球での *PD1* mRNA 発現を日本人集団で SSPE 患者 28 名と健常対照 16 名で比較したところ、SSPE 患者で有意に高かった ( $p<0.01$ )。以上の結果より、日本人とフィリピン人 2 つの集団で *PD1* 遺伝子が SSPE 発症に関連していることが示唆され、ハプロタイプによる *PD1* 発現の違いが SSPE 感受性に関連していると考えられた。

## A. 研究目的

SSPE 患者においては他の慢性ウイルス感染と同様に麻疹ウイルス特異的インターフェロンの産生が低下している。今回 T リンパ球機能の抑制に関与している抑制性副刺激分子が SSPE 発症に関連しているか明らかにするために、一塩基多型 (SNP) を用いて患者対照研究を行った。

## B. 研究方法

日本人集団として SSPE 患者 40 名と健常対照 50 名、フィリピン人集団として SSPE 患者 60 名、健常対照 120 名を対象とした。8 遺伝子 (*CTLA4*, *PD1*, *BTLA*, *CD80*, *CD86*, *PDL1*, *PDL2*, *HVEM*) の 20SNPs について、日本人集団において TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて遺伝子型を決定した。なお、他疾患で関連解析が行われている *CTLA4*, *CD80*, *CD86*, *PD1* に関しては、先行研究を参考に SNP を選択し、他の遺伝子については Hapmap Project については Hapmap Project による情報を参考に既に日本人で頻度が報告されている SNP を検索し、遺伝子領域をカバーできるように検出力の高い SNP を tag SNP から選択した。次に、Haploview を使用してハプロタイプ頻度を推定し関連解析を行った。関連を認めた *PD1* についてはフィリピン人集団でも関連解析を行った。さらに、末梢血単核球での *PD1* mRNA 発現を日本人集団で SSPE 患者 28 名と健常対照 16 名で比較した。

### (倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析は九州大学遺伝子解析倫理委員会およびフィリピン大学 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 に各多型の関連解析結果を示す。*PD1* 遺伝子の 3 ヶ所の SNP で SSPE 患者と健常対照の間のマイナーアレル頻度に有意差を認めた。ハプロタイプ解析が可能な 3 遺伝子については Haploview を用いた解析を行った (表 2)。*PD1* ではハプロタイプ頻度においても患者群と対照群に有意差を認めた。日本人集団で有意差を認めた *PD1* 遺伝子について、フィリピン人集団でも同様の解析を行った (表 3)。各 SNP のマイナーアレル頻度では有意差を認めなかったが、ハプロタイプ解析が可能であった 3 ヶ所の SNP で GCG ハプロタイプが SSPE 群で有意に高頻度であった。翻訳領域と exon-intron junction のシーケンスでは両集団とも変異や新規の多型はみられなかった。次に本人 SSPE 患者 28 名、年齢性別をマッチさせた対照群 16 名で、末梢血単核球から cDNA を作成し *PD1* 遺伝子の発現を比較した。図 1 に示したように SSPE 群では *PD1* 遺伝子発現が有意に高値であった。

## D. 考察

慢性ウイルス感染時にはウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞は、“疲弊した”と表現されるサイトカイン産生能や増殖能が低下した状態にあるが、そのような細胞では PD-1 発現が高値であることがこの現象に関与していることが明らかにされている。

今回の関連解析では、日本人とフィリピン人の 2 つの集団で、SSPE 群で *PD1* 遺伝子の GCG ハプロタイプの頻度が高く、さらに日本人 SSPE 患者末梢血単核球の PD-1 の発現が高いことが示された。*PD1* 遺伝子のハプロタイプによる免疫応答の違いにより、PD-1 を介した抑制シグナルが強く働くことで、初期の麻疹ウイルスの排除が不十分で、ウイルスの持続感染を許してしまう機構があるのではないかと考えられる。

## E. 結論

抑制性副刺激分子の多型解析において、日本人とフィリピン人2つの集団で GCG (C) ハプロタイプが SSPE 発症に関連していることが示唆された。また、末梢血単核球の遺伝子定量において、SSPE 患者で PD1 遺伝子の発現が高いことが示された。以上より *PDI* 遺伝子のハプロタイプによる機能の違いが SSPE 感受性に関連していると考えられた。

## [参考文献]

1. Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2- cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6: 121-126.
2. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-48.
3. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. 楠原浩一, 吉良龍太郎, 鳥巢浩幸, 原 寿郎. SSPE の発症要因 - 宿主側遺伝要因の解析 -. *Neuroinfection* 2008. (in press)
2. 楠原浩一, 鳥巢浩幸, 吉良龍太郎, 原 寿郎. 亜急性硬化性全脳炎 宿主側の遺伝要因. *日本臨牀* 2007; 65(8): 1467-1474.

### 2. 学会発表

1. 楠原浩一. SSPE の発症要因. シンポジウム「亜急性硬化性全脳炎 -病態から臨床まで-」. 第12回日本神経感染症学会. 福岡, 2007.
2. 石崎義人, 由茅直子, 吉良龍太郎, 楠原浩一, 鳥巢浩幸, 原 寿郎. PD1 と亜急性硬化性全脳炎の関連. 第12回日本神経感染症学会, 福岡, 2007.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

表1 抑制性副刺激分子およびその関連分子の遺伝子多型のminor allele頻度(日本人)

Polymorphism	Allele 頻度 Ctrl/SSPE P-value	Polymorphism	Allele頻度 Ctrl/SSPE P-value
<b>CTLA4</b>		<b>BTLA</b>	
rs733618 T/C	42.0/47.5 0.47	rs2705534 G/T	21.0/23.8 0.61
rs231775 C/T	32.0/38.8 0.37	rs9288953 C/T	45.0/53.8 0.26
rs231779 A/G	42.0/46.3 0.58	rs2171513 T/C	29.0/31.3 0.98
rs3087243 A/G	30.0/36.4 0.40	<b>PD1</b>	
<b>CD80</b>		rs4656739 G/A	36.0/53.8 0.007
rs2228017 T/C	29.0/25.0 0.51	rs4656740 C/T	35.0/48.8 0.062
<b>CD86</b>		rs4978592 G/A	35.0/55.0 0.007
rs1129055 G/A	37.0/31.3 0.40	rs2227982 C/T	34.0/53.8 0.017
<b>HVEM</b>		<b>PDL1</b>	
rs1886730 A/G	46.0/46.3 0.98	rs822342 T/C	43.2/43.8 0.93
rs2234161 T/C	51.0/50.0 0.98	rs2297137 A/G	50.0/52.5 0.74
rs2234167 A/G	5.0/5.0 0.98	<b>PDL2</b>	
		ss48532780 A/G	6.9/13.8 0.12
		rs16923189 G/A	27.0/23.8 0.62

表2 PD1, CTLA, BTLA遺伝子の推定ハプロタイプ頻度(日本人)

	推定ハプロタイプ頻度			
	Control	SSPE	P-value	
<b>PD1</b>				
GCGC	33.0	48.7	0.022	
ATAT	62.0	42.5	0.009	
<b>CTLA4</b>				
ATG	32.0	38.7	0.35	
GCA	30.0	36.2	0.37	
GTG	26.0	15.0	0.07	
GCG	12.0	10.0	0.67	
<b>BTLA</b>				
CTT	53.9	44.9	0.23	
TCG	19.9	23.7	0.54	
CCT	16.0	23.9	0.19	

Haploview version 3.32で解析

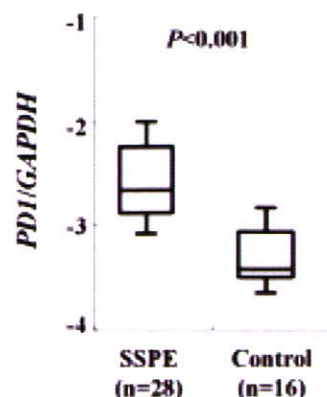
表3 PD1遺伝子多型のminor allele頻度

Polymorphism	Allele頻度 Ctrl/SSPE P-value
rs4656739 G/A	64.5/69.2 0.37
rs4656740 C/T	62.9/67.5 0.38
rs4978592 G/A	75.4/79.2 0.42
rs2227982 C/T	71.4/71.7 0.91

表4 PD1遺伝子多型の推定ハプロタイプ頻度

	推定ハプロタイプ頻度			
	Control	SSPE	P-value	
GCG	52.8	66.7	0.011	
ATG	19.0	11.7	0.07	
ATA	15.0	18.3	0.18	

図1 末梢血単核球でのPD1発現



## 劇症型亜急性硬化性全脳炎に関する臨床的検討

研究協力者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児医学

研究協力者：水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学

### 研究要旨

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の中でも急速に進行する急性または劇症型 SSPE は非常にまれで予後不良の疾患である。劇症型 SSPE について、自験例およびこれまでの報告例について臨床的特徴を検討した。非典型的な症状からの診断は困難であり、周期性の脳波異常などの所見から本症を疑い血清学的な診断を行う必要があると考えられた。

### A. 研究目的

SSPE は緩徐進行性の疾患で、通常 Jabbour 分類の SatgeI から IV の臨床段階を経て数ヶ月以上かけて経過する。その特徴的な臨床像から、本症を念頭においた診療により診断は基本的に容易である。しかし、今後有効な治療を進める上で、早期診断が重要視されている。

非常にまれながら初期の進行が非常に早く、最初の神経学的異常の出現から 3 ヶ月以内に急速に進行する急性型またはさらに急速に進行する劇症型の存在が知られており<sup>(1, 2)</sup>、早期診断上の問題点となっている。

本研究では、最近の劇症型の自験例に基き臨床的な特徴を検討する。

### B. 研究方法

自験例および文献上より、劇症型または急性型の SSPE の臨床的特徴を検討した。

### C. 研究結果

症例：5 歳男児。生後 5 ヶ月で麻疹に罹患した。突然に歩行時のふらつき出現し症状軽快しないため近医受診し血液検査、MRI、CT、脳波検査施行も明らかな異常は認めなかった。

9 日後に下肢の筋力低下、引き続いて上肢の筋力低下出現。13 日後には傾眠傾向認めため他の病院に入院。頭部画像検査および髄液検査にて異常を認めず。翌日も意識障害遷延したため当院に紹介入院した。入院時意識レベルは Glasgow Coma Scale E4V2M3 で、寝たきりの状態で自発運動に乏しく痛刺激への反応程度。開眼するも視線はあわず、発語なし。深部腱反射亢進、病的反射出現あり、除皮質肢位様の姿勢であった。髄膜刺激症状なし。MRI では明らかな異常は認めず（図 1）。

脳波検査では背景脳波の高度徐波化と周期性高振幅徐波（図 2）を認めた。血液髄液の検査結果では、麻疹抗体価の上昇・髄液での IgG の上昇あり（表 1）。

入院後意識障害は遷延し 4 日後の MRI でも明らかな異常信号は認めなかった。

代謝性脳症、脳血管障害、急性脳炎・脳症、髄膜炎は否定的であり、歩行時のふらつきとその後急激に認めた意識障害、脳波検査結果より劇症型 SSPE を疑い入院後 6 日目よりイノシンプラノベクス 100mg/kg/day 胃管より投与開始。麻疹抗体価上昇確認し SSPE と診断した。その後週 1 回のインターフェロン  $\alpha$  100 万単位髄腔内投与開始し、オンマイヤリ

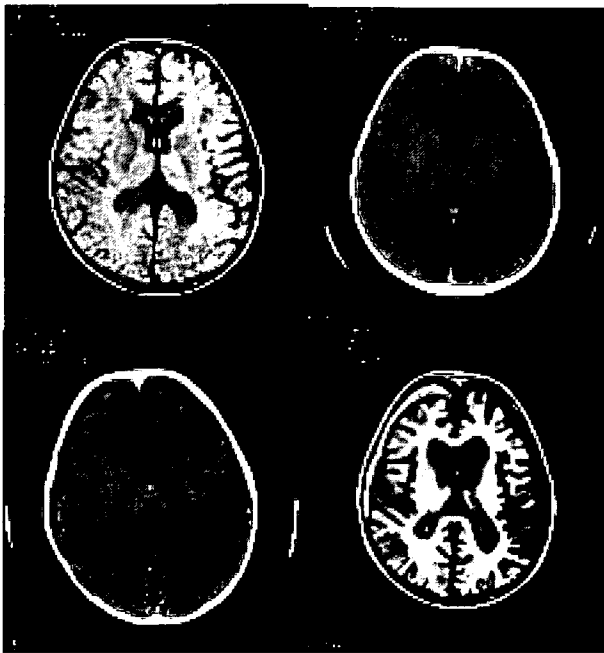


図 1. 頭部画像所見

(左上：入院時 MRI FLAIR 画像、右上：1 ヶ月後 CT、左下：3 ヶ月後 CT、右下：8 ヶ月後 MRI FLAIR)

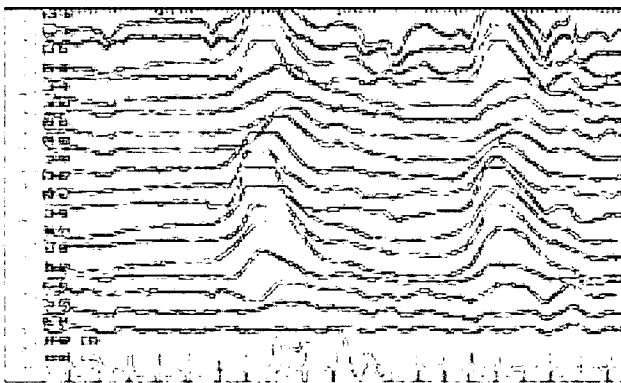


図 2. 入院時脳波所見

表 1. 入院時の主要検査結果

麻疹抗体価	血清	髄液
CF	512	32
HI	1024	128
NT	1024	32
髄液蛋白	28mg/dl	
IgG	13.1mg/dl	
Oligoclonal Band		陽性

ザーバー設置術の際脳生検施行し麻疹ウイルスが分離された。インターフェロン (IFN) 脳室内投与しているが、画像上の脳萎縮進行し、球症状に対して気管切開・胃ろう増設を行っている。

#### D. 考察

本例では、初発症状から 2 週間以内に、意識障害および運動障害が出現しており、経過としてはミオクロニーが目立たないまま StageI (歩行障害) から意識障害が障害され StageIII から IV に相当する段階まで進行している。これまでの報告例の中でも、進行は極めて速く劇症型 (Fulminating) と表現される。

診断時には、頭部 MRI など画像的な変化は認めなかったのに対し、脳波の高度異常が顕著であった。SSPE では、比較的早期から高振幅の同期した徐波 (PSD) の出現が周期的に見られ、特に StageII から III の時期に特徴的である。本症例では入院の時点で、すでに背景脳波の抑制が高度に見られなんらかの脳症を示唆するとともに、典型的ではないが SSPE に PSD 様の所見もわずかに認められ、診断の端緒となっている。亜急性に経過している脳症において、周期性の脳波異常を認めた場合に、SSPE を鑑別診断に挙げる必要があると考えられた。

PSD は、SSPE 以外にもクロイツフェルトヤコブ病 (CJD) やそのほかの代謝性脳症などで認められるが、その責任病巣は明らかではない<sup>(3)</sup>。主に CJD にてその病態が検討された報告は散見され、急速に全般化する背景に視床皮質路の関与<sup>(4, 5)</sup>や皮質内の抑制系の低下<sup>(6)</sup>による全般化機転の存在や、感染自体による神経細胞樹状突起の変化による細胞間の同期性の亢進<sup>(7)</sup>などが想定されている。また、最近の磁気刺激を用いた検討では、周期性の背景に皮質興奮性の周期的変化が認められ、脳波上の特徴を説明する可能性が示唆



されている<sup>(8)</sup>。1名のSSPE患者でのPSDの双極子解析では、視床付近に起源を推測された報告も認められる<sup>(9)</sup>。

過去の急性型または劇症型SSPEの文献例(表2)も含めて検討を行った。

急性型に関する2つのReview<sup>(1, 2)</sup>と最近の2例の報告<sup>(10)</sup>をまとめた(表2)。男女比では男児17名、女児6名と、約3対1の比率で、これは一般にSSPEの男女比が2対1とされているのに比して男児が多い傾向であった。

これまでの報告では、麻疹罹患からSSPE発症までの期間が短いことが指摘されていたが、本例でも5年未満と比較的に早期に発症していた。

急性型では、初期の症状の中で、通常のSSPEにはまれな視覚症状の記載があり、過去の報告例では23例中11例で視野不鮮明から盲にいたる症状が認められている<sup>(1)</sup>。これは、ウイルスによる脈絡網膜炎による症状と想定されており、これが早期に起こることも急性型での特徴と考えられる。本例では、入院時意識障害の状態で、視覚反応は確認されなかった。

予後については、記載のあるものについてのみでは、平均2-3ヶ月で死亡しており、

重篤な経過であった。本症例ではIFNの脳室内投与が病状の進行には必ずしも有効性が認められず、画像上も進行が持続したが、現在発症後4年経過しており、ある程度の部分的な効果がある可能性は否定できない。

## E. 結論

(1) 非常にまれとされる急性型のSSPEについて自験例およびこれまでの報告例について、その臨床的特徴などを検討した。

(2) 急性型は、臨床的に通常のSSPEで見られる様なJabbour分類の病期による進行ではなく急性に進行が見られ、臨床像からのみの診断は困難と考えられた。

(3) 自験例では、脳波の特徴からSSPEを強く疑い、その時点で経口薬の治療は開始した。亜急性の脳症でも、周期性の脳波異常を認めた場合には、本症を疑い血清学的な診断を行うべきと考えられる。

(4) 急性または劇症型SSPEは、麻疹発症からの期間が比較的短く、男女比が3対1とSSPEとしても男児に多い偏りを認めた。これまでの報告例では平均2-3ヶ月で死亡しており、IFN[0]治療の部分的な効果と考えられた。

## [参考文献]

1. PeBinto R, et al. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: case report and literature review. *Clinical Pediatrics* 1997; 36: 149-154.
2. 三谷義英等. 急性劇症型亜急性硬化性全脳炎—自験例の免疫学的考察と報告例の検討—. *小児科臨床* 1991; 44: 2669-2675.
3. Yemisc M, et al. Generalized periodic epileptiform discharges: clinical features, neuroradiological evaluation and prognosis in 37 adult patients. *Seizure* 2003; 12: 465-472.

文献	(1)	(2)	(10)	本症例
総数	14	6	2	1
性別 (M/F)	9 / 5	5 / 1	2 / 0	1 / 0
麻疹罹患平均年齢	3.67	4.3	1.8	0.4
発症平均年齢	10.7	11.8	10	5.1
麻疹罹患から発症までの期間 (年)	7.0	7.5	8.3	4.7
視力障害	10	1	0	—
発症から昏睡までの期間	—	30	—	13
発症から死亡までの期間	3.86	2.72	3.3	発症後4年経過中
備考	3名は転帰不明、1名はIFN		IFN治療	

4. Morison RS, et al. A study of thalamocortical relations. *Am J Physiol* 1942; 135: 281-292.
  5. Moruzzi G, et al. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-473.
  6. Gloor P, et al. Electroencephalogram in diffuse encephalopathies: the electroencephalographic correlates of gray and white matter lesions. *Brain* 1968; 91: 779-802.
  7. Traub RD, et al. Virus-induced electrotonic coupling: hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jacob disease. *Ann Neurol* 1981; 10: 405-410.
  8. Sakuishi K, et al. Periodic motor cortical excitability changes associated with PSDs of EEG in Creutzfeldt-Jacob disease (CJD). *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 1222-1226.
  9. Yagi S, et al. The origin of myoclonus and periodic synchronous discharges in subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34: 310-315.
  10. Marjanovic B, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 63-65.
2. Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A. HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007; 33: 98-104.
  3. Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito Y, Oka A. Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics* 2007; 120: e10-19.
  4. Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 2007; 36: 170-174.
  5. Abe Y, Nagasawa T, Monma C, Oka A. Infant botulism due to *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr Neurol*. (in press)

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T. A case of primary

#### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## 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：菊本 健一 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：今村 善彦 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：楠田 剛 県立宮崎病院小児科  
研究協力者：合田 裕治 佐世保共済病院

### 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7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 3 例であった。19 施設 21 例について検討した。男性 10 名、女性 11 名、平均発症年齢は 8.0 歳、平均潜伏期間は 6.3 年。リバビリンによる平均治療期間は 3.5 年。転帰は、死亡が 3 例、中止・終了が 8 例で、治療を続行しているものは 7 例であった。中には著明な改善がないために一旦中止して、症状が増悪したために治療を再開した例もあった。また寧ろ症状が安定して、治療による有害事象としての傾眠傾向が強いために、家族との話し合いの上、治療を中止した例もあった。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 2 例であった。治療導入の経緯は、医療側の勧めが 13 例、患者家族が情報を得て希望された例が 3 例、両者からが 5 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 日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、