

プリオン病患者家族の心理的社会的問題と その支援としてカウンセリングのあり方の検討

研究協力者：田村智英子 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
特設遺伝カウンセリングコース

1. プリオン病患者家族の心理的社会的問題の整理

2. これらの心理的社会的問題に対応する支援のあり方を検討

- 診断、病状、予後などについての最新で十分な情報の提供
- 情報理解の援助
- 選択肢のある場面における自律的な決定の支援
- 家族関係のサポート
- 療養上の助言
- 福祉制度利用上の助言
- 当事者団体の紹介
- 様々な関連職種 (MSW、心理士、遺伝カウンセラーなど) 利用の助言
- 気持ちの傾聴と共感的理解を中心とする心理カウンセリング
- 人々の気持ちを認めて再保証
- 患者の症状や治療法のない疾患との診断に直面している家族の心理的支援
- 医療者との間のコミュニケーションの援助

3. 援助者に求められる知識・技術

- 一般的な心理カウンセリングの技術を応用することで援助可能
- 家族のショックや喪失感に対応するため、グリーフ・カウンセリングの応用も有用
- 遺伝性プリオン病家系の方々に→遺伝カウンセリング技術の応用が有用
- 心理援助者における疾患状況の概要の理解も求められる

4. 実際のカウンセリング支援実施(電話相談、メール、面談、家庭訪問など)

研究で得た知見(支援のあり方の方向性および援助方法論)が実証された

プリオン病の患者家族や発症前 at risk 者が抱える心理的社会的問題について、当事者や欧米の心理援助職から情報聴取、整理した。また、これらの人々の心理的社会的な支援の方法を検討し、実際のカウンセリングに結び付けて実施、さらにそこから得られた知見を集約して、心理カウンセリング理論やグリーフ・カウンセリングの方法論などを応用する方向性を見出した。家族性プリオン病家系の人々における遺伝子診断や遺伝カウンセリングのあり方についても検討した。

今後は、こうした支援実施のための専門職の人材配置を含むインフラストラクチャーの整備を検討することが望まれる。

研究協力者：新 竜一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学

1. 研究目的

異常型プリオンタンパク試験管内増幅法を用いたプリオン病の早期診断法の開発

2. 研究方法

プリオン病感染組織・体液を検体として、その中に含まれる検出困難な微量の異常型プリオンタンパク (PrP-res) を容易に検出できるレベルまで試験管内で増幅するアッセイを開発し、プリオン病の早期確定診断法を確立する。

(倫理面の配慮)

本研究課題では、プリオンに感染している試料を用いるのに対し、すべての実験はバイオハザード実験室にて執り行い、感染性物質の外部への搬出等ないよう細心の注意を払って行う。CJD 患者髄液は長崎大学医学部附属病院の調漸教授との協同研究として供給される予定であり、すでに倫理委員会の承認を得ている。

「ヒトプリオン病における異常プリオン蛋白の検出法の臨床研究」

承認番号 06012755 研究責任者 調 漸

3. 研究結果及び考察

プリオン病疾患モデル動物の一つであるハムスターの系で、多量の正常脳乳剤とごく少量のプリオン感染脳乳剤を混ぜ合わせて試験管内で変換反応を行い、そこに間欠的な超音波処理をすることにより、異常型プリオンタンパク (PrP-res) を高効率で増幅することが可能であることが報告されていた。しかし、脳ホモジネートではなく大腸菌等から精製したリコンビナントプリオンタンパク (rPrP) を変換反応の基質として用いることは、その

正常型 PrP から PrP-res への変換過程の分子メカニズムを解明する上でも実際の診断法に応用する上でも大きな利点があると考えられるが、これまで成功例はなかった。我々は最近、脳乳剤を用いた場合以上の高効率で rPrP がプロテアーゼ抵抗性の凝集体へ変換される条件を見出した。具体的な方法としては、まずハムスター (SHa) PrP (23-231) 配列を大腸菌に発現させ、金属キレートアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。精製した SHa rPrP とハムスタープリオン (263K) 感染脳から精製した PrP-res あるいはプリオン感染脳乳剤を少量の detergent 存在下で混合し 37°C で変換反応を行わせた。そこに間欠的に超音波処理して反応を促進させ、反応終了後プロテアーゼ K (PK) 処理し、抗 PrP 抗体で Western Blot を行って PK 抵抗性の rPrP [rPrP-res (Sc)] を検出した。その結果、rPrP-res (Sc) への変換反応は detergent (SDS, TritonX-100) の濃度に強く依存することが判明した。さらに超音波による Fibril 破碎効果により、脳乳剤を用いた場合と同様な強い促進効果が見られることも明らかになった。一方で超音波を繰り返すことにより PrP-res を全く加えない条件でも自然発生的に PK 抵抗性の凝集体 [rPrP-res (spon)] が形成されたが、rPrP-res (Sc) とは PK 切断パターン、FTIR によるスペクトルが異なるなど明確に両者を区別することができた。またこの方法を用いてプリオン感染ハムスターの髄液中の PrP-res を検出することに成功した。さらに超音波処理よりも簡便な方法である攪拌を間欠的に繰り返すことによっても変換反応が促進されることを見出し、この方法を QUIC 法 (QUaking-induced Conversion) と名付けた。

4. 評価

1) 達成度について

プリオン感染動物モデルであるハムスターの系でリコンビナントプリオンタンパクを用いた試験管内増幅法の開発に成功したことは大きな進展である。一方、ヒトのプリオン病(クロイツフェルトヤコブ病など)への応用は今後の課題として残された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

牛海綿状脳症感染牛からの感染による変異型 CJD や CJD 汚染硬膜移植による感染性 CJD 症例が多数報告され、特に変異型 CJD では輸血感染例や潜伏感染者の存在も指摘され、二次感染を防ぐ観点から早期診断法の実現が強く望まれており、その目標達成に近づいた今研究成果の学術的・国際的・社会的意義は高い。

3) 今後の展望

このアッセイ法(QUIC 法)を用いてクロイツフェルトヤコブ病を始めとするプリオン病の早期確定診断法を確立することが望まれる。

4) 研究内容の効率性について

QUIC 法の条件検討のためかなりの試行錯誤が必要であったが、研究内容自体の効率は高かったといえる。

5. 結論

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：2件

原著論文による発表：0件

それ以外(レビュー等)の発表：1件

そのうち主なもの

論文発表

1. 新竜一郎、片峰 茂. プリオン病 特集新

興・再興感染症の現状と予防. 保健の科学
2007 : .49(10) ; 679-683.

学会発表

1. 新 竜一郎. リコンビナントプリオンタンパクを用いた異常型プリオンタンパク試験管内増幅法. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌 2007.10.

2. 新 竜一郎. リコンビナントプリオンタンパクを用いた異常型プリオンタンパク試験管内増幅法. 2007 年プリオン研究会, 新潟 2007.8.

2) 海外

口頭発表：0件

原著論文による発表：3件

それ以外(レビュー等)の発表：0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Atarashi R, Moore RA, Sim VL, Hughson AG, Dorward DW, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. *Nature Methods*, Aug ; 2007 ; 4(8) : 645-650. .

2. Atarashi R, Sim VL, Nishida N, Caughey B, Katamine S. Prion strain-dependent differences in conversion of mutant prion proteins in cell culture. *Journal of Virology* 2006 ; Aug ; 80(16) : 7854-7862.

3. Arima K, Nishida N, Sakaguchi S, Shigematsu K, Atarashi R, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Yoon J, Watanabe K, Kobayashi N, Mouillet-Richard S, Lehmann S, Katamine S. Biological and biochemical characteristics of prion strains conserved in persistently infected cell cultures. *J Virol* 2005 ; Jun ; 79(11) : 7104-12.

学会発表

特になし

2. 実用新案登録

特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

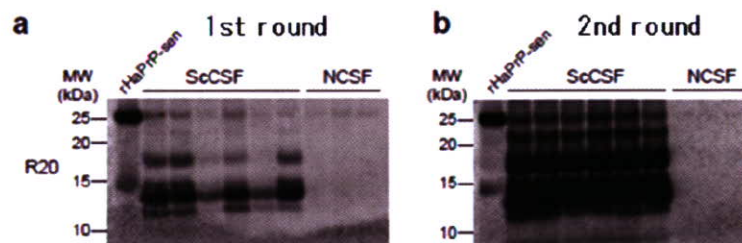
3. その他

特になし

事後報告のシェーマの作成方法

リコンビナントプリオンタンパクを用いた異常型プリオンタンパク試験管内増幅法

研究協力者：新 竜一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・



QUIC 法によるプリオン感染ハムスター脳脊髄液 (CSF) 中の異常型プリオンタンパクの増幅

1 回目の反応 (1st round) よりプリオン感染ハムスター髄液 (ScCSF) のみに QUIC 法により増幅されたリコンビナントプリオンタンパク凝集体 (rPrP-res) が検出され、2 回目の反応 (2nd round) ではそれらのシグナルが増強される一方、正常ハムスター由来の髄液 (NCSF) では rPrP-res は検出されなかった。

プリオン感染動物の体液 (髄液、血液など) 中には微量の異常型プリオンタンパクが存在することが示唆されていたが、通常のウエスタンブロット、ELISA など方法の検出限界以下で診断に用いることは困難であった。しかし QUIC 法により異常型プリオンタンパクを増幅すれば容易に検出することが可能で早期診断も可能となる。

分担研究者：田中元雅 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
田中研究ユニット

1. 研究目的

本研究はプリオン病が稀に種間の障壁を越えて感染する分子機構の解明を目指し、それは BSE からヒトへのプリオン感染機構の解明にもつながると期待される。

2. 研究方法

酵母プリオン[PSI⁺]の系を用いて異なる種へプリオン感染させることのできる酵母プリオン蛋白質 Sup35 のアミロイド構造のスクリーニングを行う。

（倫理面の配慮）

酵母を用いた実験のため特になし。

3. 研究結果及び考察

アミロイドに特異的に結合する色素を用いた Sup35 アミロイド構造のスクリーニング実験系を構築した。今後の種間障壁実験に有用であると考えられる。

4. 評価

1) 達成度について

Sup35 のアミロイド構造の多様性を検出する実験系を構築できたため当初の目的を達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

酵母を用いたプリオン感染実験への応用が可能であるため学術的・国際的・社会的意義は高い。

3) 今後の展望

異なる酵母種の間でプリオン感染が生じる

分子機構を本研究成果をもとに進めていく予定である。

4) 研究内容の効率性について

年度途中からという短期間の中で、効率的に本研究を遂行することができた。

5. 結論

本研究によって酵母を用いてプリオン感染分子機構を解明するための実験系が構築できたため、今後の研究の発展が期待できる。

6. 研究発表

口頭発表：0 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：1 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 田中元雅. 酵母プリオン[PSI⁺]の系を用いたプリオン感染・伝播機構の解明. 神経変性疾患のサイエンス. 南山堂, 2007.

学会発表

特になし

2) 海外

口頭発表：0 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：0 件

そのうち主なもの

論文発表

特になし

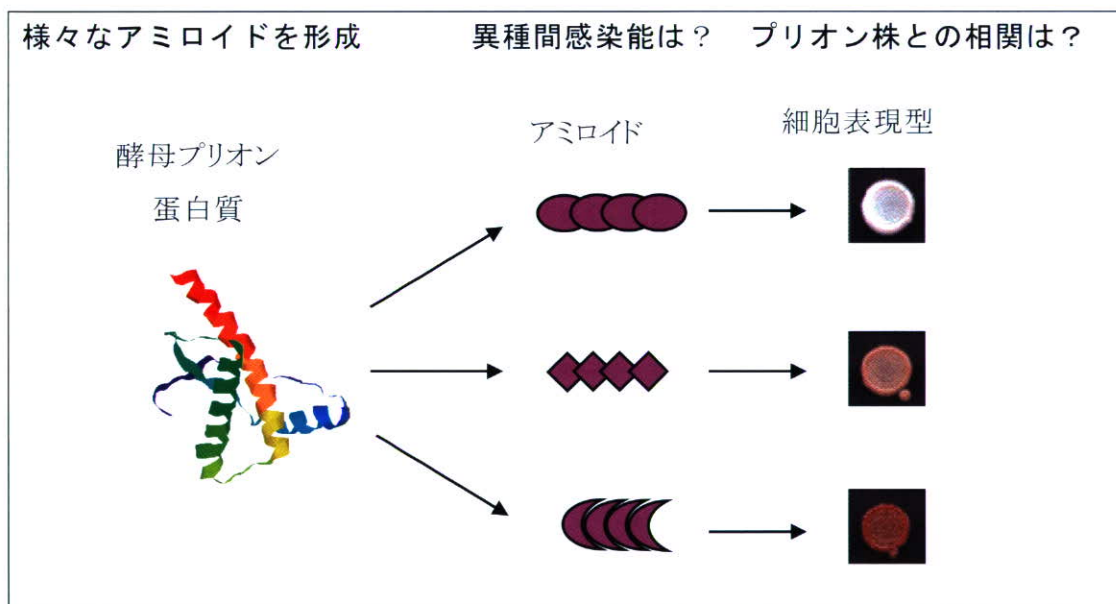
学会発表

特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む) 3. その他
1. 特許取得 特になし
- 特になし
2. 実用新案登録
- 特になし

酵母を用いた異種間プリオン感染の分子機構解明

分担研究者：田中元雅 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
田中研究ユニット



本研究はプリオン病が稀に種間の障壁を越えて感染する分子機構の解明を目指し、それは BSE からヒトへのプリオン感染機構の解明にもつながると期待される。本研究では、研究材料として優れている酵母プリオン[PSI⁺]の系を用いて、異なる種へプリオン感染させることのできる酵母プリオン蛋白質([PSI⁺]の原因蛋白質) Sup35 のアミロイド構造や性質を明らかにする。また、そのプリオン株(異なる細胞表現型)との相関関係を解明する。

本年は Sup35 のアミロイド構造の多様性を容易に検出する手法、それらアミロイド構造のプリオン感染能を調べる実験系を新たに構築した。今後、異なる酵母種の間でプリオン感染が生じる分子機構やプリオン株との関連を明らかにしていきたいと考えている。

研究協力者：高須俊明 日本大学大学院総合科学研究科(平成 19 年 3 月 31 日まで)

医療法人崇徳会長岡西病院神経内科

1. 研究目的

「SSPE の発病リスクの疫学的研究」を分担課題とした。とくに急性麻疹罹患からウイルス持続感染に移行する段階での危険因子を明らかにしようとした。

2. 研究方法

SSPE の多発地域パプアニューギニア国(PNG)で実施したケースコントロールスタディのデータを統計学的に解析した。3 種類の症例と対照者の組み合わせについて検討した。組み合わせ

組み合わせ 1：生年月日、性、東部高地州内在住地区をマッチさせた 46 症例と 88 対照例。

組み合わせ 2：生年月日と東部高地州内在住地区をマッチさせた 52 症例と 112 対症例。

組み合わせ 3：組み合わせ 1 及び 2 を含む東部高地州在住の 59 症例と 153 対症例。

3 ステップでオッズ比を得た。

ステップ 1：粗オッズ比を得るための単変量解析。

ステップ 2：単一の交絡因子で調整したオッズ比を得るための Mantel-Haenzel 法。

ステップ 3：多変量で同時調整したオッズ比を得るためのロジスティック回帰分析、および多重共線性診断のための線形回帰分析。

単変量解析、Mantel-Haenzel 法は Excel 統計 2006 および統計ソフト SPSS で、回帰分析は SPSS で行なった。

(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。

3. 研究結果及び考察

平成 17 年度：SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患の疫学的研究、平成 18 年度：SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患、文書記載に依拠した場合、平成 19 年度：パプアニューギニアにおける麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果の順に本班で発表した。以下、乳児期麻疹罹患とは 1 歳未満麻疹罹患と 2 歳未満麻疹罹患を合わせた意味で用いる。ワクチンの語は麻疹ワクチンの意味で用いる。

1) 粗オッズ比(表 1)

(考察 1)

PNG における乳児期罹患麻疹は強力な SSPE 発病リスクである。

(考察 2)

PNG におけるワクチン受種は、麻疹が予防できた場合には SSPE 発生予防効果があり、麻疹が予防できなかった場合には、ワクチン受種と麻疹罹患の前後関係に関わりなく SSPE 発生予防効果はない。

(考察 3)

麻疹罹患後のワクチン受種と、初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種、のオッズ比は大きく、ワクチン未受種・麻疹罹患のオッズ比より大であったが、後者に対する前者の相対危険度は有意ではなかった。組み合わせ 2 でも同様の結果であった。これらの結果からは、麻疹罹患後のワクチン受種と、初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種に、単なる麻疹罹患以

表 1 各変数の粗オッズ比と有意性

(組み合わせ 1 による。問診情報と文書記載情報の両方による。)

変 数	粗オッズ比	有意性 (有意確率)
ワクチン未受種かつ麻疹未罹患	0.01	Ns (1.000)
ワクチン受種かつ麻疹未罹患	0.15	*** (.000)
ワクチン未受種かつ麻疹罹患	3.9	** (.343)
ワクチン受種かつ麻疹罹患	3.1	* (.024)
ワクチン受種後の麻疹罹患	0.96	Ns (1.000)
ワクチン受種後の麻疹罹患、 その後のワクチン受種	1.93	Ns (1.000)
麻疹罹患後のワクチン受種	21.5	** (.004)
麻疹罹患後に初回ワクチン受種	21.5	** (.004)
1VNot>4wBM [#]	26.4	*** (.001)
1歳未満での麻疹罹患	37.1	*** (.000)
1-2歳での麻疹罹患	21.5	** (.004)
2歳以上での麻疹罹患	0.62	Ns (.545)
2歳未満での麻疹罹患	69.3	*** (.000)
1歳以上での麻疹罹患	1.9	Ns (.278)

(註、[#]1VNot>4wBM：初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種。Ns：有意でない。)

表 2 各変数の単一交絡因子調整オッズ比と有意性

(組み合わせ 1 による。問診情報と文書記載情報の両方による。)

変 数	粗オッズ比	交絡因子	調整 オッズ比	有意性 (有意確率)
1歳未満での麻疹罹患	37.1	麻疹罹患後の初回ワクチン受種	64.2	** (<0.01)
1歳未満での麻疹罹患	37.1	1V Not>4wBM [#]	42.2	* (<0.05)
2歳未満での麻疹罹患	68.3	麻疹罹患後の初回ワクチン受種	136	** (<0.01)
2歳未満での麻疹罹患	68.3	1V Not>4wBM [#]	138	** (<0.01)
麻疹罹患後の初回ワクチン受種	21.5	1歳未満での麻疹罹患	4.0	Ns (>0.05)
麻疹罹患後の初回ワクチン受種	21.5	2歳未満での麻疹罹患	0.0	Ns (>0.05)
1V Not>4wBM [#]	26.4	1歳未満での麻疹罹患	3.15	Ns (>0.05)
1V Not>4wBM [#]	26.4	2歳未満での麻疹罹患	0.00	Ns (>0.05)

(註、[#]1VNot>4wBM：初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種。
Ns：有意でない。)

上の SSPE 発生促進効果があったとは言えない。しかし組み合わせ 3 では初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種の、ワクチン未受種・麻疹罹患に対する相対危険度は有意であった。この結果からは、初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種に、単なる麻疹罹患以上の SSPE 発生促進効果があったと言える。

2) 単一交絡因子調整オッズ比(表 2) (考察 1)

乳児期麻疹罹患は、他のオッズ比が大で有意な変数で調整しても SSPE 発生リスクとしての有意性を保持し調整オッズ比は粗オッズ比より大となる。麻疹後の初回ワクチン受種と、初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種は、乳児期麻疹罹患で調整すると有意性を失うの

で SSPE 発生リスクとすることができない。

3) 多変量同時調整オッズ比

試行的ロジスティック回帰式モデル 1(組み合わせ 1 による。問診情報と文書記載情報の両方による。):

SSPE リスクの対数オッズ = 0.379(定数) + 88.574X₁(1 歳未満麻疹罹患) + 38.731X₂(麻疹罹患後のワクチン受種) + 0.719X₃(ワクチン未受種、麻疹罹患) - 1.930X₄*** (ワクチン受種、麻疹未罹患) - 2.325X₅* (ワクチン受種後の麻疹罹患) - 49.053X₆(ワクチン受種後の麻疹罹患、その後のワクチン受種)

試行的ロジスティック回帰式モデル 2(組み合わせ 1 による。問診情報と文書記載情報による。):

SSPE リスクの対数オッズ = 1.462(定数) + 39.952X₁(1 歳未満麻疹罹患) + 41.818X₂(1VNot>4wBM) + 0.719X₃(ワクチン未受種、麻疹罹患) - 1.930X₄*** (ワクチン受種、麻疹未罹患) - 2.325X₅* (ワクチン受種後の麻疹罹患) - 43.385X₆(ワクチン受種後の麻疹罹患、その後のワクチン受種)

モデル 1 及び 2 の予測能:

モデル係数のオムニバス検定有意確率 < 0.001.

モデル 1 及び 2 の適合度:

R²(Cox & Snell) = 0.282、R²(Nagelkerke) = 0.390、Hosmer と Lemeshow 検定有意確率 1.000.

モデル 1 及び 2 の正答率:

非 SSPE 正答率 = 84.1%、SSPE 正答率 = 67.4%.

モデル 1 及び 2 における変数の予測能:

Wald 統計量の有意性、*、有意確率 < 0.05、***、有意確率 < 0.001.

(考察 1)

モデルの予測能はよい。モデルの適合度は Hosmer と Lemeshow 検定で見る限りはよい。

モデルの正答率は非 SSPE についてはかなりよく、SSPE についてはまずまず許容できる範囲にある。モデルの予測能、適合度、正答率はどれもモデル 1 とモデル 2 で同値であった。

(考察 2)

モデル 1 とモデル 2 の変数 X₄(ワクチン受種、麻疹未罹患) と変数 X₅(ワクチン受種後の麻疹罹患) とは変数の予測能が有意であり、調整オッズ比が 1 未満であったので SSPE 発生抑制効果の予測能がある。

(考察 3)

モデル 1 の変数 X₁(1 歳未満麻疹罹患) と変数 X₂(麻疹罹患後のワクチン受種)、モデル 2 の変数 X₁(1 歳未満麻疹罹患) とモデル 2 の変数 X₂(1VNot>4wBM) とは調整オッズ比が 1 より大な高値を示したが、予測能はない。

(考察 4)

変数 X₁ と変数 X₂ のオッズ比は天文学的高値であって、線形回帰で多重共線性の診断をくだせる。両変数間にモデル 1 で係数値 0.615 の、モデル 2 で係数値 0.707 の高度に有意な相関性があることが多重共線性の原因と考えられる。しかし、モデル 1 で両変数のどちらか一方をモデルから削除すると多重共線性はなくなるが、残った方のオッズ比は天文学的高値であることをやめない。よりよいモデルが望まれる。

4. 評価

1) 達成度について

約 90% と評価する。単変量解析はほぼ完成したが、オッズ比の単一交絡因子による調整、多変量による同時調整、文書記載情報による検討が一部未完成であるため完全達成とは言えない。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PNG における乳幼児麻疹罹患の SSPE 発

生に対するリスクが非常に大きいこと、PNGにおけるワクチン予防接種の SSPE 発生予防効果は麻疹予防効果に依存すること、PNGにおける SSPE 多発の要因は一に乳幼児麻疹罹患が多いことであり、二に麻疹予防効果のないワクチン接種が一部に行なわれていることであると考えられることを明らかにした。これらは学術的・国際的・社会的意義がある。

3) 今後の展望

統計学的手法の駆使によって PNG における SSPE 発生のリスク構造を整合性のある形で明らかにすることができると見込まれる。初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種に、SSPE 発生リスクを増大させる効果があるか否かを明らかにできると見込まれる。

4) 研究内容の効率性について

(研究内容の効率性の意味が不明なので記さない。)

5. 結論

PNG における SSPE 発生リスクとして乳幼時期麻疹罹患が最重要である。PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果は麻疹予防効果に依存している。PNG における麻疹ワクチン受種には麻疹予防効果のない場合があり、この場合 SSPE 予防効果はなく、PNG における SSPE 多発の原因の一部になったと考えられる。初回ワクチン受種後 4 週間以内の麻疹罹患または麻疹罹患後の初回ワクチン受種に、SSPE 発生促進効果があるか否かについて、さらに検討し明らかにする必要がある。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：数件

原著論文による発表： 件

それ以外(レビュー等)の発表： 4 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 高須俊明 ほか. パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎, 麻疹, および麻疹予防接種—学術調査, 共同研究, および NGO 活動—(その 1). 熱帯. 1998 ; 31 : 251-258.
2. 高須俊明 他. パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎, 麻疹, および麻疹予防接種—学術調査, 共同研究, および NGO 活動—(その 2), 熱帯, 1999 ; 32 : 149-161.
3. 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.

学会発表

2) 海外

口頭発表：1 件

原著論文による発表：1 件

それ以外(レビュー等)の発表： 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Miki K, Komase K, Mgone CS, Kawanishi R, Iijima M, Mgone JM, Asuo PG, Alpers MP, Takasu T, Mizutani T. Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. J Med Virol 2002 ; 68 : 105-112.
2. Mgone CS, Mgone JM, Takasru T, Miki K, Kawanishi R, Asuo PG, Kono J, Komase K, Alpers MP. Clinical presentation of subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. 2003 ; Trop Med Intern Health 8 : 219-227.
3. 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.

学会発表

1. Takasu T et al. A continuing high incidence of SSPE(subacute sclerosing panencephalitis) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea, 5th

World Congress of Neurology of the World Federation of Neurology, Sydney, Australia, Nov 9, 2005.

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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

多発地域/パプアニューギニアにおけるSSPE発生リスクとしての乳児期麻疹罹患

研究協力者: 日本大学大学院総合科学研究科、長岡西病院神経内科・高須俊明

報告者 (報告年次)	地域	1歳未満麻疹罹患のオッズ比	2歳未満麻疹罹患のオッズ比
Detels et al (1973)	アメリカ合衆国	27.8	未報告
Halsey et al. (1980)	アメリカ合衆国	1.8	3.6
近藤ほか (1980)	日本	9.0	12.5
近藤ほか (1995)	パキスタン	1.9	2.4
高須ほか (2005)	パプアニューギニア	37.1	69.3

これまでに行なわれた5つのSSPEケースコントロールスタディのどれもが乳児期麻疹罹患をSSPE発生リスクとして挙げている。しかしオッズ比の値の高さは報告によって大きく異なっている。パプアニューギニアの値は1歳未満麻疹でも2歳未満麻疹でも5報告の中で最も高かった。(因みにオッズ比とは、その要因有りの者のリスクがその要因無し者のリスクの何倍であるかを示す数値であって、その要因有りの者と無し者のリスクが同じならオッズ比は1である。)

パプアニューギニアで乳児期麻疹罹患のオッズ比が著しく高かったことは、同地域でのSSPE発生予防対策上、乳児期麻疹罹患の予防が極めて重要であることを示している。パプアニューギニアほどではないにしても、日本においても乳児期麻疹に罹患した小児はSSPEのハイリスクを背負っている。これらハイリスク小児を経時的にフォローすることによってSSPE発生を監視し、万一SSPE発生があった場合の早期発見、早期治療につなげることが、リバドリンなどによる新しい治療法の成功率を高め、SSPE克服に役立つことが期待される。

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

共同研究者：三木健司 他 4 名

パプアニューギニア国(PNG)東部高地州における 1997 年から 1998 年にかけての SSPE 発生率は 20 歳未満人口 100 万当たり年間 98 で、日本やアメリカ合衆国の約 100 倍であった。多発の理由として、麻疹ワクチンの接種を受けていなかった者が多かったのかというと、そうではなかった。我々が集めた SSPE 患者 46 名中ワクチンを受けていなかったのは 2 名 (4.3%) に過ぎず、15 名は受けたか受けなかったかが不明であって、残る 29 名 (63.0%) はワクチンを受けていた。PNG における SSPE 多発の原因を明らかにするためには、PNG における麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果を明らかにする必要がある。

ワクチンを受けた者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	46症例中の例数—88対症例中の例数	オッズ比	正確有意確率
受けた	罹らなかった	受けなかった	14—66	0.15	0.000
1~2回受けた	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
1~2回受けた	罹った	1~2回受けた	1—1	1.93	1.000
受けなかった	罹った	1~2回受けた	5—0	21.46	0.004

ワクチンを受けた者を層別した(上表)ところ、麻疹ワクチン受種の SSPE 発生予防効果の実態が明らかになった。オッズ比が 1 より小の場合、SSPE 発生予防効果があり、1 より大の場合、SSPE 促進効果があると考ええる。ワクチンを受けて麻疹に罹らなかった者のオッズ比は 0.15 であった。麻疹に罹る前にワクチンを受けた者と、麻疹に罹る前にワクチンを受けた上にさらに麻疹に罹った後にワクチンを受けた者のオッズ比は有意でなかった。麻疹に罹る前にワクチンを受けず麻疹に罹った後にワクチンを受けた者のオッズ比は 21.46 かであった。

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 発生予防効果があったが、ワクチン受種で麻疹が予防できなかった場合には SSPE 発生予防効果はなかったと言えた。PNG における SSPE 多発の原因の一部は、麻疹予防効果のないワクチン受種にあると考えられる。

分担研究者：飯沼一字 石巻赤十字病院

1. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は小児期の麻疹罹患から 2-10 年で発症に亜急性に進行する。しかも根本的治療法のない予後不良な疾患である。学力低下、性格変化などで発症し、次第にミオクロニー発作を呈するなどの特徴的臨床像を有するが、我が国において本疾患が十分知れ渡っているとは限らず、症状が進行してから初めて診断される症例も散見される。

我が国は先進諸外国に比較して、麻疹ワクチンの接種率が低く、先進諸国では既に発症がきわめて少なくなっているにも拘わらず、現在でも年間数例の発症がある。過去に二瓶 (1990) および中村ら (2003) による全国的な調査があるが、その後も新鮮例が発症している可能性もある。また、東南アジア諸国では、日本の百倍もの発症率があると言われているが、彼国では医学・医療レベルの問題もあり、臨床像や病態が十分に解明されているとはいえない。

我が国の SSPE の現状をサーベイすることは、我が国の状況を知るだけでなく、国際的にも有益であると考えられる。我々は、日本の SSPE の現状を把握し、本疾患のプロファイルを明らかにし、啓蒙することにより、早期診断や早期治療の試みの一助になると考え、全症例をサーベイし、その臨床像を明らかにすることが本研究の目的である。

2. 研究方法

イノシンプラノベクス (イソプリノシン) は SSPE にのみ適応が認められている薬剤であるので、本剤の販売業者からの情報を基に、本剤納入医療機関 109 施設に協力を依頼した。

98 施設から協力許諾と患者の存否の回答が得られ、115 例の患者の存在が明らかとなった。これらの施設に亜急性硬化性全脳炎調査個人票 (簡易版) を送付した。

(倫理面の配慮)

個人票には、個人を特定することのできる情報は盛られていない。

3. 研究結果及び考察

平成 17 年 10 月現在で、64 例の個人調査票を回収した。これで十分ではないと考え、空白地域のサーベイランス委員を増やして、地域を分担して医療機関に直接問い合わせ、更なる回収に努力した。

その結果、平成 19 年 12 月で、116 例の個人調査票を回収しえた。

116 例の解析から、男女比は、64 : 52 でやや男子に多い傾向があった。SSPE 発病年齢は、平均 10 歳 0 か月、麻疹罹患は平均 1 歳 4 か月、麻疹罹患から SSPE 発病までは平均 8 年 9 か月で、これらのデータは、すでに発表されたものと大きな違いはない。

診断の根拠となる、血清麻疹抗体価上昇は、施行した 99% に認められ、髄液麻疹抗体検出も施行した 100 例全例に認められた。髄液 IgG-index の上昇は、施行した 32 例中 30 例に認められた。脳波の周期性同期性放電は、施行した 99 例中 90 例に認められた。

診断はほぼ全例で、確実にに行われていると考えられた。我が国の診断精度はきわめて高いといえる。診断時病期では、I 期が 38 例、II 期が 55 例であり、I 期と II 期を合わせると 93 例 (80.1%) となり、8 割が II 期までに診断されている。満足とはいえないまでも比較的早期に診断されている例が多いが、なお 2

割が、Ⅲ、Ⅳ期で診断されている。

治療は、イノシンプラノベクスが 109 例で使用されており、唯一の認可治療薬であるイノシンプラノベクスが広く用いられている。

イノシンプラノベクスとの併用の条件で認可されている α あるいは β インタフェロンは、87 例(75%)に使用され、比較的広く用いられている。リバビリンは 22 例に使用されているが、まだ十分認知された治療法ではないようである。治療効果と開始時期などの詳細が明らかになれば、今後推奨される治療となる可能性がある。

治療が有効であったのは 19 例、やや有効が 41 例で、有効、やや有効をあわせると 60 例となり、根本的治療法がないとされる SSPE ということ考えると、各施設が相当に努力していると考えられる。しかし長期に渡る経過の中でのある一時点での治療効果の判定であるので、この数値を額面通りに受け取るわけにはいかない。無効が 35 例であり、相当数が無効ということになる。

療養状況では、在宅が 72 例、入院が 11 例、施設入所が 19 例、その他が 12 例となっている。調査時での病気分類は、62 例がⅣ期であり、Ⅳ期でかつ在宅の患者が 40 例であり、介護者の負担が思いやられる。

ケアの状況については、鼻腔栄養や、胃瘻による経管栄養が 83 例に行われており、気管切開は 29 例、人工呼吸は 15 例に施行され、それほど多くはなかった。在宅症例が多いためか、手がかかるケアがあまり行われていないことが伺われた。

4. 評価

1) 達成度について

研究当初我が国の SSPE の症例数は約 125 例と推定したが、116 例(93%)のデータが回収された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国における SSPE のほぼすべての症例が集積されたので、信頼度の高いデータが得られたと考えられる。しかし、過去に全国調査で得られている臨床データと大きな違いはなく、新たなデータとしての価値は低いかもしれない。

先進諸国では麻疹罹患の減少、麻疹ワクチンの普及によって、SSPE の患者が激減している。一方、東南アジア諸国では、日本の百倍もの発症率があると言われているが、彼国では医学・医療レベルの問題もあり、臨床像や病態が十分に解明されているとはいえない。100 例を超える SSPE の臨床像のデータは貴重なものといえる。

3) 今後の展望

今後、さらにデータの集積に努め、我が国の SSPE の真のプロファイルを明らかにしたい。また、従来の疫学研究は主として SSPE の医学的側面に焦点が当てられていたが、患者の療養状況やケアの側面からのデータも集積していきたい。

また、症例数に地域差があり、発症に地域差がある可能性があるため、SSPE 発症期間の地域人口との比較など、今後さらなる検討を加えたい。

4) 研究内容の効率性について

推定患者数の 93%のデータが回収されたので、調査票の回収は比較的効率的になされたと考える。

5. 結論

本研究の目的は、我が国における SSPE の全貌を明らかにすることであったが、推定症例数の 93%のデータを集積することができた。臨床データは、従来の同様の研究と大きく異なることはなかったが、療養状況やケア

の状況についての現状がおおよそ把握できた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：1件

原著論文による発表： 件

それ以外(レビュー等)の発表： 件

そのうち主なもの

論文発表

特になし

学会発表

1. 飯沼一字. 医療意見書からみた SSPE の概要. 第134回東北小児神経学研究会. 仙台市. 2006.2.25.

2) 海外

口頭発表：0件

原著論文による発表：0件

それ以外(レビュー等)の発表：0件

そのうち主なもの

論文発表

特になし

学会発表

特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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

イノシンプラノベクス納入実績調査



2006.1

109施設へ調査依頼

サーベイランス委員代表: 二瓶 健次



64例を回収



2007.9

委員で担当地区を分担

サーベイランス委員代表: 飯沼 一字

北海道・東北 細谷 光亮、飯沼 一字

関東 水口 雅

中部 愛波 秀男

近畿 鈴木 保宏

中国・四国 大塚 頌子、市山 高志

九州 楠原 浩一、野村 恵子



52例を追加回収 総計: 116例

分担研究者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院 発達小児科

1. 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。

2. 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回答を寄せて頂いた。

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。

3. 研究結果及び考察

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 か月以内に診断された群と 5 か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

年齢

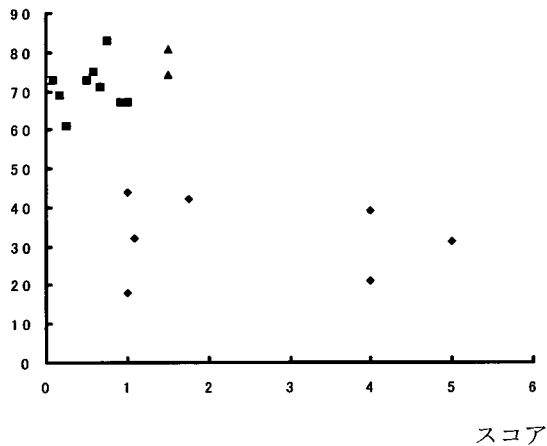


図1 麻疹罹患年齢と調査時スコア

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、比較的良好な状態を保っている。

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、

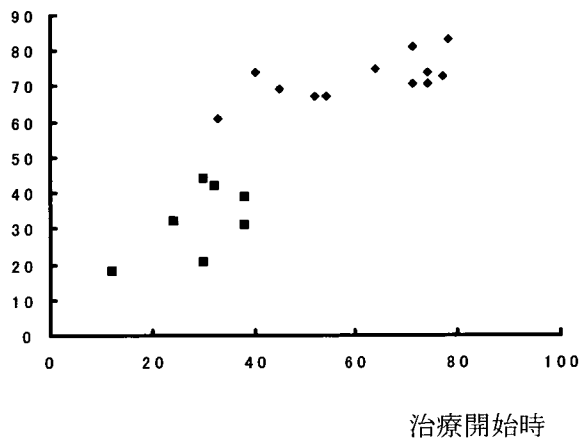


図2 治療開始時と調査時のスコア

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。

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。

4. 評価

1) 達成度について

リバビリン治療を行ったSSPE症例の内、6割以上の症例について回答を得ることができ、治療に伴う問題点や有効性等について検討できた。しかしながら有効性の評価については、初期に治療開始できた症例を更に増やして検討する必要があると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

SSPEは治療確立の待たれる難病であるため、リバビリン治療は、ある程度効果を認める治療として、社会的な意義は大きいと考えられる。事実、患者家族からの希望で治療を開始した症例も少なくない。

更に海外からも、患者家族によるリバビリン治療に関する問い合わせが数件あり、治療への協力に対し、大使館を通じて外務省宛てに礼状が届いている。

3) 今後の展望

より安全で有効な治療の確立のためには、脳室内持続注入ポンプを用いたリバビリン治療の開発が必要であると思われる。

4) 研究内容の効率性について

各症例の治療について相談を受けながら、調査へ協力して頂くため、調査結果を治療現場に還元できていると考えられる。

5. 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。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：2件

そのうち主なもの

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. 2008.2.18.
2. 細矢光亮. 野村恵子. SSPEに対するリバビリン脳室内注入療法. 第12回日本神経感染症学会. 福岡. 2008.10.12.

2) 海外

口頭発表：1件

そのうち主なもの

学会発表

1. K.Kusuhara, M.Hosoya, A.Tomoda, K.Nomura .NEW TREATMENT FOR