

- 16) 西條政幸, 網康至, 須崎百合子, 塩田智之, 飯塚愛恵, 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 緒方もも子, 福士秀悦, 水谷哲也, 倉根一郎, 佐多徹太郎, 倉田毅, 森川茂. H. 知的財産権の出願・登録状況
 コンゴ盆地型および西アフリカ型サル痘ウイルスの臓器親和性と病原性. 第 57 回 1. 特許取得
 日本ウイルス学会学術集会, 東京, なし
 2009.10 2. 実用新案登録
 3. その他
 なし
- 17) 中道一生, 伊藤睦代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液を用いた JC ポリオーマウイルス遺伝子のリアルタイム PCR 検査体制の整備と進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断支援. 第 14

HIV-1 Tat の JCV 増殖促進機構の解明と抗 JCV 薬スクリーニング系の確立

研究協力者：奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所 微生物部
研究協力者：亀岡 正典 大阪大学微生物病研究所日本・タイ感染症共同研究センター
研究協力者：杉浦 重樹 奈良県立医科大学組換えDNA実験施設
研究協力者：中道 一生 国立感染症研究所 ウイルス第一部第三室
研究協力者：奴久妻智代子 神戸市環境保健研究所 微生物部
研究協力者：三好 勇夫 高知大学医学部 内科
研究協力者：竹上 勉 金沢医科大学総合医学研究所 分子腫瘍学研究部門

研究要旨

進行性多巣性白質脳症(PML)はエイズの流行に伴い増加しており、その発生率は他の免疫低下を引き起こす疾患よりも高いことがわかっている。本研究では HIV の Tat タンパクが先祖型調節領域を有する JC ウイルス(Archetype JCV)が増殖促進することを恒常的に Tat を発現する COS-7 細胞(COS-tat 細胞)を用いて明らかにした。さらに、PML に対する有効な治療薬がないことから、5HT_{2A} レセプター阻害剤の JCV の増殖抑制効果を JCV 持続感染細胞である JCI 細胞を用いて検討したところ、抑制効果がみられ抗 JCV 薬のスクリーニング系として有用であることが判明した。

A. 研究目的

ヒトの中樞神経の脱髄疾患である進行性多巣性白質脳症(PML)は免疫不全等の基礎疾患の上に発症するが、近年のエイズ流行に伴い患者数は増加している。過去の報告ではエイズウイルスの調節タンパクである Tat がグリア細胞で JCV の後期プロモーターを活性化するために、他の免疫不全疾患よりも高頻度に発生する可能性が示唆されている。一方、健常人では Archetype JCV が腎臓で持続感染しており、ウイルスが尿中に排泄されている。本研究では、エイズ患者での PML 増加の原因を解明するために、Archetype JCV の HIV-1 Tat による増殖促進について調べた。一方、PML 患者は亜急性に症状が進行し1年以内に死に至ることから、有効な抗 JCV 薬の開発が切望されている。本研究では抗 JCV 薬を探索するために、JCV 持続感染細胞である JCI 細胞を用いたスクリーニング

系を検討した。

B. 研究方法

1) HIV-1 Tat の JCV 増殖促進の解析

HIV-1 Tat の発現ベクターである pcDNA-tat86 を COS-7 細胞にトランスフェクション後、Zecoin を培養液に添加することで Zeocin 耐性クローンを選択した。次に、Tat mRNA を発現する Zeocin 耐性クローンを RT-PCR により検出後、pLTR-luc を用いた reporter gene assay にて Tat の転写活性を調べた。ルシフェラーゼ活性の高いクローンの Tat mRNA を real-time RT-PCR にて定量した。さらに、Tat が Archetype JCV を増殖促進するかどうか調べるために、Tat 高発現細胞3クローン(COS-tat 細胞)に Archetype JCV DNA をトランスフェクションした後、ヒト O 型赤血球を用いた HA 価の測定、JC-VP1 (TaqMan probe)、JC-VP-F,R (primers) を用

いたreal-time PCRにてJCV DNAを定量および抗JCV/BKVモノクローナル抗体 (CLA 375) を用いた免疫染色を行った。SV40 T抗原はJCVの増殖を促進することが過去に報告されているので、COS-tat細胞のSV40 T抗原のmRNAをreal-time RT-PCRで定量した。さらに、COS-tat細胞で増殖したJCVの調節領域に再編成が生じているか調べるためにシーケンスを行った。

2) JCI細胞を用いた抗JCV薬スクリーニング系の検討

細胞はJCV持続感染細胞であるJCI細胞を、薬剤は5HT_{2A}レセプター阻害剤であるketanserin、ritanserin (Sigma)を用いた。5HT_{2A}レセプターの検出はJCI細胞からRNAを抽出し、RT-PCRにより5HT_{2A}レセプターの発現を調べた。一方、JCV吸着阻害実験はIMR-32細胞をketanserin、ritanserinの0.1、1.0、10 μ Mの3濃度で24時間前処理した後、JCI細胞由来JCVを512 HAU/well感染させた。24時間培養後、細胞からDNAを抽出しJCV DNAを定量することで吸着阻害効果を調べた。さらに、JCV増殖抑制実験はketanserin、ritanserinを0 (対照: DMSO添加)、10、100 μ Mの濃度で継代毎に培養液に添加し、19、23、28、36日後に細胞を回収してHA価を常法に従って測定した。JCV抗原検出は36日後のJCI細胞を抗JCV/BKVモノクローナル抗体で免疫染色し、陽性率を算出した。JCV DNAの定量は21日後のJCI細胞よりDNAを抽出し、real-time PCRにてJCV DNAを定量した。

(倫理面への配慮)

該当なし。

C. 研究結果

1) HIV-1 TatのJCV増殖促進

HIV-1 Tatを恒常的に発現するCOS-tat細胞を樹立し、RT-PCRとreporter gene assayによりTatを高発現する3クローン (COS-tat7、15、22) を選択した。これら3

クローンのtat mRNAをreal-time RT-PCRで定量した。3クローンのArchetype JCVの増殖促進をHA価測定とreal-time PCRで調べたところ、32日後には明らかな増殖促進がみられ、HA価とJCV DNA量はCOS-tat-22細胞が一番高値を示した。また、抗JCV/BKVモノクローナル抗体で免疫染色したところ、HA陽性のCOS-tat細胞の腫大した核内にウイルス抗原が検出された。COS-7細胞、COS-tat細胞でSV40 T抗原の発現に有意差はなく、増殖したウイルスの調節領域も元の構造と同一であった。

2) 抗JCV薬スクリーニング系の確立

JCI細胞からRNAを抽出し、RT-PCRにより5HT_{2A}レセプターの発現を検出した。JCV吸着阻害実験ではIMR-32細胞をketanserin、ritanserinの0.1、1.0、10 μ Mの3濃度で前処理したところ、JCVの細胞への吸着を阻害した。10 μ Mの濃度で処理したJCI細胞のHA価は日数の経過とともに差がみられ、36日後にはketanserin処理群が対照の1/4で、ritanserin処理群が1/16のHA価を示した。36日後のJCI細胞を免疫染色し陽性率を算出したところ、対照を100%とした時、ketanserin処理群は57.9%、ritanserin処理群では19.0%まで陽性率が低下した。21日後のJCVのDNA量は対照を100%とした時、ketanserin処理群が55.0%、ritanserin処理群では51.9%まで低下した。JCV増殖抑制効果はketanserinよりritanserinの方が強かった。

D. 考察

PMLは近年のエイズ流行に伴い患者数が増加している。エイズ患者でPMLの発症頻度が高い原因としては、エイズウイルスの調節タンパクであるTatがグリア細胞でJCVの後期プロモーターを活性化することが過去に報告されている。一方、健常人では先祖型の調節領域を有するArchetype JCVが腎臓で持続感染している。Archetype JCVがBリンパ球に感染し、感染Bリンパ球が脳内に

侵入し、調節領域が遺伝子再編成したPML型JCVがオリゴデンドロサイトを感染破壊することでPMLが発生する。本研究の結果からエイズ患者でのPMLが他の免疫低下を引き起こす疾患よりも発生率が高いのはエイズウイルスのTatがArchetype JCVの増殖を促進し、B細胞に感染する頻度が増加することが一つの原因であると考えられた。

ところで、エイズの治療法が確立した現状を考えると、今後エイズのPMLの治療が重要となってくる。本研究ではJCI細胞を用いて5HT_{2A}レセプター阻害剤であるketanserinとritanserinのJCV増殖抑制効果について調べたところ、明らかな抑制効果がみられた。なお、JCI細胞は感染細胞と非感染細胞が混在したcarrier cultureという持続感染系であることから、5HT_{2A}レセプター阻害剤が感染細胞から放出されるウイルスの非感染細胞への吸着を阻害することでウイルスの感染拡大を抑制したと考えられた。JCI細胞を用いた培養系は抗JCV薬を探索するためのスクリーニング系として有用であると考えられた。

E. 結論

HIV-1 Tat がArchetype JCVの増殖を促進していることを明らかにした。さらに、JCI細胞を用いた抗JCV薬スクリーニング系を確立した。

[参考文献]

- 1) Fonseca-Elphick G, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, Dugan A, Stanifer M, Bhatnagar A, Kroeze WK, Roth BI, Atwood WJ. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 306: 1380-1383, 2004
- 2) Tada H, Rappaport J, Lashgari M, Amini S, Wong-Staal F, Khalili K. Trans-activation of the JC virus late promoter by the Tat protein of type 1

human immunodeficiency virus in glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 3479-3483, 1990

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(2009/4/1~20010/3/31発表)

1. 論文発表

- 1) Nukuzuma S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Takegami T. Inhibitory effect of serotonin antagonists on JC virus propagation in a carrier culture of human neuroblastoma cells. *Microbiol Immunol* 53: 496-501, 2009
- 2) Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, Takegami T. Archetype JC virus efficiently propagates in kidney-derived cells stably expressing HIV-1 Tat. *Microbiol Immunol* 53: 621-628, 2009

2. 学会発表

- 1) 奴久妻聡一, 奴久妻智代子. JCI細胞を用いた抗JCV薬のスクリーニング系の確立. 第50回日本臨床ウイルス学会, 高知, 2009.6.14
- 2) 奴久妻聡一, 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 三好勇夫, 竹上勉. HIV-1 TatによるArchetype JCウイルスの増殖促進. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.10.27

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

3. その他

なし

サーベイランス 2007 の検討

- 研究分担者：細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座
研究協力者：飯沼 一字 石巻赤十字病院
研究協力者：大塚 頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学講座
研究分担者：市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学
研究分担者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
研究協力者：野村 恵子 熊本大学医学部附属病院小児科
研究協力者：水口 雅 東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学講座発達医科学分野
研究協力者：愛波 秀男 静岡県立こども病院小児神経科
研究協力者：鈴木 保宏 大阪府母子保健総合医療センター神経科
研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学神経内科学分野

研究要旨

我が国での亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の疫学像を明らかにするため、アンケート調査を行い、118例の調査表を解析した。2歳未満で麻疹に罹患した場合、SSPE発症率が高く、さらに6ヵ月以下で麻疹に罹患した場合、早期にSSPEを発症した。また、麻疹の流行規模とSSPE発症数には正の相関がみられており、近年麻疹罹患患者の減少とともに、SSPE発症数も減少傾向であった。SSPEの発症数には地域別の偏りがみられたが、その詳細は不明である。今後のサーベイランスにおいて、今回の調査法、内容をさらに改善することにより、また新たな疫学像が見えてくると考えられる。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、麻疹ウイルス変異株(SSPEウイルス)の中枢神経への持続感染により、高度の認知障害、植物状態となり死に至る遅発性ウイルス感染症である。ワクチンの普及によりその数は減少したが、未だ年間数例の発症がみられている。現在まで1990年に二瓶ら(1)、2003年に中村ら(2)の2回のサーベイランスが施行されたが、さらに疫学、臨床像を明らかにするため、アンケート調査を施行した。

B. 研究方法

SSPEのみ適応が認められているイノシンプラノベクスが処方されているSSPE症例を

対象に、協力許諾が得られた本剤納入医療機関98施設に調査個人票を送付した。居住地、性、生年月、発病年月、麻疹罹患年月、麻疹ワクチン接種の有無、頭部外傷、血清麻疹抗体価、髄液麻疹抗体価、IgG index、%IgG、脳波所見(周期性同期性高振幅徐波の有無)、治療内容、経管栄養、気管切開、人工呼吸、療養状況、診断時および調査時病期を調査した。また、麻疹の流行状況に関しては厚生労働省の感染症サーベイランスを参照した。本調査は協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

C. 研究結果

SSPE 患者 118 例(男 65:女 53=1.2:1)、調査時年齢は 4~39 歳で平均 21 歳 8 か月であった。118 例中死亡例が 15 例(男:女=11:4)含まれており、死亡時 12 歳~35 歳で平均 19 歳、発症から死亡までは 2 年から 21 年(平均 9 年)であった。SSPE 発症から調査時まで 1 年~29 年(平均 11 年)であった。

SSPE 発症年齢は 1 歳 6 か月~22 歳 11 か月(平均 10 歳 0 か月)であり、学童期が約 70% を占めていた。

SSPE 患者の麻疹罹患年齢は平均 1 歳 4 ヶ月で、年齢別に分類すると 6 ヶ月以下 10 例(I 群)、7 ヶ月以上 1 歳未満 33 例(II 群)、1 歳以上 2 歳未満 41 例(III 群)、2 歳以上が 16 例(IV 群)であった。麻疹罹患から SSPE 発症までは全体では 1 年~21 年 11 ヶ月で平均 8 年 8 ヶ月であったが、それぞれの群で見ると、平均は 5 年 7 ヶ月(I 群)、8 年 8 ヶ月(II 群)、9 年 4 ヶ月(III 群)、8 年 10 ヶ月(IV 群)であり、I 群は他の群と比較して SSPE 発症までの期間が有意に短かった($P<0.05$)。麻疹罹患不明 16 人うち予防接種既往は 6 人(麻疹罹患 1 人含む)であった。

また、SSPE 患者の 84% は 2 歳未満で麻疹に罹患していた。感染症発生動向調査によると、2 歳未満での麻疹罹患定点報告数は全体の約 40% であり、麻疹報告数と SSPE の発症数を年齢別に比較すると、2 歳以上より 2 歳未満で麻疹に罹患した場合、SSPE を発症するリスクが高かった(OR: 11.2; 95% CI: 4.4-28.4)。さらに 1 歳未満と 1 歳~2 歳未満で比較すると、1 歳未満のリスクが高かった(OR: 3.0; 95% CI: 1.6-5.5)。

麻疹患者定点報告数と SSPE 患者が麻疹に罹患した年を比較すると、正の相関($r=0.68$; $P<0.001$)がみられた。SSPE の年間発症数は 1995 年以前は 5~10 例であったが、1995 年以降は 1~5 例と減少傾向である。

発症後の経過は、117 例中、進行性 52 例、

悪化後停止 47 例、改善 1 例、改善後悪化 7 例、悪化後改善 10 例であった。

麻疹抗体価の変動は、血清抗体価上昇、髄液抗体価上昇が共に 101 例中 100 例、髄液 IgG-index 又は%IgG の上昇が 40 例中 36 例にみられた。脳波所見における周期性同期性高振幅徐波は 101 例中 92 例(91%)にみられた。

治療においては、イノシンプラノベクスは 116 例中、使用 111 例(94%)、未使用 5 例、インターフェロン(IFN)は 118 例中、使用 88 例(75%)であり、投与方法は、髄注 34 例、脳室内 40 例、両方が 6 例、記載なしが 8 例であった。リバビリンの使用は 108 例中、24 例(22%)であった。治療の有効性は、有効 21 例、やや有効 42 例、無効は 32 例、副作用のため中止は 9 例であった。

調査時療養状況は、114 例中、在宅 70 例、入院 14 例、施設 19 例、その他 11 例であった。経管栄養は 114 例中 80 例(70%)、胃瘻 5 例、腸瘻 1 例であった。気管切開は 116 例中 29 例(25%)、人工呼吸は 115 例中 14 例(12%)であった。

病期診断は、109 例中診断時、I 期 39 例、II 期 56 例、III 期 10 例、IV 期 4 例であり、調査時は 116 例中、I 期 6 例、II 期 13 例、III 期 20 例、IV 期 62 例、死亡 15 例であった。

都道府県別の SSPE の好発年齢である 15 歳未満の人口 10 万人あたりの症例数を求めると、多くの都道府県では 1.5 以下であるが、沖縄(4.8)、高知(4.4)、長崎(2.5)と西日本で高値となった。

D. 考察

これまで、2 歳未満の麻疹罹患は SSPE 発症のリスクを高くするとされており(3)、今回の結果もそれを裏付けるものとなった。また、6 か月以下での麻疹罹患は早期に SSPE を発症するという結果は原因として免疫系や中枢神経系の未熟性が考えられる。そのため、

1歳以降は早期にワクチン接種を勧め、1歳未満では、感染予防に徹する必要があるだろう。

麻疹の流行とSSPEの発症数に正の相関がみられ、近年ワクチンによる麻疹罹患患者の減少とともに、SSPE発症数も減少傾向である。予防接種既往があり、麻疹罹患既往のない児が5名おり、ワクチン株によるSSPE発症の可能性も唆される。しかし、現在のところワクチン株によるSSPE発症の可能性はきわめて低いと考えられており(4)この症例が麻疹に罹患していなかったとの確認はできず、ワクチンによる発症とは言い切れない。

都道府県別にみると、沖縄が最も多い。これは、1990年の麻疹大流行によるものと思われる。しかし、流行だけでは説明がつかないこともあり、ウイルス要因や宿主側の要因などの詳細な検討が必要である。

今回の調査は、イノシンプラノベクス投与症例のみが対象であり、正確な発症数や予後が把握できなかった。また、治療法ごとの有効性、検査成績の推移が分からないなどの問題点もみられた。今後、小児慢性特性疾患の臨床調査個人票の利用、SSPEの家族会「あおぞら」への協力依頼などにより多くの情報が受け取れるよう調査法の検討が必要である。また、新規症例が発症した場合、サーベイランス委員による患者への直接調査、継続的なアンケート調査なども検討課題としてあげられる。

E. 結論

我が国でのSSPE症例118例の調査表を解析した。SSPEサーベイランスの調査法、内容の改善、および継続的調査が必要である。

[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 94: 1570-1573, 1990
- 2) 中村好一, 飯沼一字, 岡鋈次, 他. 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 35: 316-320, 2003

- 3) 後藤知英, 高橋孝雄. 亜急性硬化性全脳炎, 進行性風疹全脳炎, 免疫抑制性麻疹脳炎. 小児内科増刊号 41: 647-653, 2009
- 4) H Campbell, N Andrews, KE Brown et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. International of Epidemiology. 36: 1334-1348, 2007

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Ishibashi K, Ishioka K, et al. RSV replication is attenuated by counteracting expression of the suppressor of cytokine signaling (SOCS) molecules. Virology. 391: 162-70, 2009

2. 学会発表

- 1) 阿部優作, 細矢光亮, 飯沼一字, 大塚頌子, 市山高志, 楠原浩一, 野村恵子, 水口雅, 愛波秀男, 鈴木保宏, 水澤英洋. わが国におけるSSPEサーベイランス2007. 第14回日本神経感染症学会. 宇都宮市, 10.16

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

3. その他

なし

ハムスターにおける SSPE モデルの作製

研究分担者：細矢 光亮 福島県立医科大学医学部 小児科学講座

研究協力者：阿部 優作 福島県立医科大学医学部 小児科学講座

研究協力者：橋本 浩一 福島県立医科大学医学部 小児科学講座

研究要旨

【目的】亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は麻疹ウイルス変異株(SSPE ウイルス、SSPEV)の中枢神経への持続感染により、高度の認知障害、植物状態を呈し、死に至る遅発性ウイルス感染症である。現在、我々の基礎研究に基づきリバビリンの脳室内投与が試みられ、臨床症状の改善がみられている。しかし、リバビリン投与中止後にSSPE症状の再燃がみられ、単独、併用薬として使用可能な薬剤、治療法の確立が望まれている。我々は昨年度SSPEウイルスに対するsiRNAを作製しin vitroでの抑制効果を報告した。本年度はin vivoでの評価のためハムスターSSPEモデルの再構築を試みた。

【方法】ゴールデン・シリアン・ハムスターに吸入麻酔下に、SSPEV Yamagata-1株感染Vero/SLAM細胞浮遊液を頭蓋骨下に接種した。接種後、連日体重測定、神経症状を観察し、さらに、ウイルス学的、病理学的検討した。

【結果】本モデルにおいて約70%に神経症状が認められ、発症例では接種量の100~500倍のウイルス量が脳ホモジネートから検出された。病理学的検討では空胞変性と炎症細胞の浸潤がみられた。免疫染色では接種部位と接種側の視床、脳底部に麻疹抗原陽性所見が顕著にみられた。陽性所見は神経細胞体と軸索、アストロサイトで観察された。

【結論】本モデルは神経症状や病理像がヒトSSPEと類似しており、SSPEVによる病理学的変化の再現モデルと考えられる。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis ; SSPE)は麻疹罹患後およそ2~10年の潜伏期間の後に中枢神経症状を呈し、一旦発症後は進行性に増悪し、高度の認知障害、植物状態となり死に至るスローウイルス感染症である(1)。現在SSPEに対する治療はinosiplexとinterferon(IFN)が用いられているが、著明な改善はみられていない。最近、我々の基礎研究に基づきribavirinの脳室内投与が試みられ、SSPE発症初期の患者において臨床症状の改善がみられている(2)。しかし、ribavirin投与中止後、6ヶ月

以内に髄液中の抗麻疹ウイルス抗体の上昇やSSPE症状の再燃がみられ、強化療法としての継続的なribavirin投与を余儀なくされている。そのため、単独あるいは既存の薬剤との併用可能な、新たな薬剤・治療法の確立が望まれている。

我々は昨年、麻疹ウイルス野生株、SSPEVに対するsiRNA(short interfering RNA)を作製し、SSPEVに対するin vitroでの抑制効果について報告した。今回、in vivoでの評価をするにあたり、以前当講座で用いていたハムスターSSPEモデルの再構築を試みた。

B. 研究方法

① ウイルス、細胞、培地

SSPEV は SSPEV 臨床分離株 (Yamagata-1 株) を用いた。Vero/SLAM 細胞は九州大学 柳雄介教授より分与して頂き、10%血清 FCS、G418 (0.4mg/ml) 加 MEM 培地を用い培養した。SSPEV は細胞親和性が強く培養上清にウイルス粒子を放出しないため、感染実験にはトリプシン処理により分散した SSPEV 感染 Vero/SLAM 細胞浮遊液を用いた。また、SSPEV 感染 Vero/SLAM 細胞浮遊液のウイルス価は単層形成した非感染 Vero/SLAM 細胞に SSPEV 感染 Vero/SLAM 細胞浮遊液を重層し、24 時間後のプラーク数により決定した。

② 動物、感染

Honda らの報告 (3) をもとに、4 週齢のゴールデン・シリアン・ハムスターにイソフルレンによる吸入麻酔下に、SSPEV 感染 Vero/SLAM 細胞 (70~500PFU/50 μ L) を、2 段針を用い頭蓋骨下 (脳内) に接種した。10 時間後に再度同量を同側に接種した。接種後、連日体重を測定し、神経症状の出現について観察した。さらに、ウイルス学的、病理学的検討を加えた。

③ 神経症状

ヒト SSPE 患者の神経症状である、食欲不振、知的障害、性格変化、歩行異常、ミオクロヌス、けいれん、唾液分泌の亢進、筋肉の硬直、意識消失について検討した。

④ ウイルス学的検討

神経症状がみられ、死亡または 20% 以上の体重減少がみられ瀕死となったハムスターの脳をホモジナイズし、Vero/SLAM 細胞に接種し、ウイルス量を TCID₅₀ により決定した。

⑤ 病理学的検討

採取した脳を 10%ホルマリンで固定後、パラフィンブロックを作成した。5 μ m 薄切切片を HE 染色、及び抗麻疹ウイルス N 蛋白ポリクロナール抗体 (Covalab, pab0035) による免疫染色にて病理学的に検討した。

C. 研究結果

① 接種液の拡散範囲

ヘマトキシリン液 50 μ L を 2 段針を用いて脳内接種し直後に脳を摘出した。ヘマトキシリンによる染色は接種部位、脳表全体、脳底部まで認められ、接種液は脳全体に拡散することが確認された。

② 本モデルにおける神経症状

ヒト SSPE 患者でみられる知的障害、意識消失は評価できなかったが、その他の神経症状 (食欲不振、性格変化、歩行異常、ミオクロヌス、けいれん、唾液分泌の亢進、筋肉の硬直) は本モデルでも認められた。一方、非感染 Vero/SLAM 細胞、UV 照射後 SSPE ウイルス感染 Vero/SLAM 細胞の群では神経症状はみられなかった。食欲不振などの神経症状によると考えられる体重減少は病初期からみられ、客観的評価に適していると考えられた。神経症状は 7 匹中 5 匹 (約 70%) にみられ、SSPEV 接種後 10 日~25 日の間に発症し、その 2~7 日で瀕死の状態となった。

③ 脳内でのウイルス増殖

脳ホモジナイズ液を接種した Vero/SLAM 細胞に細胞変性効果が認められ、TCID₅₀ によるウイルス定量では、脳内接種したウイルス量の 100~500 倍のウイルス量が検出された。

④ 病理学的変化

脳室の拡大がみられ、脳の萎縮が示唆された。HE 染色では空胞変性、炎症細胞の浸潤がみられ、免疫染色では冠状断で接種部位と接種側の視床、矢状断で両側の背側第 3 脳室腹側部、第 3 脳室背側部、脳底部に顕著な麻疹抗原陽性所見がみられた。また、接種側の反対側の大脳皮質にも陽性所見がみられた。陽性所見はほとんどが神経細胞であり、神経細胞体、樹状突起、軸索全てにみられた。一部アストロサイトにも陽性所見がみられた。

D. 考察

SSPEV Yamagata-1 株を用いたハムスターモデルの再構築を試みた。本モデルは神経症状や組織病理所見はヒト SSPE に類似して

いるが感染経路、時間的経過を考慮した場合、SSPE モデルとは言い難い。しかし、乳飲みマウス/ハムスターの脳に麻疹ウイルス野生株、あるいは SSPEV を接種した場合には巨細胞が認められ、一方、乳飲み期以降では同病理像は認められない(1)。本モデルはヒト SSPE 病理組織像と同様に巨細胞の形成はみられず、感染部位の空胞化を主体とする変化のみである。またヒトでの麻疹封入体脳炎、SSPE 患者脳免疫組織学的検討より、麻疹ウイルスは中枢神経に侵入後、神経細胞、グリア細胞で増殖すると考えられている(1)。本モデルでも神経細胞、アストロサイトを中心に麻疹抗原陽性が認められており、本モデルは SSPEV による病理学的変化の再現モデルと考えられる。本モデルでの SSPE 発症は約 70%であり、薬剤の評価系とするには 100%発症モデルを構築する必要がある、改善の余地があると思われる。

E. 結論

ハムスター SSPE モデルを再構築し、神経学的、ウイルス学的、病理学的に検討した。本モデルは SSPEV による病理学的変化の再現モデルと考えられた。

[参考文献]

- 1) Fields VIROLOGY 4th ed. p1401-1441
- 2) Hosoya M, Mori S, Tomoda A ,et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. Antimicrob Agents Chemother. 48: 4631-4635, 2004
- 3) Honda Y, Hosoya M ,Ishii T et al. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. Antimicrob Agents Chemother 38: 653-655, 1994

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, et al. Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Med Virol. 81: 2104-8, 2009
- 2) Hashimoto K, Ishibashi K, Ishioka K, et al. RSV replication is attenuated by counteracting expression of the suppressor of cytokine signaling (SOCS) molecules. Virology. 391: 162-70, 2009
- 3) Sato M, Hosoya M, Wright PF. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. Cytokine. 47: 65-8, 2009

2. 学会発表

- 1) 橋本浩一, 川崎幸彦, 錫谷達夫, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する siRNA による治療を目指した基礎的研究. 第 38 回日本感染症学会. 東京, 4.23
- 2) 橋本浩一, 阿部優作, 川崎幸彦, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する siRNA による治療を目指した基礎的研究. 第 14 回日本神経感染症学会. 宇都宮市, 10.16

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

3. その他

なし

亜急性硬化性全脳炎における麻疹抗体価検査法の標準化に向けて

研究分担者：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：Banu Anlar Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey

研究要旨

【背景】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麻疹抗体価上昇が必須であるが、麻疹抗体価検査方法は数種類存在する。昨年度の本会議において SSPE における髄液麻疹抗体価検査法では、感度、定量性、検査の簡便性、国内統一性、国際的頻用度等の面から酵素抗体法(EIA)が最適と思われるが、単位や希釈の面で問題があることを報告した。

【目的】SSPE 患者の髄液を用いてデンカ生研キットにより測定される抗体指数値とエンザイグノストキットにより測定される IU/mL 値の相関を検討する。また EIA 法による最終測定値を求める。

【方法】対象は髄液麻疹抗体価検査で確定診断されたトルコの SSPE 患者 44 例。保存凍結髄液を用いてデンカ生研キットおよびエンザイグノストキット(ともに EIA 法)にて麻疹抗体価を測定し、相関を検討した。

【結果】デンカ生研キットによる抗体指数値とエンザイグノストキットによる IU/mL 値は $r = 0.634$, $p < 0.001$ と有意な相関を認めた。またデンカ生研キットによる抗体指数値の最終値は中央値 78.26, 最小値 7.40, 最大値 453.06 だった。さらに抗体指数値が検査会社の報告する上限値 12.8 未満だったのは 44 例中 1 例のみだった。

【考察】デンカ生研キットによる抗体指数値およびエンザイグノストキットによる IU/mL 値は有意な相関を認めた。現状の検査会社任せでは、EIA 法の長所である感度、定量性が生かされない。最終値および国際単位を求める体制確立が重要と考えた。

A. 研究目的

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麻疹抗体価上昇が必須であるが、麻疹抗体価検査方法は数種類存在する。昨年度の本会議において SSPE における髄液麻疹抗体価検査法では、感度、定量性、検査の簡便性、国内統一性、国際的頻用度等の面から酵素抗体法(EIA)が最適と思われるが、単位や希釈の面で問題があることを報告した。単位についての問題点は、本邦で実施されている麻疹抗体価 EIA はデンカ生研キットにより

測定され抗体指数値で報告されるが、国際的には国際単位(IU/mL)が頻用される。また本邦での SSPE 患者の髄液麻疹抗体価 EIA では抗体指数値 >12.8 と測定感度上限を越えることがしばしばあり、臨床的に経時的推移を見るのに適さない。

本年度は SSPE 患者の髄液を用いてデンカ生研キットにより測定される抗体指数値とエンザイグノストキットにより測定される IU/mL 値の相関を検討する。また EIA 法による最終測定値を求める。

B. 研究方法

対象は臨床症状および髄液麻疹抗体価検査で確定診断されたトルコ共和国の SSPE 患者 44 例。保存凍結髄液を用いてデンカ生研キットおよびエンザイグノストキット(ともに EIA 法)にて麻疹抗体価を最終値まで測定した。統計学的解析は、SPSS-12.0 を用いて Spearman の順位相関係数で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は凍結保存髄液を用いた研究であり、個人名等の個人情報保護は保護され、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

デンカ生研キットによる抗体指数値およびエンザイグノストキットによる IU/mL 値は $r = 0.634$, $p < 0.001$ と有意な相関を認めた(図 1)。またデンカ生研キットによる抗体指数値の最終値は中央値 78.26, 最小値 7.40, 最大値 453.06 だった。さらに抗体指数値が本邦検査会社の報告する上限値 12.8 未満だったのは 44 例中 1 例のみだった。

D. 考察

SSPE における髄液麻疹抗体価検査法において感度、定量性、検査の簡便性、国内統一性、国際的頻用度等の面から EIA が最適と判断し、EIA キットの相関関係を検討した。本邦検査会社が使用するデンカ生研キットによる抗体指数値とエンザイグノストキットによる IU/mL 値は有意な相関を認めた。SSPE 患者において髄液麻疹 EIA 抗体価は高値であることが多く、今回の検討でも本邦検査会社の報告する抗体指数上限値 12.8 を 44 例中 43 例が越えた。現状の検査会社任せでは、EIA 法の長所である感度、定量性が生かされない。またサーベイランスや国際的な比較検討する上でも IU/mL での EIA 値の普及が重要であり、最終値および国際単位を求める体制確立が重要と考えた。

E. 結論

SSPE での髄液麻疹抗体価検査において本邦検査会社が使用するデンカ生研キットによる抗体指数値とエンザイグノストキットによる IU/mL 値は有意な相関を認めた。最終値および国際単位を求める体制確立が重要である。

[参考文献]

市山高志. 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—麻疹抗体価検査法の標準化に向けて—. 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症に関する調査研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 116-120, 2009

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated β_1 -integrin expression by prostaglandin E_2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 58: 224-228, 2009
- 2) Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 280: 59-61, 2009
- 3) Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* 24: 557-561, 2009

- 4) Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 28: 554, 2009
- 5) Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 9: 115-122, 2009
- 6) Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain Dev* 31: 588-593, 2009
- 7) Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int* 51: 484-487, 2009
- 8) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* 31: 731-738, 2009
- 9) Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 256: 1846-1850, 2009
- 10) Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma. *Pediatr Int* 51: 657-660, 2009
2. 学会発表
- 1) 市山高志, 松重武志, 梶本まどか, 友近喜代子, 白石昌弘, 古川漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第112回日本小児科学会学術集会. 奈良. 2009.4.17-19
- 2) 市山高志, 高橋幸利, 松重武志, 梶本まどか, 古川漸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 の動態. 第51回日本小児神経学会. 米子. 2009.5.28-30
- 3) 市山高志. シンポジウム. MMP-9 と TIMP-1 からみた脳炎・脳症. 第14回日本神経感染症学会. 宇都宮. 2009.10.16-17
- 4) 市山高志. 特別講演. 感染症に伴うけいれん性疾患. 第79回日本小児科学会大分地方会. 大分. 2009.12.6
- 5) 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第85回日本小児科学会香川地方会. 高松. 2009.12.12
- 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
3. その他
なし

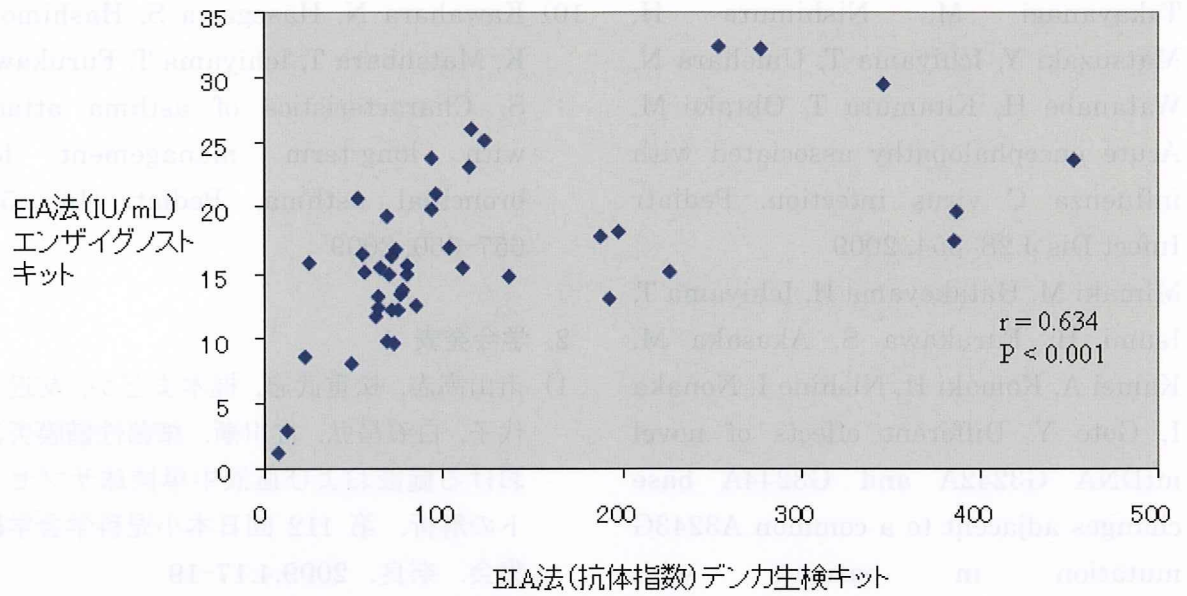


図1 2種類のEIA法によるSSPE患児の髄液麻疹抗体価

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する研究

- 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：大見 剛 琉球大学小児科
研究協力者：大塚 康史 土岐市立総合病院
研究協力者：岡 尚記 佐世保共済病院
研究協力者：折居 建治 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：楠田 剛 県立宮崎病院小児科
研究協力者：小林 一彦 千葉県こども病院神経科
研究協力者：斉藤 伸治 北海道大学小児科
研究協力者：里 龍晴 長崎大学小児科
研究協力者：實藤 雅文 九州大学小児科
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：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：原 宗嗣 久留米大学小児科
研究協力者：宮崎 良樹 愛知医科大学小児科
研究協力者：森 健治 徳島大学小児科
研究協力者：矢野 珠巨 秋田大学小児科
研究協力者：渡邊 聖子 岡山大学小児神経科

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、現在保険適応のある治療はインターフェロンとイノシプレックスのみで、十分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、主治医により患者家族へ本調査についての説明を実施して頂き、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 2 例であった。21 施設 25 例について検討した。男性 12 名、女性 13 名、発症年齢は 1 歳 6 ヶ月から 18 歳 9 ヶ月で平均 9.2 歳、平均潜伏期間は 6.3 年。リバビリン開始時の罹病期間は 2 ヶ月から 10 年 11 ヶ月と幅があり、またリバビリン開始時の Jabbour 分類による病期も、I 期から III 期までであった。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 10 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 15 例、患者家族が情報を得て希望された例が 5 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11歳9ヶ月、スコアが高い群の平均は6歳7ヶ月で、スコアが低い群の方が平均発症年齢が高かった。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、治療の前後でスコアが2点以上減少したものを改善、逆に2点以上増加したものを増悪、それ以外を不変とすると、改善は5例、不変は4例、増悪は16例であった。SSPEの常に進行して行く病態を考えると、改善例に不変例を加えた9例に、何らかの効果があつたと考えられる。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14例、発熱9例、口唇腫脹8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つたが、頻回の脳室リザーバー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つた。

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SSPEを発症した場合、免疫能の問題からか、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。改善策としては、予防接種の早期実施の検討が挙げられる。

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、当班で作成した『亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン』が活用されることが期待される。

E. 結論

SSPEに対するリバビリン治療を実施した

25 症例について、アンケート調査の結果をまとめた。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おり、今後、麻疹予防接種の早期実施も検討する必要があると思われた。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。特に脳室リザーバー内の感染が起こると治療を中断せざるを得ず、症状の像悪が見られたり、細菌性髄膜炎に伴う敗血症ショックの死亡例もあるため、感染は治療上最も注意しなければならない点の一つであると考えられた。

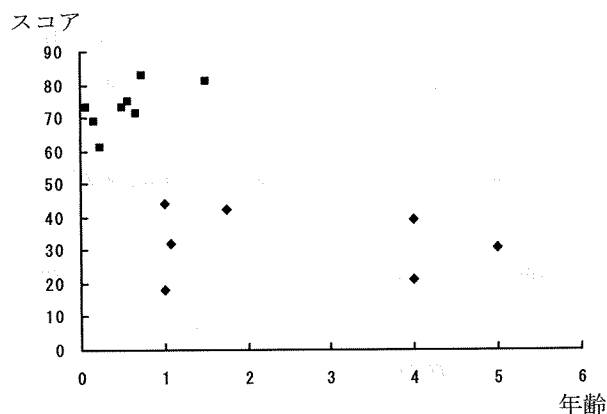


図 1 麻疹罹患年齢と調査時臨床症状スコア

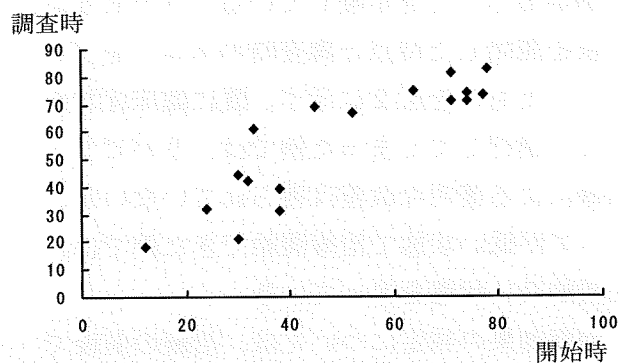


図 2 リバビリン開始時と調査時の臨床症状スコア

都道府県別の麻疹流行と SSPE 発病数との関係の検討

研究協力者：愛波 秀男 静岡県立こども病院 地域医療連携室兼神経科
研究分担者：細矢 光亮 福島県立医科大学医学部 小児科学講座
研究協力者：飯沼 一字 石巻赤十字病院 院長
研究協力者：大塚 頌子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学講座
研究協力者：鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合医療センター 小児神経科
研究協力者：岡 明 杏林大学医学部 小児科
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
研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学神経内科学分野

研究要旨

麻疹の流行に比例してその後 SSPE が増加するか、全国と各都道府県別に検討した。アンケート調査を回収できた SSPE 228 人中、1986 年以後に麻疹に罹患し、麻疹罹患年と罹患時の居住都道府県がわかった 87 人を対象とした。麻疹の流行状況は国立感染症研究所から報告されたデータを使用した。全国では麻疹が流行する程、SSPE の発病が増加した。しかし各都道府県別に見ると、麻疹が大流行してもその年の感染者から SSPE を発病しない都道府県が 2/3 を占めた。SSPE の発病が多いのは 1990 年の沖縄県が 7 人、1991 年の福岡県が 4 人、1987 年の北海道が 3 人で、他は 0~2 人であった。都道府県別では麻疹の流行と SSPE の発病数は相関しなかった。SSPE の発病には麻疹の流行以外に、他の因子が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

SSPE の発病には麻疹の流行と幼少時の麻疹罹患^{1,2)}、免疫に関する遺伝的な要因³⁾が関与すると報告されている。1978 年からの麻疹ワクチンの定期接種によって、SSPE の年次別発病数は 1986 年以降減少した。しかし 1993 年以降年間 4~11 人と増加し、近年では 4 人以下に減少している。1990 年代以降沖縄県⁴⁾と九州での発病が多いが、なぜ地域差が生じるかはわかっていない。今回都道府県別において、麻疹流行に比例して SSPE の発病が増えるか検討した。

B. 研究方法

本研究班のサーベイランス事業で一昨年度

までにアンケートを回収できた患者と、SSPE 青空の会で平成 10 年、16 年、21 年にアンケート調査を行った患者計 228 人中、1986 年以後に麻疹に罹患した可能性がある患者は 96 人であった。そのうち麻疹罹患年と罹患時の居住都道府県が明らかな 87 人を対象とした。

麻疹の流行状況は、国立感染症研究所から発行される感染症サーベイランス事業年報(1986~1997 年)と感染症発生动向調査事業年報(1998~2005 年)に報告された、麻疹様疾患における全国・各都道府県別年間一定点当たりの報告数を使用した。

87 人を年度別、都道府県別に集計し、麻疹の年間一定点当たりの報告数と関連があるか、

検討した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査は主治医・SSPE 青空の会の同意の下に、個人が特定できない疾患の全体像を示すデータのみを扱っており、倫理的に問題はない。

C. 研究結果

1. 全国の麻疹流行と SSPE 患者の年間麻疹罹患数

全国の麻疹年間一定点当たり報告数は 28.68~0.18 で、1991 年が最も高かった。1986~1993 年は毎年 10 以上の報告数であったが、それ以降は 2001 年に 11.20 であった以外はすべて 10 未満であった。

全国の SSPE 患者の麻疹罹患数は 1986~1991 年に 4~12 人であったが、1992~2001 年は 0~6 人に減少した(表 1)。2002 年以降は 0 人であった。各年度の麻疹年間一定点当たり報告数と SSPE 患者の年間麻疹罹患数について単回帰分析を行ったところ両者に有意の相関を認め、麻疹報告数が多い程将来 SSPE を発病する患者が多かった(図 1)。

表 1 全国、沖縄県、福岡県の年度別麻疹一定点当たり報告数と SSPE 患者の麻疹罹患数

年	全国	沖縄県		福岡県	
	罹患数	報告数	罹患数	報告数	罹患数
1986	12	45.80	1	22.75	1
1987	12	25.73	0	49.20	0
1988	7	17.73	0	5.90	0
1989	4	1.54	1	7.13	0
1990	11	92.15	7	9.45	0
1991	10	5.73	2	71.22	4
1992	6	1.92	0	3.66	0
1993	4	63.12	1	3.67	0
1994	2	0.77	0	12.02	0
1995	2	2.52	0	24.27	0
1996	1	2.84	0	11.55	0
1997	3	9.48	1	9.50	0
1998	6	21.00	1	4.14	2
1999	4	29.55	0	0.43	0
2000	0	5.53	0	7.74	0
2001	3	39.50	2	27.98	0

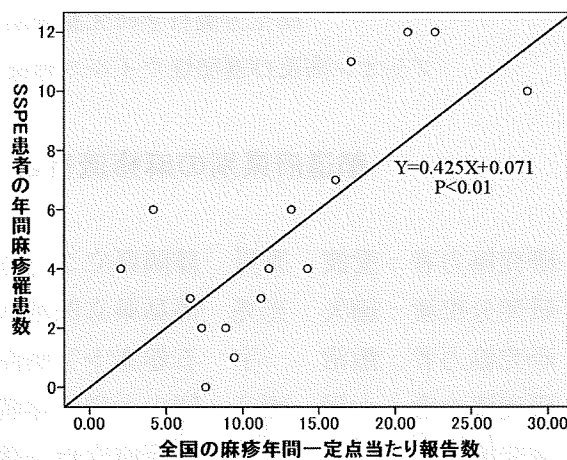


図 1 全国の麻疹年間一定点当たり報告数と SSPE 患者の年間麻疹罹患数の関係

2. 都道府県別の麻疹流行と SSPE 患者の年間麻疹罹患数

都道府県別における麻疹の年間一定点当たり報告数は 95.25~0 であった。各都道府県とも報告数が 20 以上となる流行年と、10 以下となる年を 1~2 年毎に繰り返した。2002 年以降は大きな流行はない。報告数が最も高いのは 1988 年の秋田県で 95.25、以下 1987 年の大分県が 94.33、1990 年の沖縄県が 92.15 であった。

SSPE 患者の都道府県別麻疹罹患数が多かったのは 1990 年の沖縄県が 7 人、1991 年福岡県が 4 人、1987 年北海道が 3 人で、他は 0~2 人であった。1990 年の沖縄県は報告数が 92.15 と同県では最も高かったが、1993 年の報告数 63.12 に対し罹患数 1 人や 2001 年の報告数 39.50 に対し罹患数 2 人に比べて、1990 年の罹患数は著しく高かった(表 1)。1991 年の福岡県も報告数が 71.22 と最も高かったが、1987 年の報告数 49.20 や 2001 年の報告数 27.98 に対し罹患数 0 人に比べて、1991 年の罹患数は高かった。しかし 1998 年は報告数 4.14 なのに 2 人も麻疹に罹患した。また 1988 年の秋田県では報告数が 95.25 にもかかわらず罹患数が 0 人、1987 年の大分県では報告数が 94.33 であったが罹患数が 1