

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

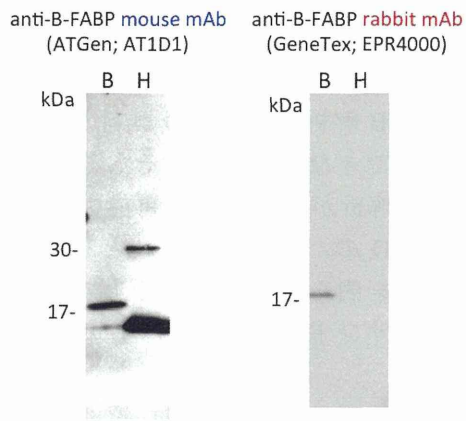


図 1. 市販抗体を用いた WEB 解析

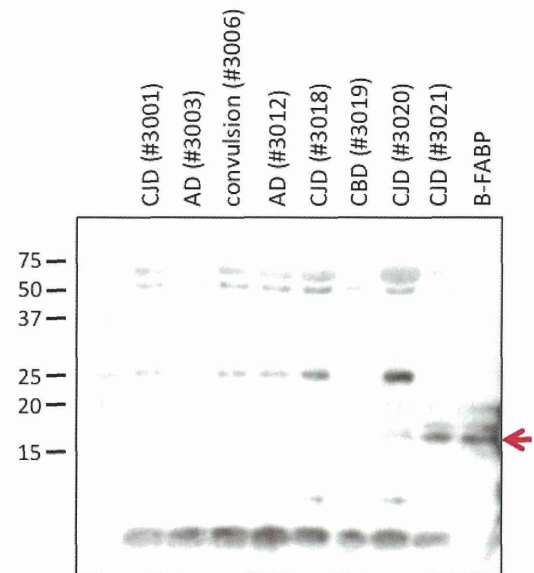


図 2. 市販抗体を用いた髄液の WB 解析

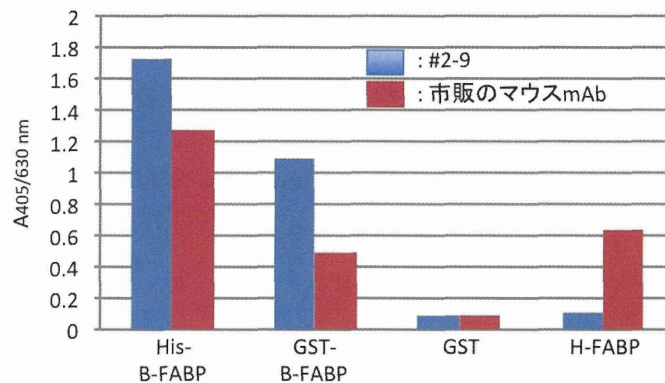


図 3. 新規作出抗体 (#2-9) と市販抗体の ELISA による反応性の比較

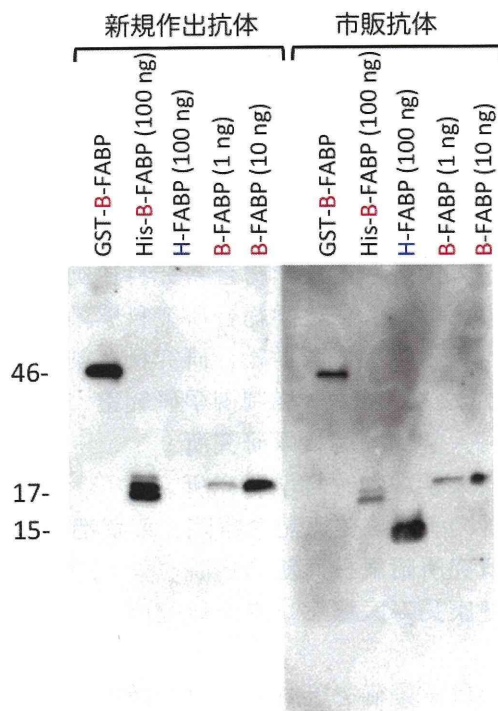


図 4. 新規作出抗体 (#2-9) と市販抗体の WB 解析による反応性の比較

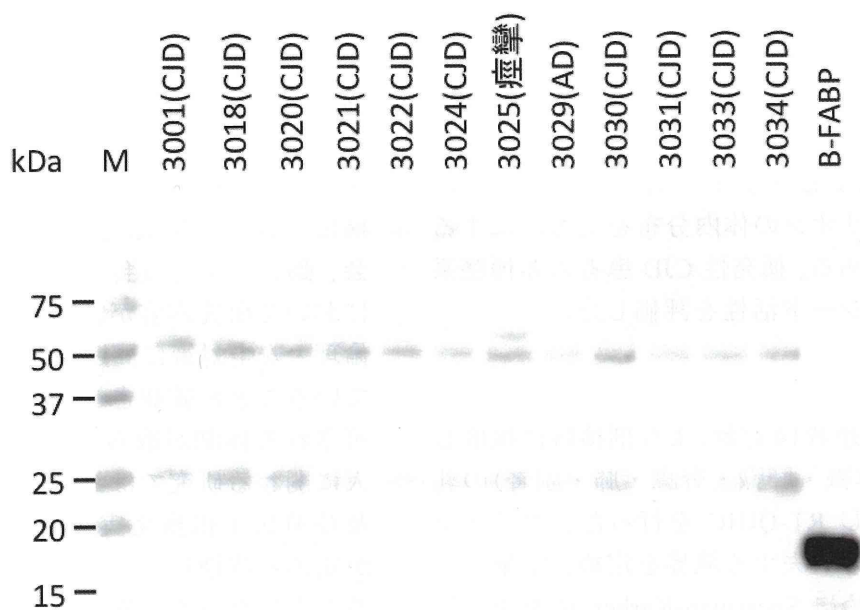


図 5. 新規作出抗体 (#2-9) を用いた髄液

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 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班 分担研究報告書

ヒトプリオン病の各臓器における prion seeding activity の検討

研究分担者：西田教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
 研究協力者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動リハビリテーション学分野
 研究協力者：高月英恵 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
 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分野
 研究協力者：佐野和憲 福岡大学薬学部生体機能制御学研究室
 研究分担者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
 研究協力者：吉田眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所
 研究分担者：高尾昌樹 脳血管研究所附属美原記念病院、東京都健康長寿医療センター研究所
 研究協力者：美原 盤 脳血管研究所附属美原記念病院
 研究協力者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨 プリオンの感染性あるいは感染価の評価は、マウスを用いた感染実験が主体である。感染実験の感度は相対的に高いが、6 か月以上の日数を要する。我々は試験管内で微量の異常型プリオン蛋白質を増幅する方法、Real-time quaking induced conversion (RT-QUIC) 法の開発に成功した¹⁾。RT-QUIC 法の評価は定性であったが、Endpoint dilution 法と RT-QUIC 法を組み合わせることで、プリオンのアミロイド形成能(シード活性)を 50% seeding dose (SD₅₀)として定量的に評価することが可能となった²⁾。我々はこの方法をヒトサンプルにて評価することに成功した。本研究では、孤発性 CJD 患者より剖検時に採取した臓器(脳・脾臓・肝臓・腎臓・肺・副腎)の SD₅₀を測定したところ、非神経系組織においても 10⁴-10⁷/g tissue のシード活性が存在することが明らかとなった。今後患者の全身の組織、体液について検討する必要があると思われる。

A. 研究目的

医療行為によるプリオン病の感染を防ぐには、感染性プリオンの体内分布を明らかにすることが重要である。孤発性 CJD 患者の非神経系組織におけるシード活性を評価した。

B. 研究方法

孤発性 CJD 患者(4 症例)より剖検時に採取した臓器(脳・脾臓・肝臓・腎臓・肺・副腎)の乳剤を段階希釈し RT-QUIC を行った。プリオンのシード活性の欠失する境界を定め、定量性を明確化するために Spearman-Kärber 法を用いて SD₅₀ を算出した。

(倫理面への配慮)

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究

のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。

C. 研究結果

脳組織における SD₅₀は 10⁹-10¹⁰ /g tissue であった。非中枢神経系組織においてもシード活性が 10⁴-10⁷/g tissue の範囲で検出された。同一臓器でも、症例によって陽性・陰性が分かれたが、

4症例とも多臓器で陽性となった。

D. 考察

動物における感染性プリオン病とは異なり、ヒトの孤発性 CJD 患者の各末梢臓器における感染性は検出限界以下とされてきた。SD₅₀は動物試験による LD₅₀に相関し、かつ検出能は 100 倍ほど高いと考えられ³⁾、孤発性 CJD 患者の臓器には微量ではあるが、感染性プリオンが存在する可能性が示唆された。

E. 結論

これまで孤発性 CJD の場合、感染性プリオンは中枢系に限局すると考えられてきたが、シード活性は末梢臓器にも存在し、高いものでは中枢の 1000 分の一になることから、低いながらも感染源になりうると考えられる。今後さらなる慎重な検討を要するが、RT-QUIC 法による検査は移植医療等の安全性向上に寄与しうると考えられる。

[参考文献]

- 1) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17:175-178, 2011.
- 2) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding

activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.

- 3) Wilham JM, Orrú CD, Bessen RA, Atarashi R, Sano K, Race B, Meade-White KD, Taubner LM, Timmes A, Caughey B. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. *PLoS Pathog* 6:e1001217, 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 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班 分担研究報告書

プリオン病の剖検率を向上するためのシステム構築と プリオン病リソースの確立（第2報）

研究分担者：高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター
	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：田野光敏	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：増茂愛海	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：青柳真一	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：諏訪部桂	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：相澤勝健	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 樹	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 盤	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科

研究要旨 本邦におけるプリオン病の剖検数は、依然として少ない状況である。プリオン病研究には、剖検数を増加させ、確実に症例を蓄積することが重要である。美原記念病院にブレインバンクが設置されてから8年間にわたっての、プリオン病の剖検およびリソースの構築を目指してきた経過を報告する。ブレインバンクが設立された2007年以降、プリオン病を念頭に剖検・検討された症例は44例になる。当院で39例を剖検、他院で5例が剖検された（他院での剖検は、剖検後の固定脳、凍結脳を当バンクに移譲し検索が行われた）。剖検はプリオン病剖検ガイドラインに従って施行した。原則として、大脳半球を-80℃で凍結保存、対側の半球を組織学的検索とした。組織学的検索は自動免疫染色装置を使用した。凍結試料からは、関連する分子生物学的検査、生化学的検査を施行した。39症例（現在検索中の1例を含む）の中で23症例は当院以外で死亡、死亡した施設で剖検ができなかったために、当院に遺体を搬送して剖検を施行した（往復で600km以上の搬送もあった）。多くは孤発性のCJDであったが、遺伝性のものとして、P102L-129M(2例)、V180I(2例)、E200K(1例)、M232R(3例、1例は未発症)を認めた。硬膜移植例は1例だった。また、臨床的にはプリオン病が念頭におかれずに剖検を施行され、はじめてプリオン病が判明した2例、逆に生前にプリオン病が示唆されたが、剖検によって否定された3例があった。ブレインバンク設立以前の症例の中に、臨床的にCJDと診断されていた1例があり、残存するパラフィンブロックに蟻酸処理を施行し、免疫組織学的検査でCJDであることを確認した。凍結組織は保存されていなかった。他院で長期にわたりCJDとして保存され、保管先のない1例を委託された。プリオン病の剖検意義に関して、病理学会地方会において、講演をさせていただく機会を得た。米国のプリオン病サーベイランスセンターでも、プリオン病の剖検がしばしば困難になることやプリオン病の剖検の重要性がメッセージとされて提出されている。臨床的に一旦プリオン病と診断されると、積極的な治療の抑制あるいは、入院施設の制限などが生じうるのも事実である。近年はアルツハイマー病やパーキンソン病などのタンパクの蓄積機序とプリオン仮説との関連も注目されていることから、プリオン病の剖検によるヒト組織試料の蓄積、病態研究も重要である。プリオン病の剖検体制を継続する本研究は診断基準の策定・改訂や診療ガイドラインの策定・改訂に大きく貢献するものである。

A. 研究目的

本邦におけるプリオン病の剖検数は、依然と

して少ない状況である。プリオン病研究には、
 剖検数を増加させ、確実に症例を蓄積すること

が重要である。美原記念病院にブレインバンクが設置されてから8年間にわたっての、プリオン病の剖検およびリソースの構築を目指してきた結果を報告する。

また、プリオン病の剖検への理解をしていただくために、ひろく関係者へのご理解をいただく準備も目指した。

B. 研究方法

美原記念病院ブレインバンクにおいて、プリオン病の剖検を自院例、また他施設からの依頼症例に関して施行し、剖検症例を増やすこと、リソースとして蓄積すること、神経病理診断を確定させることである。

(倫理面への配慮)

剖検に関しては、死体解剖保存法により施行される病理解剖である。ブレインバンクは倫理委員会ですでに承認されたものであり、病理診断以外の研究を目的として、蓄積試料を使用することも、剖検時に遺族より同意を得ている。ただしあらたな研究申請が、特に試料提供を伴うときには、依頼者の所属する機関での倫理委員会承認後、当院倫理委員会承認を得たのち、必要量を提供する。プリオン病のサーベイランス、分子生物学的解析は、状況において生前に主治医より取得されていない場合は、剖検前に主治医より取得していただくようにした。

C. 研究結果

ブレインバンク設立以前の症例の中に、1例臨床的にCJDと診断されていた症例があった。本例に関しては、残存するパラフィンブロックに蟻酸処理を施行することで、プリオンタンパクを不活化したのちに、免疫組織学的検査でCJDであることを確認した。しかし、凍結組織は保存されておらず、生化学的検査は施行できなかった。

また、他院で長期にわたりCJDとして保存され、保管先のない剖検例のwet tissueの保存を1例委託された。

ブレインバンクが設立された2007年以降、臨床的にプリオン病が疑われた、あるいはプリオン病も念頭において検討すべき症例の病理検討例は、2016年1月16日現在、44例であった。

44例のうち、当院で39例を剖検、他院で5例が剖検された。後者に関しては、剖検は施設として可能であるが、脳組織標本の作成ができない、あるいは脳組織の保管ができない場合である。このなかで、プリオン病の剖検手技の問題から、研究代表者が出向いて剖検を施行した例を含んでいる。他院での剖検は、剖検後の固定脳、凍結脳を当バンクに移譲して検索が行われた。

剖検は、「プリオン病の剖検ガイドライン」に従って施行した。原則として、右脳半球を -80°C で凍結保存、対側の半球を組織学的検索とした。組織学的検索は自動免疫染色装置を使用した。凍結試料からは、関連する分子生物学的検査、生化学的検査を施行した。

当施設で剖検を施行した39症例の中で、23症例は当院以外で死亡した。すべて剖検希望があったものの、死亡した施設では剖検が施行できなかった、あるいは在宅で死亡された、あるいは死後退院したのちに主治医より剖検依頼があり、ご遺族も希望した理由で、当院に搬送して剖検を施行した。平成26年度の報告でも示したように、ご遺体の搬送は、当院のMSWを中心に、当院の車で行うことを継続した。最長の移動距離は往復で600km以上の搬送もあった。搬送においては、費用をご遺族へ負担はしていただくように施行した。また、剖検後のご遺体のエンゼルケアはその対応になれた看護師が行う体制、またご遺体を感染防御の目的に、バッグに入れることも作業手順として確立できた。剖検後の遺族や葬儀業者へのご遺体を扱いに関する説明文書も整備できた(図1)。

病理学的検索手順、分子生物学的検索手順も継続して施行し、安定したものとなった。神経病理診断としては、多くは孤発性のCJDであったが、遺伝性のもので、P102L-129M(2例)、V180I(2例)、E200K(1例)、M232R(2例)であった。またプリオン病を発症していないが、M232Rを有する1例を認めた。

硬膜移植例は1例だったが、遺族からの剖検希望が強い症例であった。

注意すべきは、臨床的にはプリオン病が念頭におかれずに剖検を施行され、顕微鏡的検索の段階ではじめてプリオン病が判明した2例があった。

逆に生前にプリオン病が示唆されたが、剖検

によって否定された3例があった。現在、1例は検索中である。

これらの蓄積したリソース(図2)に関しては、徐々に研究者への提供もおこなうことができるようになった。

また、プリオン病の剖検依頼をされた施設からの、剖検症例に関する学会報告も行われた。

日本病理学会地方会においてもプリオン病の剖検の意義に関して、講演をさせていただく機会を得た。

D. 考察

本邦では、プリオン病の剖検率は欧米と比較しても依然低く、サーベイランスの結果では16%(297/1846)である。これは繰り返し指摘されてきたように、多くの病院において設備の問題や、病理医の抵抗感からプリオン病の剖検ができないことである。また、臨床的にも、プリオン病と診断されることで、入院すらできない施設もある。

これは本邦だけの問題ではさそうである。米国の National Prion Disease Pathology Surveillance Center (NPDPS) の最近だされたメッセージの一部を示す。“Patients often pass away in non-hospital settings, and even for those who die in hospital, there is ever-increasing reluctance among medical institutions to perform post-mortem examination on patients if CJD is even considered a possibility”. 本邦と同様の問題を抱えていることが見て取れるが、それでも米国の剖検数は高い。

プリオン病の剖検に関しての啓発のための教育講演をさせていただいた印象でも、やはりプリオン病の剖検に抵抗感を有する医師は少なくない。

一方で、蓄積リソースを用いた研究も進行し、試料の提供も順次できている。また、剖検依頼をされた施設へ病理結果を提供することで、学会での報告へつながった例もあり、これは剖検を施行していなければ、可能とはならなかったことである。もともと希少疾患であることから、多数の剖検例を短期間で得ることはできないが、確実に剖検を積み上げることで、多くの臨床医にプリオン病剖検の重要性を理解していただくことが可能となり、つぎの剖検へと繋が

るものと考えられる。

臨床的に一旦プリオン病と診断されると、積極的な治療の抑制あるいは、入院施設の制限などが生じうるのも事実である。しかし、本リソースのような小さい規模においても、臨床診断の精度は100%ではなく、さらには生前に気付かれていない症例もあることは臨床だけによる診断の危険性でもある。プリオン病の診断精度をあげることは、適切な医療を提供するといった点からも極めて重要である。また近年はアルツハイマー病やパーキンソン病などのタンパクの蓄積機序とプリオン仮説との関連も注目されていることから、プリオン病の剖検とその病態解明は、多くの神経疾患に影響を与える。

プリオン病の剖検体制を継続・維持することは、プリオン病の正確な診断や適切な剖検体制をとることが可能となり、診断基準の策定・改訂や診療ガイドラインの策定・改訂に貢献する。

E. 結論

プリオン病の剖検率を向上するためのシステム構築として、自院、他院(他施設、在宅などを含む)における死亡例のプリオン病の剖検体制とスタッフの育成が整いつつある。

プリオン病剖検組織を中心とするリソースの確立も順調に症例数を増加させている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2C and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26:95-101, 2016.
- 2) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.

2. 学会発表

- 1) 田中志子, 池田将樹, 高尾昌樹, 美原 盤. 若年発症で 1 年の経過で死に至った孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病(CJD)の 1 例. 第 34 回日本認知症学会, 青森, 10.2-4, 2015.
- 2) 佐藤亮太, 尾本雅俊, 石井文彩, 古賀道明, 高尾昌樹, 池田栄二, 神田 隆. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(MM2-皮質型)の死亡時 58 歳男性剖検例. 第 6 回日本神経病理学会 中国・四国地方会, 香川, 11.8, 2015.
- 3) 高尾昌樹. 病理医のための神経病理 神経内科の立場から. 第 348 回九州・沖縄スライドコンファレンス, 鹿児島, 11.28, 2015.
- 4) 高尾昌樹. プリオン病に対する感染対策と

神経病理学的検索. 第 118 回日本病理学会中国四国支部学術集会(スライドカンファレンス), 岡山, 12.5, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

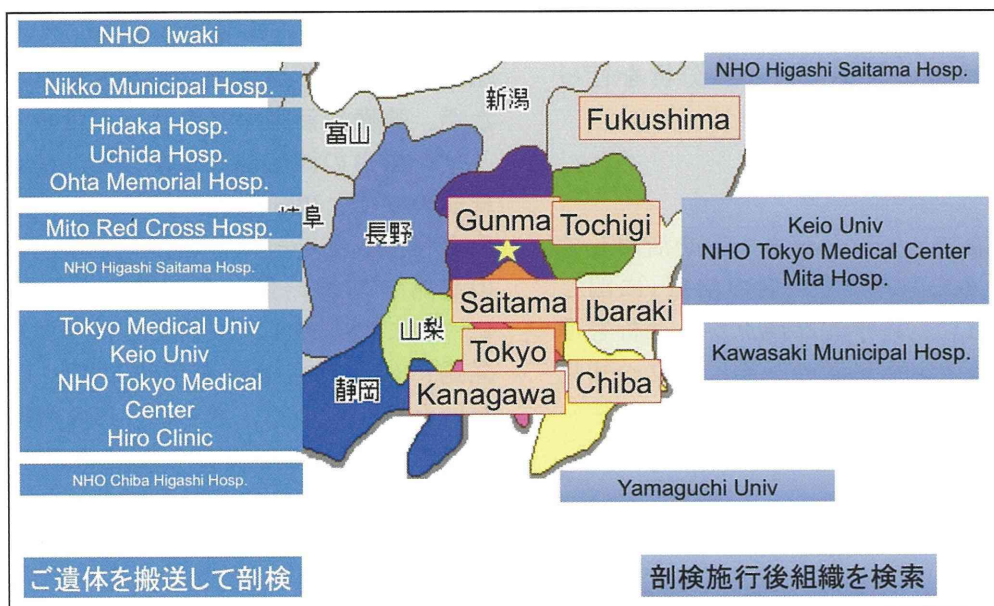


図 1. プリオン病の剖検依頼に対応した地域と施設



図 2. プリオン病確定例(リソース)の内訳

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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班 分担研究報告書

診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

研究分担者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨 英国で実施されていた vCJD 患者におけるペントサンポリサルフェート脳室内持続投与による試験的治療の結果に関する情報をまとめた。試験的治療を受けた 5 例の中で、4 例で顕著な生存期間延長が観察された。その中の 1 例は剖検されたが、治療効果を裏付ける神経病理学的所見は観察されていない。

A. 研究目的

「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」に関して、海外の先進的な取り組みに関して最新情報の収集ならびに分析を行った。

B. 研究方法

国際学会、論文、インターネットを活用して海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、我国のプリオン病患者の医療に役立つ知見を抽出した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

最近 1 年間に、プリオン病患者での新たな治療結果に関する情報はなかった。これまでにデータが公開されていなかった英国における vCJD 患者へのペントサンポリサルフェート (PPS) 脳室内持続投与の結果が Newman らの論文(参考文献 1)で報告されていた。

英国 CJD サーベイランスユニットに罹病期間の情報がある vCJD 患者 176 例の中で、5 例はペントサンポリサルフェートの脳室内持続投与を受けた患者であった。PPS の投与を受けていない vCJD 患者の平均罹病期間は 17 ヶ月で、最長罹病期間は 40 ヶ月である。一方、PPS 投与を受けた 5 人の患者の罹病期間は、16 ヶ月、45 ヶ月、84 ヶ月、105 ヶ月、114 ヶ月であった。罹病期間が 105 ヶ月であった患者については、

病理解剖が行われ、神経細胞脱落、グリオシス、異常プリオン蛋白沈着が顕著であるものの、vCJD に典型的な所見であった。この症例は、短期間ではあるが末梢から PPS を投与されていたが、脾臓や盲腸などのリンパ組織中の異常プリオン蛋白の沈着は乏しかった。Newman らは結論の中で、PPS 脳室内投与は、神経病理学的変化を軽減しなかったと述べている。また、末梢の異常プリオン蛋白の沈着が乏しかったことについては、PPS 治療効果というよりは、慢性経過に伴う臓器萎縮を反映しているかもしれないと述べている。さらに、PPS 脳室内投与を受けた患者が長期生存した理由は不明であるものの、何らかの治療効果であった可能性を排除できないとも述べている。

D. 考察

PPS 脳室内投与の効果については、我国での結果が Tsuboi ら(参考文献 2)によりまとめられている。sCJD・家族性プリオン病・dura CJD の 11 例で実施されたものであるが、いずれの症例においても明らかな臨床症状の改善や臨床経過の改善は観察されていない。一方、Newman らによる今回の報告では PPS 脳室内投与を受けた 5 例の vCJD 患者の中で、1 例(Whittle らが報告(参考文献 3)を除いて 4 例で明らかな延命が観察されている。

PPS 脳室内投与がプリオン感染動物においては、潜伏期間を顕著に延長するものの、発病後の投与では延命効果が極めて限定的であることは既に明らかである(参考文献 4)。しかしながら、PPS 脳室内投与の効果がどの程度プリオ

ン株や疾病タイプにより異なるかについては良くわかっていない。

また、PPS 脳室内投与を受けた vCJD 患者における長期生存は、ケアの質・程度の違いだけで説明できるとは考え難く、PPS 脳室内投与による効果である可能性を排除できないと Newman らは考察している。同様な推察は以前にも Parry ら(参考文献5)や Bone ら(参考文献6)も行っている。しかしながら、PPS 脳室内投与による効果だとしても、そのメカニズムは不明であり、vCJD プリオンに特に有効であるのか、あるいは患者の年齢的な要素が関わっているのかも不明である。

「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」の PPS 脳室内投与に関する記載に関しては、文献として今回の Newman らの報告を追加する必要はあるものの、本文の改訂は必要ないと考えられる。

E. 結論

英国で実施されていた vCJD 患者における PPS 脳室内持続投与に関する情報をまとめた。

[参考文献]

- 1) Newman PK, Todd NV, Scoones D, Mead S, Knight RS, Will RG, Ironside JW. Postmortem findings in a case of variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulfate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:921-924, 2014.
- 2) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosanpolysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 29:632-636, 2009.
- 3) Whittle IR, Knight RS, Will RG. Unsuccessful intraventricular pentosan polysulphate treatment of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurochir (Wien)* 148:677-679, 2006.
- 4) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* 78:4999-5006, 2004.
- 5) Parry A, Baker I, Stacey R, Wimalaratna S. Long term survival in a patient with variant

Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:733-734, 2007.

- 6) Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J. Intraventricular pentosan polysulphate in human prion diseases: an observational study in the UK. *Eur J Neurol* 15:458-464, 2008.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Structure-activity analysis and antiprion mechanism of isoprenoid compounds. *Virology* 486:63-70, 2015.
- 2) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Kurahashi H, Oguma A, Teruya K, Doh-ura K. Anti-prion activity found in beetle grub hemolymph of *Trypoxylus dichotomus septentrionalis*. *Biochem Biophys Res Commun* 3:32-37, 2015.
- 3) Kimura T, Nishizawa K, Oguma A, Nishimura Y, Sakasegawa Y, Teruya K, Nishijima I, Doh-ura K. Secretin receptor involvement in prion-infected cells and animals. *FEBS Lett* 589:2011-2018, 2015.
- 4) Teruya K, Wakao M, Sato M, Hamanaka T, Nishizawa K, Funayama Y, Sakasegawa Y, Suda Y, Doh-ura K. Heparinase I-specific disaccharide unit of heparin is a key structure but insufficient for exerting anti-prion activity in prion-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 460:989-995, 2015.

2. 学会発表

- 1) 堂浦克美. プリオン病の治療開発. 第56回日本神経病理学会総会学術研究会, 福岡, 6.4, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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班 分担研究報告書

プリオン病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨 近年海外からプリオン病の臨床研究結果が相次いで報告されたが、いずれも満足できる結果にはならなかった。新たな候補薬による開発研究は急務ではあるがその実現に向けて、アウトカム評価が重要である。最初は急速に進行する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病よりも比較的緩徐進行性プリオン病の Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病を治療対象とする基礎的研究を目的とする。同疾患の集積地域である福岡・佐賀および鹿児島地区の臨床疫学調査を重点的に行うことにより、現実化した臨床研究に向け、データベース構築とともに、日本の GSS 病における新たな「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」としての基礎研究とする。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を代表とするプリオン病は、発症後進行性、致死性の経過をたどる難病である。未だプリオン病に対する有効な治療薬はなく、その開発が期待される。近年海外から、キナクリン、ドキシサイクリンの比較的大規模研究結果が報告されたが、いずれも満足できる結果にはならなかった(1, 2)。これら研究にも共通する問題点としてプリオン病が、症状の進行が早く治療効果が正確に評価できないという点がある。我々は今後の治療研究の候補として、比較的緩徐な進行を呈する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病に注目した。これまでサーベイランスデータでは全国で発症した GSS のうち約半数が九州で発生し、特に福岡・佐賀および鹿児島地区の発症が際立って多い。これらの地区における GSS データベースを作成し、新規発症者のモニター体制を確立することで将来の治療研究の基礎とする。また、日本の GSS 病における新たな「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」としての基礎研究とする。

B. 研究方法

サーベイランスデータから福岡・佐賀および鹿児島地区に集積する GSS 病は少なくとも 30 家系以上存在し、発症者は年間 3-5 例程度確認されている。福岡・佐賀および鹿児島地区のサーベイランスデータおよび、医療機関からの情

報から個々の家系を匿名で調査を行い、臨床症候とその自然歴をデータベース化した。

(倫理面への配慮)

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で文書による同意が得られた患者にのみ本治療研究は実施される。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を図った。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報情報は慎重に対応した。

C. 研究結果

サーベイランスデータからは 1999 年から現在まで 99 例の GSS 患者の発生が確認された。居住地別に見ると、九州在住がほぼ半数であった。九州以外に居住でありながら出生地が九州である者も多く、約 7 割が九州出身あるいは在住であった。

昨年の集計ではあるが GSS 年間発症数は、全国で平均 4.6 人/年で、九州在住では 2.4 人/年であった。2003~2011 年の 9 年間では全国で平均 5.9 人/年で、九州在住では 3.3 人/年と増加していた。他方、サーベイランスに漏れた家系の確認は未だ例数は確認中であるが、それらを含めると九州地区はさらに GSS 集積の可能性が高

い。サーベイランスデータの集積方法である特定疾患個人票、遺伝子診断依頼、脳脊髄液依頼および感染症法に基づく届け出にさらに個別調査に基づいたデータベースは進行中である。

D. 考察

本研究の結果から、我が国の CJD サーベイランスデータでは、GSS の発症者数は過去に比べて増加傾向が続いている。その原因は明らかではないが、プリオン病の啓蒙、診断率の向上が寄与している可能性が高い。また発症者の半数は九州地域であり、今後の GSS 診療連携により、効率の高い早期診断、疾患修飾治療の開発における基礎データの蓄積が可能になると考えられる。

E. 結論

九州地区のサーベイランスで確認しえた発症者 GSS 家系はほぼ概略が明らかになった。しかしサーベイランスでは確認できない家系がまだ存在する可能性が示唆された。今後さらに新たな家系の調査及び自然歴の検討を行う必要がある。並行して新たな治療法の確立を模索する上で、基礎と臨床の統合研究で候補薬の新たな割り出しと治療対象の検討を進める必要がある。

[参考文献]

1) Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN, Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB, Miller BL. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 81:2015-2023, 2013.

2) Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:150-158, 2014.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 坪井義夫. プリオン病の治療動向. *BRAIN and NERVE* 67:941-946, 2015.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 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班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎に関する DPC データを用いた疫学調査

研究分担者：岡 明 東京大学医学部小児科
 研究分担者：鈴木保宏 大阪府立母子保健総合医療センター
 研究分担者：吉永治美 岡山大学大学院発達神経病態学
 研究協力者：太田さやか 東京大学医学部小児科
 研究協力者：竹内正人 京都大学医学部薬剤疫学
 研究協力者：宮田世羽 杏林大学医学部小児科

研究要旨 診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査として、診断群分類包括評価(Diagnosis Procedure Combination; DPC)にて、2010年7月から2013年3月の2年9か月の間に、SSPEの診断でDPC医療機関に入院した74名の患者について、臨床症状、医療的ケア、治療内容について検討した。調査時の平均年齢は24歳であり、小児期に発症後の経過が遷延しており、過半数が成人となっていた。多くの患者は進行期にあり寝たきりの状態で、痙攣や筋緊張亢進などに対して抗けいれん薬・眠剤・抗不安薬・筋弛緩薬等の多剤併用が行われていた。3割の患者は調査の時点で特異的な抗ウイルス療法(リバビリンは調査対象外)を行っておらず、治療の有無とADLや合併症などの臨床症状との関係は認められなかった。このことは、抗ウイルス薬が進行を緩徐にする可能性は否定できないが、長期的な予後についての有効性は否定的と考えられ、有効な治療法の開発の重要性を示唆するものと考えられた。

A. 研究目的

1. 麻疹およびSSPEの状況(これまでの全国調査から)

先進国の中で日本は唯一の麻疹流行国であったが、平成19年に国は麻疹排除計画を策定することにより国家的に対策を行ってきた。平成21年以降は麻疹の総数は激減し、ほぼ国内での水平感染による新規発症は抑制され、海外からの持ち込みによる麻疹のみとなってきた。麻疹の最も重篤な神経後遺症であるSSPEは麻疹罹患した後、約10年間潜伏後に発症することから、麻疹がほぼ撲滅された我が国では、今後も当分の間はSSPEの発症は続くものと想定され、また2012年に本研究班で実施した全国サーベイランス調査では、疾患の経過が遷延し、その時点での平均年齢がすでに成人期になっていることが明らかとなっている。このために、麻疹の水平感染による新規発生がほぼ抑制された今日でも、SSPEに関する医療的状況を把握することは重要である。

2. 診断群分類包括評価(Diagnosis Procedure

Combination; DPC)データは、診断に基づいた入院治療内容に関するデータベースであり、2012年の段階で、約1000病院、700万件の入院データが登録されている。これは全体の入院の約50%をカバーされており、SSPEの様な高度医療を要する可能性が高い疾患については、かなり高い率で対象医療機関に入院加療していると考えられる。

具体的に登録されているデータ内容としては、患者の年齢や性別、医療費、診断名(1回の入院で最大12病名まで)、入院時と退院時の状態、手術や処置等の内容、投与された薬剤等の情報が得られる。

限界として、DPCデータは、退院の時点で入力されるために、該当期間内に入院を継続している長期入院の場合にはデータが得られないことになる。また、療養ベッドに入院している場合にも対象外となる。

3. DPCデータを活用にしたSSPEの全国疫学調査

上記の様な本データベースの特徴を鑑みて、

下記の 2 点に注目して検討を行った。

①入院を要した SSPE の患者が受けた医療内容と現在の状態を、DPC データから抽出して、医療面での課題を検討する。

②特に、抗ウイルス治療の状況とほかの因子との関連を検討する。仮説として、該当機関に抗ウイルス治療を継続しており、比較的前後が良好な群が存在しているかどうかについて、検討した。

B. 研究方法

1. DPC データ解析

調査期間：2010 年 7 月から 2013 年 3 月に登録されたデータについて解析を行った。

調査内容：年齢、性別、併存症、合併症、入院期間、医療費、治療内容、退院時の生活活動指標(ADL スコア)または死亡転記の情報を抽出した。

治療については、調査期間内に一度でも使用したと記録があったものは、治療ありと判断した。

本調査は東京大学医学部臨床疫学・経済学教室康永秀生教授の指導下で実施した。

(倫理面への配慮)

東京大学医学部倫理委員会の承認済み。

C. 研究結果

1. 調査対象患者

DPC 対象医療機関に 2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に、合計 339 回の入院機会が SSPE の診断名があった。この内 44 回の入院では外科手術の施行があった。

合計 74 名の患者が退院しており、男子 42 名、女性 32 名であった。年齢の平均と標準偏差は 24.3 ± 10.9 歳であり、小児期に発症する疾患であるが、過半数の患者は成人となっていた(図 1)。

2. 治療内容(特異的抗ウイルス治療)

74 名中 26 名は、特異的抗ウイルス治療である、イソプリノシン経口やインターフェロン投与などを施行していなかった。2 種類以上の治療を行っている者が 26 名、3 種類以上が 22 名であった(表 1)。19 歳以下の比較的低年齢の群でも同様の傾向であり、特異的治療を実施し

ていない患者は約 3 分の 1 であった。この様に抗ウイルス薬による特異的な治療については、経口薬であるイソプリノシンを含めて使用していない患者も多かったが、本調査ではリバビリンについては、保険対象外であり把握できていない点に注意すべきと考えられた。

3. 治療内容(医療的ケア等)

人工呼吸器の使用については、19 歳以下で既に必要としている例も認められたが、一方で長期例でも人工呼吸器の使用を要しない患者が多かった(表 2)。

経管栄養についても、早期から経管栄養を要する比率は高いが、長期罹患例でも経管栄養を要しない患者もいる(表 3)。

抗ウイルス治療の状態と、経管栄養の必要性および人工呼吸器の使用との関連を検討した(表 4)。経管栄養、人工呼吸器装着の有無と抗ウイルス治療薬の投薬に統計学的な差はみられなかった。(栄養法 Fisher's exact test $P = 0.505$ 、人工呼吸器の使用 $P = 0.468$)

抗けいれん薬・眠剤・抗不安薬・筋弛緩薬等については、多剤併用者が多く約半数が抗痙攣剤だけでも 3 剤以上を使用していた(表 5)。

4. 患者の ADL と抗ウイルス療法

56 名の退院時点での ADL スコアが得られた。全身状態を歩行可能、歩行不可だがある程度の自発運動が可能、寝たきり・全介助の 3 段階に分けて評価した。歩行可能例は 3 名で、7 名がある程度の自発運動が可能で、ほかの 46 例は寝たきりであった(表 6)。退院時の ADL スコアと抗ウイルス薬の使用については、明らかな関係はなかった(Fisher's exact test $p=0.862$)。抗ウイルス治療の状態と合併症についても、抗ウイルス薬の使用の有無と合併症、死亡転帰について検討した(表 7)。統計的には合併症についても、有意な関連はなかった(Fisher's exact test)。

5. 入院医療費用について

調査期間内の入院医療費用については非常に入院期間および医療費ともばらつきが大きかった(表 8)。抗ウイルス治療の状況で検討したが、有意な差は認められなかった(t-test)。

D. 考察

今回の調査では、年齢の平均と標準偏差は 24.3 ± 10.9 歳であり、小児期に発症する疾患で

あるが、過半数の患者は成人となっていた。2012年のサーベイランス調査での平均年齢 24 歳 10 か月であり、今回の調査とほぼ同じ患者群であると考えられた。

本調査にて、2013年3月までの2年9か月の間に、合計74名の患者が退院をしていた。2012年の本研究班でのサーベイランス調査では、その時点で88名の患者と報告されており、この中で74名に関する本調査のデータは、わが国のSSPEに関する医療の現状を反映するものと考えられる。

本調査では、このうち56名の退院の時点でのADLスコアのデータが得られたが、3名は歩行可能であったが、46例は寝たきりであった。2012年のサーベイランス調査でも、ほとんどの患者が重篤な状態にあることが示されており、同様の結果であった。

人工呼吸器の使用や経管栄養を必要とする例は、若年でも既に必要とする例も認められた一方で、長期例でも必要としない例があり、寝たきりの中でも病状の進行度には多様性が認められた。

治療内容として、全体の3割強の患者が、入院期間を通じて特異的抗ウイルス治療を行っていなかった。本調査では、調査期間内に一時期でも抗ウイルス薬を使用した場合には、治療ありとしたが、この約3割の患者では一切の抗ウイルス薬の使用をされていなかった。

さらに、抗ウイルス薬治療の有無と、合併症、患者の状態(栄養法、人工呼吸器の使用、ADL)、入院期間や医療費の間の関係を見たが、統計学的有意差はみられなかった。本調査では、抗ウイルス薬治療が疾患の進行を緩徐にしている可能性はあるが、明らかな有効性は示されなかった。また、退院時のADLスコアと抗ウイルス薬の使用についても、明らかな関係はなかった。

本研究では過去の使用歴については不明であるが、調査時に抗ウイルス治療を行っていない患者は、過去に治療を実施されたが病期が進行し、調査の時点では治療を行っていない可能性が高いと考えられる。仮説として抗ウイルス治療が奏功し経過がよい群があるのではないかと考えて本調査を行ったが、そうした治療有効群の存在を示す結果は得られなかった。

なお、リバビリンは保険医療対象ではなく、本調査には含まれていないことを考慮する必要がある。

その他の治療として、抗けいれん薬・眠剤・抗不安薬・筋弛緩薬等の多剤併用者が多く、抗痙攣剤だけでも3剤以上を使用しているなど、本疾患に特異的な痙攣や筋緊張亢進等に対して治療を要している現状を反映していた。

E. 結論

DPCを用いて、2010年7月から2013年3月の2年9か月の間に、SSPEの診断でDPC医療機関に入院した74名の患者について検討した。

平均年齢は24歳と過半数が成人であり、多くの患者は寝たきりの状態で進行した病状であった。しかし、人工呼吸器や経管栄養等の医療的ケアの必要性については、年齢が高い群でも必要としない例もあり、本疾患の多様性が示された。

調査の時点で3割の患者は、特異的な抗ウイルス療法(リバビリンは調査対象外)を行っておらず、治療の有無とADLや合併症などの臨床症状の関係は認められなかったことから、抗ウイルス薬が進行を緩徐にする可能性はあるが、長期的な予後への明らかな影響は認められなかった。

謝辞 DPC データ解析について全面的にご協力ご指導をいただきました東京大学 臨床疫学・経済学分野康永秀生教授に深謝いたします。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

図 1

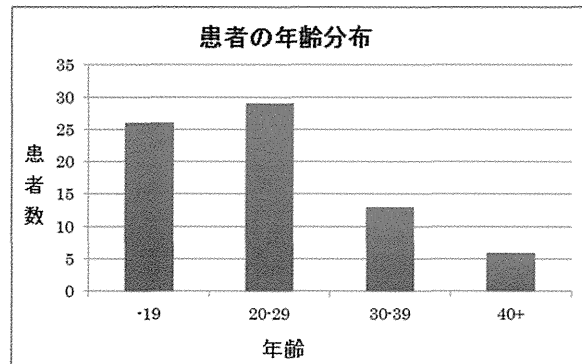


表 1 治療内容（特異的抗ウイルス療法）

年齢	<19 歳	20～30	30～40	>40 歳	計
人数	26	29	13	6	74
抗ウイルス薬の投与					
なし	8	8	5	5	26
1種類	6	13	6	1	26
2種類	12	7	2	0	21
3種類	0	1	0	0	1

表 5 抗けいれん薬・眠剤・抗不安薬・筋弛緩薬等の使用状況

年齢	<19 歳	20～30	30～40	>40 歳	計
人数	26	29	13	6	74
抗けいれん薬の投与					
なし	4	2	3	3	12
1・2種類	11	16	3	2	32
3～5種類	11	11	7	1	30
眠剤、抗不安薬、筋弛緩薬等					
なし	12	15	7	5	39
1・2種類	12	12	6	1	31
3・4種類	2	2	0	0	4

表 2 治療内容（人工呼吸器の使用）

年齢	<19 歳	20～30	30～40	>40 歳	計
人数	26	29	13	6	74
人工呼吸器 使用数 (%)	5 (19.2%)	9 (31.0%)	3 (23.1%)	0 (0%)	17 (23.0%)

表 6 ADL スコアと抗ウイルス療法

	抗ウイルス薬なし	抗ウイルス薬あり
寝たきり・全介助	19	27
歩行不可だがある 程度の自発運動 可能	1	2
歩行可能	2	5

表 3 治療内容（経管栄養の使用）

年齢	<19 歳	20～30	30～40	>40 歳	計
人数	26	29	13	6	74
栄養法 (%)					
鼻飼栄養	12	7	8	1	28 (37.8%)
胃瘻	3	8	1	1	13 (17.6%)

表 7 抗ウイルス治療の状態と合併症

	全数	抗ウイルス治療なし (n=26)	抗ウイルス治療あり (n=48)	P value
肺炎	17	7	10	0.564
尿路感染	11	5	6	0.502
髄膜炎	4	0	4	0.291
脳炎	2	1	1	1.00
死亡退院	6	2	4	1.00

表 4 年齢、抗ウイルス剤の使用の有無と医療的ケアの必要度

年齢	<19 歳		20～30		30～40		>40 歳		計
	上段薬あり 下段薬なし	上段薬なし 下段薬あり	上段薬あり 下段薬なし	上段薬なし 下段薬あり	上段薬あり 下段薬なし	上段薬なし 下段薬あり	上段薬あり 下段薬なし	上段薬なし 下段薬あり	
人数	18 8	21 8	8 5	8 5	1 5	1 5	48 26		
栄養法									
鼻飼栄養	8 4	7 0	6 2	6 2	0 1	0 1	21 7		
胃瘻	2 1	4 4	1 0	1 0	0 1	0 1	7 6		
人工呼吸器									
人工呼吸器	3 2	6 3	0 0	0 0	0 0	0 0	10 7		

表 8 入院費用

	抗ウイルス薬治療 なし (n=26)	抗ウイルス薬治療 あり (n=48)	p値
年間平均入院日数 (SD)	42.8 (83.0)	156.2 (412.8)	0.171
年間平均入院費 (SD)	160万円 (242万円)	280万円 (463万円)	0.232

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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班 分担研究報告書

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

研究分担者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院小児科

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、2007年に当研究班で、リバビリン治療のプロトコールを含めた診療ガイドラインを作成した。今後、診療ガイドラインを改訂する上で、亜急性硬化性全脳炎の診療の現状を把握するために、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った。リバビリン治療は、細菌性髄膜炎や血圧低下、呼吸抑制等に注意を必要とするが、一定の効果を認め、早期診断・早期治療が重要と考えられた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は麻疹ウイルスの変異ウイルスである SSPE ウイルスの遅発性感染を原因とする難治性の疾患で、現在、インターフェロンとイノシンプラノベクスの併用以外確立された治療法がなく、非常に予後不良な疾患である。1999年以降、日本国内を中止にインターフェロンとリバビリンの併用療法が試験的に行われている。また 2007年に当研究班で、リバビリン治療プロトコールを含めた診療ガイドライン作成した。今後、SSPE 診療ガイドラインの改訂を行う上で、SSPE 診療の現状を把握するために、リバビリン治療実施施設に対し、アンケート調査を行った。

B. 研究方法

SSPE 患者に対し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、現在の治療状況、麻疹予防接種歴、麻疹罹患歴、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、併用薬、その他とした。尚、病期は Jabbour 分類を用い、症状の評価については NDI 臨床症状スコア (以下スコアとする) を用いた。

(倫理面への配慮)

本調査に関しては、熊本大学大学院生命科学研究部での倫理審査で承認を得、主治医より、説明書と同意書に沿って患者家族に対し十分な説明をして頂いた上で、同意が得られた場合に同意書を作成の上、主治医に調査票へ記入して頂いた。尚、調査票および同意書に関しては厳重に保管し、調査票には性別と生年月のみ記載して頂く形として、データ集計に当たっては個人が特定できない様配慮したので、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

現況として、国立感染症研究所・感染症情報センターが報告している日本における麻疹累計報告数は、2009年以降減少傾向で、2013年229例、2014年463例と一旦増加が見られたが、2015年は35例と劇的に減少している (図1)。また当方が把握している SSPE に対するリバビリン治療開始類計数は、2009年以降、毎年1例となっている (図2)。

症例は、男性12人、女性13例で、平均発症時

年齢は8.69歳、平均診断時罹病期間は6.44カ月、平均リバビリン開始時罹病期間は2.06年、リバビリン開始時の病期は、Ⅰ期が3名、Ⅱ期が20名、Ⅲ期が1名、Ⅳ期が0名という結果であった。

初発症状としては、活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下、動作の鈍化、退行、脱力発作、転びやすさ、歩行困難、流涎、構音障害、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクローヌス等の他、友人とのトラブルや性格変化、書字の乱れ、集中力低下、計算間違いの増加、学力低下、発語減少等、近年小児神経学領域で受診者数が増加している発達障害患者の症状と一致するものも見られたため、注意が必要と考えられた。

一方、診断時の症状としては、脱力発作、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、四肢麻痺、理解・記憶力低下、退行、意識混濁、傾眠傾向、痙攣発作等があり、特徴的なミオクローヌスが出現して診断がついた例が多かった。

罹病期間や治療期間によらず、麻疹罹患年齢が1歳未満の症例では、調査時のスコアが高かった(図3)。調査時のスコアが45未満の低い群の方が、45以上の高い群に比べてSSPE発症年齢が低かった(図4)。診断時罹病期間が2ヶ月以内の群と5カ月以上の群で、調査時のスコアの分布に差は見られなかった(図5)。診断時のスコアが40以上の群では、治療により著明な改善は認めていない(図6)。調査時の罹病期間によって、スコアの分布には差を認めなかった。リバビリン治療開始時と調査時のスコアをプロットしたものが図7である。スコアが2以上低下したものを改善、2以上上昇したものを増悪、それ以外を不変とすると、改善は4例、不変は3例、増悪は11例であった。増悪例の内、調査時スコアが50未満のものは4例あった。

髄液中麻疹抗体価の推移については、治療初期に一時的に低下してその後上昇した例(5例)や、治療により低下してそれを維持した例(2例)、症状の再燃と治療により上昇と低下を繰り返した例(3例)があった。また、病期が進行すると、髄液中麻疹抗体価は低下する傾向にあった。

治療に伴う有害事象としては、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)、細菌性髄膜炎(5例)、嘔気・嘔吐(4例)、眼球結膜充血(3例)、皮膚症状(3例)、尿路感染(3例)、頭痛(2例)、白血球減少(2例)、貧血(2例)、血圧低下(2例)、呼吸抑制(1例)、抹消神経障害(1例)、口唇歯肉発赤(1例)があげられた。いずれも治療終了後に改善を認めた。発熱については、併用したインターフェロンの影響が考えられた。

D. 考察

日本における麻疹の発症は減少しており、SSPE に対するリバビリン治療の開始例も年間1例が続いている。しかし、SSPE が難治であることには変わりはなく、治療の確立が望まれる。

SSPE に対するリバビリン治療の評価としては、SSPEの常に進行して行く病態を考えると、改善例と不変例を合わせた7例に明らかな効果があると考えられ、またスコアが比較的低いまま維持できている4例についても何らかの効果が伺えた。治療開始時のNDI臨床症状スコアが40以上の症例では、治療によるスコアの著明な低下は認めていないが、各主治医の印象の中には、スコアが高く病期が進行しても、治療を継続することで自発呼吸を維持できていたり、緊張が改善する等の意見があった。

一方、治療に伴う有害事象としては、脳室リザーバーからの頻回の注射が影響していると考えられる細菌性髄膜炎や、血圧低下、呼吸抑制に十分注意する必要があると考えられた。

E. 結論

SSPE に対する治療として、リバビリン治療は一定の効果があると考えられる。今回、治療開始までの罹病期間は治療効果には影響しないという結果であったが、病期が進行してしまった例では著明な改善を望めず、やはり早期診断・早期治療が重要であると考えられた。診断に関しては、近年小児神経領域で受診者数が増加している発達障害の症状と同様の症状がSSPEの初期にも見られ、SSPEを鑑別にあげる様、啓発が必要であると考えられた。また早期治療に関しては、各医療施設における倫理審査は年々厳しくなっており、その分審査を通過するまでの期間が長くなっていることが課題で

ある。

F. 健康危険情報

SSPE に対しリバビリン治療を実施する際には、各医療施設の倫理委員会の承認を得る必要がある。またリバビリンの有効域(40~200 μg/mL)と中毒域(≥300 μg/mL)に近いことや代謝に個人差があることを考慮すると、髄液中濃度のモニタリングが必須となる。更に治療に際しては、細菌性髄膜炎や血圧低下、呼吸抑制に十分注意する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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。

3. その他

なし

図1. 麻疹累計報告数

