亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する調査

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。今回、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は麻疹ウイルスの変異ウイルスによる遅発性感染症であり、精神・運動両面で退行を来たし寝たきりになり呼吸不全となって最終的には死に到る非常に予後不良な疾患である。亜急性硬化性全脳炎の治療としては、インターフェロンの脳室内投与とイノシンプラノベクスの併用以外、確立された治療法はないが、当班で作成した治療プロトコールに基づいて試験的に実施されているリバビリンの脳室内投与は、一定の効果を得ている。そこで、亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療を実施している施設に対しアンケート調査を実施し、診療上の課題について検討し、亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂することとした。

B. 研究方法

亜急性硬化性全脳炎患者に対しリバビリン治療を実施したことのある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 NDI スコア）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充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

国立感染症研究所感染症情報センターの報告によれば、日本における麻疹累計報告数は、2014年が463例、2015年が35例、2016年が152例であり、全体としては減少傾向にある。また、亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を開始した累計数は、当方が把握している範囲内で、2009年から2015年までの期間、毎年１例であったが、2016年はなしであった。

症例は25人で、男女比は12対13。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、在不安定、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m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NDIスコアが高かった。調査時のNDI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亜急性硬化性全脳炎の発症年齢が低かった。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NDIスコアの分布に差は見られなかった。診断時のNDI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。調査時の罹病期間によって、NDI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NDI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生は減少しており、亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療の開始例も年間１例以下が続いている。しかし、亜急性硬化性全脳炎が難治であることに変わりはなく、治療の確立が望まれる。

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療の評価としては、そ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、NDI 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

亜急性硬化性全脳炎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亜急性硬化性全脳炎の初期にも見

られ、亜急性硬化性全脳炎を鑑別にあげる様、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

亜急性硬化性全脳炎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（40～200μg/mL）と中毒域（≧300μg/mL）が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（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