

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 当研究班で作成した治療プロトコールに基づき、亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を実施したことがある医療機関に対してアンケート調査を実施した。

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ウイルス感染症であり、精神発達・運動発達の両面で退行を来たして、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保険適応があるのは、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内服のみで、その他は対症療法となり、確立された治療法はない。しかし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j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

調査用紙を作成し、熊本大学大学院生命科学研究部での倫理委員会の審査で承認を得、これ迄に亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を実施したことがある施設に送付し、結果を解析した。調査内容は、転帰、現在の治療状況、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(Jabbour 分類による)・検査結果、治療開始時期と症状・病期・検査結果、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、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他である。

(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

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、2017年が189例であり(図1)、全体としては減少傾向にあるが過去3年は増加傾向にある。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、2009年から2015年までの期間、毎年1例であったが、2016年、2017年はなしであった。

25 症例について、概要は、男女比は約 1:1、平均発症時年齢は 8.6 歳、診断までには平均で約 6 ヶ月を要しており、リバビリン開始は平均でその 1 年半後であった。リバビリン開始時の病期は、I 期が 3 例、II 期が 20 名、III 期が 1 例、IV 期はなしであった。明らかな麻疹罹患歴がないものは 1 例で、不明例が 1 例あり、予防接種歴のあるものは 1 例あったが、麻疹発症直後に実施されていた。

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、転倒、歩行困難、流涎、構音障害、発語減少、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクロヌスなどが挙げられた。診断時の症状は神経学的な身体症状、特にミオクロヌスで診断がつくことが多かったが、てんかんの既往があった例では、数年にわたって難治性てんかんとして治療されていた例もあった。

リバビリン治療を開始する前にインターフェロンを使用していた症例について、NDI 臨床症状スコアの変化(表 1)を見ると、スコアが 2 より減少していて改善していると考えられるのは 1 例、スコアが±2 の範囲内で変化がないと考えられるのが 3 例、スコアが 2 より増加していて増悪していると考えられるのが 2 例であった。インターフェロンの治療効果は、インターフェロンの投与量とは相関していなかった。

一方で、リバビリン治療の前後での NDI 臨床症状スコアの変化は、2 より減少していて改善していると考えられるのは 5 例、±2 の範囲内で変化がないと考えられるのが 3 例、2 より増加していて増悪していると考えられるのは 12 例であった。

リバビリン治療中またはその後に見られた有害事象は、傾眠傾向が 14 例、発熱が 9 例、口唇腫脹が 8 例、全身倦怠感が 6 例、肝機能障害が 5 例、細菌性髄膜炎が 5 例、嘔気・嘔吐が 4 例、眼球結膜充血が 3 例、皮膚症状が 3 例、尿路感染が 3 例、頭痛が 2 例、白血球減少が 2 例、貧血が 2 例、血圧低下が 2 例、末梢神経障害が 1 例、口唇歯肉発赤が 1 例であった。

D. 考察

MR ワクチンの定期接種が 2 回になって以降、麻疹の発生は減少しており、近年の発症は海外からの持ち込み例となっている。それに伴い亜急性硬化性全脳炎の発症も減少している。初発症状としては、性格変化や書字の乱れ、集中力低下、学力低下、発語減少など、近年小児神経の外來で著増している発達障害と共通する症状も見られており、亜急性硬化性全脳炎を診断する機会が減少している状況では、診断の遅延が起こる可能性もあり、疾患に関する啓発が必要と考えられた。

治療に伴う有害事象については、傾眠傾向や発熱、血管性浮腫と考えられる口唇腫脹の頻度が高く、これらは治療終了後改善していった。また発熱については、併用しているインターフェロンの影響と考えられる。

頻度が低くても注意が必要なのは、細菌性髄膜炎と血圧低下であり、治療中の髄液検査や血圧測定によってモニタリングを行う必要がある。オンマイヤリザーバーの耐用年数にも注意が必要で、破損により細菌性髄膜炎を来した例があった。

E. 結論

亜急性硬化性全脳炎の発症数が減少しているのは良いことであるが、初発症状が発達障害に見られるような症状も含むため、早期診断のためには疾患の啓発が必要と考えられた。

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

1) 野村 恵子. Survey for ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, 5.11-14, 2017.

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

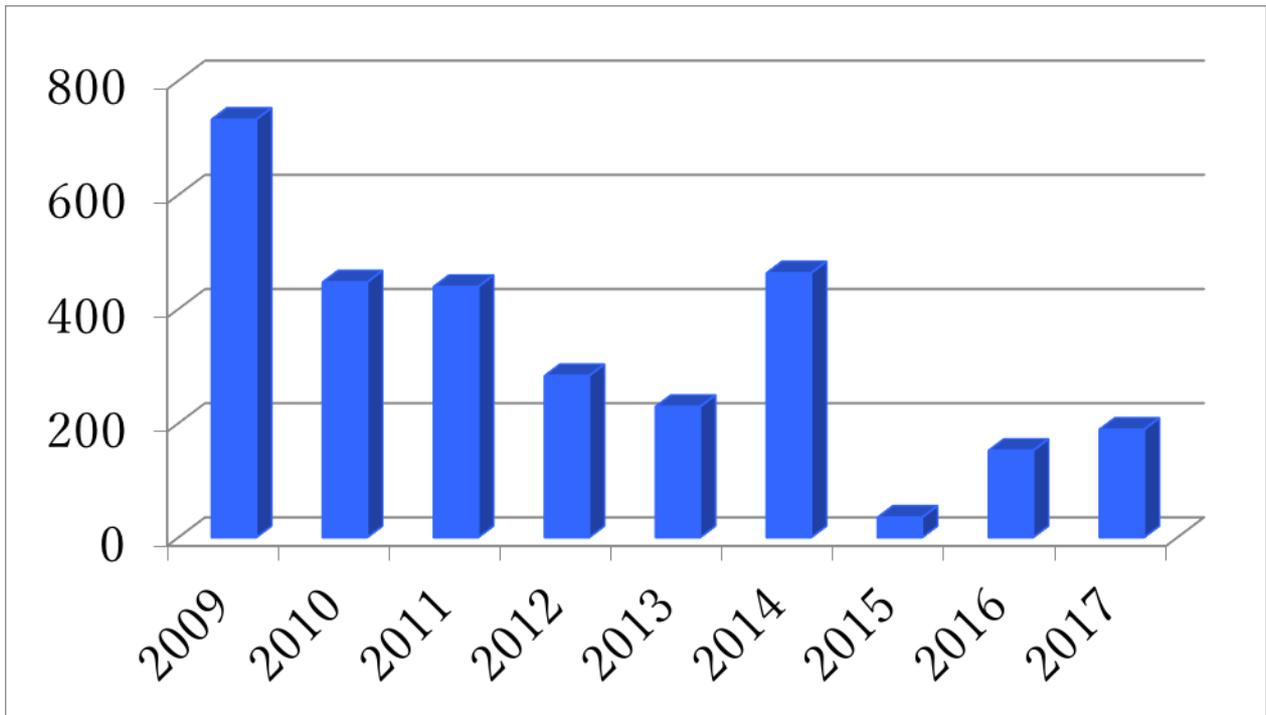


図1 麻疹累計報告数 (国立感染症研究所感染症情報センターのデータより)

治療前	治療後	IFN 投与量 (IU/week)
25	78	900万
12	12	500万
33	33	240万
16	18	300万
37	30	900万
44	52	600万

表1 IFN による NDI 臨床症状スコアの変化