

## 亜急性硬化性全脳炎

細矢 光亮

(臨床神経 2011;51:1047-1050)

Key words : 亜急性硬化性全脳炎, リバビリン, 脳室内投与療法

### 1 はじめに

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, 高度の痴呆, 植物状態となり死にいたるスローウイルス感染症である。現在まで, SSPE に対しイノシンプラノバクス<sup>1)2)</sup>, インターフェロン (IFN)<sup>3)~5)</sup>などが試みられているが, それらの効果は確実とはいえず, まったく無反応の例も少なからず存在する。また, 治療初期には有効と思われた例においても, 長期的な予後は思わしくない。

### 2 リバビリンの SSPE 治療効果に関する基礎研究

現在使用されているイノシンプラノバクスや IFN よりも抗 SSPE ウイルス効果の高い薬剤があれば, SSPE に対する新たな治療薬になると考えられる。そこで, これらの薬剤を対照薬として, RNA ウイルスに対し効果が期待される種々の抗ウイルス剤について, SSPE ウイルスに対する増殖抑制効果を組織培養上で比較検討した<sup>6)</sup>。その中で, リバビリンは SSPE ウイルスのプラーク形成を 5~10 $\mu\text{g/ml}$  の濃度で 50% に, 50 $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度でほぼ完全に抑制した。すなわち, リバビリンは IFN- $\alpha$  やイノシンプラノバクスに比しすぐれた効果を示した。

SSPE ウイルスをハムスターの頭蓋内に接種すると, 接種後 3~10 日で易刺激性, ミオクロオス, 麻痺などの神経症状を発症し, 6~20 日で死亡する。脳波上では, 発作性高振幅徐波が観察される。この SSPE モデルをもちいて, リバビリンの抗ウイルス効果を検討した。3~4 週齢のハムスターの頭蓋内に SSPE ウイルスを接種し, ウイルス接種後 12 時間より 24 時間ごとに 10 回薬剤を頭蓋内に直接投与した。56 日間症状の出現や死亡の有無を観察し, 薬剤の治療効果を判定した。コントロール群は, ウイルス接種後 3 週までに全例死亡した。リバビリンは, 投与量依存性に生存率を改善させ, 1mg/kg/日 で 40%, 5mg/kg/日 で 80%, 10mg/kg/日 以上で 100% が生存した<sup>7)</sup>。

SSPE モデルにおけるリバビリンの有効濃度を求めるた

め, 摘出した脳内のリバビリン濃度を HPLC (high-performance liquid chromatography) 法により測定した。100% が生存するリバビリン 10mg/kg/日の投与において, 脳内リバビリン濃度は 50 $\mu\text{g/g}$  以上を 10 日間維持した。リバビリンの毒性濃度は, 250~350 $\mu\text{g/g}$  であった<sup>8)</sup>。

以上のことから, リバビリンはハムスターをもちいた動物モデルにおいて治療効果を示すこと, 100% の生存がえられる脳内リバビリン濃度は 50~100 $\mu\text{g/g}$  で, これは組織培養において SSPE ウイルスの増殖を完全に抑制する濃度に一致することが示された。

### 3 リバビリンの臨床応用

リバビリンは, 他の疾患において経口投与あるいは経静脈投与されている薬剤であるが, 経口投与では, 髄液中リバビリン濃度が SSPE ウイルスに対する有効濃度に達しないことはすでに知られている。そこで, イノシプレックスの経口投与と IFN の脳室内投与の併用では臨床症状の進行が迎えられなかった SSPE 患者 2 例に対し, リバビリン経静脈投与を試みた。まず, 患者の入院施設の倫理委員会の承認を受け, 詳細な説明の上で患者両親より同意をえて, リバビリンの経静脈投与を開始した。リバビリン 1 回量 10mg/kg, 1 日 3 回投与から開始し, 1 回量を 20mg/kg, 30mg/kg と増量した。リバビリン投与は 7 日間継続し 7 日間休薬を基本とし, これをくりかえした。濃度の安定する 15 回目の投与後 3 時間に血清と髄液を採取し, HPLC 法によりリバビリンの濃度を測定した。血清中リバビリン濃度は, 投与量依存性に 1.3 から 20.9 $\mu\text{g/ml}$  に上昇した。リバビリンの血液から髄液への移行は比較的良好で, 髄液濃度は血清濃度の 74% (50~89%) であった。髄液中リバビリン濃度は, 投与量依存性に 1.1 から 17.4 $\mu\text{g/ml}$  に上昇した。1 回量 20mg/kg 以上の投与により, 髄液中リバビリン濃度は, 組織培養および動物実験における SSPE ウイルスに対する 50% 有効濃度である 7.5 $\mu\text{g/ml}$  以上を維持した<sup>9)</sup>。

Fig. 1 に示した症例は, Jabbour の分類の 2 期に治療を開始したところ, ミオクロオスの消失, 右感音性難聴の軽快など, 臨床症状に著明な改善をみた。病期は Jabbour 分類の 1 期に改善した。また, 臨床症状の改善にともなって, 髄液中麻

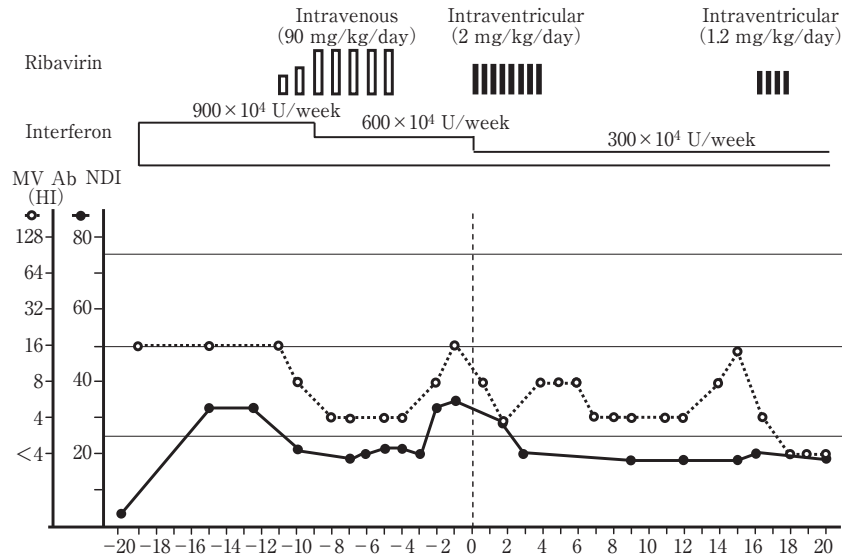


Fig. 1 リバビリン投与症例の臨床症状スコアと髄液中麻疹抗体価の推移.

Jabbour の分類の 2 期にリバビリン経静脈投与を開始したところ、ミオクローヌスの消失、右感音性難聴の軽快など、臨床症状に著明な改善がみられ、病期は Jabbour 分類の 1 期に改善した。また、髄液中麻疹 HI 抗体価が減少した。しかし、リバビリン経静脈投与を中止すると症状が再燃し、髄液中麻疹抗体価が再上昇した。

髄液中リバビリン濃度を有効濃度に維持するためにリバビリン脳室内投与療法をおこなったところ、臨床症状スコアが 36 から 22 再度低下し、髄液中麻疹抗体価は 16 倍から 4 倍に低下した。治療中止後 12 カ月間、臨床症状に再燃はなかった。

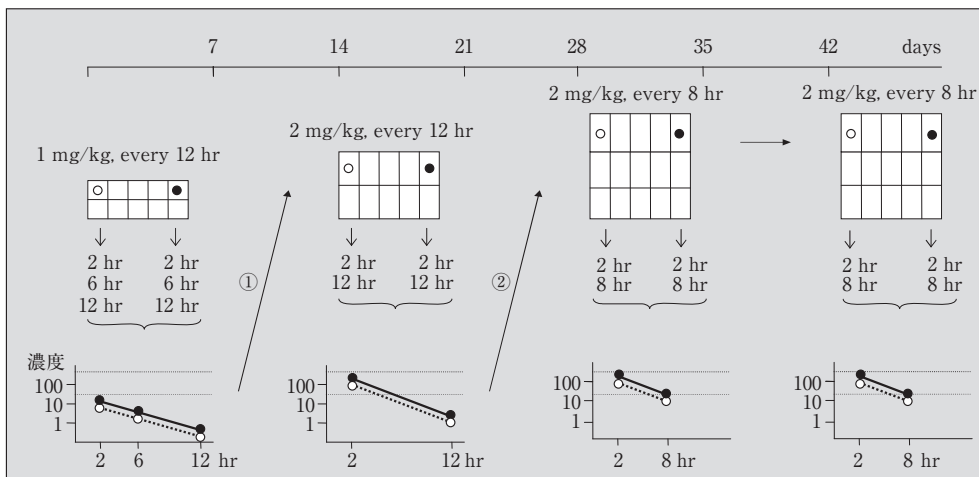


Fig. 2 リバビリン脳室内投与療法治療計画.

- ① 2 時間の濃度が  $<150 \mu\text{g/ml}$  のばあいは、 $150 < <200 \mu\text{g/ml}$  を目標に、副作用に注意しながら 1 回量を増加する。
- ② 投与直前の濃度が  $<20 \mu\text{g/ml}$  のばあいは、可能であれば 3 回投与とする。
- ③ 2 時間の濃度が  $150 < <200 \mu\text{g/ml}$ 、投与直前の濃度が  $>20 \mu\text{g/ml}$  のばあいは、この投与方法に固定し、これをくりかえす。
- ④ 投与方法が固定したら、これを 6 クール継続し、その終了時に効果判定する。有効と判定されたばあいは、計 6 カ月間継続する。

疹 HI 抗体価が減少した<sup>9)</sup>。リバビリン経静脈投与による副作用としては、20mg/kg 以上の投与の継続により、貧血と口唇腫脹がみられたが、投与の中止によりすみやかに軽快した。

リバビリン経静脈投与では、治療継続中は効果が持続したが、中止後に症状が再燃し、髄液中麻疹抗体価が再上昇した (Fig. 1)。SSPE ウイルスの消失を期待するには、中枢神経系

におけるリバビリン濃度をさらに高く保つ必要があるが、経静脈投与量をこれ以上増加するのは副作用の点から困難であった。再度、倫理委員会の承認と患者家族の同意をえて、リバビリンの脳室内への直接投与を試みた。

組織培養および動物モデルにおいてウイルス増殖を完全に抑制し、かつ安全な濃度である50~150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を髄液中の目標濃度とした。0.25mg/kgから開始し徐々に投与量を増加したところ、1.0mg/kgの投与で投与後2時間の濃度が目標濃度に達した。しかし、半減期が2~6時間と比較的短かったので、投与を12時間おきにくりかえした。これにより、髄液中リバビリン濃度はほぼ目標濃度を維持した。5日間投与9日間休薬を1クールとしてこれをくりかえした。投与時に軽度の頭痛や眠気がある、投与の継続により口唇が腫脹するといった副反応がみられたが、重篤なものは無かった。ふたたび症状に改善がみられ、3カ月の脳室内投与後治療を中止した。髄液中麻疹抗体価は4倍となり、治療中止後12カ月間再燃はなかった<sup>10)</sup>。

#### 4 リバビリン脳室内投与の治療計画

現在おこなっているリバビリン脳室内投与療法の治療プロトコル (Fig. 2) は、リバビリン1mg/kg/回、1日2回、5日間投与から開始し、投与2時間の濃度が150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満のばあいは1回量を増加し、150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満となるように調整する。この投与量で12時間の濃度が20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満のばあいは投与回数を1日3回にすることである。これにより、理論的には髄液リバビリン濃度が目標濃度(50~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )をほぼ維持することになる。投与量が決定したら、5日間治療9日間休薬を12クール(6カ月)継続する。

6カ月の治療で投与を終了すると、6~12カ月後に臨床症状の再燃や髄液麻疹抗体価の再上昇がみられる。そこで、維持療法として治療終了後6カ月無治療、6クール(3カ月)治療を4回くりかえし、全治療期間3年6カ月で終了する治療計画を作成し、現在検討を進めている。

#### 5 おわりに

リバビリンは、組織培養においてSSPEウイルスの増殖を抑制し、動物モデルにおいて治療効果を示した。また、SSPE患者において髄液中リバビリン濃度を有効濃度に保つことにより臨床的有効性が示された。現在多数例においてリバビリン脳室内投与療法を試みており、病期の比較的早い時期に治

療が開始された症例では臨床的有効性が確認されるばあいが多く、残念ながら無効例もみられる。より有効な投与方法の検討が必要であろう。

#### 文 献

- 1) Robertson WC, Clark DB, Markesbery WR. Review of 38 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on the natural course of the disease. *Ann Neurol* 1980;8:422-425.
- 2) Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, et al. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1982;i:1034-1037.
- 3) Panitch HS, Plascencia JG, Norris FH, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurology* 1986;36:562-566.
- 4) Yalaz K, Anlar B, Oktem F, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1992;42:488-491.
- 5) Gereroso G, Yamani S, Crowell J, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular  $\alpha$ -interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993;15:346-355.
- 6) Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, et al. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1989;12:87-98.
- 7) Honda Y, Hosoya M, Ishii T, et al. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:653-655.
- 8) Ishii T, Hosoya M, Mori S, et al. Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:241-243.
- 9) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:943-945.
- 10) 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* 2004;48:4631-4635.

**Abstract****Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)**

Mitsuaki Hosoya

Department of Pediatrics, Fukushima Medical University

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a progressive and fatal central nervous system disorder that results from a persistent SSPE virus infection. The efficacy of inosine pranobex, an antiviral/immunomodulator agent, remains controversial. Intraventricular interferon-alpha combined with oral inosine pranobex slows the progressive course of SSPE, but does not cure the disease. We examined a wide variety of antiviral compounds for their inhibitory effects on SSPE virus strains in vitro and in vivo, and found that ribavirin had potent inhibitory activity against SSPE. We tried to treat SSPE patients first with high-dose intravenous ribavirin therapy, and then with intraventricular ribavirin therapy. Ribavirin therapy seemed to have a certain effect on clinical courses of patients with SSPE. To reach the conclusion that ribavirin therapy is clinically effective, clinical trials on many cases will be required.

(Clin Neurol 2011;51:1047-1050)

**Key words:** Subacute sclerosing panencephalitis, Ribavirin, intraventricular administration

---