

# Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome:

## A randomized controlled trial

ポストポリオ症候群に関する免疫グロブリン静脈内注射 IVIg による無作為比較試験

**Henrik Gonzalez** Division of Rehabilitation Medicine, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Stockholm, Sweden  
**Katharina Stibrant Sunnerhagen** Institute of Neuroscience and Physiology, Rehabilitation Medicine, Göteborg University  
**Inger Sjöberg** Department of Neuroscience, Rehabilitation Medicine, University Hospital Uppsala, Uppsala, Sweden  
**Georgios Kaponides** Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden  
**Tomas Olsson** Neuroimmunology Unit, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden  
**Kristian Borg** Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

**Lancet Neurology**, 2006; 5: 493-500

DOI:10.1016/S1474-4422(06)70447-1

注) 訳者、編集者などはこの翻訳内容と、それによって引き起こされた事に対して、いかなる責任も負いません。

### Summary 要約

**Background 背景**; 急性灰白髄炎（ポリオ）の生存者には、急性感染した後に数十年経って、症状が増悪したり、あるいは新しい症状が出現したりすることがよくある。これはポストポリオ症候群として知られている。CNS（Central Nerve System; 中枢神経系）での炎症進行過程でサイトカインの産生は、炎症過程の基礎を成し免疫調整システムに関する治療が可能であることを示している。我々はポストポリオ症候群の免疫グロブリン静脈内注射（静注）に関して、複数施設でランダム化比較試験（二重盲検、プラセボ比較）を行った。

**Method 方法**; 4つの大学病院で142名の患者が、免疫グロブリンを合計90g静注するグループ（n=73）とプラセボグループ（n=69）に無作為に割り当てられ、連続3日間の静注が行われ、これを3ヶ月後に繰り返した。7名の患者がこの研究から脱落した。したがって135名がプロトコルごとに評価された。一次評価ポイントは被験筋の筋力、SF-36質問票（SF-36 PCS）による生活の質であった。二次評価ポイントは、6分間歩行テスト（6MWT）、Time up and go（TUG）テスト、被験筋に選ばれていない筋の筋力、高齢者の身体活動スケール（PASE）、痛みの視覚化スケール（VAS）、多次元疲労度一覧記録（MFI-20）、バランス、そして睡眠の質であった。効果判定テストは最初の静注直前に行われ、その後2回目の静注の3ヶ月後に行われた。この研究は臨床研究WEBサイト[Clinical.Trials.gov]に番号NCT0016008として登録されている。

**Findings 結果**; 基準線（治療前の平均値）で比較すると筋力の中央値は免疫グロブリン静注を受けた患者群はプラセボ患者群より8.3%高く、治療群に味方した（p=0.029）。SF-36 PCSは治療

後にグループ間に十分な違いはなかった ( $p=0.321$ )。下位スケール「活力」スコア ( $p=0.042$ ) と PASE ( $p=0.018$ ) は治療群でより効果が見られた。MFI-20 と TUG, 被験筋に選ばれていない筋の筋力, 6 分間歩行, バランス, 睡眠の質はグループ間に違いはなかった。痛みの視覚化スケール (VAS) によって決定される痛みについては, 被験者全体に対しては十分な変化は見られなかった。それにもかかわらず, 研究の開始時に痛みを訴えていた患者達は, 治療介入グループ内では改善したが, プラセボグループ内では改善しなかった ( $p=0.037$ )。免疫グロブリン静注は検討に値する治療法であった。

**Interpretation 解釈;** 免疫グロブリン静注は, ポストポリオ症候群の患者達のあるグループ (サブグループ) に対して支援的な治療オプションであろう。どのようなグループに効果があるのか (感応するサブグループ)、長期効果や服用スケジュールに関する更なる研究が必要である。

.....

## Introduction 導入 (はじめに)

急性灰白髄炎の感染後に数十年が経つと, ポリオ経験者 (生存者) 達は一般的にポストポリオ症候群を発現し, それは新たな筋群の筋力低下あるいは元々麻痺していた筋の更なる筋力低下, 疲労, そして筋骨格系の痛み<sup>1)</sup> が特徴である。ポリオ感染<sup>2), 3)</sup> に関連した筋力低下の増大は, 進行性の神経脱支配が最も重要な理由であると考えられてきた。神経脱支配は, 神経単位サイズの増大に導かれる側副発芽という方法による神経再支配で代償される<sup>3)</sup>が最終的には, 不十分な (神経再支配による) 代償と続いて起こる筋力低下に影響されて, 神経再支配は神経脱支配とともにバランスを維持する事ができない。

急性期の神経脱支配のメカニズム (起源) は明らかになっていない。しかし, ポストポリオ症候群を持つ患者たちは, 脳脊髄液 (CSF ; Cerebro Spinal fluid) 中の炎症過程で生じるサイトカイン mRNA の発現が増大している<sup>4), 5)</sup>, これは中枢神経系 (CNS ; Central Nerve System) で免疫反応が生じていることを示唆している。血管周囲のリンパ球は実質中に浸潤し, 脊髄中の活発な神経膠症は<sup>6), 7)</sup>, 患部の筋での炎症のサイン<sup>8), 9)</sup>と同様に基礎を成す炎症過程をさらに激化していく。

さらに動物モデルでは過剰な, あるいは常軌を逸したサイトカインの産生が神経組織のダメージと関係していた<sup>10)</sup>。神経筋システムには, サイトカインに関する他の潜在的な影響がある。サイトカインは神経筋伝達に影響を与えている可能性があり, それがポストポリオ症候群の疲労のメカニズムとして提案されてきた。あるいはサイトカインは神経伝導に直接影響を与えている可能性がある。しかし, 炎症反応と神経筋とを結びつける研究は今までなかった。

もし炎症という仮説を真であるとすれば免疫グロブリンの静注はポストポリオ症候群にとって利益となるはずである。我々は以前に, ポストポリオ症候群の患者に行った免疫グロブリン静注の単一投与が脳脊髄液 (CSF) での炎症過程で生じるサイトカインの集中を減少させて, QOL を改善したことを示した。

そこで我々はポストポリオ症候群の患者に 3 ヶ月のインターバルで 2 回の免疫グロブリン静注

を行う治療の臨床効果を複数施設でランダム化比較試験（二重盲検、プラセボ比較）を行う研究手法で分析した。

## Methods 方法

### 患者

全ての患者は、4つの調査場所で、ポストポリオ外来クリニックから無作為に集められた：Danderyd 大学病院，ストックホルム；Sahlgrenska 大学病院，ゴーゼンバーグ；Akademiska 大学病院，ウップサラ；Huddinge 大学病院，ストックホルム。第一段階は、患者がポストポリオ症候の強い悪化の過程にあるか否かの臨床的な判断を含んだ。第二段階は、主な調査者が包含と除外の基準をチェックした。包含基準は：ポリオ（急性灰白髄炎）の病歴と筋力低下の進行；ポリオによって以前に罹患した筋群における筋疲労と痛み；つまりポストポリオ症候群の診断は Halstead と Rossi の基準に従った。そして年齢は 18 歳から 75 歳の間であった。除外基準は Body mass Index (BMI) が 30 以上、あるいは不安定な体重の患者であった。なぜなら、肥満あるいは体重変動は、それ自体で障害を起こす可能性があるからだ。ポストポリオ症候群に似た症状を起こす甲状腺機能低下症、糖尿病（完全にコントロールされていない）、あるいは医学的、あるいは整形外科的な障害の患者も排除された。さらに免疫グロブリン静注の治療に対する危険因子である S-IgA 分泌不全は研究上の重要な排除基準として扱われた。

我々は、研究の対象集団について説明されている **National Rehabilitation Post-Polio Limb Classification** を使用した。定義は、Class I（臨床的にポリオはない）、Class II（潜在性のポリオ）、Class III（臨床的に固定化したポリオ、あるいは新しい、あるいは筋力低下の増大）、Class IV（進行性の筋力低下で安定しないポリオ）、Class V（重度の筋萎縮）であった。研究に参加したすべての患者はヘルシンキ宣言の推奨に従ってフォローアップされ、そして、この研究はカロリンスカ研究所の倫理委員会によって承認された。患者たちは研究へ入る前にインフォームドコンセントを受けた。

### 手順

この研究は 2002 年 8 月 13 日～2003 年 6 月 24 日の間に実施された。独立に契約した研究機関（Sedoc PM, スtockホルム, スウェーデン）によってデザインされた無作為ブロックの中で、無作為化が行われた。コンピュータによって無作為にサイズ（2, 4, あるいは 6）を変化させる順序交換ブロックを発生させ、中心に対する層化抽出を行い連続する患者番号が **Xepol**（静注用免疫グロブリン）治療とプラセボ治療に割り当てられた。層分けは行われなかった、それはポストポリオ症候群の患者が年齢に対してと多くの後遺症に対してすでに選ばれたためである。主治医、患者、理学療法士と看護師たちは研究中にどの治療群に配置されているかは気づかないようにされた。データ分析は処理コードが処分された後に行われた。筋力検査は関係のない理学療法士によって行われ、全ての施設に対して、理学療法士は臨床検査や問診や治療が行われる場所とは違う所で筋力検査を行うよう配置された。データは症例報告の形式で、4つの施設で記録され、契約した研究機関によってデータベースに入力された。

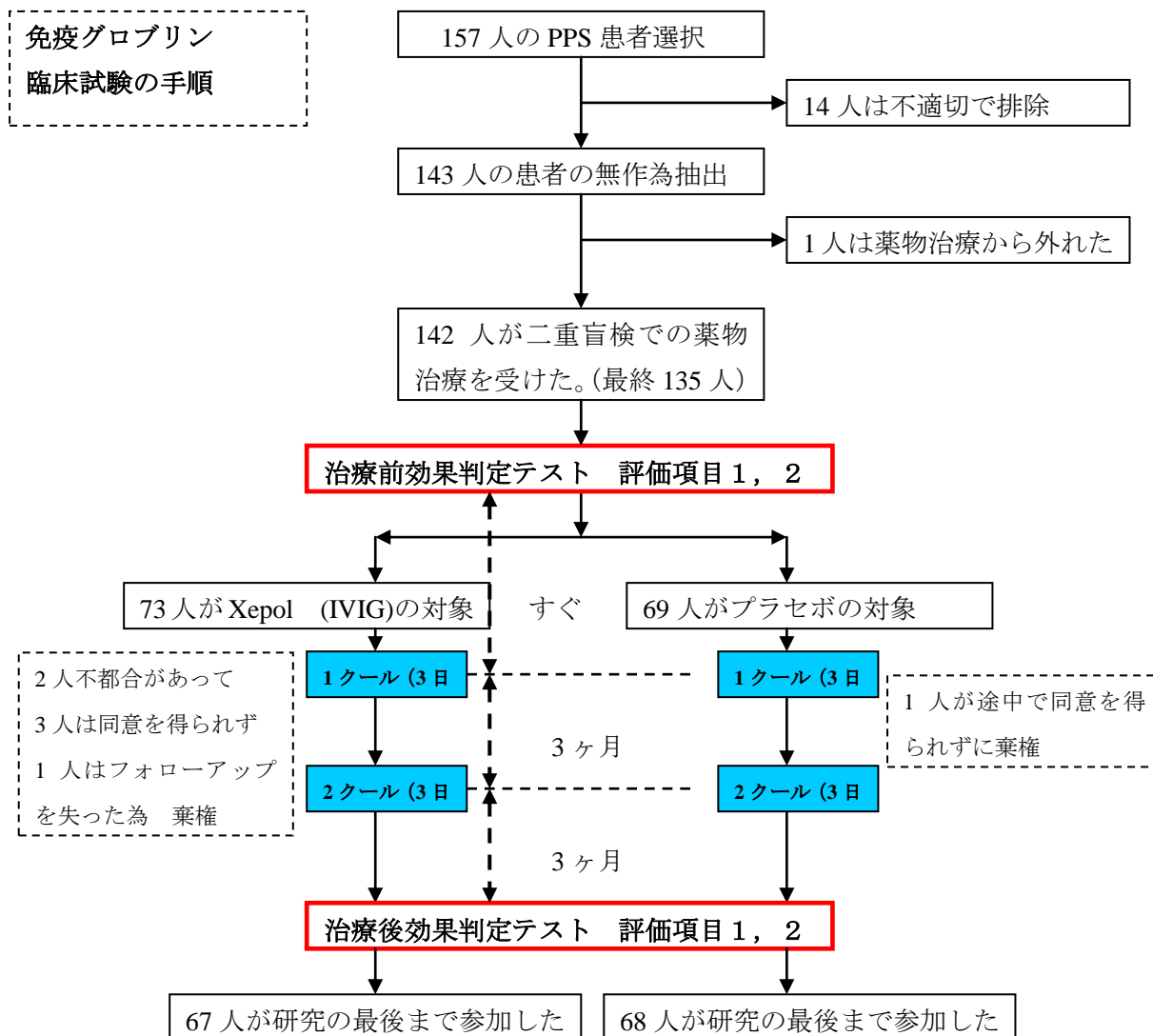


図1. 試験プロフィール (一部改変: 時間スパン追加)

良い臨床実践に応じて臨床試行の中でハッキリ記述できるようデータの質を確かめるためにコンピュータ化された論理チェックを使用した。全ての測定と問診は最初の治療の前1-5週に行われ、2回目の治療後の9-13週に行われた。

プロトコルに従った治療予定は、600mLの免疫グロブリン静注 (Xepol 50g/L; バッチナンバー IAGD1HDHC1, Instituto Grifols 製造, スペイン; ライセンス所有者は Pharmalink 社, スtockホルム, スウェーデン) か、600mLの見た目は免疫グロブリン静注と同じでプラセボ溶解するもので

バッチナンバーも製造会社も同一のものである。プラセボ溶解物はどのヒト免疫グロブリンを含まず、添加物ソルビトールはグルコースで置き換えられた。グルコースの量は活性生成物の中ではD-ソルビトールと同じであった。

全ての患者が600mLを3日間連続で一すなわち、全1800mLを受け3ヶ月後に繰り返された。(1クール 600ml×3日 2クール 600ml×3日 計3600ml)

最初のエンドポイント (第一評価項目) は、研究で選択された筋の筋力 (臨床的に選ばれた筋

の筋力は、年齢と性別から予想されるおおよそ 25–75%の筋力があるポリオで障害された筋)と SF-36 質問紙 (SF-36PCS) で計測された生活の質であった。第二のエンドポイント (第二評価項目) は、SF-36 の下位スケール活力、6 分間歩行テスト (6MWT) Time up and Go テスト (TUG)、最初のエンドポイント (上肢、下肢、手の筋それぞれにおいて観察されて記録された) のときに含まれていない筋群の筋力、高齢者の身体的活動度 (PASE)、揺らされたときのバランス、睡眠の質、痛みに対する Visual Analog Scale そして多次元的疲労指標 (MFI-20) であった。

さらに、様々な痛みの形式がポストポリオ症候群の患者の一般的な主訴であるため、二次的分析として、我々はこの重要な症候に対する免疫グロブリン静注の影響を分析した。この変数に対するどのような影響も、十分な痛みを持たない個人においては計測できないため、VAS で 20mm かそれ以上の十分な痛みを持つ患者を選んだ。カロリンスカ研究所の痛みの専門家が、一般的な経験に基づいて、この閾値を選択した。この閾値は慢性の痛みに関する無作為コントロール試験によって支持を得ているものから借りてきた。分析の更なる詳細は、Web 付録に提供されている。

## 統計的分析

効果を表すパラメータが正規分布しなかった、したがって我々は全ての結果をメディアン (中央値) と 4 分位数範囲で表現し (箱髭図)、ノンパラメトリック検定を使用した。研究プロトコルにしたがって、最初のエンドポイント (評価項目) での筋力の分析には Ancova (共分散分析) が使用されるべきだった。しかし、Ancova (共分散分析) に基づく筋力の分析に対する誤差が、パラメータとしてブートストラップされたポイント幅 95%信頼区間を持つ Q-Q プロットで評価したときは、正常から強く外れた。したがって、我々は Mann-Whitney U テストを使用し、薬剤グループとプラセボグループ間の全ての比較に対しても使用した。

最初の研究対象は 2 つのエンドポイントで客観的に一致し、そしてその研究は最初のエンドポイントの一つだけが統計的に十分であったとしても結論として見なされた。結果として 2 つの第一エンドポイントの統計処理は Bonferroni 修正法に従って有意水準 2.5%で行われた。二つの最初の統計分析のそれぞれが 80%の検出力を持つとすれば、研究は少なくとも 80%から最大で 96%のトータル検出力を持つと言える。検出力の計算に基づけば、124 名の患者サンプルが必要となった。

2 つの治療グループ間で 15%ポイント以上の等尺性最大筋力ピークにおける差と SF-36 の PCS スコアの 4 つの差が臨床的には重要であると見なされた。この短い期間内で高いレベルの差が (基準として) 選ばれたが、それは方法による誤差が 4%くらいだと見積もられたからだ。

プロトコルに第二のエンドポイントの統計的検定は、両側検定かつ有意水準 5%で行われると述べてあった。多様性に対する調整はしなかった。示された結果は、治療された全ての患者に基づくものである。Intention-to-treat (最初の割付のときの患者すべて) と per-protocol (脱落せずに計画通りに参加できた患者) 間の人数の差は非常に少なかった (n=7)。独立に契約した研究機関は前向きに実行された最後の結果で Intention-to-treat 解析を行った、そしてこの解析は per-protocol 解析と違いはなかった。ここで示される効果測定に関する統計は per-protocol 人数に対してのものである。

この研究は臨床研究 WEB サイト[Clinical.Trials.gov]に番号 NCT00160082 として登録されている。

	項目	IVIG	プラセボ	合計
性別	女性	52 (71%)	40 (58%)	92 (65%)
	男性	21 (29%)	29 (42%)	50 (35%)
	年齢	61.5 (9.2)	59.0 (10.0)	60.3 (9.7)
	ポリオ発症からの年数	54.5 (8.3)	53.6 (8.4)	54.1 (8.3)
	PPS と診断されてからの年数	13.8 (11.6)	13.9 (11.2)	13.9 (11.4)
クラス I 臨床的症状無	右足	6 (8.2%)	4 (5.8%)	10 (7.0%)
	左足	4 (5.5%)	4 (5.8%)	8 (5.6%)
クラス II 潜在性ポリオ	右足	6 (8.2%)	6 (8.7%)	12 (8.5%)
	左足	5 (6.8%)	5 (7.2%)	10 (7.0%)
クラス III 安定ポリオ	右足	11 (15.1%)	4 (5.8%)	15 (10.6%)
	左足	10 (13.7%)	14 (20.3%)	24 (16.9%)
クラス IV 不安定ポリオ	右足	33 (45.2%)	31 (44.9%)	64 (45.1%)
	左足	42 (57.5%)	31 (44.9%)	64 (45.1%)
クラス V 重度筋萎縮*	右足	17 (23.3%)	23 (33.3%)	40 (28.2%)
	左足	12 (16.4%)	15 (21.7%)	27 (19.0%)

表 1. 試験に参加した患者の基礎的特性

データは平均値 [標準偏差または数 (%)]。

IVIG は静脈の免疫グロブリン静注、PPS はポリオ後症候群

プラセボ群 (免疫グロブリン静注に見せかけた偽薬) の一人は右足を計測しなかった。

\*クラス I ~ V は National Rehabilitation Post-Polio Limb Classification による電気診断学 PPS 分類

## 助成金出資元の役割

研究のスポンサーは研究デザイン, データ収集, データ分析, データ解釈, あるいは報告書作成上の役割を持たない。当該の著者は研究における全てのデータに完全に触れることができ、出版に対する申請・許諾を決める最終的な責任を持つ。

## Results 結果

研究に対する調整役の調査者 1 名 (KB) と異なる主調査者 4 名, 各センター 1 名ずつであった。検査者間の多様性の評価が行われ, 筋力における変化の結果は, 異なる 4 名の主調査者あるいはセンター間の相違はなかった。

ポストポリオ症候群を持つ 142 名の患者は研究 (intention-to-treat 集団) に含まれ 135 名は完全な評価 (per-protocol 集団; 図 1) が可能であった。表 1 は研究参加者のベースラインとなる特徴を示している。2 つのグループにおいて, 最も多いのはポリオ Class IV あるいは V の患者であった。例えば, 臨床的に不安定で, 重度の筋萎縮が右脚と左脚の両方にある。

評価手法	測定項目	IVIG n=73	プラセボ n=69	対照群 n=2536 スウェーデン人標準値	
	研究対象筋の等尺ピーク値 (Nm)	53.8(42.0)	61.5(48.4)		
SF-36	PCS ↓	身体構成のスコア	33.7(9.7)	34.0(10.0)	46.0(11.0)
		身体機能	43.1(23.3)	43.4(22.5)	78.6(23.2)
		日常役割機能 (身体)	47.3(40.5)	52.9(41.5)	72.8(38.5)
		体の痛み	55.8(21.1)	55.0(25.9)	69.1(27.7)
		全体的健康感	57.9(21.8)	58.7(23.3)	68.8(24.2)
	MCS ↓	活力	51.4(22.9)	48.3(25.7)	67.7(23.9)
		社会生活機能	77.4(22.8)	74.8(23.9)	87.1(20.8)
		日常役割機能 (精神)	68.5(40.8)	74.4(39.7)	81.3(33.1)
		心の健康	75.0(19.4)	74.9(18.0)	80.5(19.8)
		6分歩行テスト	335(115)	313(102)	
		TUG バランステスト	11.5(7.3)	11.6(5.7)	
		身体の活動性スケール	92.5(49.8)	100.0(60.0)	
		視覚的アナログ痛み尺度	26.3(23.5)	29.8(24.4)	
	MFI-20 Fatigue score	一般的な疲労	13.2(4.4)	14.6(4.5)	
身体疲労		13.4(4.3)	14.0(4.8)		
活動性の減退		12.1(3.7)	12.1(4.7)		
意欲の減退		7.6(2.7)	8.1(3.2)		
精神疲労		9.7(4.1)	10.2(4.1)		
データは平均値 (標準偏差)、IVIG=免疫グロブリン静注、VAS=視覚的アナログスケール					

表. 2 参加者の治療前後の測定平均値とバラツキ

————— 第一評価項目(End Point)      ..... 第二評価項目(End Point)

最初と第二の効果測定では平均値のグループ間での差は出なかった(表2)。全ての患者は電気生理学的検査上、運動単位が減少しており、振幅と持続時間の増大している運動単位があった一すなわち先行するポリオに適合していることを示している。ポストポリオ症候群の診断は同年代のスウェーデン対照群と比較し、SF-36のサブスケールシリーズでスコアが減少していることにより行われた(表2)。特に参加者には身体機能や役割の位置づけ活力そして身体の痛みの記録に従った生活の質の低下が見られた。

88名の患者の上肢筋、45名の患者の下肢筋が研究のために選ばれた(ウェブ上の図1)。2名の患者だけは握力を選択された。被験筋の筋力の変化は、治療グループとプラセボグループ間で、メディアン(中央値)の違いを示し、治療グループにおいて8.6%の好ましい結果が出た(P=0.029; 図2)。6ヶ月時点でのPCSと活力スケール(SF-36)における変化は、治療前後においてグループ間の十分な差は出なかった(P=0.321; 図3)。

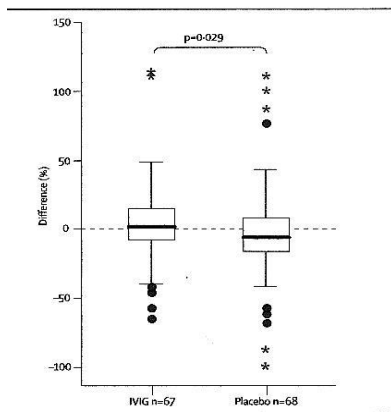


図2. 治療前後の研究対象筋における筋力測定値の差

箱形の中央線はサンプルの中央値をさす。箱の底辺は25%、上辺は75%をさす。\*数値はIQRの3倍以上あり青丸●はIQRの3倍から4.5倍までである。髭は最も外側線でない最小から最大の観察値を意味す

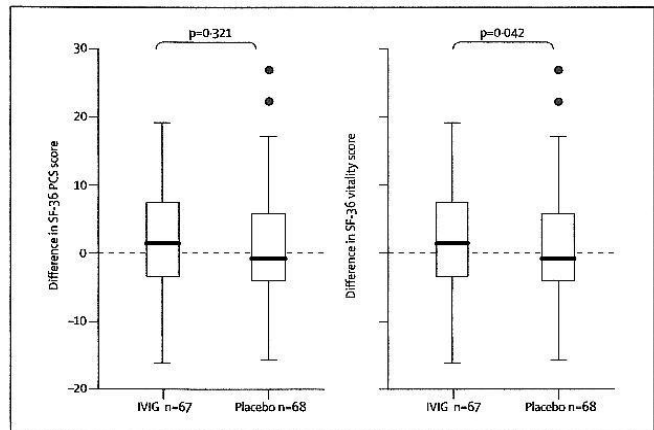


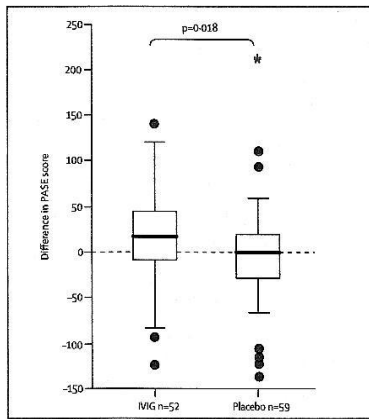
図3. 治療前後のSF-36PCSと活力スケールの治療群とプラセボ群間の差

箱形の中央線はサンプルの中央値をさす。箱の底辺は25%、上辺は75%をさす。青丸●はIQRの3倍から4.5倍までである。髭は最も外側線でない最小から最大の観察値を意味する。

		IVIG 免疫グロブリン		プラセボ		差	P
	測定項目	数	中央値 (IQR)	数	中央値 (IQR)		
	研究対象筋肉 (%)	67	2.3 (-8.0to14.7)	68	-6.3(-15.5to8.1)	<b>8.6</b>	0.029
	SF-36PCS(スコア)	67	1.5 (-0.36to7.5)	68	-0.8(-4.1to6.0)	2.3	0.321
	SF-36 活力コア	67	5.0(-5.0to20.0)	68	0(-12.5 to15.0)	<b>5.0</b>	0.042
	6分歩行テスト(%)	67	6.6 (-2.2to17.4)	68	3.9(-2.4 to11.4)	2.7	0.166
	タイムアップGo(%)	67	0(-12.5 to 0)	68	0(-13.4 to11.1)	0	0.630
	上肢 (%)	200	3.6(-8.3 to19.7)	188	0.4(-10.1 to18.4)	3.2	0.326
	下肢 (%)	206	0(-16.7 to23.3)	194	4.0(-16.7 to25.0)	4.0	0.473
	手の筋力 (%)	132	0(-6.2 to8.2)	133	-0.7(-9.3 to9.3)	0.7	0.656
	PASE スコア(高齢者活性)	52	17.2(-8.8 to40.5)	59	0(-29.0 to19.8)	<b>17.2</b>	0.018
	視覚アナログスケールmm*	66	-1.5(-14.0 to6.0)	67	0(-6.5 to14.0)	1.5	0.125
MFI -20	一般疲労 (スコア)	65	-1.0(-4.0 to1.0)	65	-1.0(-2.0 to 1.0)	0	0.657
	身体疲労 (スコア)	67	0(-2.5 to2.0)	67	0(-2.0 to2.0)	0	0.717
	活力の減退 (スコア)	68	-1.0(-3.0 to1.0)	66	0(-3.0 to1.0)	1.0	0.319
	意欲の低下 (スコア)	68	0(-1.0 to1.0)	67	0(-1.0 to1.0)	0	0.925
	精神的疲労 (スコア)	68	0(-2.0 to2.0)	67	(-2.0 to1.0)	0	0.651
	VAS>20mm	33	-13.0(-21to3.0)	42	-2.0(-8.0 to11.0)	11.0	0.037

表3. 1回目と2回目における中央値の変動 (\*はVAS>20以上で効果あり)





	IVIG	プラセボ	最大共通 EV
胃腸の不調	16 (22%)	2 (3%)	吐き気
一般的な不調と薬剤投与側の不備	14 (19%)	6 (9%)	寒気と悪寒
神経失調	43 (59%)	13 (19%)	頭痛
皮膚と皮下の細胞組織の不調	27 (37%)	5 (7%)	掻痒症(そうよう)と発疹

図 4. 治療前後の PASE スコアの差 表 4. 母集団の計画から治療までに起きた有害事象

SF-36 サブスケールの活力に関しては、積極的な治療の好ましい改善を示した ( $P=0.042$ ; 図 3) 6 分間歩行テストと Time Up and Go テストにおける変化(ウェブ上の図 2)は、MFI-20 と同様に、グループ間に差がなかった(表 3)。研究筋として選ばれていない筋の第二エンドポイントは治療前後で変化は無かった。PASE スケールによって測定された身体活動性は治療グループの好ましい改善が見られた ( $P=0.018$ ; 図 4)。研究期間が過ぎて、VAS で測定された痛みはグループ間に差がなかった。しかし、重大な痛みを持っていた患者のサブコホート(グループ内一集団)、すなわち VAS で 20mm 以上として定義されたグループは、免疫グロブリン静注を受けた者たちのグループにおいてプラセボグループ内の者たちよりも大幅に痛みの減少が見られた ( $P=0.037$ ; ウェブ上の図 3)。バランスと睡眠の質の評価ではグループ間の差はなかった(ウェブ上の表 1-4)。免疫グロブリン静注の治療は、ほとんどの患者によく受け入れられた。3 例の重度の有害事象が報告され、プラセボグループにおいて 2 名と治療グループ 1 名で 3 例の中に治療との関係がある者はいなかった。どの患者にもアナフラキシー反応は報告されなかった。胃腸障害、一般的障害、管理側での反応、神経系障害、皮膚および皮下組織の障害は積極的な治療グループ(IVIg)においてコントロールグループよりも頻繁に報告された。頭痛はほとんどの者に生じたと報告された(表 4)。他には、吐気、寒気、痒みといった事象が現れ、これらは両グループともに報告された。

## Discussion 考察

免疫グロブリン静注治療は、グループ間の差は有意ではなかったが、筋力に関してプラセボよりも利得の高い効果があった。PCS と活力スケールでの SF-36 はグループ間に差はなかった。しかし、身体活動性(PASE)は、生活の質の活力サブスコアと同様に、プラセボグループよりも積極的な治療グループの方で、より良い効果を示した。痛みに関する 2 次的分析では、積極的な治療が研究の開始時に痛みをもつ患者において有効であったことが示された。

徐々に進行し、臨床徴候が個人間で大きく異なる疾患の中に陽性の効果があることを示すのは難しい。最もありそうな所見は、ポストポリオ症候群のような慢性疾患に起因する偽陰性であろう。ポストポリオ症候群に関する無作為コントロール試験はほとんど無い。Trojan と共同研究者が立派に指導した研究が一つあるが、そこではピリドスチグミン(抗コリンエステラーゼ薬)の

影響を全く示さなかった。ピリドスチグミンに関する Horemans と協力者たちによる他の研究からの発見も否定的なものであった。それにも関わらず我々は、研究が第一エンドポイントで統計的に結論付けられはしなかったが、ポストポリオ症候群における重要な効果測定について免疫グロブリン静注治療の有益な効果を示した。臨床的には、筋力における明らかな変化は、我々の研究の開始時に 15% であると言明された。我々は治療グループとプラセボグループ間にほぼ 9% の差があると報告した。この差は、我々が以前から言うように臨床的に有意な差があるとは言えない。しかし、数名の個人は他の者たちよりも多くの改善が見られた。我々の研究の人数はサブグループ分析を行うのに十分な大きさは無く、最も改善すると予想される人々を同定することはできない。第一エンドポイント、第二エンドポイント、そして二次的分析で得られた結果は、たとえほとんどの測定が大局的に短期間の結果から統計的に有意差を示さなかったとしても、ポストポリオ症候群をもつ患者のサブグループに対する免疫グロブリン静注の潜在的な正の効果を指摘している。我々は、これらの効果は 6 ヶ月の期間を終えて、数十年かけて展開するポストポリオ症候群の長期的特性の展望の中で関係のあることだと見ている。我々は、以前に、ポストポリオ症候群の患者の小さな集団について、免疫グロブリン静注の単一治療を行った後に 3 ヶ月で、脳脊髄液中のサイトカインの集中が減少していることを示した。したがって、薬剤がこれらの患者の中樞神経系における免疫反応の有害作用を減らす方向へ誘導した可能性がある。より長期のフォローアップ研究が必要とされており、臨床場面での免疫グロブリン静注治療の最適な服用管理と期間が確定される必要がある。しかし、我々のデータが、そのような研究の段階や、他の選択的な免疫処方の修正の段階を設定すると考えている。今回の、6 ヶ月間でプラセボ治療グループに注目される運動機能上の変化度は、ポストポリオ症候群の治療を受けない自然経過の報告よりも高いことであり、その自然経過の報告は年に 1% から 2.5% の間の変化とのことである。ポストポリオ症候群における筋力の変化は非常に遅いか、変化が無いことを示した報告もいくつかある。我々はいくつかの検査と問診の結果を示した。ほとんどの結果は、この短い期間内に予想される範囲内にある。研究に選ばれた筋の筋力における変化であっても、予想される測定誤差範囲内に入っている。したがって被験筋に対するグループ間の差がほぼ 9% だったことと、プラセボグループにおける筋力の中央値の低下が 6% 以上であったことは、驚きである。

これらの発見はいくつかの因子のためである。最初に、方法論的な説明が考慮されるべきである。筋力測定に使用された方法は、我々と同じ方法を使用した Grimby らの研究に従えば、大腿四頭筋に関しては 4% の誤差を持つ。研究の中で選ばれていない筋の筋力はこの範囲内に入っていて、これら筋の強さはグループ間で違いは無く、このことは方法誤差に反していると言える。有意水準も方法誤差に対して正確に選ばれた。方法誤差の結果に対する影響を避けるため、我々は無作為プラセボコントロール研究を用いた。無作為化とプラセボコントロールの処置が上手く行けば、プラセボグループ内の筋力の急激な減少に対する可能な説明として、方法誤差が排除されるだろう。第二に、研究される筋の選択は、研究期間中に筋力の増大が見られる可能性に基づいて行った。この基準の結果として、被験筋に含まれた下肢筋の数 (33%) は以前の研究よりも多くなった。下肢筋が弱くて測定することがより困難であったし、上肢筋よりも悪化が速いために、結果は正の方向にも、負の方向にもどちらにも割り振られた。より小さな量的変化が、より大きな変化率を生じ、おそらくそれが結果を左右した。したがって、我々は、この研究における発見は、

筋力に関するほかの研究とは比較できないと考えている。ポストポリオ症候群の患者に対しては筋力の悪化率が重要であり、弱くなった下肢筋の長期的な悪化に対して明らかにしているデータはほとんど無いために、筋群間の違いを考慮に入れた縦断的な研究が必要である。研究される筋は慎重に選択された。したがって、選ばれなかったポストポリオ症候群よりも筋力低下が速く生じるように、この研究で患者を選ぶ時期が予想された。2つのグループ間の筋力の差は、4つのセンターで、ほぼ同じであった。統計的な分析は、効果の絶対的な値と差において広い範囲が考えられた。ここで示された研究成果が広範囲であるにもかかわらず、結果は保証できる。

筋力低下は運動単位の減少によって起こると考えられている。したがって、筋力低下の進行は、ポストポリオ症候群をもつ患者の中で、この研究で選択された集団の、神経変性過程の速度を表しているのかもしれない。我々のデータは、免疫グロブリン静注がこの過程を止める可能性を示唆している。しかし、我々は、この解釈を混乱させるほかの影響を排除することはできない。例えば痛みの恐怖のためというような理由で、運動神経を集中させているという説明は難しい。痛みの影響が二次的に筋力測定における良いパフォーマンスを誘導したかもしれないということを我々は除外することができない、それは（例えば、測定中の電気刺激や筋電図計測を同時に行いながらの）筋力測定を実施していないからだ。しかし、この集団において、筋力が増加したと痛みレベルが減少したとの間には何の関係も無く、このことはこの仮説の反証となる。

この研究の中で、患者のサブグループが治療に反応して有益な効果を出すメカニズムがいくつか存在するはずである。サイトカインがポストポリオ症候群の成因と関係しているとすれば、それらが神経形質導入—神経筋接合部の節後膜を通しての伝達を障害するかもしれない。しかし、最も一般的に取り上げられるべき概念は、運動神経自体における神経退行のことである。

我々の研究は、ポストポリオ症候群に対する免疫調節の治療を用いる最初のものではない。プレドニゾン（抗アレルギー剤、免疫抑制剤、抗炎症剤）とインターフェロン（ウイルスの増殖抑制）の両方がテストされてきた。これらの研究の解釈は難しい、なぜなら非常に少ない患者数であるからだ。ポストポリオ症候群に対しての一般的な治療として免疫グロブリン静注を選択するにはいくつかの議論がある。我々はポストポリオ症候群の脳脊髄液中にサイトカインが増加していることを述べ、免疫グロブリン静注は TH-1（ヘルパーT細胞1）と TH-2 リンフォカイン（リンパ球が出す免疫反応物質）の両方を、モノカインと同様に鈍らせる。さらに、その薬剤は良い安全な側面を持っていて、他の神経システムの炎症性疾患に幅広く使用されている。我々の知識によると、免疫グロブリン静注の長期間使用は有害ではない。しかし、ポストポリオ症候群や他の神経系炎症疾患における免疫グロブリン静注の作用の正確な分子機構はまだ明らかになっていない。我々のデータは、慢性炎症や後で起こるサイトカイン産生やポストポリオ症候群における神経退行の有害な影響に対して支援を与える。幾つかのサイトカインは、マウスの中樞神経系のなかで、遺伝子導入的に過剰に表現されてきて、これらモデルの多くにおいて数ヵ月後に神経退行が続いて起っている。実質的な神経死と軸索のダメージは、神経細胞でないターゲット—例えば、ミエリンの基本蛋白に反応する免疫のことで、実験的な自動免疫による脳脊髄炎を含んでいる—に対する免疫反応によって生じる中樞神経系炎症の中で述べられた。インターフェロン $\gamma$ と腫瘍壊死因子 $\alpha$ 、これら原型的な前炎症サイトカインに対して、これらが影響因子として運動ニューロンを害する一連のメカニズムを想像するのは容易である。インターフェロン $\gamma$ は神経膠細

胞やマクロファージを活性化させ、順に、一酸化窒素物あるいは過酸化亜硝酸塩、プロテアーゼ（タンパク分解酵素）の産生、グルタミン酸塩産生などのような、有害な一連の影響因子メカニズムを引き起こす。同じようなことが、腫瘍壊死因子 $\alpha$ にも生じる。したがって、ポストポリオ症候群では、インターフェロン $\gamma$ や腫瘍壊死因子 $\alpha$ を含むいくつかのサイトカインが中枢神経系に集中して増加していて、これらが神経変性過程に寄与しているかもしれない、ということをお我々は仮定している。ポストポリオ症候群の患者において、中枢神経系の中でサイトカインの産生が生じている理由は、次のように考えられる

- 1) 持続して存在する、そしておそらく変異したポリオウイルスに対する継続的な免疫反応
- 2) 本来の抗ウイルス反応ではないが、ウイルスに対する不完全なそして弱い応答
- 3) ウイルスまたは神経変性によって誘発された、未知の神経および非神経性の自己抗原に対する自己免疫あるいは異常な免疫応答

我々は、これらの可能性を識別することはできない。しかし、頑固なポリオウイルスの感染と、二次的な慢性組織損傷の影響で生じる免疫反応は、考慮されるかもしれない。ポリオウイルス自体はほとんど溶解性で単相（1周期）性の感染であるが、いくつかの他の非レトロウイルス的なRNAウイルスが、宿主の中でしつこく存在する可能性がある。細胞タイプとウイルス変形に依存して、長期間の頑固な感染は生体内と試験管内の両方で実験的に得られる。さらに、ポストポリオ症候群を持つヒトにおいては、頑固なポリオウイルス感染に対する血清学（抗体）的な、あるいはPCR（ウイルスRNA）に基づく証拠に関して、混乱したデータがある。

本研究の重要な弱点は、手指の筋と同様に上肢と下肢の筋が研究を行う筋として含まれていると先に定義したことである。研究に選ばれた筋が手指の筋で、他のもう一つに選ばれた少数派としての筋が下肢筋であるような患者は2名だけだったが、これは結果に影響を与えたかもしれない。結果の範囲が、下肢においては、この患者人口の中でより広がったために、この選択基準が結果にプラスに影響した可能性もあるだろうし、負に影響した可能性もある。この研究の他の弱点は、免疫学的な分析が患者に対してなされていないことである。これは考えられて実行不可能だとされた、それは大きな研究グループに、血漿成分と腰椎穿刺を行い、かつ2回の機会を設けて行うことは、患者に参加してもらうことが困難であるとされたためである。筋力テスト中に筋電を記録することは、さらに情報を加えることができ、運動単位の活動参加レベルを評価することが可能となる。テスト一再テストが治療前に数名の患者に対して行われたが、それはテストの質を確かめるためであった。また、長い治療前期間が考慮されて、治療前に病状の固定性を確認するためであった（シングルケース計画のアプローチを使用した）。

まとめとして、6ヶ月間の免疫グロブリン静注は、ポストポリオ症候群において行われた臨床効果測定のいくつかに対して有益な臨床効果を持ち、その治療がよく受け入れられた。我々の結果は奨励すべきものであるが、大きな群に成される研究と同様に、より長い期間のデータが必要とされている。これらのデータは他の免疫改善薬の試行へ段階を設定し、その薬剤は中枢神経系と局所サイトカイン物に対して炎症細胞を元の状態へ戻すメカニズムをもって干渉するようなものが望まれる。

翻訳：金承革 先生（健康科学大学）および「ポリオの会」有志

注）訳者、編集者などはこの翻訳内容と、それによって引き起こされた事に対して、いかなる責任も負いません。

### <Acknowledgement> 謝辞

本論分の御提供と質問に関する丁寧な御指導に感謝いたします。

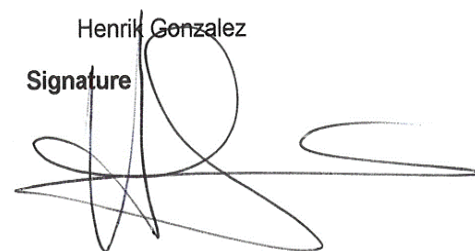
I am delighted that You have interest in sharing the article published in Lancet Neurology.  
If Lancet Neurology accept it, it is an honor for me that it will be translated into Japanese and published in Your journal.

Sincerely Yours

Henrik



Henrik Gonzalez  
Signature

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Henrik Gonzalez M.D., Ph.D.  
Division of Psychiatry &  
Rehabilitation Medicine  
Department of Clinical Sciences  
Danderyd Hospital,  
Karolinska Institute  
Stockholm,  
Sweden

### Main Article 主要論文

1. Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system  
Journal of the Neurological Sciences 205 (2002) 9-13
2. Prior poliomyelitis-IVIg treatment reduces proinflammatory cytokine production  
Journal of the Neuroimmunology 150 (2004) 139-144
3. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome:A randomized controlled trial  
Lancet Neurology, 2006; 5:493-500
4. Identification of novel candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome-Implications for diagnosis,neurodegeneration and neuroinflammation  
Journal of proteomics 71 (2009) 670-681

**<The Lancet Neurology Copy Rights>**

Copyright Clearance Center -- 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Federal ID: 13-2922432

License No: 2412860673674 License Date: April 20, 2010

Portion: Full article Publisher: Elsevier

Publication: The Lancet Neurology