

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

<論文の Study Report>

○免疫グロブリンによる「ポリオ後症候群」治療を試みる背景

Subject: ポリオウイルスは残留しているか？という問いに対する野本明男先生からの返事

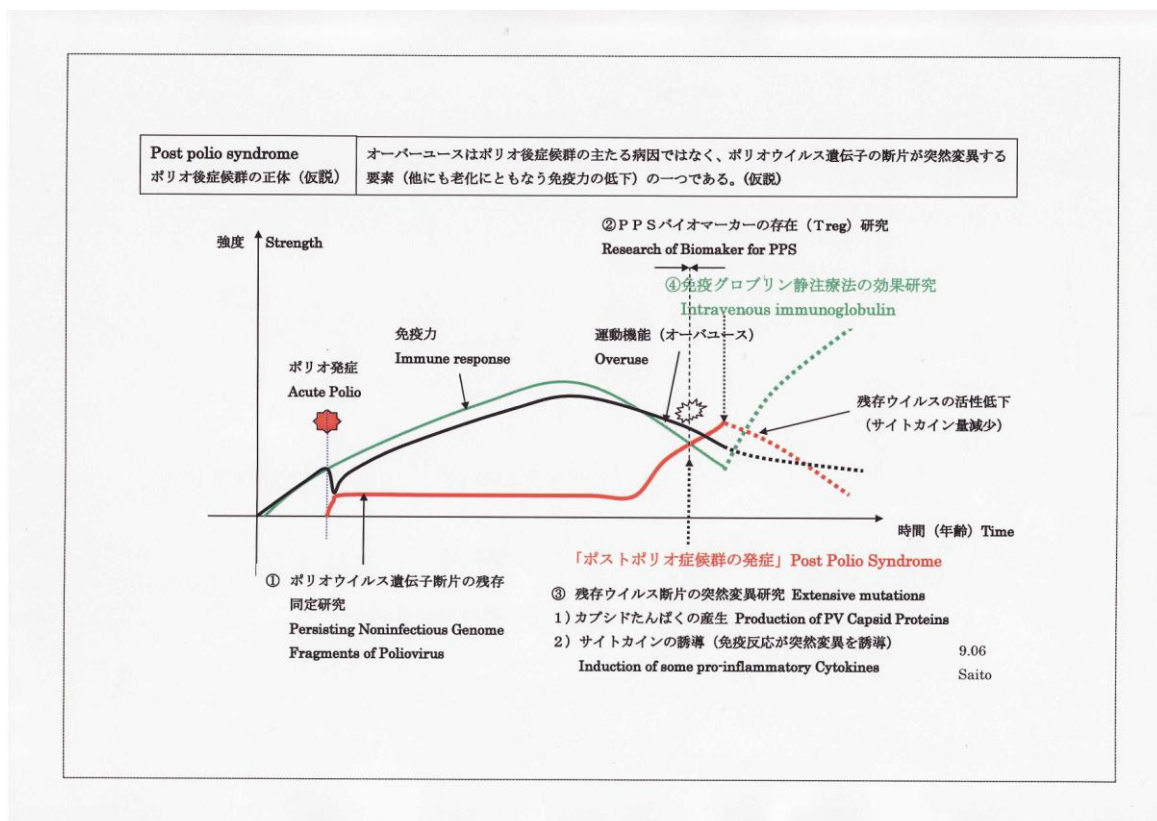
「PPS の原因は、まだ特定されたわけではなく、諸説あると言うのが ほんとうのところだと思います。確かに、ポリオウイルスのゲノムの一部を PCR で検出出来たという 噂をきいたことがあります。しかし、全ゲノムの検出は聞いたことが ありませんので、ウイルスとして活性ある状態で潜んでいるということには疑問が残ります。

(PCR : Polymerase Chain Reaction の略。 DNA 分子を数十万～ 百万倍に増幅する技術)。

ウイルス感染に対する免疫の記憶が生涯続くという考えと、記憶は 有限であるが、体内に残留するウイルスのゲノムから少しずつウイルス蛋白が発現しているから免疫が生涯保たれるという説があります。 どちらが正しいか決着がついていません。

これと同じことで、ポリオのように生涯免疫が得られれば、ウイルスが潜んでいると考えるひとと、免疫記憶が生涯続くと考えるひとがいます。現状は混乱した状態であることをお伝え致します。」野本明男 **Dr.AKIO NOMOTO** 先生(元日本ウイルス学会理事長)承認済み

このように「免疫の記憶」や「残留するウイルス」がサイトカインを放出させて中枢性疲労を起こし、運動神経を損傷させる可能性があるのなら、抗体である免疫グロブリン静注は P P S 患者に効果があるに違いないと考えて、主に北欧で 2000 年ごろ研究が始まり、現在は世界中で P P S 患者の治療に免疫グロブリン静注を使う研究が行われている。



ポリオ後症候群」患者での「免疫グロブリン静注」は世界が認めている治療法

① まず、欧州では2006年 ヨーロッパ神経学会でのPPSガイドラインに掲載されている。

EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome

(European Journal of Neurology 2006,13:795-801 p.799 Time for new revision of guideline)

EFNS guideline for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases

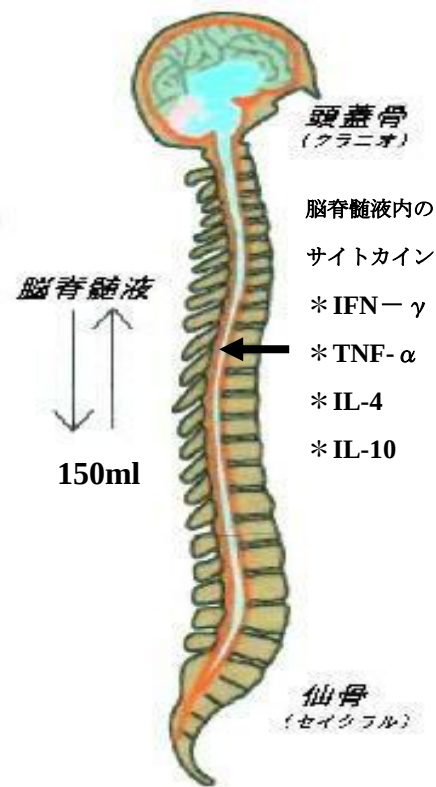
(European Journal of Neurology 2008,15:893-908 p.899-900 post polio syndrome, recommendations)

高価なため適応は一般PPS患者でなく、急速に悪化するPPS患者を推奨している

米国国立衛生研究所 (NIH) http://www.ninds.nih.gov/disorders/post_polio/detail_post_polio.htm

Dr Dalakas MC 博士が NIH 神経筋・脳卒中部長 (NINDS) 時代に IVIg の有効論文を書いている。

②脳脊髄液に異常なサイトカインが発生 (異常な中枢疲労感はサイトカインが原因?)



2001年カロリンスカのHENRIK博士らはPPS患者の脊髄から腰椎穿刺(ようついせんし)によって脳脊髄液を取り出しサイトカインの定量化を行った。(実際にはサイトカインmRNAの計測)

結果は多発性硬化症(MS)ほど有意差がないけれど、明確に健常人とは違う異常なサイトカイン(IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α)がでている患者が多くいることがわかった。この異常なサイトカインが中枢性疲労や痛みの原因になっていると推測されている。

<脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)>

これは頭蓋骨から背骨の中を通過して、骨盤の中心部までを循環している液である。わずか150ml(コップ1杯ほど)の透明な液体が、呼吸や心拍とは違い1分間に6~12回位のリズムで流れている。又、肺を使った呼吸を第二次呼吸システムと呼び、脳脊髄液の循環によるものを第一次呼吸システムと呼ぶこ

からも脳脊髄液の循環が別名、生命の源と呼ばれる位とても体にとって重要である。

脳脊髄液は、頭蓋骨から仙骨の中枢神経系・硬膜・硬膜管・体中の神経と筋膜までとても広範囲に及んでいる。流れのリズムが狂ったり、悪くなると体が本来もっている内部のリズムを崩し、各結合組織がよじれたり圧迫したりする。主な症状は、自律神経失調・ストレス障害・不眠・ホルモンバランスの異常・頭、肩、腰の慢性痛が上げられる。又脳の疲労にも影響が大きいようである。(これはPPSの症状にとっても似ている)

ここでPPS患者の脳脊髄液にサイトカインが存在する理由は脊髄内に炎症が起きているからと仮定されている。現時点では厳密なサイトカイン発生メカニズムは解明されていない。

(カイロプラテック Therapy Art HP より 引用)

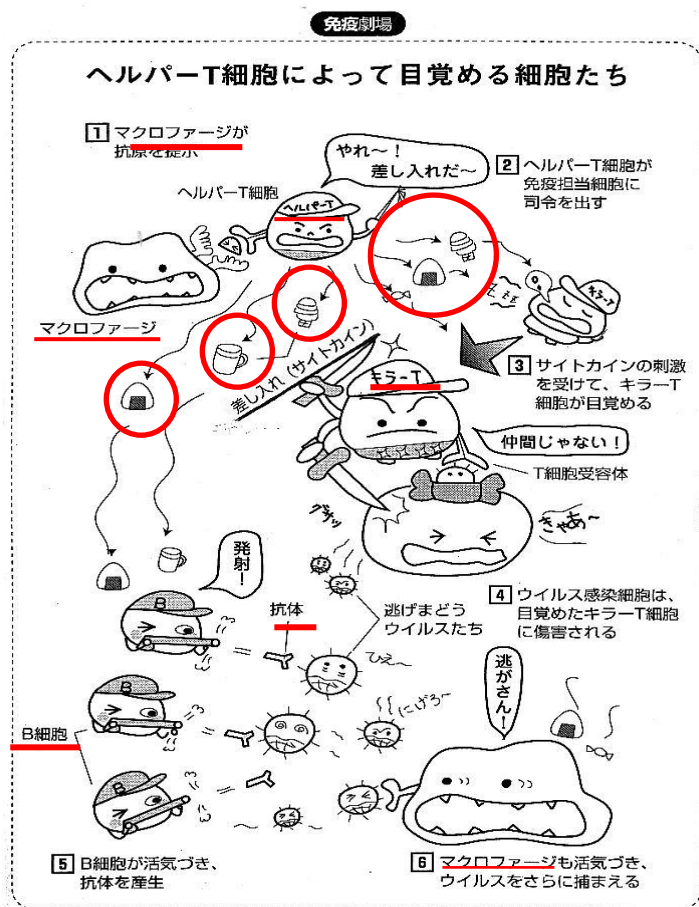
- ③ **前炎症性サイトカイン** 炎症が起きる前に免疫系細胞(B細胞、T細胞、マクロファージ等)から放出される「免疫系情報伝達物質」(たんぱく質)で機能は免疫系の調整、炎症反応の惹起、抗腫瘍作用、細胞増殖、分化、抑制の役割を果たす物質。種類としてはIFN(インターフェロン)、腫瘍壊死因子 α 、GRO(ケモカイン)IL(インターロイキン)等がある。

サイトカインとは？差し入れ？

各種の細胞が産生する生体調整機構に関する細胞間相互作用を担う分泌たんぱく質の総称。

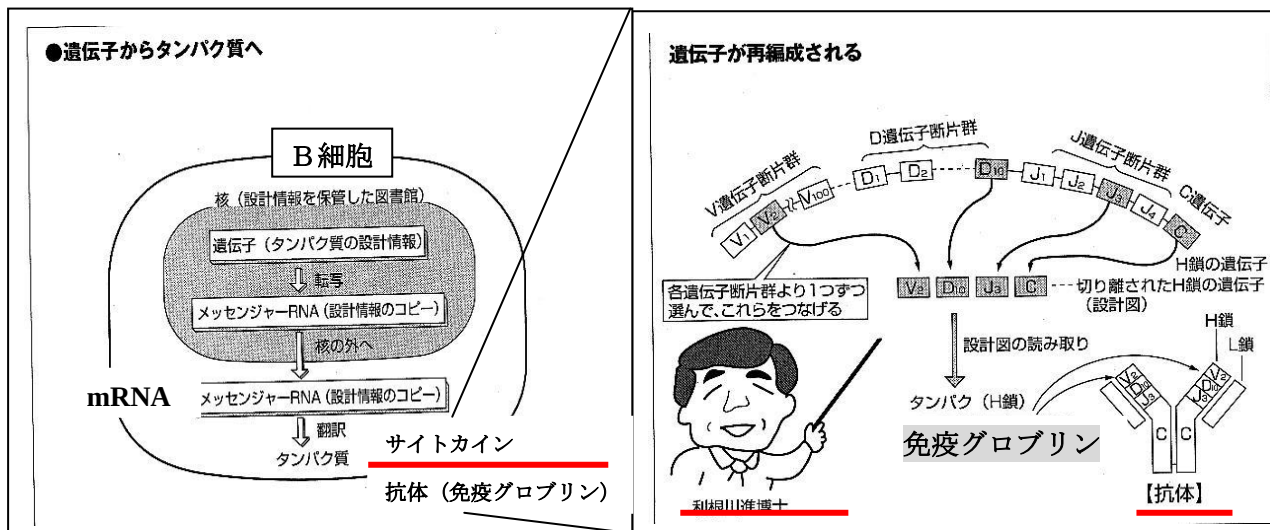
一般に細胞の増殖、分化、死や細胞機能の発現、停止は周りの細胞により厳密に制御され、その結果、正常な発生や生体の恒常性が維持されている。こうした細胞同士のコミュニケーションは、細胞表面分子を介する直接的な細胞同士の接触や可溶性分子を介して行われる。この細胞間情報伝達分子が「サイトカイン」である。サイトカインは種々の細胞から分泌され、細胞の情報伝達に関するたんぱく質であるが、抗体のような特異性を持たない。

(サイトカインの一般的特徴・立石安希 インタネット記事より引用)



好きになる免疫学 多田富雄監修、萩原清文著
P.21 講談社

- ④ **mRNAの増大** 「前炎症性サイトカインmRNAの発現が増大」とは免疫系細胞からタンパク質(サイトカインや抗体等)を作成する時には、先ず細胞のDNAから転写されたmRNAが増大し、次に翻訳されてサイトカインや抗体が作成される。これは何らかのウイルス残片等に対する獲得免疫システム(抗体系:液性免疫)が働いている事を示している。ここではサイトカインを直接計測する事は、微量しか検出できないので困難なためサイトカイン mRNAをPCR技術で定量化している。



サイトカインや抗体はB細胞の mRNA を調べる
ことによって解る。微量しか検出出来ないので
サイトカイン直接よりも mRNA での PCR での
測定が簡単である。

免疫グロブリンのメカニズム解明は我等が
利根川進博士のノーベル賞受賞の研究で有
名である。

⑤免疫系の分類

1. 自然免疫・・・マクロファージが体内に侵入した病原体の炎症場所まで移動して食べて分解する免疫のタイプ。
2. 獲得免疫・・・2 度目に進入してきた微生物の場合はより速くより強い攻撃反応を起こす免疫のタイプ。
 - a. 抗体系 (液性免疫)・・・B 細胞が発射する抗体が主役になって抗原を排除する反応のこと。
ヘルパー T 2 細胞 (Th 2 細胞) は IL-4, IL-10 を産生して抗炎症サイトカインとして液性免疫に関わる。IL-10 は Th 1 を邪魔し IL-4 は B 細胞に IgE 型の抗体 (花粉症で有名) を発射させる。
 - b. キラー系 (細胞性免疫)・・・キラー T 細胞やマクロファージが主役になって抗原を排除する反応のこと。ヘルパー T 1 細胞 (Th 1 細胞) は IFN- γ , TNF- α を出してマクロファージ、NK 細胞、好中球を活性化して炎症を惹起する。
IFN- γ は Th 2 を邪魔して、IgG 型の抗体を発射する。

⑥ ポリオ後症候群患者の脳脊髄液内の異常サイトカインの出現と IVIg 効果による減少

このポリオ後症候群患者での「免疫グロブリン静注」の臨床研究のために Henrik 博士らは基礎臨床試験を 2 回おこなっている。(論文は下記の 2 点)

最初は PPS 患者 13 人の脳脊髄液 CSF 内と抹消血 PB 内のサイトカイン mRNA を定量化した。サイトカインは微量なのでより簡単に計測できる mRNA の PCR 技術を使って測定した。調査したサイトカイン mRNA は IL-4, IL-10 (液性免疫 Th2), IFN- γ , TNF- α (細胞免疫 Th1) の

4種類で行った。比較は神経免疫疾患の多発性硬化症（MS）と健常人8人で行った。

ここでわく疑問？何故 サイトカインはこの4種類を採用したのか？

「疲労感を有する多発性硬化症患者では、前炎症性サイトカイン（TNF- α 、IFN- γ ）
値が対照患者の2倍以上と有意に高かった。また TNF- α は日中の眠気と有意な相関」

（Heesen C, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:34-39）

このような考え方が根拠になっているようだ。

この Th1 のサイトカイン（IFN- γ 、TNF- α ）は炎症を惹起するもので、また他の Th2 のサイトカイン（IL-4、IL-10）は逆に炎症を抑える役割の物である。炎症を惹起または抑制するサイトカイン2個ずつ（計4個）に着目してデータ解析を行っている。

<基礎実験 2回の論文>

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

（論文提供 和洋女子大学 家政学部群栄養学類 柳沢幸江 先生より）

脳脊髄液の詳細

名称：脳脊髄液 別名 脳漿（のうしょう） 作られる場所：脳室内の脈絡叢（みゃくらくそう） 脳室上衣細胞 頭蓋内くも膜下腔 無色透明の液体 脳髄液の総量 約150cc 脳部に1/2 脊髄部に1/2 1日 約500ml作られる。 1日3回～4回入れ替わる。 頭蓋骨から、仙骨まで還流している。血液、リンパ液、に次ぐ第三還流。最終的にリンパ液又は、血管の中に吸収される。	成分：弱アルカリ性 大部分は水 細胞は5個/mm ³ 全体で75万個 タンパク質15～45mg 糖50～80mg/dl （血糖の1/2～2/3） イオン性物質は、電位差により、拡散や移動を生じ、流れを良くし、循環を促進する。 Na ⁺ 、K ⁺ 、Mg ²⁺ 、 Ca ²⁺ 、Cl ⁻ 、HCO ₂ ⁻
---	---

まず図1. 脳脊髄液内 CSF の単核細胞 10,000 中のサイトカインmRNAの数量を理解するためには
縦軸 「No. of IL-4 mRNA Expressing cells per 10⁴ CSF-MC」 の意味を知る必要がある。

これは脳脊髄液中の単核細胞（T細胞、B細胞、マクロファージ等） 10000 個当たりの サイトカイン
IL-4（インターロイキン4）の mRNA が見つかった数を意味する。

横軸は 健常人、ポリオ後症候群、多発性硬化症のデータを並べている。

⑦ PPS患者のサイトカイン mRNA の脳脊髄液・抹消血の出現データ

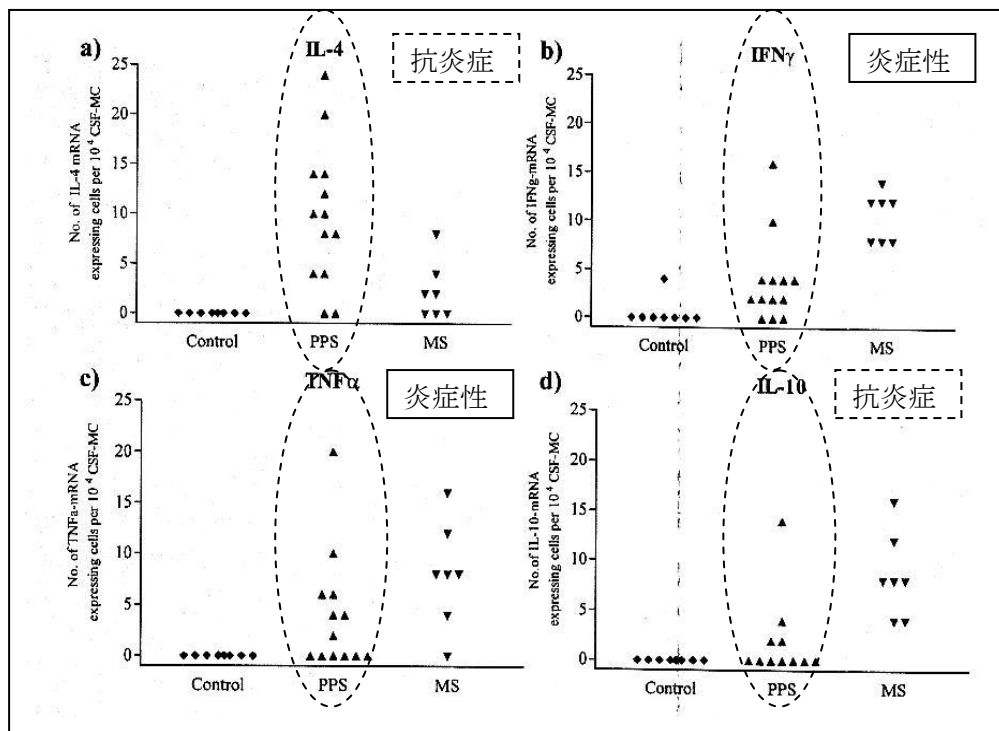


図1. 脳脊髄液内 CSF の単核細胞 10,000 中のサイトカイン mRNA の数量

Control: 健常比較群 PPS: ポリオ後症候群 MS: 多発性硬化症

Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system

Journal of the Neurological Sciences 205 (2002) 9-13

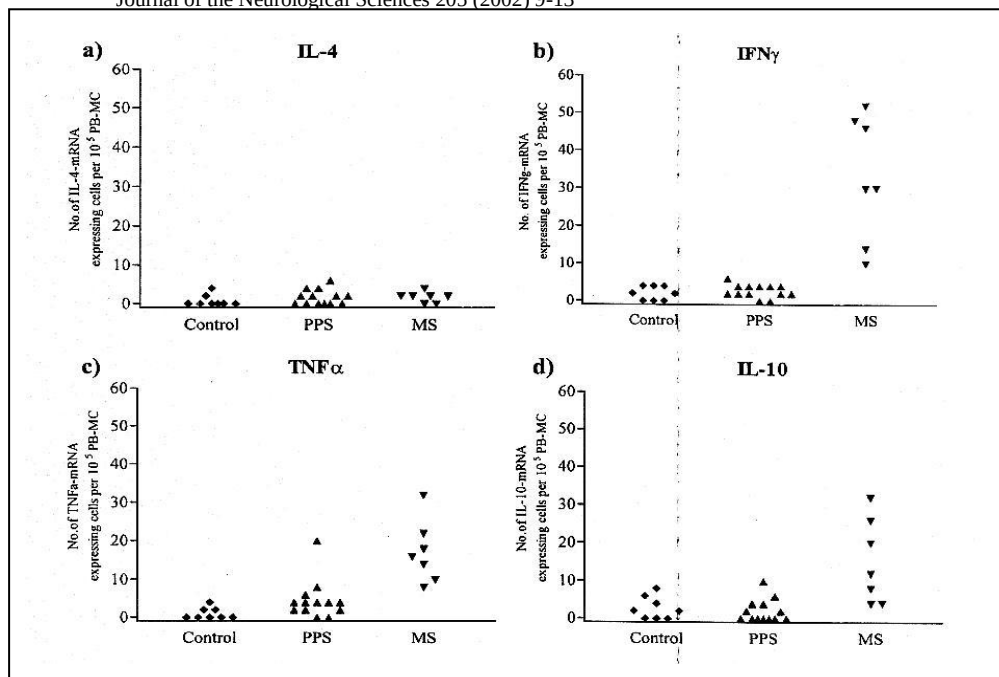


図2. 抹消血 PB の単核細胞 100,000 中のサイトカイン mRNA の数量

Control: 健常比較群 PPS: ポリオ後症候群 MS: 多発性硬化症

図1を見るとポリオ後症候群の患者の中にサイトカインが健常人より異常に多く出ている患者がいることが解る。(IVIgがPPS患者のサブグループに有効といわれる所以か?)

多発性硬化症患者は脳脊髄液中の前炎症性サイトカインのmRNAがはっきり出現していることが読み取れる。多発性硬化症は脳脊髄液中に免疫グロブリンが作られる(自己免疫疾患)と同時に炎症性のサイトカインも出現していることで有名で、それゆえに比較したと思われる。

図2では、抹消血の中には多発性硬化症のみがサイトカインのmRNAを出現している。ポリオ後症候群の患者は抹消血の中では健常人と基本的に変わらないということはPPSは脊髄の限定した炎症疾患と思われる。

⑧ IVIg 治療前後の脳脊髄液または抹消血のサイトカインmRNA濃度の変化

図3, 5のグラフの縦軸

CSF-MC

TNF- α のmRNA

脳脊髄液の単核細胞

18S rRNA

この意味はなんだろうか? その前にサイトカイン(たんぱく質)が細胞で出来あがる順序をおさらいすると

- ① 例として T細胞を考えれば T細胞のDNA遺伝子を転写してmRNAを作成。
- ② リボソームのA部位にアミノ酸をつれた運搬RNAが結合する。
- ③ P部位とA部位にある、運搬RNAに結合したアミノ酸どうしを結合する。(サイトカインでき始め)
- ④ P部位の運搬RNAは結合していたアミノ酸を手放す。
- ⑤ リボソームはmRNAの上をコドン一個分移動する。②に戻って繰り返しサイトカインが完成。

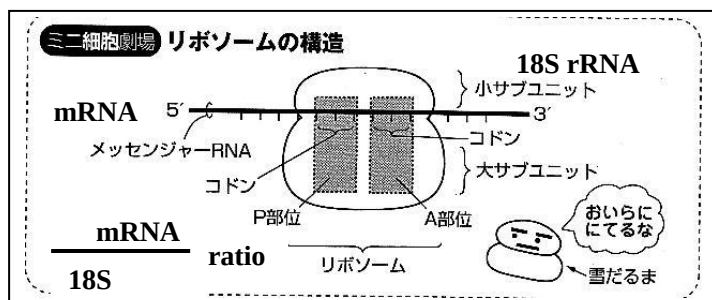


図4. リボソームの構造

たんぱく質を作る作業は「翻訳」といわれ核から遺伝子コピーがmRNAで運ばれアミノ酸がリボソームで繋がれてタンパク質(サイトカインや抗体)が作られる

(好きになる分子生物学 p. 128 多田富雄監修 萩原清文著 講談社)

18S rRNA の「S」は沈降係数でスベドベリ単位(Svedberg unit)を意味して 超遠心で物質が落ちる速度を調べることにより、その物質の大きさを調べるという操作をしたときの落ちやすさ、落ちる速さをあらわしている。それゆえに分子量とは正比例していない。

よって この比はたんぱく質の大きさの比と思われる。

⑨ IVIg 治療前後の脳脊髄液または抹消血のサイトカイン濃度の変化

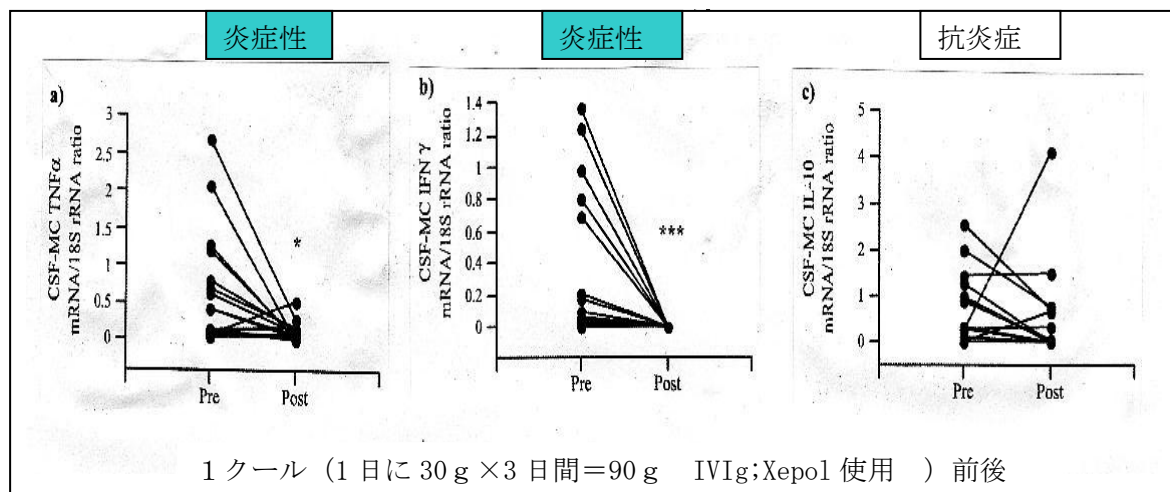


図3. 脳脊髄液CSFの単核細胞サイトカインのIVIg 治療後の劇的変化

Prior poliomyelitis-IVIg treatment reduces proinflammatory cytokine production

Journal of the Neuroimmunology 150 (2004) 139-144

免疫グロブリン静注を行った後は、炎症性サイトカイン TNF- α およびINF- γ は劇的に減少している。抗炎症サイトカイン IL-10はあまり変化せず。IL-4については測定を繰り返す中で重要性が薄れて省いたようだ。

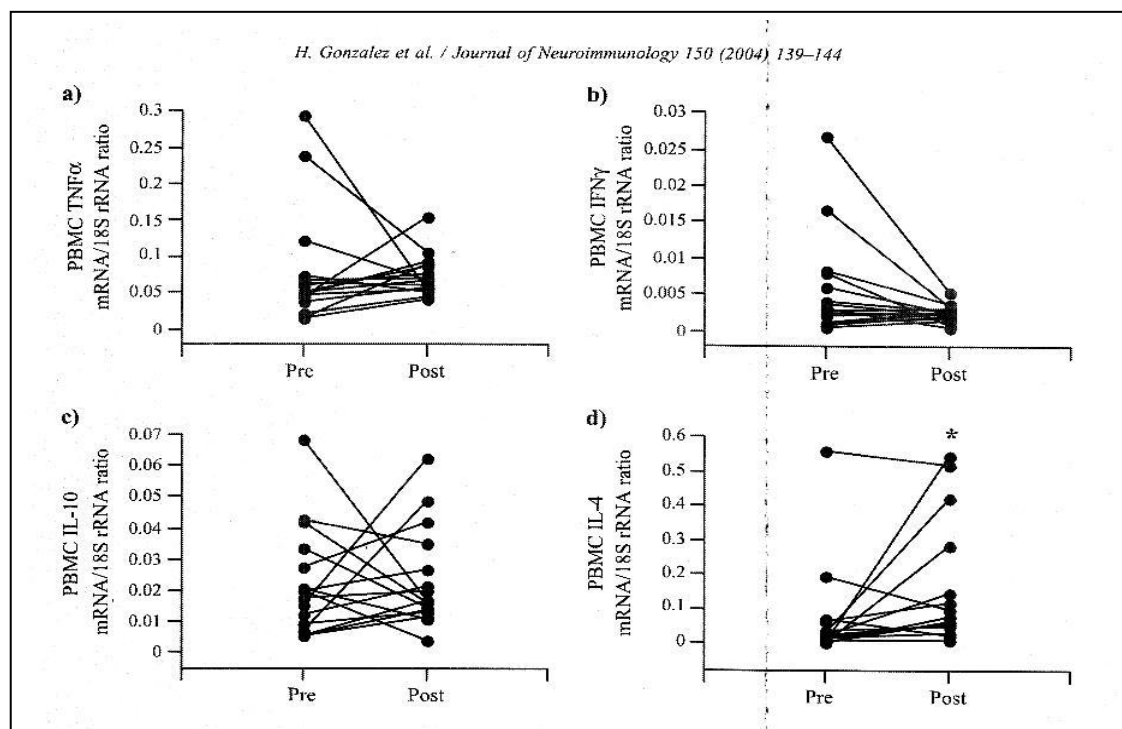


図5. 抹消血PBの単核細胞サイトカインのIVIg 治療後の変化

一方、末梢血のサイトカインも脳脊髄液ほど劇的減少はしないが確実に減少していることがわかる。抑制性サイトカインはほとんど変化なし。

⑩今 何故「免疫グロブリン静注」が世界各国で研究されているのか？

「ポリオ後症候群」が世界で着目され始めたのは今から 35 年前の 1975 年頃で、それから 1984 年 5 月に米国ウオーム・スプリングス (ジョージア州) でポストポリオ世界大会が開催され、より本格的な研究がなされるようになった。

1995 年発行された「ポリオ後症候群」の著者 Halstead&Grimby 博士らは「おそらく将来、ポリオ後症候群が単一の病態でなく、事実いくつかの明確に定義された臨床的病理的グループが存在していることが明らかとなるであろう」と述べている。(医歯薬出版 序文)

ここで言うグループとは、第一に整形外科的な捉え方として「オーバーユース」「使いすぎ」としての「神経末端の退行変性」が上げられる。そして第二に「免疫的異常」が以前から研究の重要課題になっており、神経科学分野で盛んに研究がなされてきた。それは「ポリオ後症候群」患者には脊髄と筋肉に異常な炎症のあとが有る事、また異常な免疫調整不全が中枢神経系にあることははっきりしていたからである。

2000 年初期よりカロリンスカ研究所グループで始まった「免疫グロブリン静注」臨床研究は 2002 年 **PPS 患者の脳脊髄液に異常なサイトカインの定量化**に始まり、2004 年にはポリオ後症候群患者での IVIg によるサイトカインの減少確認が行われた。

2006 年には HENRIK 博士らがスウェーデン 4 大学病院で 135 名によるランダム化比較試験を行い「Lancet Neurology」に RCT 論文を発表した。それ以来、世界的に臨床研究が広まっている。スウェーデン、ノルウェー、オランダ、ドイツ、カナダ、米国 (NIH) へと広がりを見せている。多数の製薬がポリオ後症候群に対してほとんど効果が無い中で免疫グロブリン静注は唯一可能性がある製剤で、現在は特定の重症 PPS 患者に有効だと考えられている。また IVIg 治療法は 2009 年にはポストポリオ世界大会 (ウォームスプリング) にもカロリンスカ研究所グループも招待されて講演を行っている様に現在では世界に認知された治療法である。

問題は免疫グロブリンが高価で 1 回の治療に 100 万円近くかかる事、その割には劇的な治療効果が出ないことから「効果が出る重症患者での限定した使用」を中心に世界のポリオ患者や医療者が今後の動向を注目している治療法である。

⑪IVIG とは何か？ Intravenous immunoglobulin の略号で、日本語の医学用語として高用量ヒト免疫グロブリン静注療法、免疫グロブリン静脈内投与療法、免疫グロブリン大量療法、免疫グロブリン大量静注療法、静脈内免疫グロブリン大量療法、経静脈的大量ガンマグロブリン療法、などがあり一定していない。免疫グロブリンともガンマグロブリンともいい IVIG と言い習わされている。献血など多くのヒトの血液 (血漿) から精製した免疫グロブリンには種々の抗体が含まれることからその低下時の補充の目的に、あるいは炎症反応、自己免疫反応を抑える目的に使用される血液製剤であり生物学的製剤である。ベニロン、ガンマ・ベニン、ヴェノグロブリン、グロベニン、サングロポール、ポリグロビン N、ガンマガードなどの製剤がある。通常、投与量は 400mg/kg/日 でこれを 4~6 時間かけてゆっくりと点滴静注し、この点滴を 3 日から 5 日間連続して投与するものを 1 クールの治療と呼んでいる。しかし、疾患によっては一回の投与量を 1g/kg/日、あるいは 2g/kg/日のさらに大量とし、1 日のみの投与とすることもある。健康なヒトの血漿中には免疫グロブリンとして (年齢によって正常値は異なるが) IgG 500-1000mg/dl、IgA 50-170mg/dl、IgM 50-150mg/dl くらいの量がある。

⑫免疫グロブリン（抗体） 今回の研究使用製品名 Xepol GRIFOLS 社（Spain）

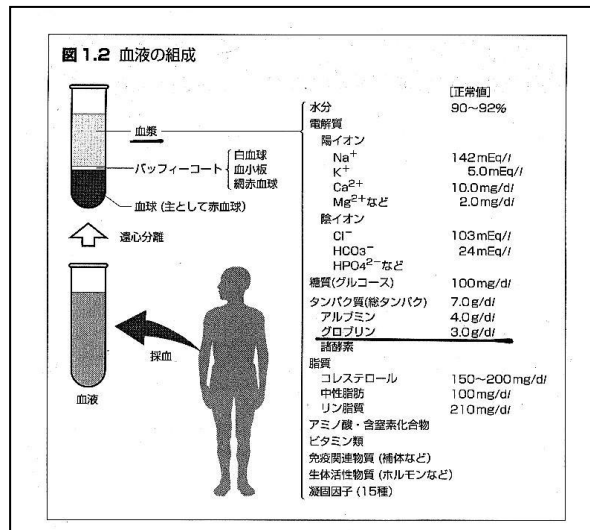


図6（絵でわかる血液の働き P.5 八幡義人著 講談社）

血液を遠心分離した血漿中にはたんぱく質としてグロブリンが存在し、その中で免疫を支えているのが免疫グロブリン言われ、主として 5 種類（IgG,IgA,IgM,IgD,IgE）が知られています。このタンパク質を高い純度で精製・濃縮したものが血液製剤です。免疫グロブリンは、体内に入った細菌などを破壊したり、好中球が細菌を食べる作用を助けたり、細菌が産生した毒素を中和したりする作用があります。また、抗生物質の治療効果を高めるといった、私たちの体を感染から守る重要な役割を果たしています。昔からポリオなどの予防及び症状の軽減に使われてきた血液製剤です。

⑬日本の静注用免疫グロブリン IVIg 例（参考）

商品名 献血グロベニンー I 静注用 5000mg（日本製薬）

薬効 6343 血漿分画製剤

一般名 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン注射用

剤形 注射用

効能・効果 重症感染症、川崎病の急性期、多巣性運動ニューロパチーの筋力低下の改善、低ガンマグロブリン血症、天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善、無ガンマグロブリン血症

価格 5g100ml 1 瓶 54000 円／ この論文の使用量は 1 日の IVIg 治療で 600ml 使用。1 回（クール）の治療は 3 日間で合計 97 万円と高価である。（本剤は、保険適用外であり

ポリオ後症候群に対する臨床試験を実施しておりません）製薬会社確認済み



⑭ サイトカインはそもそもどこから生まれるのか？

ポリオ後症候群の患者の脳脊髄液には 4 つのサイトカイン（IFN- γ 、TFN- α IL-4 IL-10）が出現している可能性が高いが一体このサイトカインはどこから作られるのか？といった素朴な疑問を考えてみる。

右図のように血液を顕微鏡で見ると血液細胞は赤血球、白血球、血小板から構成されており、特に免疫系は白血球のリンパ球と単球が中心になっている。

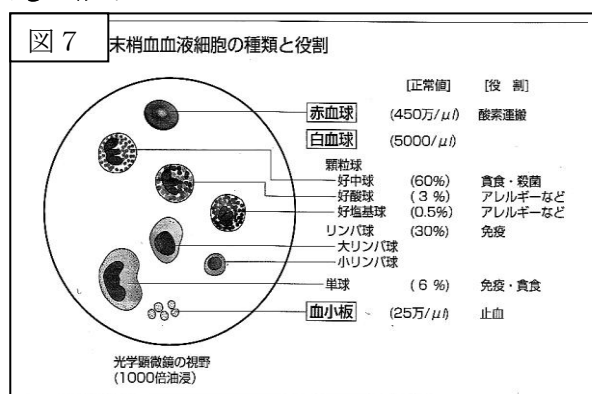


図7（絵でわかる血液の働き P.9 八幡義人著 講談社）

ポリオ後症候群患者が脊髄で炎症をおこすとリンパ球と単球・マクロファージは相互的にサイトカインを出し刺激しあい慢性炎症状態になります。

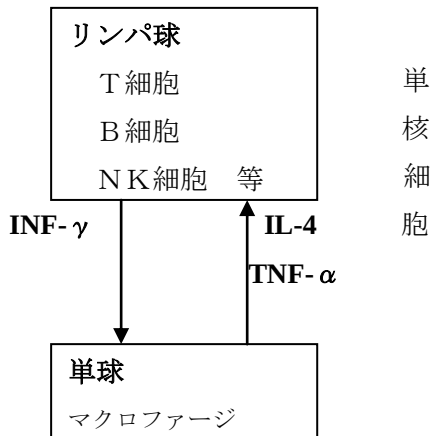


図 8 白血球の種類と特徴					
	細胞機能	特に重要な細胞質内構造	鑑別に有用な細胞化学	細胞形態	参照する節・項
顆粒球	好中球	細菌の貪食・殺菌	好中性顆粒	ライト・ギムザ染色、ミエロペルオキシダーゼ染色、好中球アルカリホスファターゼ染色、エステラーゼ染色	4.4節
	好酸球	I型アレルギー、炎症に関与	好酸性顆粒	ライト・ギムザ染色	4.1.2項
	好塩基球	アレルギーに関与	好塩基性顆粒	ライト・ギムザ染色	4.1.2項
リンパ球	T細胞	細胞性免疫	表面マーカー (CD3, 4, 7, 8など)	ライト・ギムザ染色	4.3.4項
	B細胞	体液性免疫	表面マーカー (CD19, 20, 22など)	ライト・ギムザ染色	4.3.5項
	NK細胞	細胞傷害活性	表面マーカー (CD16, 56など), 大型顆粒	ライト・ギムザ染色	4.1.4項 4.3.7項
	形質細胞	免疫グロブリンの産生	小胞体, ゴルジ装置, ミトコンドリア, 表面マーカー	ライト・ギムザ染色	4.3.6項 4.10節
単球	貪食・殺菌, サイトカインの産生・放出	単球性顆粒, 食胞, 表面マーカー	ライト・ギムザ染色, エステラーゼ染色		4.1.6項 4.3.2項

図 8 (絵でわかる血液の働き P.90 八幡義人著 講談社)

これらの単球、T細胞、B細胞は元々は骨髄の造血幹細胞より分化されて出来てきた物である。

これらの単核細胞 mononuclear cells が脳脊髄液に存在し炎症ゆえにサイトカインを出していると思われる。

ポリオ後症候群は若いときには病態が出なくて、ある年齢に達すると発症するのは「免疫力の低下」が老化で進み炎症を抑えきれなくなるのだと考えられている。

免疫力のピークは20～30歳代で、その後は次第に衰えていく。加齢によって免疫細胞を作り出す機能が低下し、質の良い免疫細胞も減少してしまう。外敵の侵入を防いでくれる皮膚の働きや、基礎代謝量も低下して、免疫力は

次第に弱り PPS が発症する。年齢以外にもストレスや体の冷えや不規則な生活習慣が免疫力の低下を導いてしまうので注意が必要である。

この「免疫老化」を止めることが出来れば「ポリオ後症候群」が発症しない可能性は高い。

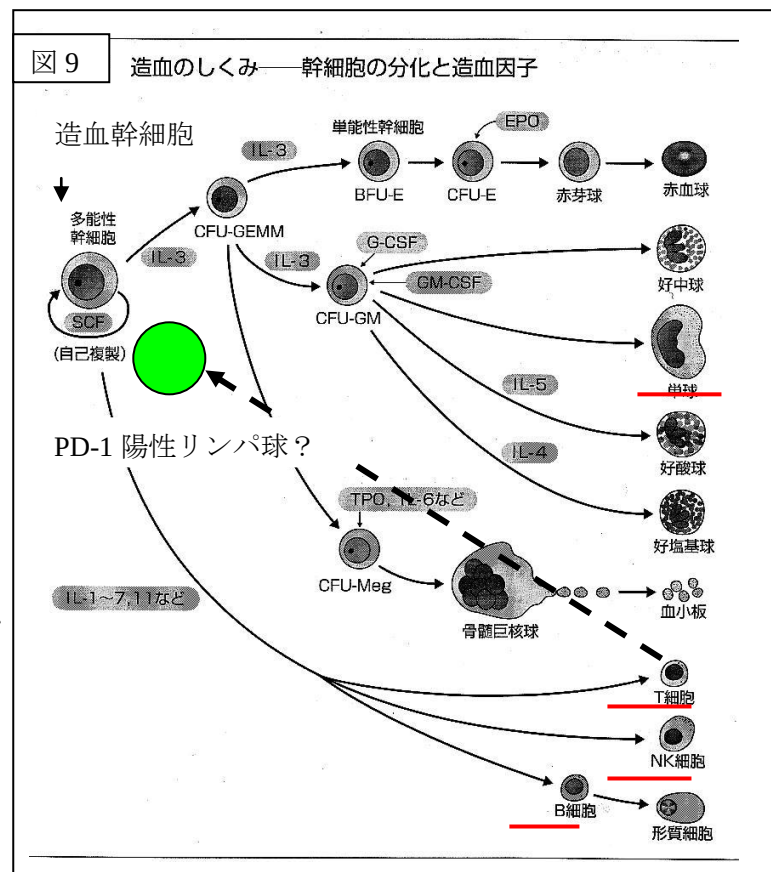


図 9 (絵でわかる血液の働き P.16 八幡義人著 講談社)

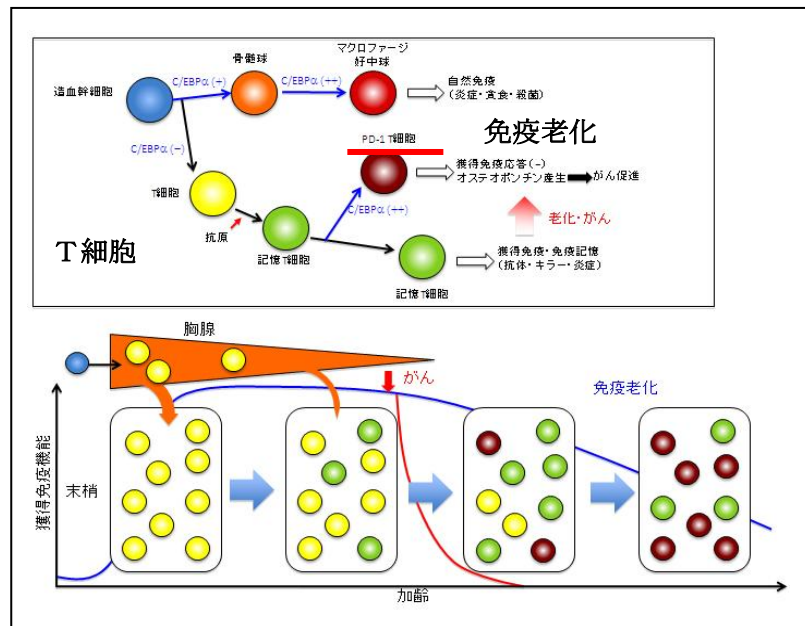
●最近、京都大学・免疫細胞生物学の 湊 長博 先生らが「免疫老化」のメカニズムを解明。

「ポリオ後症候群」患者の免疫的疾患グループには「抗 PD-1 抗体」に治療薬の可能性がある。

どうも免疫老化はT細胞の全体的な機能劣化と思われてきたが実際には **PD-1 陽性リンパ球の割合の増加**によってもたらされると最近、考えられている。

T細胞から記憶T細胞になり加齢に伴ってPD-1 陽性リンパ球になることが解っている。

PD-1 陽性リンパ球は獲得免疫応答能を完全に欠質し、かわりにオステオポンチンという強力な炎症性サイトカインを大量に産出することがわかった。



このことから「ポリオ後症候群」 図 10. 免疫老化とはT細胞が減りPD-1 陽性リンパ球が増加患者の免疫疾患グループには将来「免疫老化」を抑える「抗 PD-1 抗体」を使えば「ポリオ後症候群」を阻止できる可能性が期待できると思われる。(免疫グロブリン静注の代わりの可能性有り)

○京都大学 基礎医学系 感染・免疫学講座 免疫細胞生物学 湊 長博 先生

○http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2009/090908_1.htm (免疫老化に関する)

⑮ ランダム化比較試験 (RCT;randomized controlled trial)

治験および臨床試験においてデータの偏り（バイアス）を軽減するため、被験者を無作為（ランダム）に処置群（治療薬群）と比較対照群（プラセボ群：薬ではないもの）の割り割付けて実施し、評価を行う試験。評価したい薬物または治療法が最も適正に評価される方法として、現在最もよく採用される試験方法であり、現在、医療現場で使用されている薬剤のほとんどはRCTでその有効性が証明されたものです。

⑯ カロリンスカ研究所 (Karolinska institutet) はスウェーデンの首都ストックホルムにある医科大学でカロリンスカ医科大学とも呼ばれる。医学系の単科教育研究機関としては世界最大でノーベル賞の生理学医学部門の選考委員会がある。カロリンスカ大学病院とは大学の教育医療機関として提携。

⑰ Lancet Neurology 英国の神経医学専門誌で impact factor は 14.27 (2010) と高い。内容は今回紹介したようなランダム化比較試験の報告がほとんどである。(神経変性、脳変性疾患の研究では世界的な評価をもつ神経医学専門誌)

⑲SF-36 PCS 健康関連 QOL の評価方法 (PCS=身体的健康感)

the Physical Component Summary score [PCS] of the Short Form 36 [SF-36]

近年、医療評価や成果（アウトカム）評価の研究において、住民や患者の視点に立脚した主観的なアウトカム指標が積極的に取り上げられるようになってきています。

主観的アウトカム指標の中でも健康関連 QOL (Health-related Quality of Life) は代表的な指

標です。SF-36 (MOS 36-item Short-Form Health Survey) は 1980 年代に開発されて以来、30 数カ国語に翻訳され、国際的に最も広く使用されている健康関連 QOL 尺度のひとつです。

SF36 の詳細に関しましては「SF36(日本パブリックヘルスリサーチセンター編)」を参照。

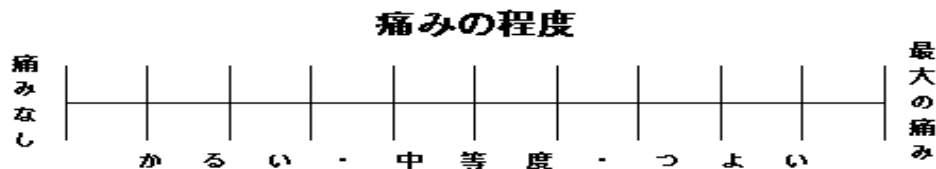
㊹ 6 分間歩行テスト (6 minutes walk test: 6MWT)

持久力検査の一つで6分間に歩ける歩行距離と歩数、心拍数、血圧を計測するテスト

㊺Timed up and go(TUG) 高齢者の転倒の危険性を予測するためのバランスに関するスクリーニング方法として Mathias ら(1986)によって開発され、Podsiadlo らによって定量的な評価に修正された。高さ 46cm の肘掛のある背当てつき椅子に座らせ、そこから立ち上がり3m 歩行して方向転換し、3m 戻って椅子に座るまでの時間を計測する手法のこと。

㊻PASE Physical activity scale of the elderly 高齢者の身体活動を測定するスケール

㊼VAS (Visual analogue scale) 痛みの測定法として患者に痛みの程度を(想像できる)最大の痛みを10, 痛みなしを0として指でさしてもらって記録する方法。線維筋痛症等の評価にPTも使用しました。



問題点・・・ 個々の患者によって痛みの感じ方が異なるので比較は困難であるが、一患者の治療前後の痛みの程度は良く反映する。

㊽MFI-20 Multidimensional fatigue inventory-20 多次元疲労一覧表

㊾ClinicalTrials.gov 米国国立公衆衛生研究所(NIH)と米国医薬食品局(FDA)が共同で、米国国立医学図書館(National Library of Medicine, NLM)を通じて、臨床研究に関する情報を提供するサイトとして ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>)を 2000 年 2 月から運営している。このサイトはさまざまな疾患の臨床研究情報を提供し、どのような臨床研究が行われているかを患者さんおよびその家族が調べることが出来るようになっている。

㊿神経脱支配と神経再支配 脱支配とは脊髄から出ている末梢神経と筋肉の接続が切れる状態を指す。再支配とは神経が切れた筋肉に他の末梢神経がつながる事をさします。

㊽神経膠症(しんけいこうしょう、英:gliosis、グリオース)とは神経組織の病変部における星状膠細胞の増生。グリオース、膠細胞増多症とも呼ばれる。初期には肥満星状膠細胞の増加が見られ、慢性期ではグリア線維の増加がみられ、グリア性瘢痕(glial scar)の形成に至ることが多い。

㊿S-IgA 不足

強いストレスを感じている人は S-IgA が不足していて免疫グロブリン静注の対象外である。唾液内の免疫グロブリン A (sIgA) という値を調べると、身体の免疫力の強さがわかる。「適度な運動を続けると免疫力が上がる」とよく言われるように、定期的に運動をしている人の唾液内 sIgA 値

は運動をしていない人よりも高い。一方で、激しい運動をした直後は sIgA 値が下がる。

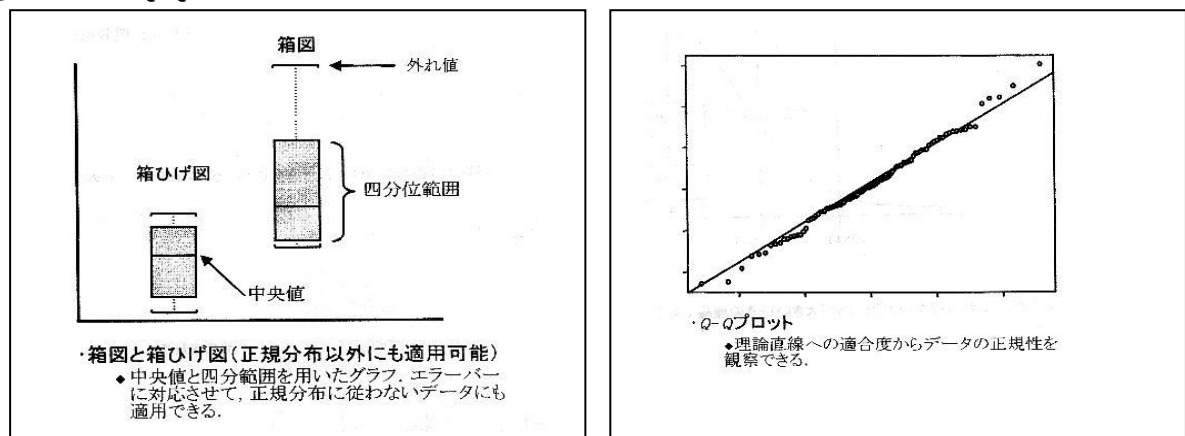
①Sedoc PM (イタリアの臨床研究サポート企業)

SEDOC 製薬医学 AB はスウェーデンでの臨床開発業務受託機関の会社である。これは、臨床試験の管理で、プロトコルと CRF の開発、プロジェクト管理、治験の選択とサイト資格など、捜査を縮小、病院や薬局、捜査会議やスタッフのトレーニング、GCP のトレーニング、および倫理委員会の提出、規制調査の監視契約サービスを提供するサイト、フィージビリティスタディ、主キーの研究、生物学的同等、分析、研究報告、出版物、監査、およびクライアントの SOP を書く事を業務とする。

①エンドポイント (評価項目)

研究デザインを考える際に、どのようなものを観察・測定して効果等を判定するかという評価項目を決める必要があります。この評価項目のことをエンドポイント endpoint と呼びます。評価するものの性質はおおまかに、効果に関するものと安全に関するものがあります。例えば、ある予防処置をして死亡率がどの程度減少するかという効果の判定や、ある薬剤で副作用を起こさない割合という安全性の判定などです。コホート研究など疫学調査では、一般的に、死亡率や罹患率が用いられることがよくあります。死亡というエンドの状態を評価するので、その観察時点がまさにエンドポイントとなることから名付けられています。

⑫箱髷図と Q-Q プロット (データをグラフにして観察する方法)



理学療法研究におけるデータ解析の活用法 (弘前大学大学院 保健学研究科 対馬栄輝 先生)

*箱髷図 (はこひげず)

データが正規分布しないときには、平均値や標準偏差が使えないので中央値、四分位範囲を用いる箱髷図が便利である。ただしこの図は正規分布のデータにも使える。

*Q-Qプロット

Q-Q プロットとは、同一の母集団から異なる二つの標本があるとき、あるいは一方が理論分布であってもよいが、両者のデータについて、Q (クォンタイル) を対応するデータとして、散布図のようにプロットしたものである。

*クォンタイル(QUANTILE,分位)

メディアン(MEDIAN,中央値),パーセンタイル(PERCENTILE,百分位),クォタイル(QUARTILE,四分位)などのことを、まとめてクォンタイル(QUANTILE,分位)といいます。

①ノンパラメトリック検定

ノンパラメトリック検定 (nonparametric test) とは、母集団分布に関して、正規分布などのある特定の分布を仮定しないで統計的検定を行う方法である。この手法の利点は、多少の制約がある場合もあるが、どのような母集団分布からのデータであっても適用可能なことである。

このため、標本中に他の観測値から飛び離れた値と思われる異常値 (outlier) が含まれているような場合でも正しい検定を与えることができる。すなわち、頑健 (robust) な検定法である。

一方、弱点としては、分布に関する情報を用いないので、特定の分布の元での最良の検定 (正規母集団での小標本に対する t 検定など) に比べ検定 (検出) 力 (power) が低下することである。

㊦ブートストラップ法

㊧Mann-Whitney U テスト

㊨Bonferroni 修正法

㊩検出力-----両側検定

㊪アナフラキシール反応

<論文の Study Report> 「ポリオの会」有志

<Acknowledgement> 謝辞

片淵俊彦 博士 (九州大学大学院 医学研究院 統合生理学教室) より神経免疫生理学的な視点から翻訳の指導をいただき感謝いたします。

[専門] 神経系と免疫系との相互関連の解析

サイトカインの中枢神経作用機序

ストレスと脳内サイトカイン

疲労の中枢神経メカニズム



○ウイルス学の視点から翻訳アドバイスいただきました

野本明男先生 (財団法人 微生物化学研究会 理事長) に感謝いたします。

○臨床医学の視点から翻訳アドバイスいただきました

平山とよこ さんに感謝いたします。

○統計学の視点から翻訳アドバイスいただきました

弘前大学医学部保健学科 対馬栄輝 先生に感謝いたします。

○Henrik Gonzalez 博士の基礎実験論文を提供いただきました

和洋女子大学 家政学部群 健康栄養学類 柳沢幸江 先生に感謝いたします。