

パプアニューギニア国東部高地州における SSPE 発症リスク、 とくにパキスタン国および日本との比較

研究分担者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：高須 俊明 医療法人崇徳会長岡西病院神経内科
研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
共同研究者：三木 健司 川口市立医療センター内科
共同研究者：水谷 智彦 日本大学医学部内科学講座神経内科分野
共同研究者：亀井 聡 日本大学医学部内科学講座神経内科分野
共同研究者：田村 正人 医療法人崇徳会長岡西病院神経内科
共同研究者：田宮 崇 医療法人崇徳会長岡西病院心療精神科

研究要旨

パプアニューギニア国(PNG)東部高地州で行なったケース・コントロールスタディの結果を、パキスタン国カラチ、および日本全国の結果と比較することによって、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)発症リスクの、3地域間の差異を明らかにし、PNGにおける調査結果の特色、限界、意義を再確認することを目的として研究を行なった。その結果を以下の4項目に要約した。(1)PNGにおける幼若期の麻疹の、SSPE発症リスクとしての重要性が突出していたことを証明した。(2)PNGで、麻疹予防に有効なワクチン接種がSSPE発症リスクを軽減させたことを証明した。(3)PNGで、重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかん・痙攣歴を要因として含めた再調査を試みる価値がある。

A. 研究目的

パプアニューギニア国(PNG)東部高地州で行なったわれわれの調査¹⁾の結果、同地1997~1998年のSSPE年間発生数が小児百万当たり98と、非常な高値を維持していたことが判明した。同地におけるケース・コントロールスタディの結果を、パキスタン国カラチ、および日本全国の結果と比較することによって、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)発症リスクの、3地域間の差異を明らかにし、PNGにおける調査結果の特色、限界、意義を再確認することを研究目的とした。

B. 研究方法

材料としては、PNG国東部高地州(以下、

PNGと略する)におけるケース・地域コントロールスタディの結果(投稿準備中)、パキスタン国カラチ(以下、カラチと略する)における近藤喜代太郎ほかによるケース・コントロールスタディ²⁾の結果、および日本国全土(以下、日本と略する)における近藤喜代太郎ほかによるケース・コントロールスタディ^{3, 4)}の結果を利用した。

ある事象が起こる確率がリスクである。ある事象が起こる確率の起こらない確率に対する比率がオッズである。ある要因が有る場合のオッズの、無い場合のオッズに対する比がその要因のオッズ比である。ある事象を起こすためのある要因を考えた場合、その要因が有る場合のリスクの、無い場合のリスクに対

する比がリスク比(または相対リスク)である。リスク値が非常に小さい時には、リスク比はオッズ比に近似する。今、事象は SSPE 発症であって、そのリスク値は非常に小さいので(例えば小児人口百万当たりの SSPE 発生は年間日本で 1 未満、カラチで 11.6、PNG 東部高地州で 98)、一つの SSPE 発症要因の有無によるリスク比を、その要因のオッズ比で表わした。

まず、各要因の有無と SSPE 発症の有無から作成した 2x2 分割表から粗オッズ比(未調整オッズ比)を計算した。2x2 分割の有意確率および 95%信頼区間はカイ自乗法により漸近的に検定し、組度数に 5 以下の値がある場合には Fisher 直接法でも検定した。

次に、交絡要因の影響を調整したオッズ比(以下、調整オッズ比と呼ぶ)を、多変量ロジスティック回帰(multivariate logistic regression, MLR)解析法によって計算した。

分母となる組度数にゼロがある場合のオッズ比は、ゼロに 1 を代入して計算した。分子となる組度数にゼロがある場合の漸近的有意確率および 95%信頼区間は、ゼロに 1 を代入して計算した。

調整オッズ比の対数を説明変数の係数とし、複数個の説明変数より成る線形式として被説明変数のオッズの対数を表わしたものが MLR モデルである。得られた MLR モデルのデータへの適合度(goodness of fit)の指標として Nagelkerke 決定係数、各調整オッズ比の有意性の指標として Hosmer-Lemeshow 検定における有意確率を算出した。

以上の計算には、統計ソフト SPSS v. 18.0 を用いた。

なお、パキスタン国カラチでの論文²⁾、考察で引用した米国でのケース・コントロールスタディ²論文^{4,5)}ではオッズ比が計算されていなかったため、発表された生データを利用してわれわれがカラチでの粗オッズ比、調整オッズ比、他の 2 論文での粗オッズ比を計

算した。パキスタン国カラチにおける論文²⁾、日本全国における論文³⁾では Nagelkerke 決定係数、Hosmer-Lemeshow 検定の有意確率が計算されていなかったため、発表された生データを利用してわれわれが計算した。

本稿における略語を以下にまとめて記した。

AM<1y : 1 歳未満での麻疹

AM1y : 1 歳での麻疹

AM2-4y : 2-4 歳での麻疹

AM>=5y : 5 歳以上での麻疹

AM<2y : 2 歳未満での麻疹

AM<5y : 5 歳未満での麻疹

DMD92 : 1992 年に罹った麻疹

DVB92 : 1992 年より前に罹った麻疹

1Vac&HadM : ワクチン受種、麻疹罹患

I(M-1V)>8w : ワクチン受種後 8 週以上経てから麻疹罹患

1Vac : ワクチン受種

1Vac&HadNoM : ワクチン受種、麻疹罹患せず

HadNoM : 麻疹罹患せず

本報告において、ワクチンとは麻疹ワクチンを指す。

(倫理面への配慮)

検討材料とした 3 つのケースコントロールスタディは患者の保護者の同意を得て実施されている。個人情報秘匿されている。

C. 研究結果

1) 粗オッズ比による 3 地域間比較(表 1)

PNG では、AM<1y のオッズ比が 21.480、AM<2y のオッズ比が 35.974、AM<5y のオッズ比が 11.277 であった。

カラチでは、AM1y オッズ比が 3.225、AM<2y のオッズ比が 3.733、AM<5y のオッズ比が 2.115 であった。

日本では、AM<1y のオッズ比が 11.037、AM1y のオッズ比が 2.435、AM2-4y のオッズ比が 1.782、AM<2y のオッズ比が 8.966 で

あった。

ケースとコントロール間のマッチングとして、PNG では、コントロールは、性・生年月日・居住地区(District)をケースと一致させた。カラチと日本では、両地域同一の方法で調査され、コントロールはケースの直上の同胞、直下の同胞、および遊び友達とし、性は一致させていなかった。

2) 調整オッズ比による 3 地域間比較(表 2)

PNG では、試みた多数のモデルのうちモデルの一つは 3 変数によるもので、AM<2y の調整オッズ比が 21.086、I(M-1V)>8w の調整オッズ比が 0.041、1Vac&HadNoM の調整オッズ比が 0.141 であった。

カラチでの一つのモデルは 3 要因によるもので、重症または反復感染歴の調整オッズ比が 6,261、てんかん・痙攣歴の調整オッズ比が 34.308、AM<2y の調整オッズ比が 2.451 であった。

日本での一つのモデルは 4 要因によるもので、AM<1y の調整オッズ比が 7.31、SSPE 発症前における三つの疾病歴、すなわち重症または反復感染歴の調整オッズ比が 4.00、頭部外傷歴の調整オッズ比が 2.70、てんかん・痙攣歴の調整オッズ比が 2.90 であり、これら 4 要因の有る場合の無い場合に対するリスク比は 237.57 倍であった。

Nagelkerke 決定係数は、PNG のモデル 1 では 0.411、モデル 2 では 0.444、カラチの一つのモデルでは 0.229 であった。Hosmer-Lemeshow 検定の有意確率は、PNG のモデル 1 では 0.639、モデル 2 では 0.817、カラチのモデルでは 0.991 であった。

D. 考 察

1) 粗オッズ比でみた 3 地域間差異

ケース・コントロールスタディは、調査時点における被説明変数の意味するリスクを、説明変数の孕む相対リスクで説明せしめる。その際、過去における事象を説明変数として

採用することによって、過去の事象と被説明変数の表わす事象の因果関係を回顧的に探索することを可能にする。因果関係の強弱は、相対リスクの大小として表わされる。

被説明変数のリスクが非常に小さい値である場合には、相対リスクはオッズ比で近似的に表わせる。粗オッズ比は、被説明変数と 1 個の説明変数との間の 1 対 1 の関係を表わす。その際、粗オッズ比の大小は、説明変数の孕むリスクの強弱を表わす。

1 より大な値をとったオッズ比は、その説明変数が被説明変数のリスクを増大させた(いわば正のリスク要因であった)ことを意味し、1 より小な値をとったオッズ比は、その説明変数が被説明変数のリスクを減少させた(いわば負のリスク要因であった)ことを意味する。

粗オッズ比は、調整オッズ比とは異なり、独立したリスク要因を示すものではないが、リスクの指標としては意味がある。したがって、リスク軽減のための対策上は、粗オッズ比には、調整オッズ比ともに、活用されるべき価値がある。

粗オッズ比による比較の結果、PNG における AM<2y、AM<1y、AM<5y の値は、カラチに比べて高かった(表 1)。PNG の値は、日本に比べても高かった(表 1)。PNG では、乳児期麻疹の孕む SSPE 発症リスクがカラチ、日本に比べて高かったことが窺える。

コントロールの選択方法が、PNG と、カラチ並びに日本とで若干異なる点は、比較に当たって留意を要する。カラチ、日本での方法では発生した麻疹の年齢は、ケース、コントロールともに正しく聴取された。しかし、調査時の年齢はおおまかにしか一致していない。コントロールにケースより年少の者(直下の同胞や年下の遊び友達)が含まれているので、それらコントロールに後になって発生したかもしれない麻疹や SSPE が無視された可能性がある。一方、ケースより年長の者(直上の同

胞や年長の遊び友達)が含まれているので、それらコントロールがケースの年齢を超えてから発生した麻疹が含まれた可能性がある。したがって、オッズ比の値や有意性に一定の影響を与えた可能性がある。

カラチと日本の比較については、カラチの家庭における同胞の数は一般に日本よりも多く、そのことが直上、直下の同胞との年齢間隔に影響した可能性がある。

SSPE のケース・コントロールスタディは、世界で 4 報告がある。われわれの研究は投稿準備中で、パブリッシュされれば 5 番目の報告となる。最初の報告⁵⁾は 1973 年、第 2 の報告⁶⁾は 1980 年、第 3 の報告^{3,4)}が 1986 年、第 4 の報告²⁾が 1988 年であった。研究場所は、第 1 と第 2 が米国、第 3 が日本、第 4 がカラチ、第 5 が PNG であった。第 1、第 2 の報告における AM<1y の粗オッズ比は、それぞれ 14.71、6.171 であった。第 2 の報告では、AM<5y の粗オッズ比が 3.197、AMNot<5y の粗オッズ比が 0.292 であった。

ケースとコントロールの間で、第 1 の報告では年齢、性、居住地域を、第 2 の報告では年齢、性、居住地域または雇っている病院をマッチさせてあった。

参考のために、ケース・コントロールスタディの行なわれた各地域での SSPE 発生頻度を付記すると、人口百万当たり年間、米国 0.1、米国 0.35、日本 0.12、カラチ 11.6、PNG で 98(日本における値は全年齢人口当たり、他は小児人口当たり)であった。

2) 調整オッズ比でみた 3 地域間差異

変数の一つの場合に対するものとは異なり、MLR 解析法は、複雑に絡み合う(交絡する)複数の要因の影響を解析し、交絡要因の影響を排除した独立性の高い要因を抽出することを可能にする。相互に独立した複数の説明変数が孕むリスクは互いに独立したリスクであると解釈できる。複数の説明変数による MLR モデルにおける各説明変数の調整オッズ比は、

互いに独立した複数の説明変数と被説明変数の関係を表わし、その大小は被説明変数と説明変数の関係の強弱を示していると解釈できる。「多重リスク要因」の概念は、1951 年発表の冠状動脈性心疾患に関するフラミンガム研究で始めて導入され、以後 MLR 解析法の発達をみてきた。Hosmer-Lemeshow 検定は、1989 年に導入された。SSPE に関するケース・コントロールスタディの過去 4 報告のうち、最初の 2 報告には、オッズ比の計算はなく、MLR 解析法は適用されていない。モデルの適合性や説明変数の有意性の検討は、過去の 4 報告では発表されていない。今回、われわれは MLR 解析法をフルに活用して、SSPE 発症を被説明変数とする多数の説明変数の調整オッズ比を算出し、各モデルの Nagelkerke 係数や Hosmer-Lemeshow 検定有意確率を初めて算出した。

PNG、カラチ、日本におけるケース・コントロールスタディの結果に対しては、MLR 解析が適用され、PNG とカラチでは、MLR モデルで AM<2y に、日本では MLR モデルで AM<1y に正の調整オッズ比が付いた。ただし、調整オッズ比の値の高さについては、PNG では重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかん・痙攣歴を調査せず、カラチ、日本でのケース・コントロールスタディではワクチン受種の年齢を調査していない。したがって、PNG とカラチ、または PNG と日本の調整オッズ比値の高さは、同列に置いて比較することはできない。

PNG での上記 MLR モデルでは、1Vac & HadNoM に負の調整オッズ比が付いた。SSPE の発生頻度が著しく高かった PNG で、麻疹予防に有効であったワクチン受種が、SSPE 発症のリスクを軽減させたことが証明された。

カラチの上記モデルでは重症または反復感染歴、てんかん・痙攣歴に正の調整オッズ比が付き、てんかん・痙攣歴のオッズ比の値は

34.308 であった。日本の上記モデルでは重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかんまたは痙攣歴に正の調整オッズ比が付き、SSPE 発症前の頭部外傷歴、SSPE 発症前の痙攣歴に限っても正の調整オッズ比が付き、麻疹罹患後のこれら疾患歴にはとくに高い値が付いていた。カラチや日本での結果は、調査項目を補えば PNG での SSPE 発症リスクに AM<2y や AM<1y 以外の副次的な正のリスク要因が見つかる可能性を示唆している。

Nagelkerke 決定係数はモデルの適合度の指標であり、0 から 1 の間の値をとり、モデルによってデータが説明される割合を示す。PNG での上記モデルでは 0.411 の値、今回われわれが計算したカラチでの上記モデルでは 0.229 の値を取った。PNG の上記モデルではデータの 41.1%が説明され 58.9%が説明されず、カラチの上記モデルではデータの 22.9%が説明され 77.1%が説明されていない。PNG でもカラチでも、より多くの説明変数を導入して決定係数値を上げる余地がある。Hosmer-Lemeshow 検定は、モデルに含まれた説明変数の有意性の検定であり、 $p>0.05$ なら帰無仮説が否定できず有意とみなせる。PNG での上記モデルでは $p=0.639$ の値、今回われわれが計算したカラチでの上記モデルでは $p=0.855$ の値を取った。

調整オッズ比は独立したリスク要因を示す。これに対して、粗オッズ比は独立したリスク要因を示すものではないが、リスクの指標としては意味がある。したがって、リスク軽減のための対策上は、粗オッズ比、調整オッズ比ともに活用されるべき価値がある。

日本の上記モデルでは、Nagelkerke などの決定係数も Hosmer-Lemeshow 検定も報告されておらず、生データの利用もできないため計算できず、不明である。

3) 総括

以上をまとめると、

(1) AM<2y や AM<1y が SSPE の高リスク

要因であることはすべての報告に共通している。PNG では高リスク性が突出していた。リスクの高さに違いがある点は、各地域、各時代の多面的状況を反映していると思われる。SSPE 発生対策としては第 1 に高リスク保因者の発生を減少させること、AM<2y、AM<1y に罹患した者を SSPE 発症の高リスク保因者として扱い、副次的要因の合併を予防すること、SSPE 治療成績向上対策としては高リスク保因者の追跡による SSPE 発症の超早期診断と早期治療開始を図ることが重要であり、その実現が望まれる。

(2) PNG で、1Vac&HadNoM(ワクチン受種し、麻疹に非罹患＝麻疹予防に有効であったワクチン接種)が SSPE のリスクを軽減させたことを今回われわれはケース・コントロールスタディとその MLR 解析で初めて証明した。従来の SSPE 発生抑制に対するワクチン接種の有用性の推定根拠は、経年的観察でワクチン集団接種後に SSPE 発生数が減少したらしいことではなかった。今回われわれの研究は、SSPE 発生率が著しく高い PNG においても、麻疹予防に有効なワクチン接種が SSPE 発症リスクを軽減させることを証明した。SSPE 発生対策としては、麻疹発生予防に有効なワクチン接種を普及させることが最優先課題である。

(3) 日本におけるケースコントロール・スタディの MLR 解析で、SSPE 発症前の重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかん・痙攣歴が SSPE 発症の正のリスク要因であったことを再確認し、カラチでのケースコントロールスタディの MLR 解析で重症または反復感染歴、てんかん・痙攣歴が SSPE 発症の正のリスク要因であったことを再確認した。これら副次的要因が、AM<2y や AM<1y と独立し

た SSPE 発症のリスク増大要因であったことは重要である。これら副次的要因は、日本では麻疹罹患後、SSPE 発症前に付与されていたことから、ウイルス持続感染の助長因子として作用した可能性があったと考えられた。PNG で、これら要因を含めた再調査を試みる価値がある。SSPE 発生対策上、副次的要因予防は無視あるいは軽視されるべきでない。

E. 結論

- (1) 乳幼児期に罹患した麻疹 (AM<2y、AM<1y) が SSPE 発症上最も高いリスクを孕む独立的要因であることは普遍的に認められる。ただし、PNG ではその高リスク性が突出していた。高リスク者の発生を減らすこと、高リスク者における副次的要因の合併を予防すること、高リスク者の追跡によって SSPE 発症の早期発見、早期治療開始を行なうことが SSPE 発生対策上、治療成績向上上重要である。
- (2) PNG で、麻疹予防に有効であったワクチン接種 (1Vac&HadNoM) が独立要因として SSPE 発症リスクを軽減させたことを証明した。SSPE 発生率が著しく高い PNG においても、麻疹発生予防に有効なワクチン接種の普及が SSPE 対策上も重要である。
- (3) SSPE 発症前の重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかん・痙攣歴が、日本で独立した正のリスク要因であったことを再確認した。カラチでも同様であったことを再確認した。PNG でも、副次的要因を含めた再調査を試みる価値がある。副次的要因を減らすことも SSPE 発生対策上、無視できない重要性を持っている。

[参考文献]

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Namae H, Saito Y, Kokubun

Y, Nihimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpaers MP. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect* 131 : 887-898, 2003

- 2) Kondo K, Takasu T, Akhtar Ahmed. Neurological diseases in Karachi, Pakistan-Elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroepidemiology* 7 : 66-80, 1988
- 3) Kondo K, Ueda S. Subacute sclerosing panencephalitis in Japan-A progress note on the incidence and risk factors-. In : *The Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, the Ministry of Health and Welfare of Japan. Epidemiology of Intractable Disease in Japan*, Tokyo, the Ministry of Health and Welfare of Japan 75-82, 1986
- 4) 近藤喜代太郎. 亜急性硬化性全脳炎の頻度と発症要因、麻疹と危険要因の制御によって予防可能. *医学のあゆみ* 146 : 799, 1988
- 5) Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis : a case-control study. *Am J Epidemiol* 111 : 415-424, 1980
- 6) Detels R, Brody JA, McNew J, Edgar AH. Further epidemiological studies of subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 7 : 11-14, 1973.7

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2008/4/1～2011/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

表1 SSPE 発症の相対リスク(粗オッズ比で表わす)

説明変数	PNG国東部高地州 (高須ほか、1997-1998)	パキスタン国カラチ (近藤ほか、1980-1988)	日本全国 (近藤ほか、1982-1988)
AM<1y	21.480 (p=0.04)	2.783	11.037 (p<0.001)
AM1y	8.354	3.225 (p<0.01)	2.435 (p<0.05)
AM2-4y	1.489	0.763	1.782 (p<0.001)
AM>=5y	0,000	1.428	0.437
AM<2y	35.974 (p=0.001)	3.733 (p<0.001)	8.966 (p<0.001)
AM<5y	11.277 (p=0.000)	2.115 (p=0.050)	0.437
ケース・コントロール間のマッチング	コントロールは、性・生年月日・居住地区 (District) を一致させてある。	コントロールは、直上同胞、直下同胞、遊び友達。性は一致させず。	コントロールは、直上同胞、直下同胞、遊び友達。性は一致させず。

表2 多変量ロジスティック回帰(multivariate logistic regression, MLR)モデルでの

SSPE 相対リスク(調整オッズ比で表わす)

説明変数	PNG国東部高地州モデル1 (高須ほか、1997-2000)	パキスタン国カラチ (近藤ほか、1986-1990)	日本全国 (近藤ほか、1982-1988)
AM<1y			7.31 (p<0.01)
AM<2y	21.086 (p=0.013)	2.451 (p=0.018)	
1Vac&HadNoM	0.141 (p=0.000)		
I (M-1V) >8w	0.041 (p=0.017)		
重症または反復感染歴		6.261 (p=0.012)	4.00 (p<0.02)
頭部外傷歴			2.70 (p<0.05)
てんかんまたは痙攣歴		34.308 p=0.012)	2.90 (p<0.02)
(複数要因有のリスク/ 複数要因無のリスク)			(上記4要因の有無で237.57倍)
Nagelkerke決定係数	0.411	0.229	不明
Hosmer-Lemeshow検定	P=0.639	P=0.991	不明

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況 —特定疾患治療研究事業データの解析—

研究協力者：多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター/東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

研究要旨

特定疾患治療研究事業のもとで入力されている臨床調査個人票のデータから、亜急性硬化性全脳炎の発生数、疫学、臨床情報、療養状況等の把握を試みた。症例のすべてが当該事業の対象者ではなく、発生数の把握はできなかった。また、データ入力率は50%程度に留まっていることなどから、疫学状況等の検討も不十分であった。発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなどして、SSPEの診療や療養、麻疹対策の推進に役立つ情報収集の充実が必要である。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(Subacute sclerosing panencephalitis:SSPE)は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系への遅発性ウイルス感染症であり、小児期の麻疹罹患から2~10年で発症し、亜急性に神経症状が進行する。発症率は麻疹罹患患者数万人に1人とされ、また、1歳以下で麻疹に罹患した場合の発症が多いとされる。わが国における発生数は、麻疹ワクチンが普及する以前には年間10~20例くらいの発生があったが、最近10年間では年間数例とされている^{1,2)}。

麻疹はWHOがポリオに次ぐ根絶(eradication)/排除(elimination)の目標に掲げている疾患であり、日本が所属する西太平洋地域では2012年を麻疹排除の目標年に定め、各国が目標達成に取り組んでいる。排除達成の確認には患者数を1例のレベルで把握することが不可欠であることから、感染症法のもとで定点把握されていた麻疹は、2008年から全数把握されることとなった。SSPEは麻疹が根絶されれば発生しなくなる疾患であり、その発生のないことを確認することこ

そが、麻疹ウイルス感染による患者発生がなくなったことの確認とも言える。しかし、SSPEは感染症法の対象疾患にはなっていない。そこで、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の情報を解析し、SSPEの発生数を把握するとともに、疫学/臨床/治療情報等を集計し、SSPEの現状を評価する。

B. 研究方法

SSPEは1998年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となった。また、2001年度から当該事業において臨床調査個人票(以下、個人票)の内容を都道府県が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始され、2003年度から本格的に実施されている。

本研究では、この個人票データにより、SSPEの疫学状況および臨床経過等の把握の可能性について検討する。データは、厚生労働省(健康局疾病対策課)に使用申請し、2010年5月25日作成データとして受理した。2001~2009年度のデータ入力者数(1度でも入力のあった症例数)は122で、データ数(個人票

数)は385(新規15、更新370)であった。

(倫理面への配慮)

本研究では、SSPE患者に関するデータを取り扱うが、個人を特定できるデータの取り扱いはしない。万一個人的データが本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1. データ入力数・入力率

医療費受給者数(医療受給証交付件数)³⁾は年間100例程度(2001～2009年度 平均値97、中央値97、範囲93～104)であるのに対し、個人票データ入力数は50例程度(2003～2009年度 平均値53、中央値52、45～59)で、入力率は56%(2003～2009年度 平均値56、中央値56、範囲47～59)であった(図1)。

全データ入力者122例の1例当たりデータ入力数は1回のみが28例、2回21例、3回24例、4回21例、5回14例、6回9例、7回5例(総データ数385)であった。

なお、データには入力のないものがあり、全ての項目が入力されているとは限らなかった。

また、小児慢性特定疾患治療研究事業、生活保護、小児医療費等の他の補助を受けている場合には、特定疾患治療研究事業の対象外とされていた。

2. 2001～2009年度に1度でもデータ入力があった122症例について

122例の性別は、男性66、女性56(男女比:1.18/1)であった(図3)。発病年齢は平均値12歳、中央値11歳、範囲1～33歳で、10歳をピークに6～18歳が多く81%を占めた(図2)。なお、発病年齢の記載のないもの(14例)、明らかな記載ミスと判断できたもの(2例)は、生年(生年月日は年のみの入力)と発病年〔発病は年月と年齢(歳)の入力〕の差として算出した。発病年齢が入力年により異なっているもの(11例)は、同様に生年と発病年から判断

した。算出不可能なものが6例あった。生年は、1976年(昭和51年)、1985年(昭和60年)、1986年(昭和61年)が各8例、1973年(昭和48年)、1989年(昭和64/平成元年)が各7例で多かった(図3)。

3. 2001～2009年度に新規個人票データ入力があった15症例について

新規個人票データ入力例は各年度0～3例の計15例であった。発病年と新規個人票データ入力(受給開始)年度は一致しなかった。

麻疹罹患年齢〔麻疹罹患は年齢(歳・か月)と罹患時都道府県の入力〕は、0歳4例、1歳4例、2歳2例、4歳2例、5歳1例、6歳1例、記載なし1例で、乳幼児期、特に1歳以下の罹患者が多かった(表1)。

麻疹罹患からSSPE発病までの期間を、各々の年齢の差により検討した。15例のうち両方の年齢が得られた13例では、平均値10.5年、中央値10年、範囲3～26年であった(表1)。

予防接種歴は、なし10例、あり2例(1例は11か月齢に接種11か月齢に麻疹罹患、もう1例は接種年齢記載なし)、記載なし3例であった。

麻疹罹患年を、生年に麻疹罹患年齢を加算した年として算出し、検討した。算出可能であった14例の麻疹罹患年は1966～2003年にわたり各1例で、うち7例は1986～1994年であった。さらに、罹患時居住都道府県と麻疹罹患年では、北から、福島県2例(1980年、算出不可)、栃木県1例(1988年)、埼玉県1例(2003年)、千葉県2例(1979年、2000年)、神奈川県2例(1966年、1970年)、新潟県1例(1992年)、石川県1例(1991年)、長野県1例(1976年)、愛知県1例(1986年)、愛媛県1例(1989年)、福岡県1例(1980年)、不明1例(1994年)であった。

15例のうち、発病年が新規個人票年と同じ5症例(発病時の状況が把握できると考えられる症例)について集計した。診断基準の6

項目〔①性格変化、知的退行、ミオクローヌス、けいれん発作、失立発作の出現、②進行性経過、③血清中の麻疹抗体価の上昇、④髄液中の麻疹抗体価検出、⑤髄液 IgG-index の上昇、⑥脳波に周期性群発を認める〕は、5 例中 1 例で⑥が「なし」であった以外は、すべて「あり」であった。療養場所は全例が病院で、病期分類では、Ⅱ期 2 例(5 歳、14 歳)、Ⅲ期 1 例(3 歳)、Ⅳ期 2 例(16 歳、27 歳)。

4. 2008 年度に個人票データ入力があった 52 症例について

対象疾患全体の個人票データ入力率は、当該年度内に約 30%、翌年度内には 40~50% となるが、翌々年度内にはごく一部の都道府県が入力するのみで、それ以後はあまり増加しないことが報告されている⁹⁾。そこで、今回は 2008 年度の入力データについて集計した。2008 年度は新規個人票データがなく、更新個人票データが 52 例であった。

データ入力があった都道府県別は 16 道県で、沖縄県 13 例(受給証 13 件)、北海道 7 例(8 件)、熊本県 6 例(6 件)、岡山県 5 例(5 件)、高知県 4 例(4 件)、神奈川県 3 例(4 件)が多かった。一方、実際の受給証交付があったのは 32 都道府県であった(図 4)。

52 例の性別は男性 33 例、女性 19 例であった。年齢は平均値 24.4 歳、中央値 23.5 歳、範囲 7~39 歳で、年齢群では 20 代をピークに 10~30 代で 96%を占めた(交付件数では 93.5%)(図 5)。SSPE 発病後年数を、発病年と 2008 年の差として検討すると、平均値 13 年、中央値 12 年、範囲 1~26 年であった。

身体障害者手帳は、あり 47 例(等級：1 級 45、2 級 1、記載なし 1)、なし 3 例、記載なし 1 例であった。

介護認定は、要介護 14 例(年齢平均値 24 歳、中央値 20 歳、範囲 12~39 歳)、要支援 0 例、なし 24 例であった。

生活状況のうち社会活動についてみると、社会活動では、就労 1 例、就学 1 例、家事労

働 0 例、在宅療養 33 例(63.5%。記載なしを除く 66.6%)、入院 13 例(25.0%。記載なしを除く 26%)、入所 2 例、記載なし 2 例であった。発病後年数との関係を見ると、発病年数が 10 年未満では入院の占める割合が比較的大きく、10 年以上になると在宅療養(就労・就学の 2 例を含む)が 70%以上となっていた(図 6)。

生活状況のうち日常生活についてみると、正常 0 例、やや不十分であるが独力で可能 1 例、制限があり部分介助 2 例、全面介助 42 例(80.8%、記載なしを除く 93.3%)、記載なし 7 例であった。発病後年数との関係では、やや不十分であるが独力で可能の 1 例は発病後 20 年以上の症例(最近の経過は不変)、制限があり部分解除の 2 例は発病 15~19 年の症例(最近の経過は不変 1、徐々に悪化 1)であった。

受診状況は、主に入院 14 例(26.9%、記載なしを除く 27.5%)、入院と通院半々 1 例、主に通院 25 例(48.1%、記載なしを除く 49.0%)、往診あり 8 例、その他 3 例、記載なし 1 例であった。

最近の経過は、軽快が 2 例、不変 24 例、徐々に悪化 20 例、急速に悪化 3 例、改善悪化を繰り返す 2 例、不明 0 例、記載なし 1 例であった。

臨床症状は、注意力、集中力の低下 40 例、性格変化、行動異常 34 例、知的退行 50 例、ミオクローヌス 32 例、痙攣発作 33 例、失立又は転倒発作 13 例、不随意運動 30 例、言語障害(退行・不明瞭)51 例、摂食又は嚥下障害 45 例、四肢運動障害 51 例、歩行障害 50 例、尿又は便失禁 45 例、筋緊張亢進(硬直)45 例、昏睡または半昏睡 22 例であった。知的退行、言語障害、四肢運動障害、歩行障害が 90%以上に、摂食又は嚥下障害、尿又は便失禁、筋緊張亢進が 80%以上に認められた(図 7)。発病後年数別(0~4 年、5~9 年、10~14 年、15~19 年、20 年以上：発病年月の入力のな

い 2 例を除く)に分けてみても同様の傾向であるが、不随意運動は発病後 5~9 年、10~14 年の症例に比較して 15 年以上の症例にやや多い傾向がみられた(図 8-1~5)。昏睡または半昏睡状態の 22 例で、発病からの年数は 5~26 年(5~9 年 5 例、10~14 年 6 例、15~19 年 6 例、20 年以上 4 例、算出不可 1 例)であった。

治療ではイソプリンが 45 例、インターフェロンが 31 例、リバビリンが 7 例、抗けいれん薬が 46 例に投与されていた。またイソプリン・インターフェロン・リバビリンの併用が 7 例、イソプリン・インターフェロン併用は 20 例、イソプリン・リバビリン併用は 14 例であった。インターフェロン(31 例)の投与方法は、髄注・脳室内が 1 例、髄注 8 例、脳室内 16 例、静注 0 例、筋注 1 例、記載なし 5 例であった。

ケアの状況としては、鼻腔栄養が 26 例(50.0%)で、胃瘻は 20 例、気管切開は 18 例(うち 9 例は人工呼吸器使用)、人工呼吸器使用は 10 例で行われていた。発病から各ケアに至った年数をみると、鼻腔栄養、胃瘻、気管切開、人工呼吸器の各ケアは、発病から 5 年後までの期間にそれぞれ 25.0%、15.4%、19.2%、9.6%、また 10 年後までの期間にそれぞれ 34.6%、26.9%、26.9%、15.4%が必要な状況になっていた(ケアの項目には開始年月日が記載されている。この年月日の記載および発病年の記載のあったものを対象として算出した)。

現在の療養場所は、在宅が 36 例、病院 13 例、養護施設 2 例、その他 1 例であった。

病期は、I 期 1 例、II 期 3 例、III 期 6 例、IV 期 27 例、V 期 14 例、記載なし 1 例であった。

D. 考 察

特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票から SSPE 発生数の捕捉を試みたが、他

の医療費補助事業の対象者は捕捉されないことから、その正確な把握は不可能であった。ちなみに、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数(対象となっている者のうち、自治体が登録した数)は、2000~2007 年度に、毎年度平均 19.5 例(中央値 20 例、範囲 15~22)であり、うち新規登録者は平均 4 例(中央値 4.5 例、範囲 3~6 例)であった。発病年齢を 2007 年度の登録者 21 例(不明の 3 例を除く)で見ると、平均値 7 歳、中央値 7 歳、範囲 0~14 歳であり⁵⁾、今回集計した特定疾患治療研究事業対象者での発病年齢と異なる結果となる。正確な把握のためのサーベイランスの実施が必要である。

一方で、個人票データには、状況を把握するための詳細な内容が含まれおり、これを経時的に解析していくことは、診療や家族支援のために非常に有用な情報となる。現在、個人票の入力率は都道府県により、また、年度によりばらつきが認められており、把握は不十分であるので、より適切な情報とするためには、入力率の向上が必須である。さらに、医師の記載漏れや、自治体での入力ミス・入力漏れをなくし、受給中止の理由を把握することなども必要と考える。

E. 結 論

SSPE の発生探知から、経過を長期的に把握する一貫したシステム(発生届出から開始し、症状・治療・ケア状況等包括的に経過観察する登録システム)を構築するなど、麻疹対策、SSPE の診療および療養に役立てる情報収集を充実させることが必要である。

[参考文献]

- 1) 難病情報センターホームページ:各疾患の解説 <http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/002.htm> http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/002_i.htm
- 2) 飯沼一等. 我が国における SSPE サー

ベイランス 2007. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(主任研究者 水澤英洋)平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 170-173, 2008.3

- 3) 特定疾患医療受給者証交付件数 http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm(難病情報センターホームページ)
- 4) 太田晶子, 仁科基子, 永井正規.臨床調査個人票の入力状況(2009年5月現在). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」(研究代表者:永井正規)平成21年度総括・分担研究報告書. 21-25, 2010.3 特定疾患医療受給者証交付件数 http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm(難病情報センターホームページ)
- 5) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数 <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>(独立行政法人 国立成育医療研究センター研究所ホームページ)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(2010/4/1~2011/3/31 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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. SSPEの年度別・個人票データ入力の有無別医療受給証交付件数 (1998-2009年度) n=1077

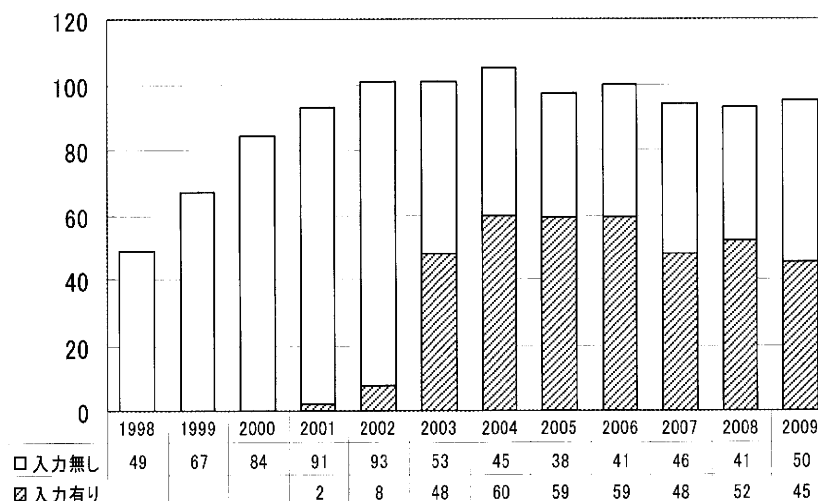


図2. SSPE(2001-2009年度にデータ入力があった者)の発病年齢
n=116* (*122例中、年齢不明の6例(男性5、女性1)を除く)

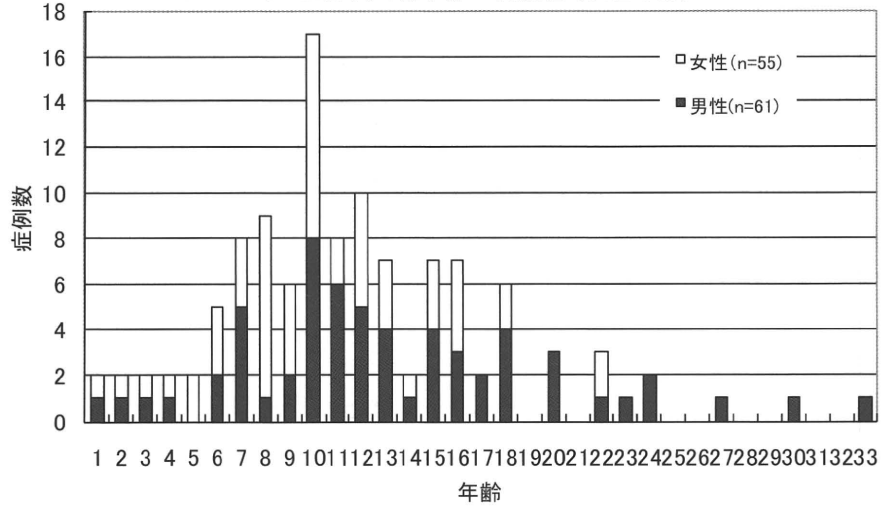


図3. SSPE(2001~2009年度にデータ入力があった者)の生年
n=122

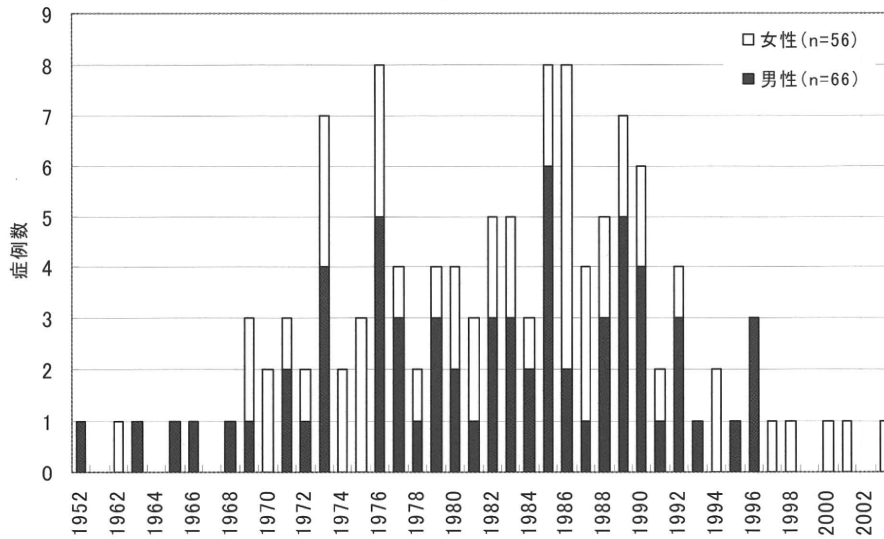


表1. 麻疹罹患年齢とSSPE発病年齢
(新規個人票データ入力があった者 n=15)

麻疹罹患年齢	症例数	SSPE発病年齢
1か月	1	3歳
3か月	2	9歳、10歳
11か月	1	5歳
1歳	4	13歳、15歳、16歳、27歳
2歳	2	8歳、14歳
4歳	2	10歳、12歳
5歳	1	記載なし
6歳	1	15歳
記載なし	1	16歳

図4. SSPE都道府県別・個人票データ入力の有無別医療受給証交付件数
(2008年度)n=93

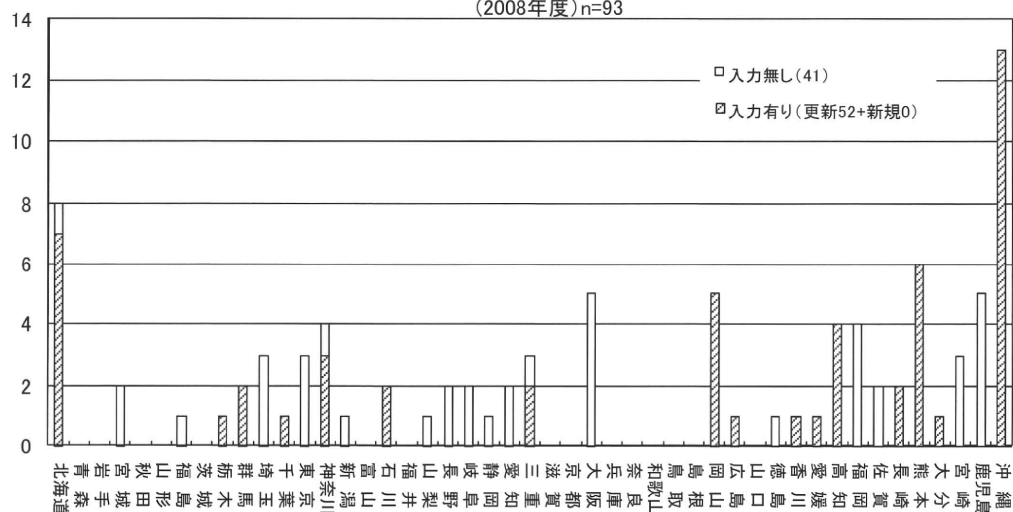


図5. SSPEの年齢群別・個人票データ入力の有無別医療受給証交付件数
(2008年度)n=93

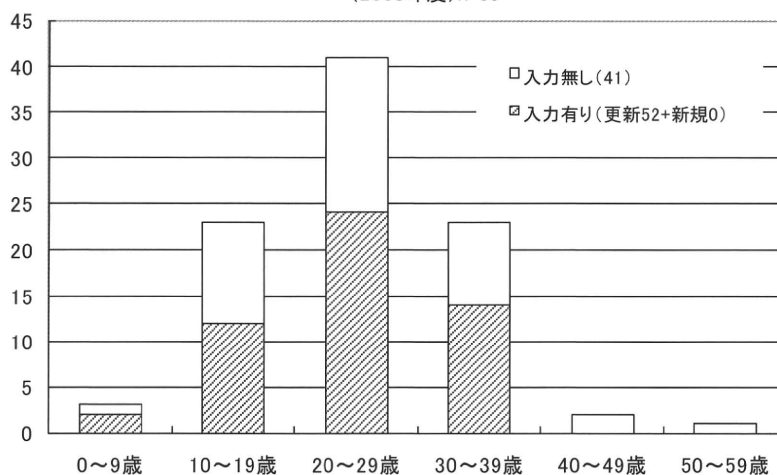


図6. SSPE(2008年度にデータ入力のあった者)の発病後年数別社会活動状況
n=49 (更新データ52例中データ入力のあったもの)

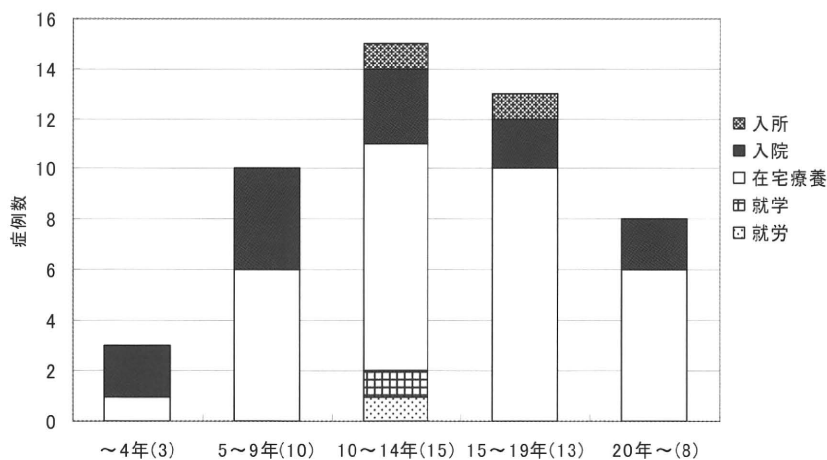


図7. SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状の出現割合

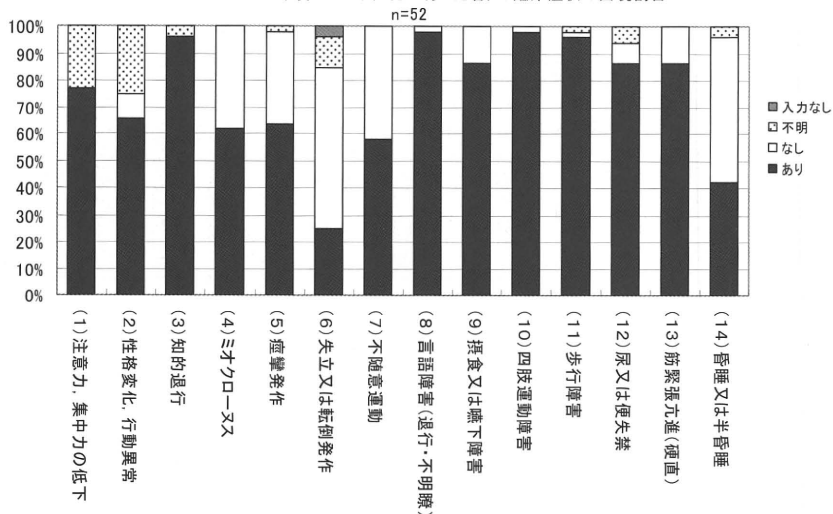


図8-1 SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状
発病後4年以下 n=3

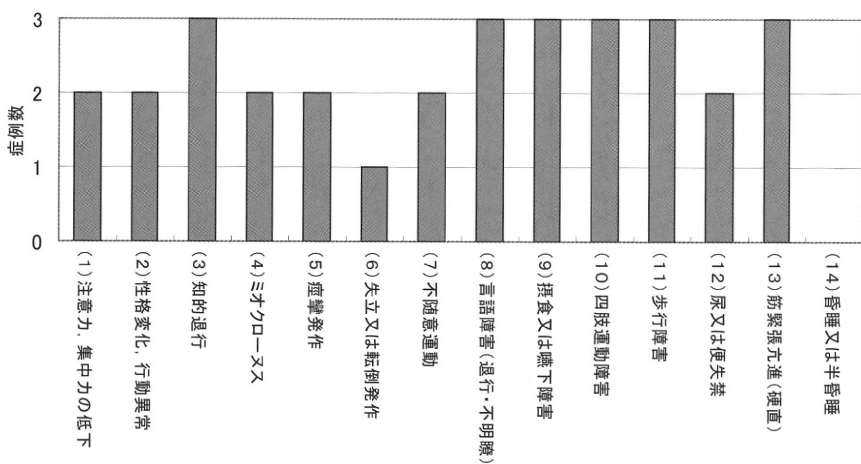


図8-2 SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状
発病後5～9年 n=11

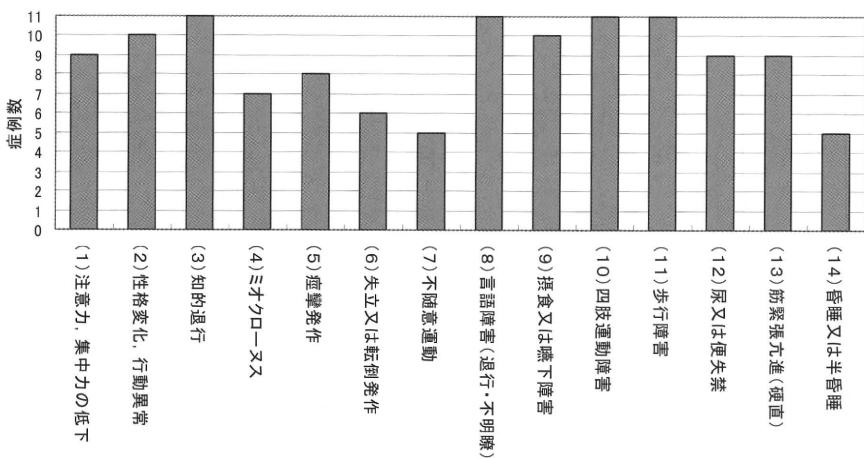


図8-3 SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状
発病後10~14年 n=15

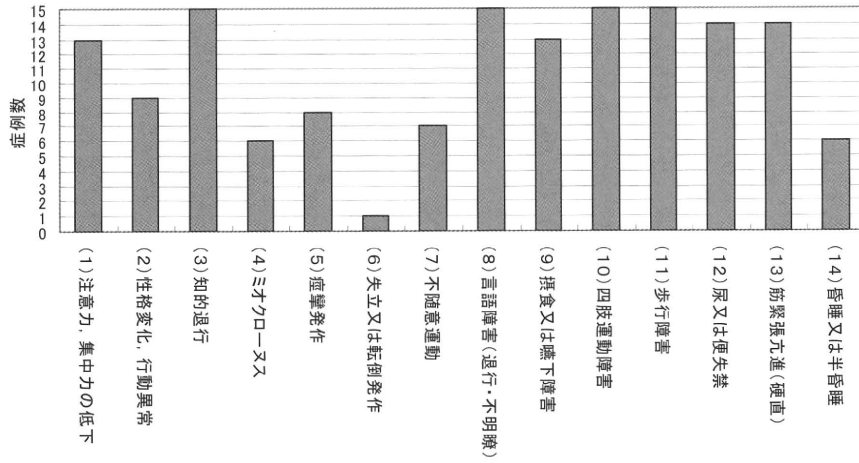


図8-4 SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状
発病後15~19年 n=13

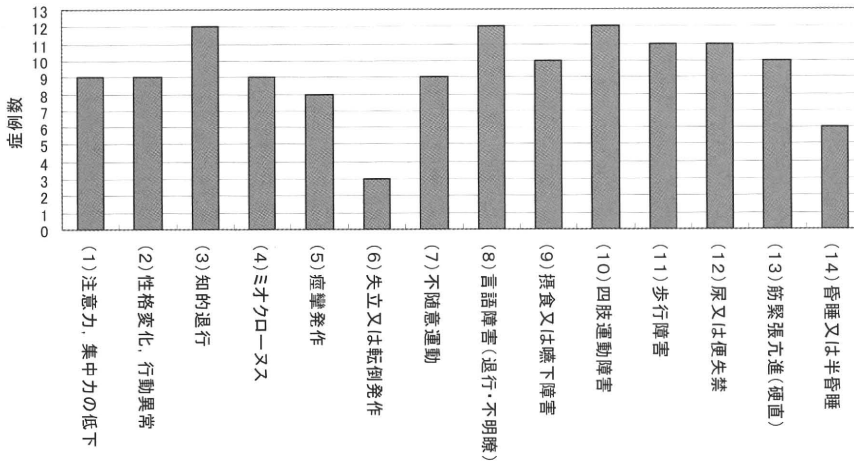
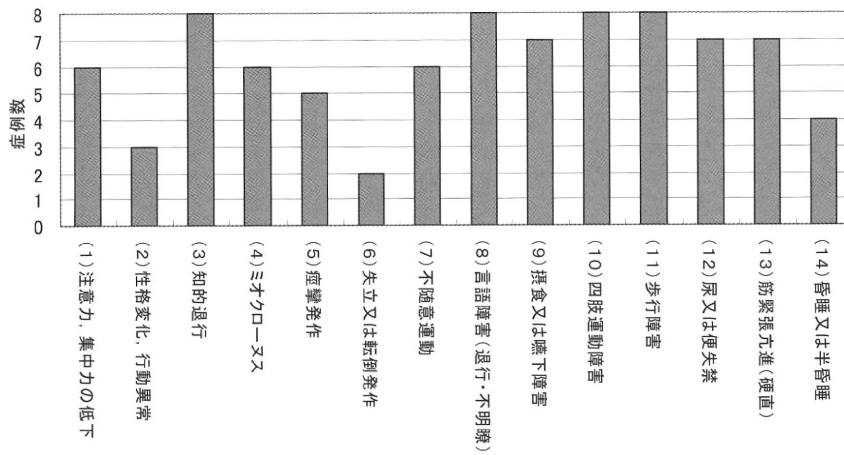


図8-5 SSPE(2008年度にデータ入力があった者)の臨床症状
発病後20年以上 n=8



SSPE 発症における危険因子の検討

研究協力者：愛波 秀男	静岡県立こども病院地域医療連携室兼神経科
研究協力者：飯沼 一字	石巻赤十字病院
研究分担者：細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座
研究協力者：大塚 頌子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学
研究分担者：市山 高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
研究協力者：楠原 浩一	産業医科大学小児科学講座
研究協力者：野村 恵子	熊本大学医学部附属病院発達小児科
研究協力者：水口 雅	東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学講座発達医科学分野
研究協力者：鈴木 保宏	大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科
研究協力者：岡 明	杏林大学医学部小児科学
研究代表者：水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学神経内科学分野

研究要旨

1986年以後に麻疹に罹患したSSPE患児88例を麻疹罹患年と罹患都道府県別に集計し、麻疹の流行と比較した。都道府県別にみるとSSPEの発症数は麻疹の年間発症数に必ずしも比例しなかった。1986年中九州、1987年北海道、1990年沖縄県、1991年福岡県では新しい麻疹株によって麻疹が大流行し、SSPEが多発した。とくに沖縄県では10例がSSPEを発症した。海外から新しい麻疹株が入った1999年南関東では、麻疹罹患が少ないのにSSPEが多発した。新しい麻疹株の流行はSSPE発症の危険因子になると考えた。

A. 研究目的

SSPEは自然麻疹に罹患した数万人に一人が発病すると報告されており、麻疹が流行する程SSPEの患児数が増加する。しかし都道府県別にみると麻疹の流行だけでは説明できない程SSPEが多発する地域、麻疹が流行しなくてもSSPEが多発する地域がある。今回SSPEが多発した地域での麻疹流行の特徴、麻疹流行株との関連を検討した。

後麻疹に罹患した可能性があるSSPE患児は103例であった。そのうち麻疹罹患年と罹患都道府県が明らかな88例を対象とした。対象を麻疹に罹患した年毎に都道府県別に集計した。1年間に1都道府県から3例以上または隣接する2~3都道府県から4例以上、麻疹に罹患した患児がいる地域を「多発地域」と定義した。麻疹流行の指標は国立感染症研究所による麻疹の定点当たり報告数を使用した。

B. 研究方法

本研究班が行った2007年のサーベイランス調査、SSPE「青空の会」会員へのアンケート調査と沖縄県での現地調査から1986年以

(倫理面への配慮)

2008年SSPE「青空の会」総会で、アンケート調査と研究利用の許可を得た。

C. 研究結果

SSPE の多発地域は 5 地域で、1986 年中九州 5 例(熊本 2 例、佐賀 1 例、長崎 2 例)、1987 年北海道 3 例、1990 年沖縄県 10 例、1991 年福岡県 4 例、1999 年南関東 5 例(埼玉 1 例、東京 2 例、神奈川 2 例)であった。麻疹の定点当たり報告数は、1986 年中九州 79 ~ 53、1987 年北海道 43、1990 年沖縄県 92、1991 年福岡県 71 と高値であり、麻疹が大流行した年の患児から SSPE が多発した。また SSPE 患児の麻疹罹患が多発した前年は麻疹の流行がなかった。とくに沖縄県では人口が 130 万人と少ないにもかかわらず、1990 年の麻疹から 10 例が SSPE を発症した。1993 年にも麻疹が大流行したが、SSPE の発症は 1 例のみであった(図 1)。

逆に 1999 年南関東では麻疹の定点当たり報告数が 2 と低値であり、麻疹の流行がないのに 5 例が SSPE を発症した(図 2)。それ以外の年の 3 都県の SSPE 発症数は 0~2 例であった。

D. 考察

日本全体でみると麻疹が流行する程 SSPE の患児数が増加する。しかし都道府県別にみると、1990 年の沖縄県のように SSPE 発症が著しく多かったり、1999 年の南関東のように麻疹の流行がないにもかかわらず SSPE が多発する地域があった。日本での麻疹流行株は 1985~1990 年は D3、1990~2001 年は D5、1997~1999 年は南関東と沖縄で D5 と Chicago-D3 が混在し、1997~1999 年を除き株が変化した時に麻疹が大流行した(図 3)。多発地域での株は 1986 年中九州と 1987 年北海道が D3、1990 年沖縄県と 1991 年福岡県が D5、1999 年南関東が Chicago-D3 に変化した時期であり、新たな麻疹株が出現した時に SSPE が増加した。さらに 1993 年の沖縄県では D5 株による麻疹が再度流行したが、SSPE を発症したのは 1 例のみであった。新しい麻疹株が流行した時は SSPE を発症しや

すいと考えた。

また多くの SSPE 患児が麻疹に罹患した前年は、麻疹の流行がなかった。1 年間麻疹の流行がないと、麻疹に罹患しない 2 歳未満の子どもが増える可能性がある。1990 年の沖縄県、1991 年の福岡県のように、麻疹大流行の前年に麻疹の流行がないと、SSPE 発症の危険性が高まるかもしれない。

E. 結論

新しい麻疹株の流行は SSPE 発症の危険因子になると考えた。

[参考文献]

- 1) 中村好一, ほか. 臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎の疫学像. 脳と発達 35 : 316-320, 2003
- 2) 平安京美, ほか. 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎の発生状況. 脳と発達 36 : 21-25, 2004
- 3) Nakayama T, et al. Molecular epidemiology of measles virus in Japan. *Pediatr Int* 46 : 214-223, 2004

F. 健康危険情報

G. 研究発表(2008/4/1~2011/3/31 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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

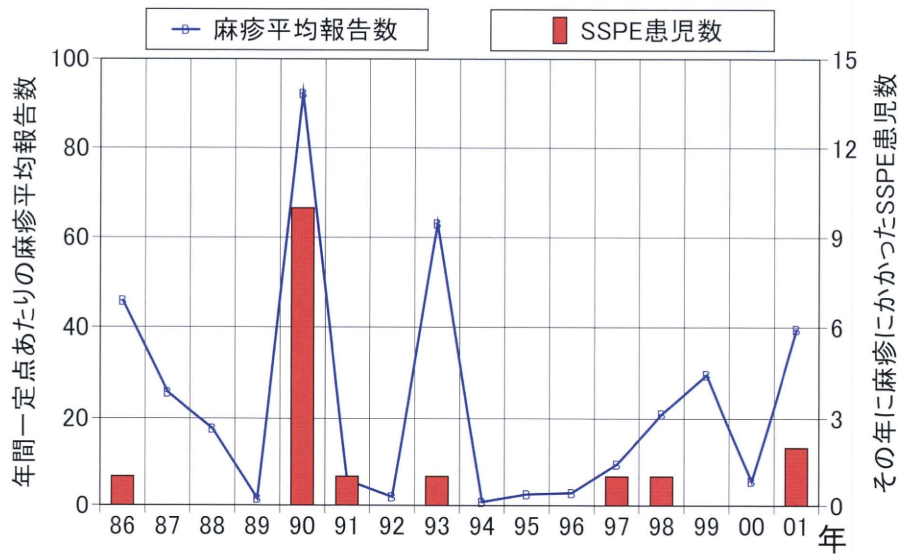


図1 沖縄県での麻疹流行とその年に麻疹に罹患した SSPE 患児数

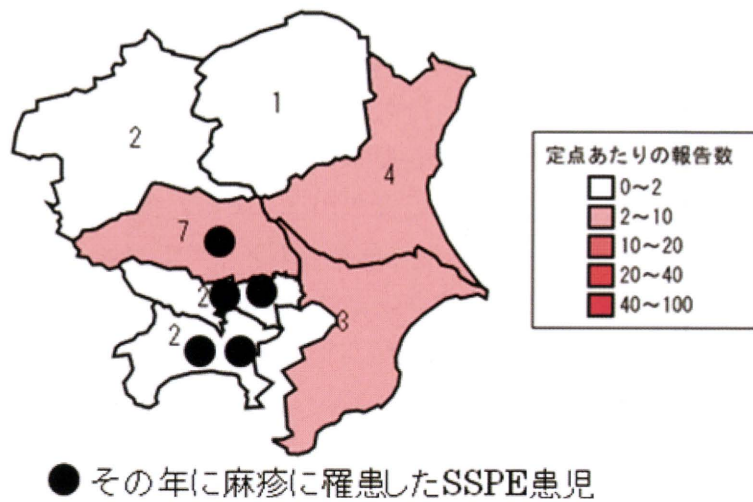


図2 1999年関東での麻疹流行と麻疹に罹患した SSPE 患児数

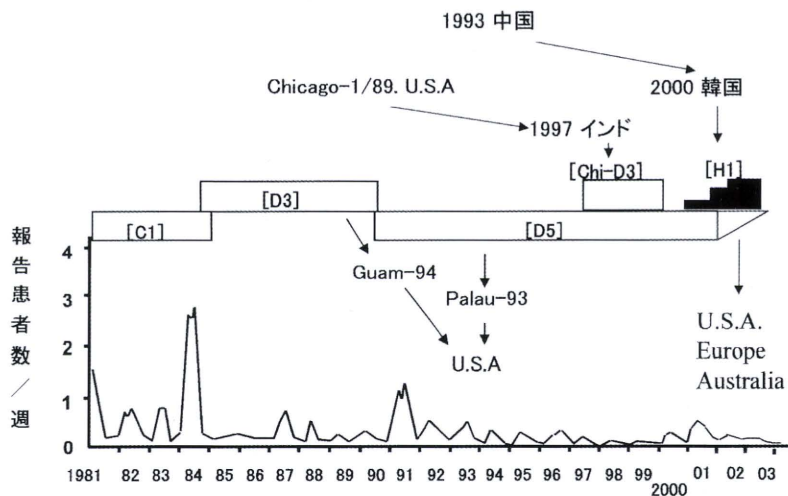


図3 日本での麻疹流行と流行株の変化 (文献3より引用)

進行性多巣性白質脳症の病理 ～JC ウイルス感染の標的、PML ボディ～

研究協力者：宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室

研究要旨

進行性多巣性白質脳症は、JC ウイルスの最も効率のよい溶解感染が脳の乏突起膠細胞で起きた病態である。感染細胞の腫大した核内には、核全体を占めるウイルス封入体(full inclusion)が認められ、病理診断の指標とされてきた。近年我々は、感染細胞にはドット状の核内ウイルス封入体(dot-shaped inclusion)も形成される事を明らかにした。これは、JC ウイルスが **Promyelocytic leukemia (PML)** ボディと呼ばれる核内ドメインを標的に感染する為で、PML ボディは、核内でのウイルス増殖と病変の進行に伴い、崩壊する。PML ボディは、PML 遺伝子産物を主要構成成分とする核内ドメインで、急性前骨髄性白血病で同定された。細胞周期制御やアポトーシスなど重要な核機能に関係し、その構造崩壊や機能破綻は、急性前白血病の他、肺・乳腺・前立腺等、多くの固形癌でも報告されている。神経変性疾患でもしばしば、神経細胞の PML ボディに異常蛋白が凝集してユビキチン陽性の封入体が形成される。また、多くの DNA ウイルスがこの核内構造を標的に感染する。JC ウイルスが有する 3 つの特徴、**Neurotropism, Slow virus infection, Oncogenecity** を解明することは、進行性多巣性白質脳症の発症機序を理解するにあたり重要と考えられてきた。JC ウイルス感染の標的が PML ボディであることが明らかになり、これらの特徴の解明が大きく進歩すると期待される。

A. 研究目的

JC ウイルスの 3 つの特徴である、**Neurotropism, Slow virus infection, Oncogenecity** を検討し、ウイルス持続・潜伏感染から進行性多巣性白質脳症発症の機序を明らかにする。

B. 研究方法

ヒト脳組織を用いて分子生物学および形態学的な解析を行う。また、核内ウイルス封入体の細胞モデルを用いて同様の解析を行う。

(倫理面への配慮)

ヒト組織の解析においては、提供者の利益となることは行わない。

C. 研究結果と D. 考察

JC ウイルスは、PML ボディと呼ばれるドット状の核内ドメインを標的に感染することが明らかになった。PML ボディは主要構成成分である PML 蛋白を軸にした、多数の核内蛋白の複合体である。その構成成分は、DNA 複製、修復、腫瘍抑制、アポトーシスなど様々な核機能に応じてダイナミックに変化している。JC ウイルス感染の標的が PML ボディである事は、以下に述べる JC ウイルスの特徴解明に、研究の手がかりを与えてくれる。

1) **Neurotropism**: JC ウイルスには、**promoter-enhancer** 活性の低い **archetype** と、活性の上昇した **neurotropic type** が存在する。かつて、人口に蔓延しているのは病原性の