

図4 医源性CJDにおけるMM1+2Cの検索

硬膜移植後CJDの感染源となった硬膜が採取された欧米では、MM1+2Cが孤発性CJD全体の約3割を占める。その一方、今回検索した硬膜移植後CJD症例にMM2C特徴病変の混在は全く認められなかった。

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

## 診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

研究分担者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科

**研究要旨** 欧州で実施されていた CJD 患者におけるドキシサイクリンの大規模治験の結果に関する情報をまとめた。ドキシサイクリン 100 mg/日、経口連日投与に有意な生命予後改善効果は観察されなかった。また、同投与に関連する副作用として重篤なものは観察されなかった。

### A. 研究目的

「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」に関して、海外の先進的な取り組みに関して最新情報の収集ならびに分析を行った。

### B. 研究方法

国際学会、論文、インターネットを活用して海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、我国のプリオン病患者の医療に役立つ知見を抽出した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

### C. 研究結果

ドキシサイクリンの治験に関して、国際学会で2件、論文で1件の報告があり、インターネットの一部サイトでは学会発表者のコメントが紹介されていた。

イタリア・フランスのグループは、CJD 患者においてプラセボ対照・無作為化二重盲検法による治験を実施し、ドキシサイクリン投与に有意な生命予後改善効果を見いだせなかったと、国際学会並びに論文(参考文献 1)で報告している。詳しくは、イタリアから 55 人、フランスから 66 人で計 121 人の CJD 患者で無作為化(真薬 62 人、偽薬 59 人)が実施され、二重盲検法で治験が実施された。そのうち真薬 31 人、偽薬 35 人が途中脱落なく 1 ヶ月間以上の期間、プロトコル通りに治験に参加できた。イタリアとフランスで治験に参加させる基準が一部異

なっていたが、すべての患者での intention-to-treat 解析、それぞれの国別の患者での intention-to-treat 解析、プロトコル通り終了した患者での per-protocol 解析、いずれの解析においても患者の生存期間においてドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)投与群と偽薬投与群で、有意な差が認められなかった。ドキシサイクリン投与に関連すると考えられる副作用は 5 例で観察されたが、重篤なものではなかった。

一方、ドイツのグループは非盲検法で実施し、効果が見られていると国際学会では発表していたが、学会発表者はプラセボ効果や抗生剤効果も否定できないとコメントしている。

### D. 考察

ドキシサイクリンの抗プリオン効果の発見は、アミロイドに効果があるとされた IDOX にまでさかのぼる。プリオンでは Tagliavini らにより 1997 年に IDOX の効果が最初に報告(参考文献 2)されたが、抗がん作用を持つ IDOX は、副作用が強いことより、Tagliavini, Forloni らは化学構造が似たテトラサイクリン系抗生物質に注目した(参考文献 3、4)。彼らは、これらの化合物の作用機序として、直接異常プリオン蛋白の構造を変えることを様々なインビトロ実験で報告している。一方、動物実験では、プリオンに化合物を混合して投与した場合や、プリオンを末梢感染させた際にその直後に投与した場合にのみ、発症を遅延させる効果があることが報告されている(参考文献 5)。しかし、脳内感染の際には、通常の投与形態では無効であるし、リポゾーム化ドキシサイクリンを脳内に

直接投与した場合にのみわずかに生命予後改善効果が観察されている。これらの動物実験のデータからすると、患者でのプラセボ対照・無作為化二重盲検法の結果が無効であったことは意外ではない。

上記論文の報告に基づき、「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」のドキシサイクリンに関する記載を若干改訂する必要がある。

### E. 結論

欧州で実施されていたドキシサイクリンの大規模治験の結果に関する情報をまとめた。

### [参考文献]

- 1) Haik S, Marcon G, Mallet A, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:150-158, 2014.
- 2) Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B, et al. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science* 276:1119-22, 1997.
- 3) Tagliavini F, Forloni G, Colombo L, et al. Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrP(Sc) in vitro. *J Mol Biol* 300:1309-1322, 2000.
- 4) Forloni G, Iussich S, Awan T, et al. Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10849-54. 2002.
- 5) De Luigi A, Colombo L, Diomede L, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 3:e1888, 2008.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nishizawa K, Oguma A, Kawata M, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Efficacy and mechanism of a glycoside compound inhibiting abnormal prion protein formation in prion-infected cells: implications of interferon and phosphodiesterase 4D interacting protein. *J Virol* 88:4083-4099, 2014.
- 2) Kurahashi H, Sakasegawa Y, Doh-ura K. Detection of Proteinase K-resistant prion protein (PrPres) in mouse neuroblastoma cells. *PSSJ Arch* 7:e074, 2014.

#### 2. 学会発表

- 1) Sakasegawa Y, Doh-ura K. A platinum compound enhances the protease sensitivity of PrPres in cell lysates. Asian Pacific Prion Symposium 2014, Jeju, July 6-7, 2014
- 2) 堂浦克美. TSE プリオンとプリオノイドの違い. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.5-7, 2014.

### 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

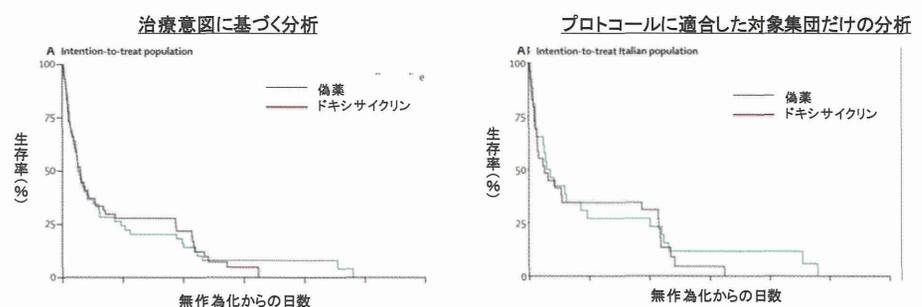
#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

図 1. ドキシサイクリンの治験結果 (参考文献1のFigure 2を改変)



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の現状と課題

研究分担者：岡 明 東京大学医学部小児科  
 研究分担者：鈴木保宏 大阪府立母子保健総合医療センター  
 研究分担者：吉永治美 岡山大学大学院発達神経病態学  
 研究協力者：愛波秀男 静岡県立こども病院神経科  
 研究協力者：中村由紀子 杏林大学医学部小児科

**研究要旨** 本研究班では 2012 年に亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として全国サーベイランス調査を行い、その結果、患者数は漸減傾向にあり厚生労働省による麻疹撲滅対策の効果と考えられた。しかし、新規発症は持続しており、ほとんどの患者は重症で医療的ケアを必要としながら長期の在宅療養をしていることも明らかになった。こうした成人期で長期療養にある患者の生活環境についての調査は今後も重要であり、行政的にも臨床像に合わせた効果的な医療施策への資料となる。本年度は、小児慢性特定疾患治療研究事業による SSPE の意見書を改変し、成人の特定疾患治療研究事業より得られる情報と統一化を行い、成人期へのトランジションに対応したデータが得られるようにした。また、診断群分類包括評価(DPC)のデータから SSPE についての情報を抽出し解析を行っている。

A. 研究目的

1. 麻疹および SSPE の状況（これまでの全国調査から）

先進国の中で日本は唯一の麻疹流行国であり、平成 19 年に国は麻疹排除計画を策定することにより国家的に対策を行ってきた。平成 21 年以降は麻疹の総数は激減し、ほぼ国内での水平感染による新規発症は抑制されていたが、依然として発症が継続し完全な抑制には至っていない。また、麻疹の最も重篤な神経後遺症である SSPE は麻疹罹患した後、約 10 年間潜伏後に発症することから、麻疹がほぼ撲滅された我が国では、今後も当分の間は SSPE の発症は続くものと想定される。

過去に SSPE の全国規模の実態調査は、1990 年、2003 年、2007 年、2012 年の 4 回行われている。これによれば我が国での患者総数は約 100～200 名程度と推測がされてきた。

①1990 年二瓶健次等は、当時のイノシプレックス-SSPE 研究会での症例データをもとに調査を行い、151 名と報告している。

②2003 年に中村好一、飯沼一宇等は特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票を用いた調査を

行い患者数は 125 名と報告している（脳と発達 35:316,2003）。

③2007 年に本研究班による全国調査サーベイランス 2007 では、SSPE 特異的な抗ウイルス薬であるイノシンプラノベクス処方医療機関を対象全国調査を行い 118 名と報告をしている。（飯沼一宇・細矢光亮等、平成 21 年度プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班報告書）。この調査結果では、患者さんの年齢は 4～39 歳（平均 21 歳 8 か月）で、成人に達している例が多く、本症の経過の慢性化が指摘されており、本疾患の深刻な経過予後と厳しい実態であることが明らかとされた。

④2012 年に我々本研究班で再度サーベイランス調査を全国の神経内科および小児神経医療機関に対して行った。

全国で 88 症例の患者が報告され、これまでと調査方法は異なるために単純な比較は困難であるが、患者数は漸減している可能性が示唆された（図 1）。

年齢は 10 歳から 48 歳で平均年齢 24 歳 10 か月であり、2007 年と比較してさらに年齢が高い傾向にあった。2007 年の全国サーベイランス調

査以降の発症者は 15 名であり、単純に計算すると毎年 3 名程度の発病者があったと考えられた。より詳細な二次調査の協力が得られた 40 症例について見ると、発症年は 1972 年から 2008 年で、罹病期間 15 年以上は半数以上と長期の罹病期間が認められた。平均発病年齢は 10 歳 2 か月 (2 歳 6 か月から 22 歳 4 か月) で、15 歳以降の発病が 5 例、うち 1 例は成人期に発病していた。発症後は多くの症例 (31 例中 19 例) で 1 年以内に急速に進行しており、15 歳以降の発病者について同様の傾向であった。現在の治療はイノシンプラノベクス内服が最も多く、インターフェロン脳室内・髄腔内投与 15 例、リバビリン投与 4 例であり、インターフェロンやリバビリン治療を現在も継続して行なっている患者は限られていた。現在の病気分類では進行例が 85% (IV 期 19 例, V 期 15 例) であり、呼吸や栄養などの医療的ケアも 32 例 (80%) で行われていた (図 2, 図 3)。最近の病状は不変あるいは悪化傾向にある患者がほとんどで、多くの患者では罹病期間が長期化する中で、現在の治療法では慢性緩徐進行性にあると考えられた。

結論として、2012 年の調査では、ほとんどの患者は重症で医療的ケアを必要としながら長期の在宅療養をしていることが明らかになった。こうした成人期で長期療養にある患者の生活環境についての調査は今後も重要であり、行政的にも臨床像に合わせ治療や介護、在宅支援などの施策を検討する資料となる。

## 2. SSPE に関する他のデータベース

現在、我が国の麻疹撲滅の一環として麻疹については全数調査対象となり、発症数が把握されている。SSPE については、小児期は主に小児慢性特定疾患事業によって調査が行われ、成人期には特定疾患治療研究事業を通じて報告されている。小児慢性特定疾患治療研究事業では年齢によって制度の利用率が変化するため、必ずしも現状では実態を把握するには最適であるとは言えない。さらに、臨床情報を記載した調査票は他疾患と共通の用紙であるために、記載内容は、本疾患としては不十分な内容であり、また中央への入力十分でないなど、SSPE の患者情報等について全国的なデータを得られる環境になかった。

また入院患者については全国の医療機関よ

り診断群分類包括評価 (DPC) のデータとして報告される中に、SSPE も含まれている。DPC を採用した医療機関は現在約 8 分の 1 の医療機関であるが、患者数としては 50% をカバーしており、特に SSPE の様な特殊な治療を要する疾患の場合に入院する施設はほぼ対象とされている。そもそも入院医療のみが対象のために在宅医療のみの場合には、対象とならない。また、入院患者が退院した際にデータ入力されるために、長期入院している患者については退院するまで DPC の対象とはならない。しかし、2010 年より通年調査となっており、全体の把握が可能となってきている。特に、小児期は地域での医療費の公費負担制度により小児慢性特定疾患治療研究事業への未登録となる場合も多いと考えられるが、そうした場合でも入院医療については把握が可能となる特徴がある。

DPC データでは、全身状態以外の症状の臨床情報はほとんどないが、特に要した医療資源が詳細に記載されている点で医療的な必要度などの評価には利点がある。なお、患者の生年月日等により、SSPE の様な頻度の少ない疾患の場合には、他のデータベースと参照し患者の識別が可能である。

そこで本年度は DPC データの検討するとともに、小児慢性特定疾患治療研究事業と特定疾患治療研究事業のデータが互換性がある様に小児慢性特定疾患の意見書を変更を行った。

## B. 研究方法

### 1. 小児慢性特定疾患治療研究事業の調査様式について

小児慢性特定疾患制度見直しの中で、SSPE は成人期へ移行する長期の慢性的な病態であり、意見書についても再検討を行った。

### 2. DPC データの解析

DPC データ解析については、東京大学 臨床疫学・経済学分野康永秀生教授との共同研究で行っている。抽出する情報としては、入院を要した SSPE 患者数、SSPE 患者の入院時の状態 (ADL、医療的処置必要度)、初発あるいは急性期患者の把握 (オンマイヤー手術等) 等の項目を選択した。

### (倫理面への配慮)

2012年の全国調査については杏林大学倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 小児慢性特定疾患治療研究事業の調査様式について

SSPE は成人期へと移行する疾患であり、今後は成人と一体となったデータを得ることが重要である。そこで、平成 27 年 1 月から改訂された新しい本疾患の意見書は、特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票より得られる情報と統一出来るように項目を作成した(図 4)。

最終的にこれが採択をされ、今後は小児慢性特定疾患治療研究事業より得られた患者の臨床情報と、特定疾患治療研究事業の個人票から得られる情報を合わせて、本疾患の全体像を把握しやすい状況を作ることができた。

### 2. DPC データの解析

現在、DPC データより下記のデータの抽出を行っている。

一般情報

- ① 予定・救急区分
- ② 入院時/退院時意識障害
- ③ 退院先
- ④ 退院時転機
- ⑤ 入院時/退院時 ADL スコア
- ⑥ 入院後発症傷病名
- ⑦ 入院中に実施した手術
- ⑧ 入院中に実施した処置

医療内容

- ① 使用薬剤(イソプリノシン、インターフェロン  $\alpha$ ・ $\beta$  製剤、抗生物質、抗けいれん薬、緊張緩和薬等)
- ② 検査(麻疹抗体、頭部画像、脳波検査等)
- ③ 処置・手術(オンマイヤー手術・気管切開術・胃瘻造設術・腰椎穿刺・人工呼吸管理・経管栄養等)

## D. 考察

### 1. 成人へのトランジションに向けた小児慢性特定疾患事業の調査様式について

2012年のサーベイランス調査によって、SSPE の患者の多くが発症は小児期であるがすでに成人になっており、病態としては慢性でかつ重

症の状態にあることが明かとなっている。こうした小児期に発症した慢性の疾患の成人期への移行(トランジション)は、医療的に大きな課題である。そこで今後の調査は、小児期と成人期を連続的に把握することが必須となる。

今回、小児慢性特定疾患事業の意見書については、制度の改革に際して、本疾患については特定疾患治療事業の個人票より得られる情報とほぼ同じ情報は得られる様式とすることができた。このことにより、こうした公的なデータも、今後小児期から成人期までの全体像をとることが可能となった。

### 2. DPC データの解析

SSPE についての DPC データについては、現在まだ抽出中であり、今後解析を進める予定である。このデータより得られる情報としては、下記の項目があげられる。

- ① これまで公費負担制度などによりデータが得られなかった患者の把握
- ② 新規発症患者の把握
- ③ 入院を要する病態と医療内容

今後解析を進め、医療行政に向けた資料を作成する。

## E. 結論

本研究班では、SSPE の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」を定期的に行っており、今後も実態調査を継続し効果的な医療を提供できるための基礎的なデータを得る必要がある。

今年度は、公的なデータベースである小児慢性特定疾患治療研究事業の意見書を、特定疾患治療事業の個人票と共通の情報が記載出来るように改変した。これにより、成人期へのトランジションに対応した調査が可能となった。

また、DPC により集積されているデータは、今後 SSPE の医療内容の解析には有用であると思われる、今後解析を進める予定である。

謝辞 DPC データ解析について全面的にご協力をいただきました東京大学 臨床疫学・経済学分野康永秀生教授に深謝いたします。

## F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Oka A, Nakamura Y. The current status of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Japan: a national survey. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Vancouver, May 3-6, 2014.

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

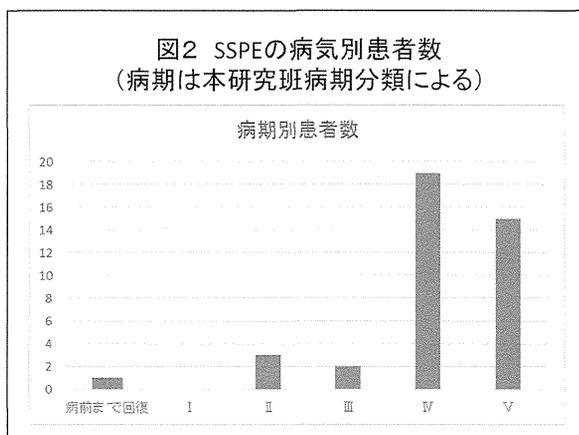
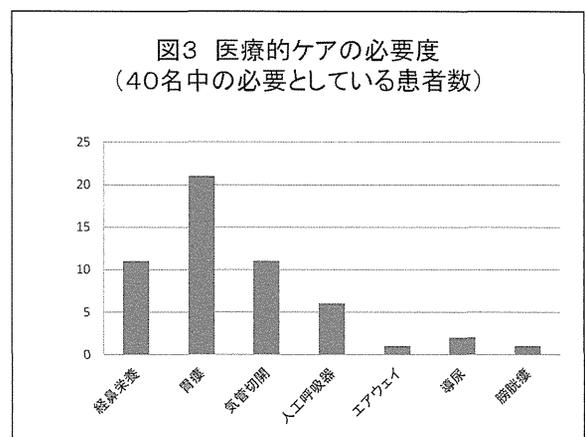
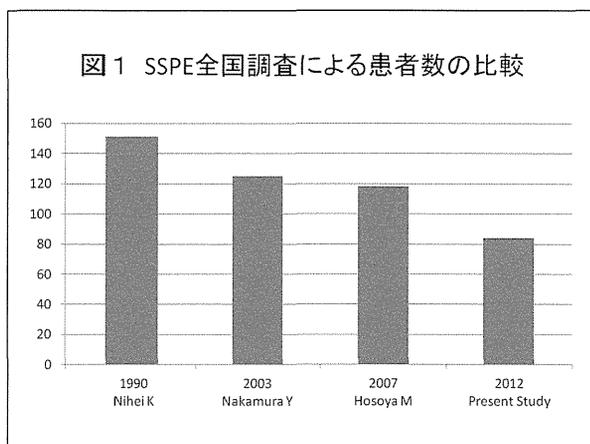


図4 小慢医療意見書(新規)

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** 亜急性硬化性全脳炎は、麻疹ウイルスの変異ウイルスを原因とする遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患であるが、未だ効果的な治療法は確立されていない。1999年以降日本を中心に、抗ウイルス薬であるリバビリンの脳室内投与による治療が試験的に行われ、一部で効果が認められている。また2007年に当研究班で、リバビリン治療のプロトコールを含めた診療ガイドラインを作成した。今後、診療ガイドラインを改訂するに当たり、亜急性硬化性全脳炎の診療の現状を把握するために、これまでにリバビリン治療を実施した施設に対しアンケート調査を行った。Jabbour 分類 4 期の患者については、リバビリン治療の継続やケアについて課題があることが分かった。

### A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は SSPE ウイルスの遅発性感染を原因とする難治性の疾患で、現在、インターフェロンとイノシンプラノベクスの併用以外確立された治療法がなく、非常に予後不良な疾患である。1999年以降、日本国内を中止にインターフェロンとリバビリンの併用療法が試験的に行われている。今後、2007年に当研究班で作成された SSPE 診療ガイドラインの改訂を行う上で、SSPE 診療の現状を把握するために、リバビリン治療実施施設に対し、アンケート調査を行った。

### B. 研究方法

SSPE 患者に対しリバビリン治療を実施した施設の主治医宛てに調査票を送付し、患者家族から同意の得られた症例について回答を寄せて頂いた。

調査項目は、転帰、現在の治療状況、麻疹予防接種歴、麻疹罹患歴、SSPE 発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期・検査結果、治療開始時期と病期、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とその経過、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他とした。

### (倫理面への配慮)

本調査に関する説明書・同意書を作成し、主治医から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、同意書に関しては、主治医により当該施設のカルテに保管して頂き、研究者には患者個人が特定できない様配慮した。

### C. 研究結果

初めに SSPE の原因となる麻疹の発生状況について触れると、国立感染症研究所・感染症疫学センターの報告によれば、過去6年間の麻疹累計報告数は、2009年から2013年までは右肩下がりであり、2013年は232例であったが、2014年は453例と増加している。2014年の麻疹累計報告数の内、予防接種歴別の内訳では、接種なしが217例あるのに対し、2回接種では33例と、明らかな接種効果を認めている。

これまでに当研究班の治療プロトコールに基づき間欠的なリバビリン治療を受けた SSPE の患者数は、フィリピンでの治験を除いて、国内外を含めて42例を把握している。各患者にリバビリン治療を導入した最初の施設は32施設あり、この内、調査票にリバビリン治療開始時並びに調査時の NDI 臨床症状スコア (以下スコア) を両方とも記載しているのは20例であった。

治療効果については、治療期間が1年未満で

は1例を除きスコアの動きは小さいが、治療期間が1年以上になると差が見られる様になり、スコアが2以上低下した場合を有効、2以上上昇した場合を増悪、それ以外を不変とすると、有効は5例、不変は3例、増悪は12例であった。

治療時の有害事象としては、傾眠傾向(14例)、発熱(9例)、口唇腫脹(8例)が高い頻度で見られ、いずれも治療期間の終了と共に消退した。発熱については、併用しているインターフェロンの影響が考えられた。死亡例は3例あり、各症例の死因は、1例目が化膿性髄膜炎による敗血症ショックで、2例目がリバビリン中止後の全身状態の悪化に加え肺炎を併発し、外来フォロー中に突然の心肺停止を来したこと、3例目がリバビリン中止後の呼吸状態悪化であった。また細菌性髄膜炎を来した例が5例見られた。注射による穿刺回数が多いことが影響していると考えられ、いずれも、治療の中断、リザーバーの抜去、髄膜炎に対する治療が必要となっている。少数ではあるが、血圧低下(2例)や呼吸抑制(1例)は注意を要する有害事象と考えられる。

治療上の問題点として、調査時の Jabbour 分類の病期が3期から4期の症例では、リバビリン治療について継続か中止かを医療者や家族、もしくはその両方で悩む例が見られ、4期の3例について見てみると、1例目では、元々家族は治療継続の希望が強かったが、リザーバーの破損に伴う感染で治療中断をやむなくされ、その間に病状が進行し呼吸不全を来したため、家族の方で治療継続の希望がなくなった。2例目では、4期で施設へ入所し、リバビリン治療を完全に中止すると緊張等が増悪したため、治療回数と1クールの治療期間を減らして継続している。3例目では、明らかな治療効果を認めず、副作用として呼吸抑制が見られたため、プロトコール通りに治療中止と判断された。3期の1例については、治療により明らかな改善なく、次第に血圧低下や傾眠傾向等の副作用が見られる様になり、また家族の転居に伴う転医もあり、治療中止となっている。

## D. 考察

リバビリン治療の効果判定については、SSPEの慢性に進行して行く病態を考えると、改善と不変を含めた8例に効果があったと考えられる。

病期が進行すると、対症療法としての治療やケアが増え、家族の負担も大きくなり、リバビリン治療について効果と有害事象を比較して、治療継続についてどう判断するか迷うケースが出ている。こうした場合に、治療基準を明確にすることも今後必要であると考えられる。

## E. 結論

SSPEの予防は麻疹の予防に他ならないため、予防接種2回接種が重要と言え、今後も啓発をして行く必要があると考えられる。

今後診療ガイドラインの改訂に当たっては、病期が進行した症例の治療基準やケアについても検討する必要があると思われた。

また2015年1月に小児慢性特定疾病の制度が改定され、SSPEも適応になっているため、周知して行く必要がある。

## 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

なし

## 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

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（SSPE）の発生状況 — 特定疾患治療研究事業データの解析（更新情報） —

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター  
 研究協力者：高橋琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター

**研究要旨** 特定疾患治療研究事業のもとで医療受給者証を所持している亜急性硬化性全脳炎（SSPE）症例を対象に、SSPE の発生状況を検討した。医療受給者証所持者数は 2000～2013 年度において 84～104 例の範囲であった。所持者のうち、特に 2003～2013 年度に各自自治体で入力された症例の臨床調査個人票データにより、SSPE の疫学、臨床情報、療養状況等の把握を試みた。発病年をみると、1980 年以降は毎年発病者が認められている（2011 年度を除く）。1990 年代後半をピークに新規発症者は減少しているが 2013 年にも 2 人の登録が見られた。発病年齢の中央値は 11 歳、麻疹罹患年齢は全例が 6 歳以下で、1 歳以下が多数を占めた。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢進、尿又は便失禁を有する状態であり、また摂食又は嚥下障害に対して鼻腔栄養や胃瘻を用いている者も少なくなかった。人工呼吸器使用者も 30%弱認められた。SSPE 症例の多くは要全面介助の在宅療養の状況であった。これらの情報は本疾患の実態の把握に有用な情報と考えられるが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、実態を正確に把握できてはいない。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上が望まれる。現在わが国が目指している麻疹排除が達成されれば SSPE の発生はなくなる。その発生数の正確な把握が必要である。本疾患の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、SSPE の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要である。

### A. 研究目的

麻疹は世界保健機関（WHO）がポリオに次いで根絶（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も各国が排除達成に取り組んでいる。現在わが国では、2015 年度までに、麻疹排除を達成し、WHO による麻疹排除達成の認定を受け、かつ、その後も排除状態を維持することを目標とし、さまざまな施策に取り組んでいる。麻疹の発生状況については、感染症法のもとで定点把握されていたが、排除の確認を可能とするため、2008 年から全数把握されている。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が、SSPE は感染症法の対象疾患にはなっていない。

そこで、前任の分担研究者であった多田有希

を中心として、平成 23(2011)年度の同研究班（研究代表者：山田正仁）の研究として、特定疾患治療研究事業における医療受給者証所持者数、および臨床調査個人票の情報から、SSPE の発生数、発生状況の把握を試みた。しかし、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いことが分かった。本研究班（研究代表者：山田正仁）においては、発生数の把握を他の分担研究（研究分担者：岡 明）として実施することとなり、平成 24(2012)年度、そして平成 25(2013)年度にかけて全国調査を実施した。この際、発生数は把握できないものの、臨床調査個人票に記載される療養状況や臨床情報等のデータは、本疾患の実態を把握できる有用な情報と考え、これらのデータを集計・解析し、SSPE の現状を評価し、臨床現場や家族支援等にとって役立つ情報とすることを目的として研究が行われた。平成 26 年(2014)年

度も研究を引き継ぎ、情報を更新していくことを目標とした。

## 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)の内容を自治体が入力し、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 の疫学および療養状況、臨床情報等を把握・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、2015 年 1 月 15 日付けデータとして受理した。このうち、1991～2002 年までと、それ以降のデータの様式が異なることから、本年度の研究としては、2003～2013 年度分のデータに絞って解析を行った。データ入力者数(1 度でも入力があった症例数)は 139 で、データ数(個人票数)は 610(新規 26、更新 584)であった。1 例当たりデータ入力数は 1～11 回(平均 4.3 回)であった。

### (倫理面への配慮)

本研究では、SSPE 症例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をしない。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

厚生労働省ホームページから入手可能な医療費受給者数(医療受給証所持者数)<sup>1)</sup>に対する、SSPE に関する個人票データ入力数については、2013 年度は暫定的な情報であるが 39 例のデータ入力があった。2003～2013 年度の平均値 53.7(範囲：39～70)で、2003～2013 年度の入力率は約 44%と 50%に満たず、2003 年以降最低レベルで推移した(図 1)。

### 2. 2003～2013 年度に 1 回でもデータ入力があった 133 症例について

133 例の発病年をみると、1980～2010 年に毎年発病者が認められた。1990 年代～2000 年代

初頭に発病者は比較的多く、1991～2001 年には 8～9 例が複数年あった(図 2)。2004 年以降は、2006 年の 4 例を除き 1～2 例であった。2011 年に一旦 0 となったが、2012 年度には 2 例の発症者に関する登録があった。これらの症例は 1)23 歳男性(1989 年生)で、愛知県にて発病とされた(発病日不明)。日常生活に制限があり、全面介助となっている。麻疹罹患歴は有り、1 歳 3 か月時点であったとされる。麻疹含有ワクチン歴はなかった。検査としては、髄液麻疹抗体の検出(2013 年 8 月)、髄液 IgG-index(2.21%)、脳波の周期性同期性放電があり、MRI での脳萎縮が認められ、MRI-T2 高信号域は認められなかった。治療としてはイソプリシン、抗けいれん薬の投与が行われており、病気分類はⅡ期とされた。もう一例については、2)15 歳女性(1998 年生)で、栃木県にて 2012 年 12 月に発病であった。日常生活に制限があり、部分介助となっている。麻疹罹患歴の有無の記入は無いが 10 か月時点の記載がある。麻疹含有ワクチン歴はなかった。検査としては、髄液麻疹抗体の検出(2013 年 5 月)、髄液 IgG-index(5.28%)、脳波の周期性同期性放電があり、MRI での脳萎縮が認められ、MRI-T2 高信号域が認められた。治療としてはイソプリシン、抗けいれん薬の投与が行われており、病気分類はⅢ期とされた。

SSPE の発病年齢は、全体では年齢中央値 11 歳、範囲 1～43 歳で、10 歳をピークに 6～18 歳に最も多く認められた(図 3)。30 歳以上での発病者も 4 名みられた。算出不可能なものが 3 例あった。麻疹罹患歴と発病年の両方が明らかな 16 例のみについて、SSPE 発病までの平均年数は 11.3 年、範囲 5～26 年であった。

### 3. 2003～2013 年度に麻疹罹患年齢の入力があった症例について

麻疹罹患年齢に関するデータのある症例は 137 例であった(図 4)。麻疹罹患年齢は、0 歳 124 例と圧倒的に多かった。

### 4. データ入力があった 137 例について

データ入力があった都道府県は 32 都道府県で、沖縄県 15 例、北海道 12 例、神奈川県 9 例、大阪府 7 例、埼玉県 6 例、熊本県 6 例、が多か

った(図 5)。

#### 5. 生活状況・受診状況について

ここでは 2013 年度更新情報のみについて分析する。生活状況のうち日常生活についてみると、正常 2 例、やや不十分であるが独力で可能 0 例、制限があり部分介助 2 例、全面介助 32 例(88%)であった(図 6 左)。

最近 1 年の受診状況は、主に入院 9 例、入院と通院半々 4 例、主に通院 17 例、往診あり 23 例、入通院なし 9 例、その他 0 例、であった(図 6 右)。

最近の経過は、軽快が 0 例、不変 24 例、徐々に悪化 12 例、急速に悪化 0 例、不明 0 例、であった(図 6)。

臨床症状については、注意力、集中力の低下あり 72%、性格変化・行動異常あり 61%、知的退行あり 83%、ミオクローヌスあり 66%、痙攣発作あり 55%、失立又は転倒発作あり 28%、不随意運動あり 64%、言語障害(退行・不明瞭)あり 100%、摂食又は嚥下障害あり 97%、四肢運動障害あり 97%、歩行障害あり 97%、尿又は便失禁あり 94%、筋緊張亢進(硬直)あり 94%、昏睡または半昏睡あり 47%であった。(図 7)。

2012 年度更新情報の中で治療に関するものとしては、イソプリノシンが 35 例(あり 30、なし 5)、インターフェロンが 34 例(あり 19、なし 15)、リバビリンが 34 例(あり 4、なし 30)、抗けいれん薬が 33 例(あり 33、なし 3)に投与されていた(図 8)。ケアの状況としては、鼻腔栄養が 34 例(あり 15、なし 19)で、胃瘻は 36 例(あり 23、なし 13)であり、気管切開は 34 例(あり 13、なし 21)、人工呼吸器は 35 例(あり 9、なし 26)で使用されていた(図 8)。

病期は、Ⅰ期 1 例、Ⅱ期 0 例、Ⅲ期 2 例、Ⅳ期 20 例、Ⅴ期 12 例であった(図 9)。病期分類は以下のようになっている。

Ⅰ期：精神状態の変化等

Ⅱ期：痙攣発作、ミオクローヌス、言語障害等が少しずつ加わる。

Ⅲ期：精神活動がさらに低下。言語障害、運動麻痺が目立ってくる。筋緊張亢進。

Ⅳ期：強い刺激に反応する程度の意識状態。ミオクローヌスが強く、無動無言に近い状態

Ⅴ期：昏睡。ミオクローヌスは消失。筋緊張は

低下。麻痺が極度に達する。

#### D. 考察

2013 年度の医療受給者証所持者は 88 例であった。これとは重複しないとされている小児慢性特定疾患治療研究事業の対象者(対象者のうち、自治体が登録した者のみが数として把握可能である)は 2010 年度に 23 例となっており<sup>3)</sup>、現在のわが国の SSPE 症例数は少なくとも 100 例前後ではないかと考えられる。

データ入力率は、2009 年に 73.7%とやや高かったものの、2013 年度は 2003 年度以来 50%を 10 年ぶりに下回った。2010 年以来、6 割に達せず、入力の徹底が必要である。

発病年のデータから、1980 以降 2010 年に毎年必ず SSPE 発病者が存在していること、1990 年代～2000 年代初頭には年間に少なくとも 8～9 例以上の発病者がみられた年もあったことがわかる。2004 年以降の発病者は 2006 年の 4 例を除き 1～2 例と少ないが、小児慢性特定疾患治療研究事業や小児医療費等の受給を受けているために本事業の対象者として把握できていない可能性がある。また、2010 年に続き、2012 年には 2 例の新規発症例の報告があった。それぞれ 1990 年頃、1999 年頃に麻疹の罹患があったと報告されていることより、特に 1999-2002 年前後の国内各所における麻疹罹患の影響による新規 SSPE の発症はしばらく続く可能性がある。

発病年齢は、中央値 11 歳であった。より若年での発病者が小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっていることから、両者の年齢に若干の差があると考えられるが、本年度の検討は行っていない。

麻疹発症年判明者(22 名)において、それぞれの麻疹に発症年にどの程度の麻疹推定患者の報告があったかについて調べ、参考文献 6)などを基に、記録のある 2000 年から 2007 年までの麻疹推定患者数、2008 年から 2013 年までの麻疹報告数を列挙した(表 1)。この間、本報告書における SSPE 発病者の麻疹罹患年は 2000 年に 1 名、2003 年に 1 名であった。麻疹 10 万人あたりの SSPE 発症数はそれぞれ 0.5、1.8 であった。SSPE の発症頻度について、判明分のみ(16%)でも 10 万人あたり 0.5-1.8 程度となった

こととなる。2006年のWHOの報告<sup>7)</sup>によると、麻疹罹患10万人あたりのSSPE発症数は4-11とされ、さらに早期の麻疹感染の場合には18-28にも増加するとされる<sup>7)</sup>。判明分の割合があまりに少ないことから、国内の麻疹罹患におけるSSPEの発症数は非常に多い可能性があり、今後の調査が重要である。また、麻疹排除に向けたコントロールが良好な国ほど、SSPE発症までの期間が相対的に延長される所見が見られるということから<sup>7)</sup>、国内における麻疹排除の進展とともに、SSPEがどのような疫学の変化を見せるか、十分な情報収集と評価が必要である。

麻疹罹患年齢は6歳以下であり、特に1歳以下が多く、これは従来から若年での麻疹罹患後の発症が多いとされることと一致している<sup>4)</sup>。1歳未満で麻疹に罹患した者ではSSPEの予後不良であることも報告されている<sup>5)</sup>が、麻疹ワクチン定期接種対象者は1歳からである。1歳になったらすぐの接種、定期予防接種率の一層の向上、麻疹患者発生時の適切な対応等により、そして麻疹排除達成によって、定期接種対象前の0歳児を含む特に6歳以下の年齢層の麻疹罹患(麻疹ウイルス感染)を防ぐことが、SSPEの発生をなくすことに繋がるはずである。また、2008年に認められた14~17歳の麻疹患者の集積などが今後のSSPE発病(発病年齢や病状等)に及ぼす影響についても、注視していかなければならない。

SSPE症例の多くは、全面介助の必要な状態であり、かつ在宅療養である者も少なくない。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢進、尿又は便失禁を有する状態で、摂食又は嚥下障害があり鼻腔栄養や胃瘻を用いる状況にある。人工呼吸器使用者も28%という状況であった。最近の経過について、徐々に悪化および急速に悪化の症例が32%を占めた。この点の評価については、各症例の治療内容や経過などの状況をさらに詳しく把握する必要がある。

個人票データには、SSPEの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だろう。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、把握は不十分な

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・入力漏れをなくすこと、また受給中止の理由を把握することなども必要と考える。

個人票から得られる情報は本疾患の実態把握に有用な情報であると考えが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、その実態を正確には把握できない。本疾患の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の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要と考える。SSPEの新規発症を無くすためにも麻疹排除が必要である。

## E. 結論

難病の一つに数えられる予後不良で重篤なSSPEは、麻疹罹患(麻疹ウイルス感染)を防ぐことでその発生をなくすことができる疾患である。SSPEの診療や療養支援、麻疹排除を目指す対策推進に役立てられるよう、SSPEの実態把握のため、正確な発生数を含めた一貫した情報収集を行い、またそれを継続することが必要である。

## [参考文献]

- 1) 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(平成24年度衛生行政報告例)  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.do?method=extendTclass&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&statCode=00450027&tstatCode=000001031469&tclass1=000001046501&tclass2=&tclass3=&tclass4=&tclass5=>
- 2) 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, p21-25, 2010.
- 3) 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>
- 4) (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)

病気の説明：亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

(難病センターホームページ)

- 5) 野村恵子. 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. 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」(研究代表者: 山田正仁) 平成 23 年度総括・分担研究報告書, pp124-126, 2012.
- 6) 平成 14 年厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) による「効果的な感染症発生動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究」における「感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計」(グループ長: 永井正規), 2003.
- 7) WHO. Weekly epidemiological record. 81:13-20, 2006.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 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 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

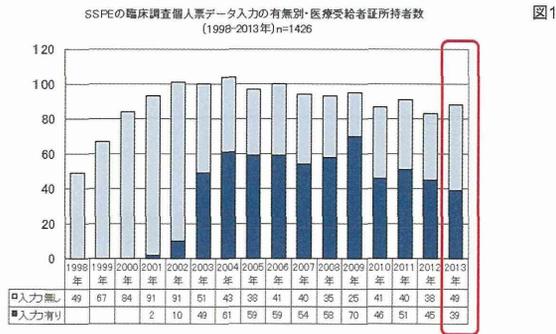
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図 1. 医療受給者証所持者数とデータ入力数(暫定)



SSPEは1998年度より対象となった。また、データ電子入力は2001年度から開始され、本格実施は2003年度から。注：他の補助を受けている者(小児慢性特定疾患治療研究事業、生活保護、小児医療費等)は、特定疾患治療事業による医療受給の対象外となる

図 4. SSPE 及び麻疹の発症年齢(不明を除く)

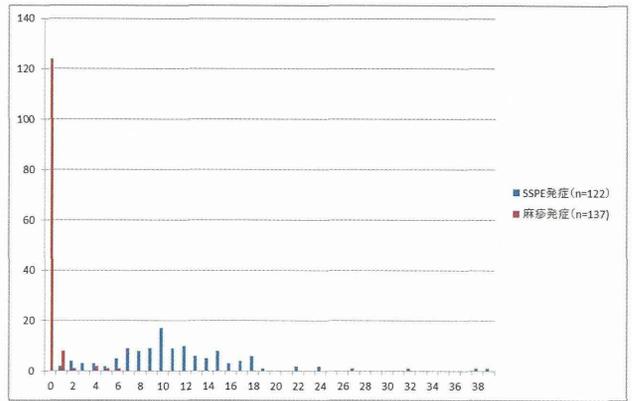
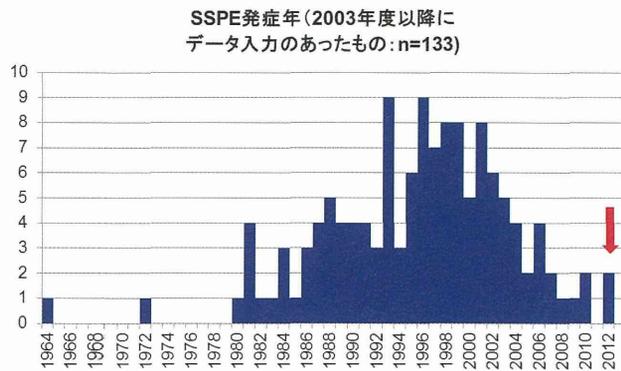


図 2. SSPE の発病年



SSPE発症年(2003年度以降にデータ入力のあったもの: n=133)

図 5. 都道府県別データ入力数 (n=137)

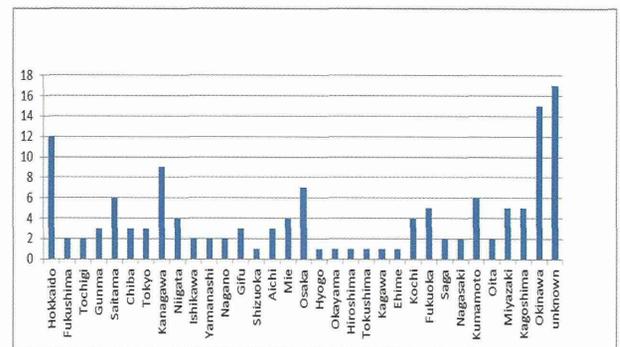
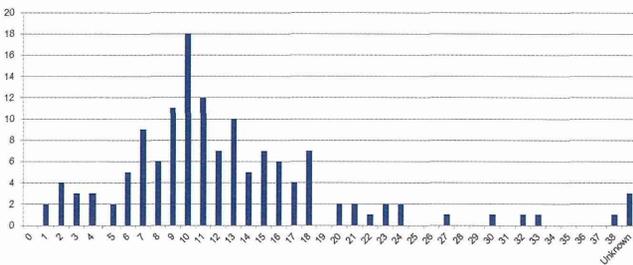


図 3. SSPE の発病年齢 (n=137)



SSPE発病年齢 中央値 11歳、範囲1~43歳

図 6. SSPE の生活状況・受診状況 (2013 年度更新情報)

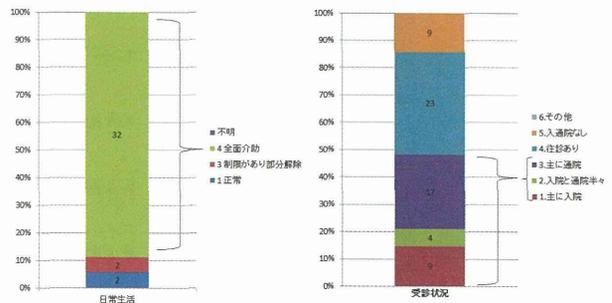


図 7. SSPE の症状および最近の経過 (2013 年度更新情報)

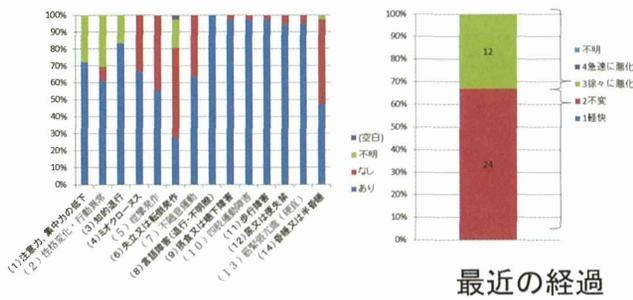


表 1. 麻疹発症年判明者 (22 名) における分析 : 1997-2013 年

年(西暦)	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
SSPE麻疹罹患年	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麻疹推定患者数 (2007年まで)																	
麻疹報告数 (2008年以降)				197000	286000	790000	550000	1200000	800000	4000000	2200000	1101300	732000	447000	439000	283000	229000
麻疹10万人当たり SSPE発症数				0.5076			1.818										

図 8. SSPE の治療・主なケア (2013 年度更新情報) (不明・空欄は除く : n=36)

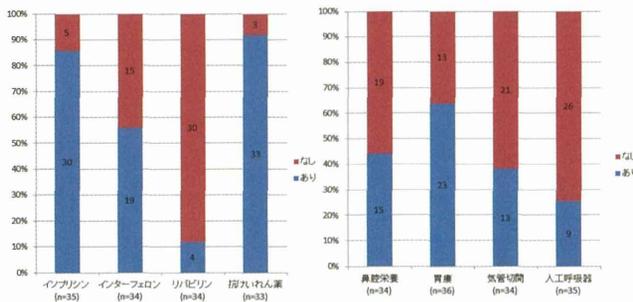
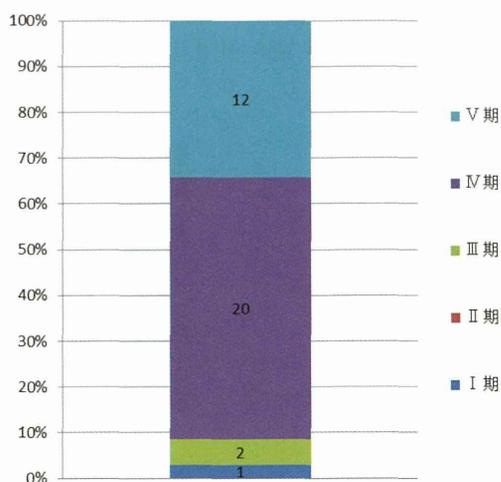


図 9. SSPE の病気分類 (n=35\*) 不明 1 名を除く (2013 年度更新情報)



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おける髄液中 MAP2 濃度の経時的変化の検討

研究分担者：長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
研究協力者：松重武志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
研究協力者：大賀正一 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
研究協力者：市山高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科  
研究協力者：Banu Anlar Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine

### 研究要旨

【背景】 Microtubule-associated protein 2 (MAP2) はニューロン、特に樹状突起に多く発現している細胞骨格蛋白で、ニューロンの分化、成長、可塑性、変性との関連が報告されている。研究分担者らはこれまでに亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の髄液中 MAP2 濃度は対照群に比して有意に高値であることを報告してきた。今回は SSPE 症例において病型別の比較および髄液中 MAP2 濃度の経時的変化について検討した。

【方法】 トルコおよび本邦の研究協力者から提供された SSPE 患者血清および髄液を用いて ELISA 法で MAP2 濃度を測定し、病型別に比較検討した。また治療開始前から治療後半年まで経時的に髄液検体を採取した本邦 SSPE 症例についても髄液中 MAP2 濃度を測定し、neurological disability index (NDI) score との関係について検討した。

【結果】 病型別比較では緩徐進行型では急速進行型に比して髄液中 MAP2 濃度が高値である傾向を認めた。また経時的に髄液中 MAP2 濃度を測定した SSPE 症例では治療開始前が最高値だった。治療開始後に低下し、3 か月間 NDI score の進行は認めなかった。その後 4 か月と 6 か月に NDI スコアの増悪を認め末期に至ったが、髄液中 MAP2 濃度は症状増悪の直前に上昇した。

【考察】 髄液中 MAP2 濃度の上昇は、樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと考えられる。治療開始後の髄液中 MAP2 濃度の低下は、治療による病勢の安定を意味すると考えた。また髄液中 MAP2 濃度の上昇はその後の神経学的な進行と関連している傾向があり、髄液中 MAP2 濃度の推移は SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標として有用である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の病態は未だ不明で、病勢を把握するためのバイオマーカーもなく、根治療法もない。本研究では、トルコ共和国および国内研究協力者から提供された患者検体を用いた解析から、SSPE における病態の解明と病勢を把握するバイオマーカーについて検討し、「診断基準・重症度分類の策定・改訂」を目的とする。

Microtubule-associated protein 2 (MAP2) はニューロン、特に樹状突起に多く発現している細胞骨格蛋白で、ニューロンの分化、成長、可塑性

および変性との関連が指摘されている。また虚血動物モデルを用いた免疫組織化学的研究では、病変部位での MAP2 の減少が報告されている<sup>1)</sup>。さらに虚血後数時間以内に血清中 MAP2 濃度上昇が認められ、神経傷害の早期バイオマーカーとなる可能性も報告されている<sup>2)</sup>。研究分担者らは昨年の本報告会において SSPE 患者の髄液中 MAP2 濃度は対照群に比して有意に高値であることを報告した。今回は SSPE 症例において病型別の比較および発症から治療後までの髄液中 MAP2 濃度の経時的変化について検討した。

## B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学および本邦の研究協力者から提供された SSPE 患者血清および髄液を  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。血清は SSPE 群 14 例、対照群 13 例(発達遅滞、てんかんなど)、髄液検体は SSPE 群 15 例、対照群 13 例を用いた。MAP2 濃度を ELISA 法 (Usn Human Microtubule Associated Protein 2 ELISA Kit) で測定した。統計学的解析は Mann-Whitney  $U$  検定を用い、 $p$  値  $<0.05$  を有意とした。

また治療開始前から治療後半年まで経時的に 9 点の髄液検体がある本邦 SSPE 症例(19 歳発症)についても髄液中 MAP2 濃度を測定し、neurological disability index (NDI) score との関係について検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究はトルコ共和国 Hacettepe University Banu Anlar 教授および本邦の共同研究者から同意の得られたトルコ人および日本人の SSPE 患者の血清・髄液試料の提供を受けて実施する。これら試料および本邦患者の試料については個人情報保護し、学会発表や論文報告時にも個人が特定されないよう配慮する。以上のように本研究の遂行に当たっては、十分な倫理的配慮をする。

## C. 研究結果

髄液中 MAP2 濃度は SSPE 群で中央値  $307.8\text{ pg/ml}$  ( $84.0 - 1,434.4\text{ pg/ml}$ ) で、対照群で中央値  $69.0\text{ pg/ml}$  ( $9.4 - 1,046.4\text{ pg/ml}$ ) に比して、有意な上昇を認めた ( $p=0.009$ ) (図 1)。一方、血清中 MAP2 濃度は SSPE 群(中央値  $11,577.6\text{ pg/ml}$ ,  $7,403.2 - 1,164,011.7\text{ pg/ml}$ ) と対照群(中央値  $9,654.7\text{ pg/ml}$ ,  $2,061.1 - 20,004.8\text{ pg/ml}$ ) に有意差を認めなかった。

また病型別比較では緩徐進行型で髄液中 MAP2 濃度が、急速進行型に比して高値である傾向を認めた(統計学的有意差なし)(図 2)。

さらに図 3 に示す如く、経時的に測定した SSPE 症例では髄液中 MAP2 濃度の推移は、治療開始前が  $1,371\text{ pg/ml}$  で最高値だった。IFN- $\beta$  および Robavirin の治療開始後に  $390\text{ pg/ml}$  へ低下し、3 か月間 NDI score の進行は認めなかった。その後 4 か月と 6 か月に NDI スコアの増

悪を認め末期に至ったが、髄液中 MAP2 濃度は NDI スコアが増悪する直前にそれぞれ  $1,052\text{ pg/ml}$ ,  $675\text{ pg/ml}$  に上昇した。

## D. 考察

SSPE 患者における髄液中 MAP2 濃度の上昇は、樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと考えられる。また治療開始後の髄液中 MAP2 濃度の低下は、治療効果により病勢が落ち着いていることを意味すると考えた。さらに髄液中 MAP2 濃度の上昇はその後の神経学的な進行と関連している傾向がみられ、髄液中 MAP2 濃度の推移をみることは SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標として有用である可能性が示唆された。今後症例を集積し、その有用性について検討していきたい。また、現在その他の関連蛋白についても検討中である。

## E. 結論

本研究の結果より髄液中 MAP2 濃度は SSPE の病態に関与しており、病勢把握および治療効果判定などのバイオマーカーになりうる可能性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) Ballough GP, Martin LJ, Cann FJ, Graham JS, Smith CD, Kling CE, Forster JS, Phann S, Filbert MG. Microtubule-associated protein 2 (MAP-2): a sensitive marker of seizure-related brain damage. *J Neurosci Methods* 61:23-32, 1995.
- 2) Park D, Joo SS, Lee HJ, Choi KC, Kim SU, Kim YB. Microtubule-associated protein 2, an early blood marker of ischemic brain injury. *J Neurosci Res* 90:461-467, 2012.

## 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) Hasegawa S. Serum and CSF levels of MAP2 in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

patients. European Paediatric Neurology Society Research Meeting, Bucharest, September 12-13, 2014.

2) 松重武志, 井上裕文, 梶本まどか, 岡 桃子, 百中 宏, 長谷川俊史, 大賀正一. 亜急性硬化性全脳炎における髄液および血清中 MAP2 濃度の検討. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.29-31, 2014.

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。)

1. 特許取得

なし

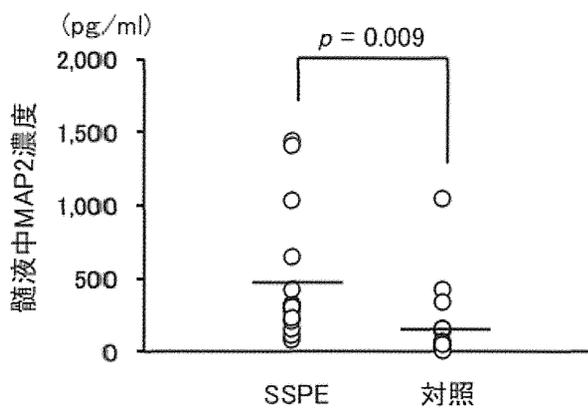


図 1 SSPE 患者における髄液中 MAP2 濃度

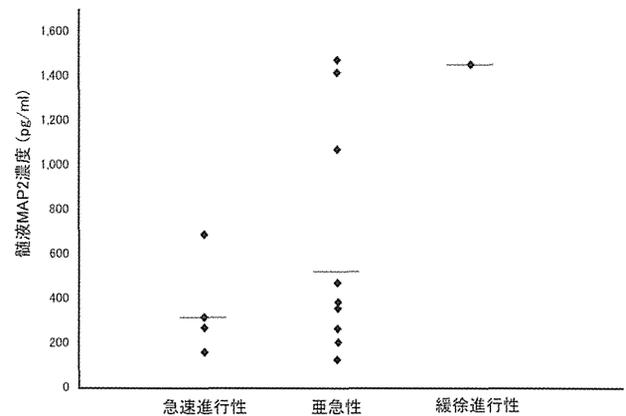


図 2 SSPE 病型別における MAP2 濃度

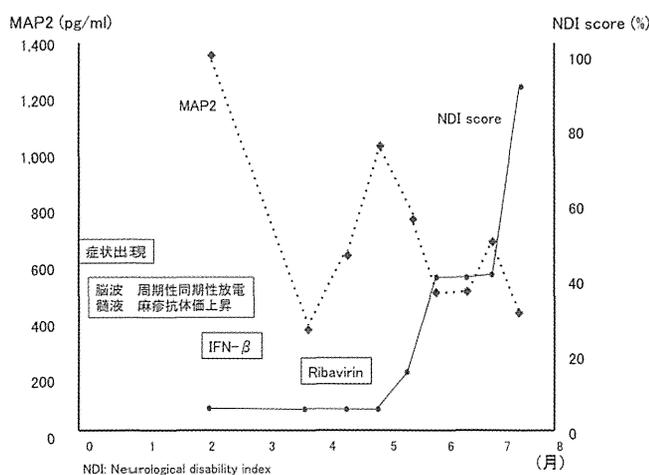


図 3 SSPE 患者における髄液中 MAP2 濃度と神経症状の推移

【図の説明】

図 1 SSPE 患者における髄液中 MAP2 濃度は対照群に比して有意に高値であった。

図 2 SSPE 病型別では緩徐進行型で髄液中 MAP2 濃度が、急速進行型に比して高値である傾向を認めた。

図 3 経時的に髄液中 MAP2 濃度を測定した SSPE 症例では治療開始前が最高値で、治療開始後に低下し、3 か月間 NDI score の進行は認めなかった。その後 4 か月と 6 か月に NDI スコアの増悪を認め末期に至ったが、髄液中 MAP2 濃度は症状増悪の直前に上昇した。

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

## SSPE における疾患感受性候補遺伝子の検討

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科  
 研究協力者：石崎義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
 研究協力者：原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

**研究要旨** SSPE 患者末梢血単核球を用いた検討では麻疹ウイルスに対する 1 型 IFN 応答の低下が報告されている。近年麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型がいくつか報告された。今回、報告された遺伝子多型が SSPE 発症に関連するかを明らかにするために関連解析を行った。SSPE 群と健常対照群との間に allele 頻度および genotype 頻度の差をみとめず、これらの遺伝子のバリエーションと SSPE に対する疾患感受性との関連は否定的であった。

### A. 研究目的

SSPE の宿主遺伝要因は正確には解明されていない。私たちは、これまで、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で *MxA* と *TLR3*、獲得免疫に関わる遺伝子の中で *IL4* と *PDI* のバリエーションが SSPE の発症に関与していることを報告してきた。

SSPE 患者末梢血単核球を用いた検討では麻疹ウイルスに対する 1 型 IFN 応答の低下が報告されている<sup>1)</sup>。近年麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型がいくつか報告された<sup>2)3)4)</sup>。今回、報告された遺伝子多型が SSPE 発症に関連するかを明らかにするために関連解析を行った。本研究は、「SSPE の診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である。

### B. 研究方法

SSPE 患者 40 名と健常対照 50 名を対象とした。候補 SNPs の genotype および allele 頻度について統計解析を行った。

参考論文<sup>2)3)4)</sup>で麻疹ウイルス特異的免疫応答と positive な関連がみられた遺伝子が 20 あった。このうち、当グループの先行研究で解析済の遺伝子を除外して 12 遺伝子となった。さらに、HapMap の日本人の遺伝子多型データから、解析可能でウイルス応答に関連した遺伝子として 3 遺伝子 (*TICAM1*, *ADAR1*, *CD209*) を選択した。

*TICAM1* については、既報<sup>2)</sup>でワクチン接種

後の麻疹ウイルス刺激による TNF- $\alpha$  産生との関連がみられた synonymous SNP rs2292151 を選択した。

*ADAR1* については、既報<sup>3)</sup>から、ワクチン接種後の麻疹ウイルス刺激による IFN- $\gamma$  産生との関連がみられた non-synonymous SNP rs2229857 を選択した。

*CD209* については、既報<sup>4)</sup>から、ワクチン接種後の麻疹抗体価と関連がみられた 5' -UTR の SNP rs735239 を選択した

### (倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析は所属施設の遺伝子解析倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

### C. 研究結果

表 1 は SSPE 群と健常対照群における *TICAM1* rs2292151 多型の Genotype および Allele 頻度を比較したものである。genotype 頻度は両群間で近似しており、allele 頻度はほぼ同じであった。

表 2 は *ADAR1* rs2229857 多型の genotype 頻度と allele 頻度を SSPE 群と健常対照群で比較したものである。genotype 頻度は両群間で有意差がなく、allele 頻度もほぼ同じであった。

表 3 は SSPE 群と健常対照群における *CD209* rs735239 多型の genotype および allele 頻度を比較したものである。genotype 頻度は両群間で有