

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）3例における 髄液/血清 麻疹抗体比と臨床症状スコアの相関について （診療ガイドラインの策定・改訂のための検討）

研究分担者：細矢光亮 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
 研究協力者：橋本浩一 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
 研究協力者：菅野修人 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
 研究協力者：前田 創 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹ウイルス変異株の持続感染による遅発性ウイルス感染症である。その診断において、髄液中麻疹特異抗体価の上昇は診断的意義が高いとされるが、明確な基準はない。単純ヘルペス（HSV）脳炎の診断において、髄液/血清抗体比が $1/20(=0.05)$ 以上の場合、当該ウイルスによる中枢神経感染症の可能性が高いとの報告がある。当科でリバビリン・インターフェロン α 持続輸注療法を施行した SSPE 患者 3 名を対象とし、酵素免疫法（EIA 法）での髄液/血清抗体比を計算し、HSV 脳炎での髄液抗体価基準が SSPE でも適応できるかを検討した。また髄液抗体価（EIA）・髄液/血清抗体比（EIA）と臨床症状スコアの推移を比較し、どちらが病勢をより反映するか検証した。髄液/血清抗体比を計算できた延べ 59 検体において、ほぼ全ての検体（57 検体；96.6%）で髄液/血清抗体比 0.05 以上だった（中央値 0.116，四分位範囲 0.074-0.144）。また同値は、髄液抗体価と比較して、症状が急激に増悪する急性期で高値となり、慢性期には 0.1~0.2 程度と低値を維持する傾向がみられた。髄液/血清抗体比 0.05 以上という基準は SSPE においても診断に有用であり、同値の推移はその病勢をより反映している可能性がある。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルス変異株の持続感染による遅発性ウイルス感染症である。その診断において、髄液中麻疹特異抗体価の上昇は診断的意義が高いとされるが、明確な基準はなく、また治療効果判定に用いることができる客観的な指標も確立されていない。一方で、単純ヘルペス（HSV）脳炎では、日本神経感染症学会の診療ガイドラインで、髄腔内抗体産生を示唆する所見として髄液/血清抗体比 $\geq 1/20(=0.05)$ という基準がある。

本研究では酵素免疫法（EIA 法）での髄液/血清抗体比を計算し、HSV 脳炎での髄液抗体価基準が SSPE でも適応できるかを検討した。また髄液抗体価（EIA）・髄液/血清抗体比（EIA）と臨床症状スコアの推移とを比較し、どちらが病勢をより反映するか検証した。

B. 研究方法

対象：当科でリバビリン（Rib）+インターフェロン（IFN） α 持続輸注療法を施行した SSPE 患者 3 名。

方法：

- ① 患者の血清・髄液から酵素免疫法（EIA 法）で麻疹抗体価を測定、髄液/血清抗体比を計算した。
- ② 髄液抗体価（EIA）・髄液/血清抗体比（EIA）と臨床症状スコアの推移とを比較し、どちらが病勢をより反映するか検証した。

（倫理面への配慮）

本調査は、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。また、SSPE に対する治療法については、本人、家族へのインフォームドコンセントのもと、承諾を得て行っており、福島県立医科大学倫理委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

① 髄液/血清抗体比(EIA)測定結果

SSPE3 症例、およびその全体での髄液/血清抗体比(EIA)測定結果を Table.1 に示す。髄液/血清抗体比を計算できた延べ 59 検体において、ほぼ全ての検体(57 検体; 96.6%)で髄液/血清抗体比 0.05 以上だった(中央値 0.116, 四分位範囲 0.074-0.144)。

② 髄液抗体価(EIA)・髄液/血清抗体価(EIA)と臨床症状スコアの推移との比較

SSPE 3 症例それぞれにおける、髄液抗体価(EIA)と臨床症状スコアの推移、髄液/血清抗体価(EIA)と臨床症状スコアの推移を比較したグラフを Figure.1 に示す。

髄液抗体価と比較して、髄液/血清抗体比は、病勢が急激に進行する急性期に高値となる傾向がみられた。また、髄液/血清抗体比は、3 症例とも病勢が進行して症状が固定された慢性期には、急性期と比べて低値で概ね一定の数値(0.1~0.2 程度)を維持していた。1 症例において、髄液/血清抗体比は、発症早期にみられた臨床症状の軽快・増悪とほぼ一致した挙動を示した。

D. 考察

今回検討した症例は SSPE 確定診断症例のみであったが、ほぼ全ての検体で髄液血清抗体比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎における髄液/血清抗体比 ≥ 0.05 という基準は SSPE においても有用であると思われた。

また、髄液/血清抗体比は、髄液抗体価と比較して、病勢とより一致した挙動を示しており、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

髄液/血清抗体比は SSPE 診断のための基準や、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性がある。

今後、髄液/血清抗体比の検討症例数を増やし、その有用性を検証する予定である。

[参考文献]

- 1) Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145:829-836, 1982.
- 2) 高須俊明, 亀井 聡. 単純ヘルペスウイルス脳炎 その診断と治療. *日本臨床* 47:401-412, 1989.

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) 宮崎恭平, 橋本浩一, 佐藤晶論, 前田 創, 峰岸淑子, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎診断基準策定と治療効果判定を目指した各種抗体価の推移と血清 - 髄液, 測定法間の相関について. 第 57 回日本臨床ウイルス学会, 郡山, 6.18-19, 2016.

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

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2017 (暫定版 2016.11) 作成 (分担執筆)

Table.1 髄液/血清抗体比(EIA)測定結果

	検体数	中央値	四分位範囲
症例①	12	0.068	0.061-0.074
症例②	15	0.084	0.073-0.117
症例③	32	0.140	0.121-0.169
Total	59	0.116	0.074-0.144

Figure.1 髄液抗体価(EIA)・髄液/血清抗体比(EIA)と臨床症状スコアの推移との比較

