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　総合研究報告書

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドラインの策定・改定のための血清および髄液中麻疹特異抗体価の検討

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：阿部優作　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：宮崎恭平　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)の診断は一般的には「血清および髄液における麻疹抗体価の高値」によりなされてきた。しかし、高値の基準は設定されておらず、麻疹特異抗体の測定法においても統一されていない。SSPE 診療ガイドラインの策定・改定するにあたり（1)「SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」、(2)「各種麻疹特異抗体価測定法(EIA 法、HI 法、NT 法、CF 法)を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討」、(3)「SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法(EIA 法)での髄液/血清抗体比の検討」を実施した。

(1)「SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」: 麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定され、近年特異抗体価は EIA 法を用いて測定される傾向にあり、EIA 法も含め各測定法の診断基準を作成する必要があると考えられた。

(2)「各種麻疹特異抗体価測定法を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討」: 測定法間では、EIA/HI 間、EIA/NT 間に正の相関を認め、血清/髄液間の比較では血清中 EIA 価は髄液より 10 倍程度高値であり、EIA 法が最も強い相関を認めた。また病状の進行に伴い、EIA 価、HI 価の上昇を認めた。

(3)「SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法(EIA 法)での髄液/血清抗体比の検討」: 単純ヘルペス(HSV)脳炎の病因の診断基準は SSPE においても診断に有用であり、病勢を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。SSPE の診断は一般的には「血清および髄液における麻疹抗体価の高値」によりなされ、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。

麻疹特異抗体の測定法においても赤血球凝集抑制反応法(hemagglutination inhibition assay: HI 法)、補体結合反応法(complement fixation test: CF 法)、中和反応法(neutralizing antibody titer test: NT 法)、酵素免疫法(enzyme immunoassay:EIA 法)などさまざまな方法があり統一されていない。

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≧1/20(=0.05)という基準がある[1,2]。

本研究では、SSPE 診療ガイドラインの策定・改定するにあたり、「SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」、「各種麻疹特異抗体価測定法を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討」、「SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法(EIA 法)での髄液/血清抗体比の検討」を実施した。

B. 研究方法

1)「SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」

以前本研究班で行った SSPE サーベイランス(サーベイランス 2007[3])の調査個人票(96 例分)を再検討し、SSPE と診断された時点での患者の麻疹抗体価およびその測定法を調査した。

2)「各種麻疹特異抗体価測定法を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討」

SSPE 患者(3 名)の髄液と血清、健常成人(38 名)の血清を用い、麻疹特異的抗体を EIA 法、HI 法、NT 法、CF 法で測定し、測定法間、血清/髄液間の相関について検討した。さらに抗体の推移と臨床症状スコア(病状)の関連を検討した。

3)「SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法(EIA 法)での髄液/血清抗体比の検討」

3 名の SSPE 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、臨床症状スコアとの関連を検証した。

(倫理面への配慮)

本調査は福島県立医科大学倫理委員会より承認を受けて実施された。協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

C. 研究結果

1)「SSPEサーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」

血清抗体価は、HI法が77例(80%)、CF法が70例(73%)、NT法が37例(39%)、EIA法が8例(8%)測定されていた。髄液抗体価はHI法が75例(78%)、CF法が76例(79%)、NT法が41例(43%)、EIA法が8例(8%)であった(図１)。測定法は78例(81%)が複数用いられていた。抗体価の範囲は、血清HI法・CF法・NT法では4～4096倍、血清EIA法は15～128以上、髄液HI法が1～2048倍、髄液CF法が1～128倍、髄液NT法が2～256倍、髄液EIA法が12.8～128以上であった。診断の根拠となった抗体価の髄液の最低値はHI法が64倍、CF法が4倍、NT法が16倍、EIA法が128以上であった(表１)。

2)「各種麻疹特異抗体価測定法を用いたSSPE臨床症状スコアとの関連の検討」

測定法間の検討では、EIA/HI間、EIA/NT間に正の相関を認めた。SSPE患者における血清/髄液間の比較では血清中EIA価は髄液中と比較し、10倍程度高値であった(表2)。今回検討した測定法の中では、EIA法が最も強い相関(r=0.932)を認めた(図2)。概ね臨床症状スコアの上昇(病状の進行)に伴い、EIA価、HI価の上昇を認めた。

3)「SSPE患者検体を用いた酵素免疫法(EIA法)での髄液/血清抗体比の検討」

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)(表3)。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。

D. 考察

2007 年に実施された SSPE サーベイランス(1966 年-2006 年に SSPE と診断)において、麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定されている。一方で EIA 法は IgM、IgG が測定できるという特徴があり、近年麻疹診断においては世界的に EIA 法を用いて測定される傾向にある[4]。今回の我々の測定法による血清/髄液間の検討では、EIA 法が最も強い相関を認めた。さらに、ほぼ全ての SSPE 患者由来の検体において、髄液血清抗体比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎の病因診断に用いている髄液/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

今後麻疹診断の流れから EIA 法が主流になると考えられるため、EIA 法による診断基準を作成する必要があると考えられる。

［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.
3) Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Journal of Child Neurology* 27:1529-1533, 2012.
4) WHO/WPRO: Monitoring measles surveillance and progress torwards measles elimination. *Measles Bulletin*, Issue 13, 2007.

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. リバビリン代謝物, 1,2,4 triazole-3-carboxamide の麻疹ウイルスに対する抗ウイルス作用. 第 55 回日本臨床ウイルス学会, 札幌, 6.14-15, 2014.
2) 菅野修人. 亜急性硬化性全脳炎患者に対するリバビリン脳室内持続輸注療法時のリバビリン投与量と髄液中リバビリン濃度の検討. 第 19 回日本神経感染症学会, 金沢, 9.4-5, 2014.
3) 宮崎恭平, 橋本浩一, 佐藤晶論, 佐藤淑子, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン（Rib）脳室内持続輸注療法時の Rib 投与量と髄液中 Rib 濃度の検討. 第 56 回日本臨床ウイルス学会, 岡山, 6.13-14, 2015.
4) 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‐髄液間, 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）

表 1、診断の根拠となった抗体価の最低値

	HI	CF	NT	EIA
髄液	64 倍	4 倍	16 倍	12.8 以上
血清	8 倍	128 倍	128 倍	128 以上

表 2　抗体価測定結果

		健常成人血清	SSPE 血清	SSPE 髄液
EIA 価	検体数	n=38	n=62	n=65
	中央値	20.4	836.9	95.77
	範囲	1.9-106	95.4-7173.8	10.82-689.56
HI 価（倍）	検体数	n=38	n=69	n=65
	中央値	12	256	32
	範囲	4-128	32-1024	4-128
NT 価（倍）	検体数	n=38	n=20	n=20
	中央値	32	1024	128
	範囲	4-256	128-4096	16-2048

表 3　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

図 1、麻疹抗体価測定法別採用率

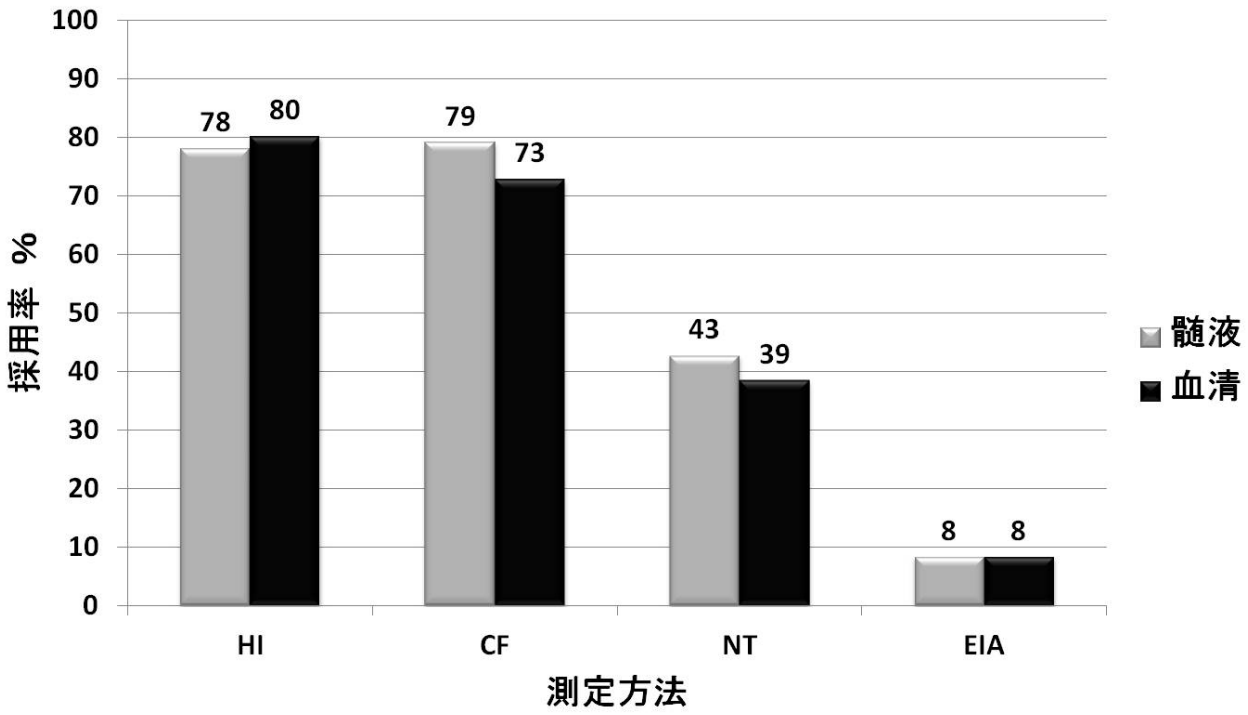

図２．各抗体価測定法における SSPE 患者血清・髄液間の相関

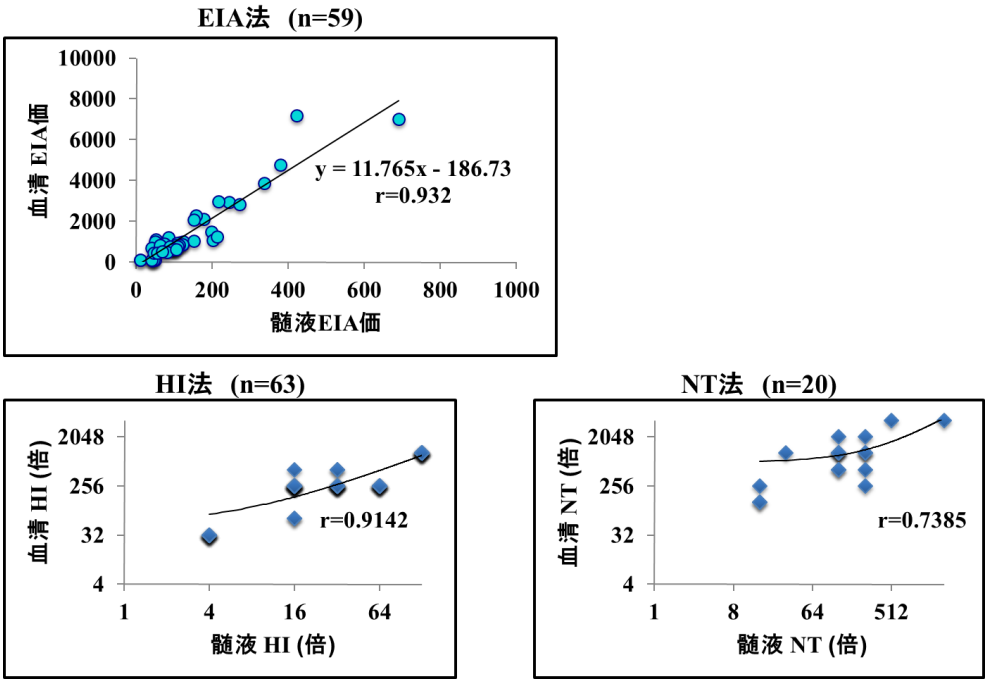
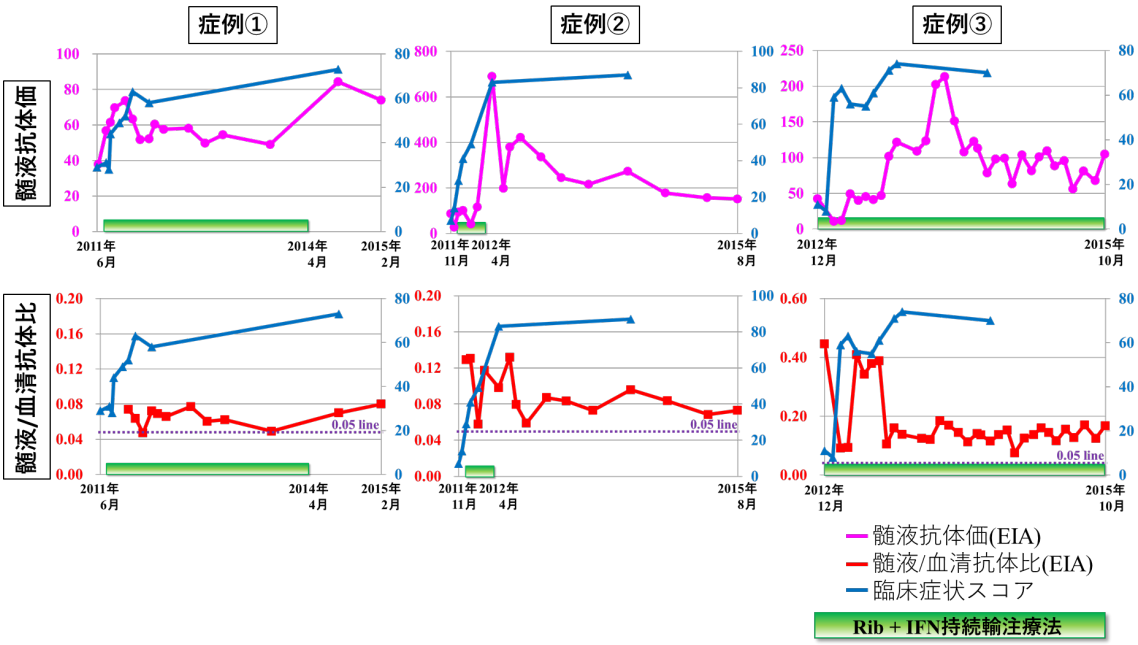
図３．髄液抗体価(EIA)・髄液/血清抗体比(EIA)と臨床症状スコアの推移との比較