

亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

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
研究分担者：遠藤文香	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
研究協力者：宮田世羽	杏林大学医学部小児科
研究協力者：太田さやか	東京大学医学部小児科
研究協力者：竹中 暁	東京大学医学部小児科
研究協力者：竹内正人	京都大学医学部薬剤疫学
研究協力者：康永秀生	東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

研究要旨 本研究班が2012年に実施した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」について、引き続き結果を解析し実態把握を行った。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患者数の把握などを行った。さらに、前回調査の5年後にあたる2017年調査について準備を行った。

【方法】 全国の小児神経医療機関709施設、神経内科医療機関761施設に郵送による一次調査を行ない、家族に同意を得られた症例につき、二次調査票を回収し、結果を検討した。DPCデータについては、2010年7月から2013年3月に登録されたデータについて検討を行った。

【結果】 一次調査は回収率60.9%で81症例（性別は未調査）が集積された。2007年の全国サーベイランス調査以降の新規発症者は13名であった。調査時の平均年齢は25.0歳±8.7歳、中央値は24歳だった。性別は男性40名、女性41名で性差を認めなかった。地域別の患者分布では、九州・沖縄、関東、中部、北海道の順であった。有病率は全国平均で100万人に対し0.63人で、沖縄では平均の11倍の高い有病率を認めた。二次調査は回収率51.5%で40症例について解析を行った。平均発病年齢は10歳2か月（2歳から22歳）で、罹病期間長期間になっていた。なお、15歳以降の発病が5例含まれていた。一般に多くの例で発症後は1年以内に急速な進行を認めていたが、特に15歳以降の発病者全員が発症後に急速な進行を認めていた。

DPCデータについては、2010年7月から2013年3月の間に少なくとも1回は入院をしたSSPE患者は74名（男性42名、女性32名）であった。年齢は平均年齢が24.3歳であった。

【結論】 過去にわが国で実施されたSSPE患者の疫学調査と調査依頼の方法などが異なるために単純な比較はできないが、今回把握できた患者総数は81名であり、総数としてはやや漸減傾向にあることが示唆された。ほぼ同時期のDPCデータにて、2年8か月の間に少なくとも1回は入院を要した数は74名であり、ほとんどの患者がこの期間に少なくとも1回は入院を要したと考えられた。

新規発症例は2007年の前回調査以降も認められており、今後は現在行われている麻疹対策によりSSPE発病数の減少が認められるかどうかを明らかにすることが疫学的には重要である。以前は男児に多いことが指摘されていたが、今回の調査でも特に性差は認めなかった。

A. 研究目的

我が国はこれまで先進国の中で唯一の麻疹

流行国とされてきており、平成19年に国は麻疹排除計画を策定することにより平成21年に

降は麻疹の総数は激減し、現在では国内での発生例は海外からの持ち込みによる麻疹であり、水平感染による新規発症はほぼ抑制された状況となっている。しかし、麻疹は急性期の麻疹症状の後に持続感染をきたし、重篤な神経後遺症として慢性期に亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を発症する。SSPEの発症は、約10年間の潜伏期間の後であり、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。

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。一方で、重症後遺症であるSSPEについては報告体制が不十分となっている。小児慢性特定疾患事業や特定疾患治療研究事業は平成27年1月より切れ目のない支援を目的として、診断基準なども統一され、SSPEについても報告書内容なども一貫したものに変更された。ただし、小児慢性特定疾患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ず、全国的なデータを得られる環境にはない。

本研究班では平成19年のサーベイランス2007以降に引き続いて2012年から2013年に全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるSSPE患者の実態調査を実施した。これは厚生労働行政などに役立つ基礎資料として、SSPE患者数の把握と、特に麻疹自体が減少している現状での新規発生数の把握と、患者の生活実態の調査を目的とした。

これまで一次調査結果および二次調査の途中経過を報告したが、今回最終的な二次調査結果を含めて解析し報告する。

また厚生労働科学研究政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築研究事業）（H27-政策-戦略-011）の研究代表者である東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室康永秀生教授の協力下で、同時期のDPCデータにおけるSSPEの診断名で入院加療を受けた患者について調査を行った。

B. 研究方法

サーベイランス調査として回答率を上げるために、患者数と新規発症患者を把握すること

を目的として一次調査と、詳細な二次調査とに分けて調査を行った。

【調査概要】

一次調査では、診療中の患者数、性別、生年月日、年齢、前回2007の年以降の発症者数を調査した。また、二次調査についても、過去の調査内容を含め検討し、調査内容の整理を行い、調査票を作成した。全国の小児科小児神経科医療機関710施設（療育施設含む）および神経内科医療機関761施設の合計1471施設に一次調査票を送付した。一次調査にて現在診療中の患者ありと回答した医療施設の中で、二次調査可能との回答を得た医療機関に対し二次調査票を送付した。一次調査で現在患者を診療しているほぼすべての医療機関が二次調査への協力が可能との回答が得られたため、64医療機関に二次調査票を送付した。一次調査の回答率は896施設（60.9%）で、二次調査は患者家族の書面による同意が得られ回答を得ることができたのは最終的に40名（51.5%）調査票を回収することができた。

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と考えた。そこで本年度はDPCデータからSSPEの診断名で2010年7月から2013年3月に登録されたデータについて、入院加療を受けた患者についてデータの抽出し調査を行った。DPCデータについては東京大学医学部臨床疫学・経済学教室康永秀生教授の協力をいただき調査を行った。

（倫理面への配慮）

本調査については杏林大学倫理委員会および東京大学医学部研究倫理委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

1. 総患者数：全部で84名のSSPE患者について回答があったが、内1名は調査時に死亡、2名は重複の可能性が高いと考えられ、最終的に

確認されたのは 81 名であった。これは 2007 年の調査結果である SSPE 患者 118 例と比較すると、初めてわが国での患者数が 100 名以下の調査結果となった。

2. 調査時年齢：分布は 11 歳から 48 歳で、年齢の中央値 24 歳、平均値 25.0 歳、標準偏差 8.7 歳であった（図 1）。小児慢性特定疾患の対象となる 20 歳未満は 22 名であり、過半数が成人であり特定疾患治療研究事業の対象であった。発症年齢が主に小児期であることから、継続的な支援が必要であることが示唆された。

3. 医療機関地域：特に沖縄県では以前より本症が多いことが指摘されており、独立して検討した。受診している医療機関の地域別では関東、中部、九州などが多かった（図 2）。2012 年の地域別人口動態統計に基づいて有病率は全国平均で 100 万人 0.63 人であるが、全国平均を 1 として比較した場合に、沖縄では 11 倍と極めて高い値を示した（図 3）。

4. 新規発症例数：一次調査で、2007 年の前回の全国サーベイランス調査以降の発症と記載されたものは 13 名であった。単純計算では毎年 2～3 名程度の発病者と考えられた。新規発症は九州地区に多く認められた（図 4）。

5. 性差について：81 名の内訳は、男子 40 名、女子 41 名で特に性差を認めなかった。以前に本症では男子が多いことが指摘されていたが、年齢中央値 24 歳未満と 24 歳以上を比較しても、24 歳未満男女比 1.22（男 22 人、女 18 人）、24 歳以上男女比 0.78（男 18 人、女 23 人）であり、統計的に有意な傾向を認めなかった。

6. 二次調査結果：二次調査で回答のあった 40 症例について見ると、性別は男性 20 例、女性 20 例で、性差を認めなかった。調査時年齢は平均値 24.9 歳であり、ほぼ母集団と同様であった。発症年は 1972 年から 2008 年で、半数以上と罹病期間 15 年以上は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（図 5）。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（図 6）。

7. DPC データでの患者数等：ほぼ同じ時期で

ある 2010 年 7 月から 2013 年 3 月の DPC データによれば、合計 74 名の患者がこの期間内に退院していた。なお年齢の平均と標準偏差は 24.3 ±10.9 歳であり、本調査とほぼ同様であった。2012 年のサーベイランス調査で把握した患者のほとんどが、この期間に入院を要していると考えられた。

D. 考察

1. これまでの調査との比較：SSPE の患者数などの実態調査としては、1990 年から 2007 年までに 3 回の全国規模での調査が行われている（図 7）。

表 1 過去に行われた SSPE の全国調査

調査年	方法	患者数 (男:女)	文献
1990	イノシプレックス-SSPE 研究会での症例データ	151 (98:53)	1)二瓶等
2003	特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票を用いた調査	125 (66:59)	2)中村等
2007	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	118 (65:53)	3)細矢等
2012	全国神経内科、小児科、小児神経医療機関（療養機関含む）対象全国調査		

方法が異なっており単純な比較はできないが、今回の調査で初めて把握された患者数は 100 名以下の 81 名となっていた。また同時期の、DPC でデータでは入院を要し 2 年 8 か月の間に退院をした患者数が 74 名あったことから、漸減傾向にあると考えた。

二瓶は 1990 年での報告で、1981 年以前に発症した患者では男女の性比が 2.1 対 1 であったのに対して、1982 年以降では 1.4 対 1 と、男児優位の傾向が減少していることを報告してい

る(1)。今回の調査では男女比は認められておらず、以前は何らかの原因で男児に多いとされた本症であるが、現在ではその傾向は認められなくなっている。

2. 年齢：2007年に本研究班による全国調査サーベイランス 2007では、患者さんの調査時年齢は4~39歳で、平均年齢は21歳8か月となっている(3)。2007年の時点で、すでに成人が多く経過の慢性化が指摘されていたが、今回は、さらに平均年齢が25.0歳と上昇してきており、罹病期間の長期化がうかがえた。

3. 患者分布の地域性：現在診療を行っている医療機関の分布から見た患者の分布については、近畿、中四国に少ない傾向が見られた。人口から有病率の比較をすると、沖縄県で突出して高い有病率が見られている。

4. 2007年以降の新規発症例：回答からは2007年時調査以降の発症例は5年間で13例となっていた。1995年以前は年間5~10例の発症があり、それ以降は1~5例と減少傾向にあることが指摘されているが、引き続き同程度の発症が続いている状況にある。

麻疹撲滅の取り組みによって麻疹発症数は激減してきており、二次調査で麻疹の感染からSSPE発症までの潜伏期間は平均8年6か月(3年から20年)であり非常に幅があることから、今後、さらに発生数の減少傾向があると予測されるが、2012年調査時点ではまだその傾向が明らかではないと判断された。

前回調査は2012年から2013年に実施されており、5年後にあたる2017年に同様の方法で一次調査ならびに二次調査を実施することで、前回との比較も可能であり、わが国でのSSPEの現状評価が可能になると考えられる。すでに東京大学医学部倫理委員会で承認を受けている。

E. 結論

1. 2012年の全国調査では81名であった。同期間のDPCデータでのSSPEの病名のある患者の退院数は74名であり、以前の調査結果と比較して、患者数は漸減傾向にあり、初めて100名以下になっていると推測された。

2. 2007年から2012年の間に発症したと報告された患者数は13名であり、年間1~5例の発症

は依然として持続していると考えられる。麻疹対策によって麻疹発症数が激減しているが、まだ潜伏期にある患者が存在しており、引き続きSSPEの発症がみられるものと考えられ調査が必要である。

[参考文献]

1) 二瓶健次. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の臨床像の最近の変化. 日本小児科学会雑誌 94:1570-1573, 1990.

2) 中村好一, 飯沼一字, 岡 鉄次, 他. 臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の疫学像. 脳と発達 35:316-320, 2003.

3) 細矢光亮他. サーベイランス 2007 の検討. 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

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) Oka A, Nakamura Y. The current status of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Japan: a national survey. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Vancouver, May 4, 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 SSPE患者の調査時年齢

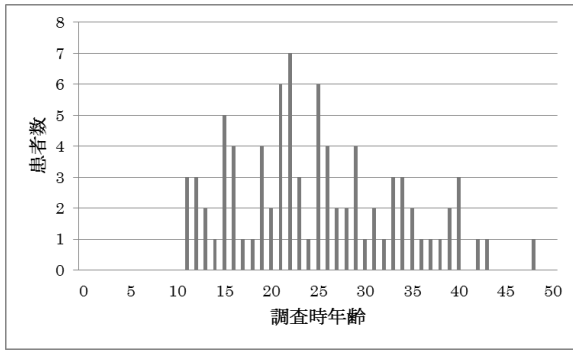


図2 地域別患者数

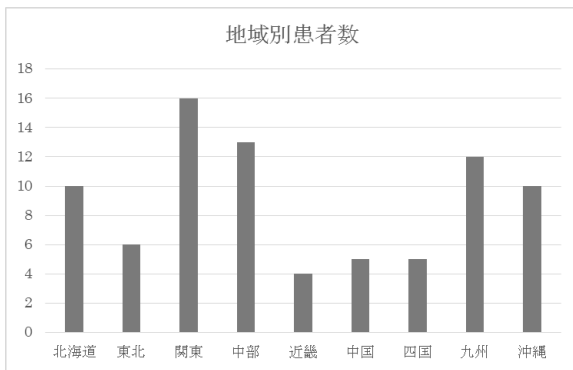


図3 地域別有病率

(全国平均1に対する比で表示)

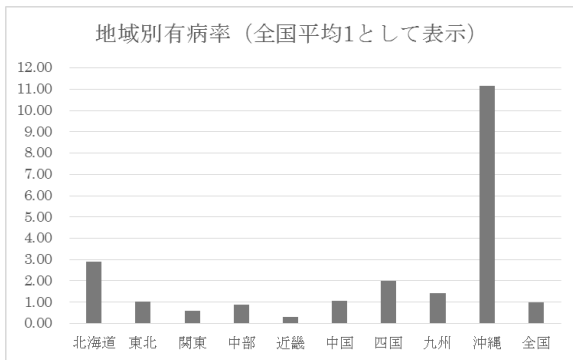


図4 2007年から2012年間の新規発症例

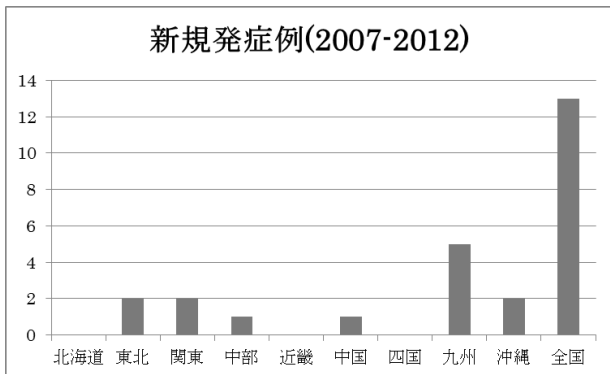


図5 SSPE発症時年齢

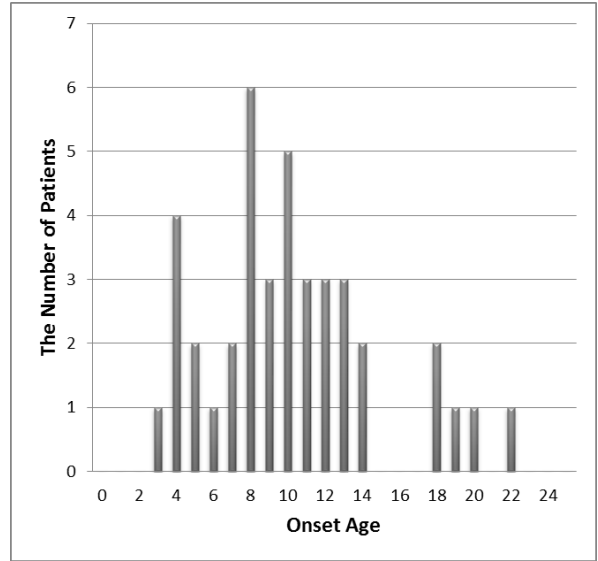


図6 発症後の病状の進行

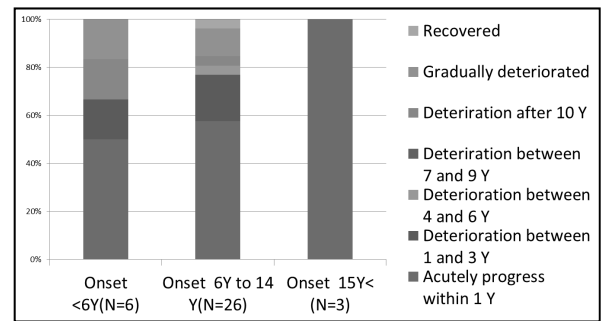


図7 これまでの全国調査との比較

