

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況に関する研究

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室長
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員
研究協力者：小林祐介 国立感染症研究所感染症疫学センター協力研究員
研究協力者：橋本修二 藤田保健衛生大学医学部衛生学教授

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、臨床情報、療養状況等の把握を試みている。発病年をみると、1980 年以降は毎年のように発病者が認められていたが、1990 年代後半をピークに新規発症者は減少しており、最新のデータ入手時（2016 年 5 月）時点で 2013-2014 年の SSPE 新規発症者は確認されなかった。2013 年までの発症者の発病年齢中央値は 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。SSPE 症例の多くは要全面介助の在宅療養の状況であったが、症状は比較的多様であった。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。また、分析の継続が重要である。

沖縄県の過去の麻疹の受診患者数の推計と、把握された亜急性硬化性全脳炎（SSPE）発症者の情報をもとに SSPE の麻疹における発生割合を算出した。沖縄県における 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33 - 54.5 人（1,833 - 12,000 人に 1 人）と推定され、近年の海外の報告と同様に、従来の国内情報と比較して非常に高い結果となった。ただし、これらの情報には多くの制約が存在することから注意深い解釈と調査の継続が重要である。また、流行ごとに発症割合が異なる理由については、ウイルス学的な精査を含め、今後の検討課題である。

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 3 月に麻疹排除を達成したことが、WHO 西太平洋事務局（WPRO）により認定され、今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、かつての定点把握より、2008 年 1 月から全数把握となっている。亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹罹患後 2-10 年の経過の後に性格変化により気づかれ発症し、徐々に進行性に経過し、認知機能の低下や昏睡状態となる予後不良な遅発性ウイルス性神経疾患である。SSPE は（難病）特定疾患に指定されており、発症メカニズム等、解明されていない点が多く、疫学的調査等に基づい

た、科学的根拠を集積・分析することにより、それらの解明が求められる。国内においても長期的な麻しん患者の減少に伴い、SSPE 患者の新規発症の減少も見られてきたが、WHO からの麻疹排除認定を受け、今後の SSPE の動向や疫学的な変化を継続的に分析していく必要がある。亜急性硬化性全脳炎（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、2011 年度の同研究班（研究代表者：水澤英洋）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、2012年度、そして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。本2016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（活動①）。一方で、症例のすべてが特定疾患治療研究事業の対象者ではなく、発生数全体の把握はできないことが分かり、特にSSPEの麻疹罹患患者における発症率に関する重要な疫学情報を分析するために、全数の情報を得ることのできる地域を絞っての研究の実施が必要と考えられた。沖縄県では1977年以降2005年までに22例のSSPE患者を認めている¹⁾。本研究は、感染症発生動向調査より得られた、過去の沖縄の麻疹定点患者報告数、医療施設調査データから、受診患者数を推計し、特定疾患治療研究事業データベース、小児慢性特定疾患治療研究事業データベースより得られる患者情報および、先行研究論文より得られるSSPE患者情報より、麻疹患者受診数からのSSPE発症率を算出し、麻疹罹患後から、SSPE発症までの期間を検討することにより、SSPEの発生状況を把握することを目的とした（活動②）。

B. 研究方法

活動①：特定疾患治療研究事業によるSSPE臨床調査個人票の分析

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、年に一回程度、厚生労働省

（健康局疾病対策課）に使用申請し集計している。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、最終年度までに、2003～2014年度分のデータに絞って解析を行った。

活動②：沖縄における麻疹罹患患者からのSSPE発症に関する調査

2008年以降、感染症発生動向調査による麻疹患者については全数報告となっているが、それ以前については小児定点医療機関からの報告であるため、麻疹患者受診者数を推計する必要がある。感染症発生動向調査による小児定点医療機関からの麻疹患者数報告および医療機関情報を収集し、医療施設調査データより、沖縄県内の麻疹患者で受診者数の推計を行った。上記データを元に、麻疹患者受診者数推計を行った。次に、沖縄のSSPE患者の情報収集については、1990年から2005年までにSSPEを発症した患者を対象とした。情報は特定疾患治療研究事業個人票データベース（活動①）、小児慢性疾患治療研究事業データベースより収集した。また先行研究論文データ（性別、SSPE発症年、発症年齢、麻疹罹患年、麻疹罹患年齢）を利用した。

麻疹患者受診者数については、感染症発生動向調査データ（小児定点患者報告数）、医療施設静態調査データ（小児標榜医療機関情報）を用いた。具体的な推計方法としては、層内の定点当たりの報告数×医療施設数＝層内の推計患者数となる。現在国立感染症研究所が報告している、様々な定点把握疾患の全国推計患者数は、医療施設ごとにその施設の特性から層別化して行っており、過去の麻疹患者数定点報告データが保健所単位となっており、医療施設単位での患者数情報が必要であり、今回は利用できないという制約がある。よって今回、沖縄県全体を1層、保健所単位をサンプルとした。補助変量として外来患者数を利用し、比推定を行った。

これらにより、調査対象患者が麻疹を罹患した、1986年から2005年までの麻疹患者あたりのSSPE発症数を算出した。麻疹のさらに、流行ウイルス株や、何らかの未知の要因による発生頻度への影響の可能性を検討するために、流行ごとの分析を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究全体(活動①②)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。

なお、沖縄に絞った活動②の研究においては国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会にて審議され承認された(2015年12月16日)(受付番号:650)。

C. 研究結果

活動①:特定疾患治療研究事業によるSSPE臨床調査個人票の分析

新様式(2003年)以降のデータ数について、総データ入力者数(1度でも入力のあった総症例数)は139例(男性78例、女性61例)で、データ数(個人票数)は624(新規26、更新598)であった。1例当たりデータ入力数は1~11回(平均4.5回)であった。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)に対する、SSPEに関する個人票データ入力数については、2014年は暫定的な情報であるが14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、2014年は入力率が16.8%に留まったことから、2003年以降最低レベルで推移した。

2003~2013年度に1回でもデータ入力のあった133症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。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。2016年に確認した5月時点でのデータについて、2013-2014年におけるSSPE新規発症者は確認されなかった。

133症例について、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。30歳以上での発病者も4名みられた。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。麻疹罹患年齢に関するデータのある症例は137例であり、麻疹罹患年齢は、0

歳124例と圧倒的に多かった。この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。

生活状況・受診状況について2013年度更新情報のみについては、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。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。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。

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。

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。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。

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。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。

活動②：沖縄における麻疹罹患患者からのSSPE発症に関する調査（更新）

沖縄県内において1990年から2004年までにSSPEを発症した患者は15例確認されており、男女比は11：4、麻疹罹患年齢は0歳9か月、麻疹罹患からSSPE発症までの潜伏期間は6年6か月（いずれも中央値。麻疹罹患歴が不明である1症例を除く）であった。

沖縄県内の1986年から2005年までの20年間における麻疹患者の受診数は63,108人と推計された（95%信頼区間：18,754-111,915）。保健所につき報告数のバラつきが大きいこと、信頼区間はかなり幅が広い結果となっている。以上の結果より、麻疹罹患患者からのSSPEの発症率は麻疹患者受診者数10万人あたり22.2人となった。ただし、SSPEは麻疹罹患後一般的に7-10年で発症するとされる（米CDC）。潜伏期間の多くを10年までと考えると、2005年までのSSPE発症者については、1995年までの流行における発症割合を検討するべきと考えられた。1990年から2005年までに確認されたSSPE患者における麻疹罹患年は1986年から2001年であった。1986年から2005年までの麻疹患者数の推計としてはこの間に最大の流行が見られた1990年には約16,500人、1993年に約1万2,000人であった。なお1999年には1万5,000人の麻疹患者であったと推測された。

以上の情報から1990年の麻疹流行（16,500人）下で後にSSPEを発症した者が9人（10万人あたり54.5人で、麻疹1,833人にSSPE1人の発症）、1993年の麻疹流行（12,000人）下で後にSSPEを発症した者が1人（10万人あたり8.33人で、麻疹12,000人にSSPE1人の発症）との結果となった。

また、SSPE発症患者のうち1990年に麻疹に罹患した患者が9名と最も多かった。

D. 考察

活動①に関して、特定疾患治療事業データからは、2013-2014年のSSPE新規発症者は確認されなかった。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と分析の継続が重要である。これら

の情報について詳細は不明だが、日常生活が正常とするものが少数ながら複数あったことは注目される。ウイルスの性質の違いやリハビリ等を含む治療の影響などについての注意深い分析が重要である可能性がある。

活動②に関して、国内では2015年3月にWHO西太平洋事務局より、麻疹排除達成の認定を受け、今後は、その排除状態の維持が必要となってくる。最終的には、麻疹の排除に伴い、SSPEの患者の発生が確認されなくなることも重要な点であり、WHOは麻疹排除状態においても、SSPEは麻疹最終症例から20-30年は発生する可能性がある（http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/measles_sspe/Jan_2006/en/）として、麻疹排除後のSSPEの疫学状況を把握することが必要としている。

今回、沖縄における麻疹患者数の推計を行うに当たり、医療機関の外来患者数を利用し、比推定としてその精度を高めた。その上で得られた情報からは麻疹罹患患者からのSSPE患者発症割合はこれまでの国内報告（10万人あたり約1人）より多い結果となった。しかも、流行年ごとに検討した場合、1990年の麻疹流行下では麻疹1,833人に1人がSSPEを発症していたとの結果となり（10万人あたり54.5人）、この数値は国内のこれまでの常識とされる情報と大きく異なる。最近の海外の報告、例えばドイツからの報告では、10万人あたり30.3-58.8人でこの数値は1,700-3,300人の麻疹に1人のSSPEが発症する可能性を示したものであり2）、2016年には米国IDWEEK2016においても同様な報告が続いた。

沖縄における1990年の次の流行（1993年）では麻疹12,000人にSSPEは1人の発症となっており、一連の情報が正しいのであれば、流行ごとにSSPE発生頻度が異なる要因が興味深い。ただし、これらの情報には、大きな制約が複数存在する。今後の情報の精査（再調査を含む）が重要である。

E. 結論

特定疾患治療事業データからは、2013-2014年のSSPE新規発症者は確認されなかったが、今後の分析の継続が重要である。SSPEの患者

において多様性のある症状の情報があることは治療などとの関連も含めて注目される。

沖縄において詳細な分析が可能と考えられた 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33 - 54.5 人(1,833 - 12,000 人に 1 人)と推定され、近年の海外の報告と同様に、従来国内情報と比較して非常に高い結果となった。流行ごとに発症割合が異なる理由の精査が重要である。

[参考文献]

- 1) 平安京美, 大城 聡, 仲田行克. 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎の発生状況(1977-2005). *脳と発達* 42:427-431, 2010.
- 2) Schönberger K et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS ONE*. 8:7, e68909, 2013.

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) 小林祐介, 砂川富正, 高橋琢理, 橋本修二. 沖縄県における感染症発生動向調査による麻疹患者受診者数推計と SSPE[亜急性硬化性全脳炎]発症割合の検討. 日本感染症学会, 仙台, 4.15, 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

なし