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麻疹抗体価陽性基準の検討

研究分担者：長谷川俊史　山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：松重武志　山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：井上裕文　山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：市山高志　鼓ケ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】亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE）の診断において髄液麻疹抗体価の上昇は最も重要な位置を占めるが、現在のガイドラインでは陽性基準値は設定されていない。また本邦の酵素抗体法（Enzyme immunoassay: EIA）による麻疹抗体価は国際単位ではない。【対象および方法】SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象とした。髄液麻疹抗体価は EIA 法、赤血球凝集抑制法（Hemagglutination inhibition: HI）、中和反応法（Neutralization test: NT）を測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した。【結果】髄液麻疹抗体価は EIA 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 24 名、疾患対照群では検出感度未満 28 名、境界域 2 名、HI 法において SSPE 群では検出感度未満 2 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名、NT 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名であった。いずれの検査法間でも強い正の相関を示した。【考察】EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また SSPE で境界域を示す症例が含まれていたため、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

A. 研究目的

髄液麻疹抗体価は亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE）の診断で最も重要な位置づけにあるが、現行のガイドラインでは検査法ごとに SSPE と診断するための陽性基準値は設定されていない。また近年の検査件数は酵素抗体法（Enzyme immunoassay: EIA）が最多となっているが、本邦の EIA 法による麻疹抗体価は国際単位ではない。SSPE 患者と疾患対照で髄液麻疹抗体価を測定し、本邦での陽性基準値について検討した。

B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 群 30 名（Jabbour Ⅰ期 1 名、Ⅱ期 26 名、Ⅲ期 3 名）、および疾患対照群 30 名（てんかん 10 名、熱性けいれん 5 名、脳炎・脳症 6 名、進行性神経疾患 3 名、非進行性神経疾患 6 名）を対象とした。髄液麻疹抗体価は EIA 法、赤血球凝集抑制法（Hemagglutination inhibition: HI）、中和反応法（Neutralization test: NT）を測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した。統計学的解析は Mann Whitney U 検定、χ^2 検定、Spearman 順位相関検定を使用し、$p < 0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究では研究協力者の Hacettepe 大学 Banu Anlar 教授から個人が特定できないような状態で、匿名化した検体の提供を受けている。

本研究はヒト由来の検体を使用するため山口大学医学部附属病院治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て本研究を遂行している。

C. 研究結果

髄液麻疹抗体価は EIA 法、SSPE 群: <0.20～453.1（検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上（>12.8）24 名）、疾患対照群: <0.20～0.30（検出感度未満 28 名、境界域 2 名）、HI 法、SSPE 群: <1～128 倍（検出感度未満 2 名）、疾患対照群: <1（検出感度未満 30 名）、NT 法、SSPE 群: <1～32 倍（検出感度未満 1 名）、疾患対照群: <1（検出感度未満 30 名）であった（図 1）。相関係数は EIA 法と HI 法で 0.95（p<0.001）、HI 法と NT 法で 0.99（p<0.001）、EIA 法と NT 法で 0.94（p<0.001）だった（図 2）。ROC 曲線では各検査法の AUC は、EIA 法: 0.98、HI 法: 0.97、NT 法: 0.98 であった（図 3）。EIA 法においては、カットオフ 0.4 以上で感度 0.93/特異度 1.0、0.3 以上で感度 0.97/特異度 0.97、0.2 以上で感度 0.97/特異度 0.93 であった。疾患対照群で境界域を示した 2 名の臨床診断は急性散在性脳脊髄炎であった。

D. 考察

EIA 法では SSPE 群の多くが測定上限を超える高値であったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり[1)]、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

E. 結論

EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり[1)]、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

［参考文献］

1) Vandvik B, Degré M. Measles virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis and other neurological disorders, with special reference to measles antibody synthesis within the central nervous system. *J Neurol Sci* 24:201-219, 1975.

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

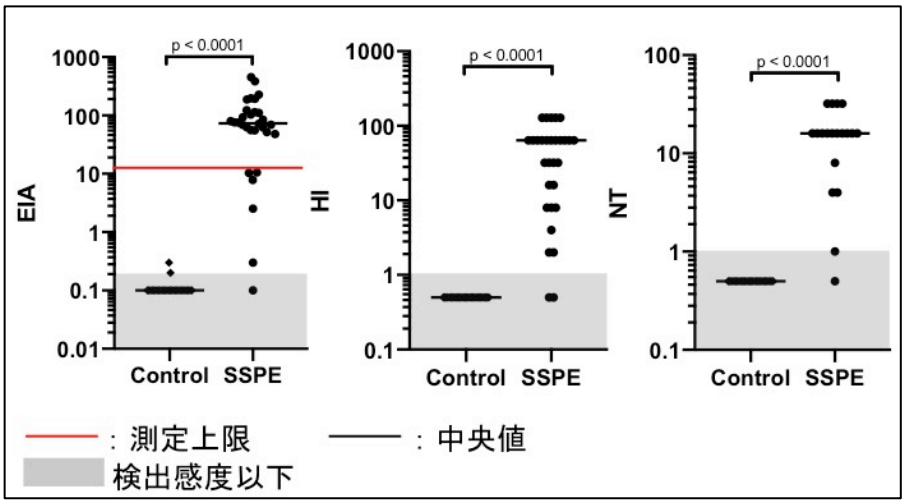

図 1 各検査法における SSPE 群と対照群の比較

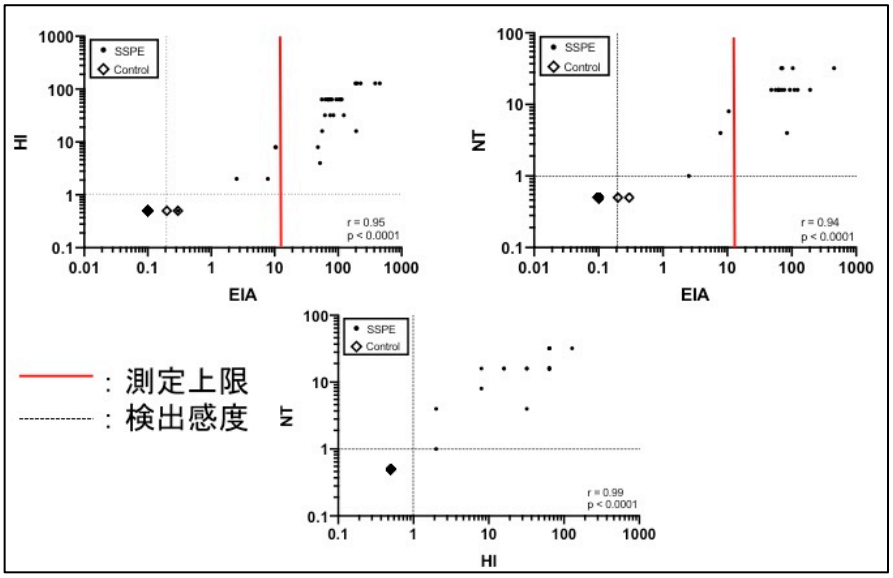

図 2 各検査法間の相関

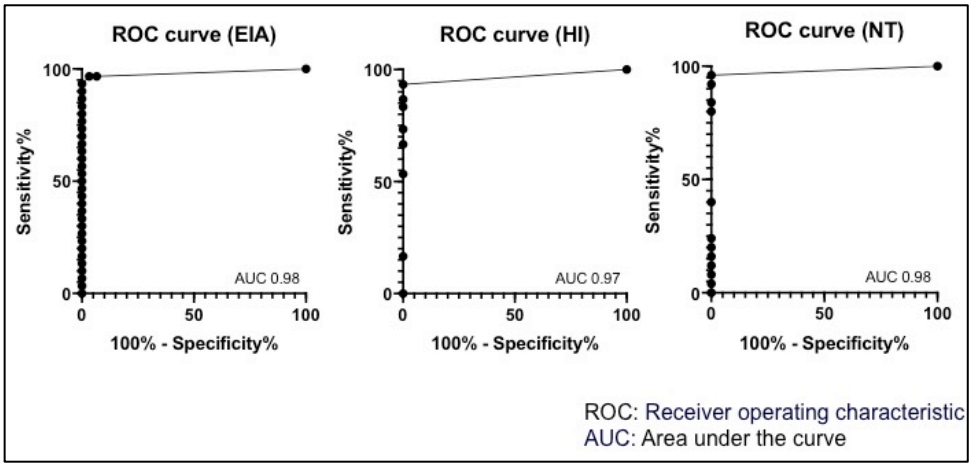

図 3 各検査法の ROC 曲線