

厚生労働科学研究費補助金 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患者に関する疫学調査サーベイランス 2018

研究分担者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
 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小児神経科
 研究分担者：遠藤文香 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学
 研究協力者：竹中 暁 東京大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者に関する疫学調査として、2018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、郵送によるサーベイランス調査を実施した。二次調査として患者を現在診療している55施設に郵送による調査を実施し、現時点で21施設40名分の回答があった。これまでに回答のあった40名の患者のうち、一部に病期がⅡ期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、今後有効性の高いSSPEウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。

A. 研究目的

我が国は平成19年に国は麻疹排除計画を策定し、予防接種対策などの予防事業を進めてきており、平成21年以降は麻疹の総数は激減し、国内での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。現在の発生例は海外からの持ち込みによる麻疹であり、海外での麻疹の増加が報告されており、それに対する警戒が引き続き必要な状況となっている。

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、新規発生例は減少しているものの、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、我が国の麻疹撲滅対策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については報告制度はない。小児慢性特定疾病事業や特定疾患治療研究事業の対象となっている。小児慢性特定疾病事業では、医療費の公費負担されている年齢では制度の利用がされ

ていない場合もあり、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年と平成24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。

今回そのフォローアップとして2018年1月（平成29年度）に全国調査を実施した。

B. 研究方法

2018年1月（平成29年度）に郵送にて質問紙を送付し、はがきに記入の上回答を求めるサーベイランス調査を実施した。回答率を上げるために、患者数と新規発症患者を把握に質問内容を限定し、一次調査を行った。一次調査では、診療中の患者数、性別、年齢、前回調査を行った平成24年以降の発症者数を調査した。また、診療中の患者がいた場合については、二次調査の可否の回答を依頼した。全国の小児科小児神

経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付した。

二次調査として SSPE 患者を診療していると回答があった全国の小児科・小児神経科医療機関、神経内科医療機関合計 55 施設のうち二次調査にご同意した 50 施設（患者数 62 名）に郵送にて依頼をし、その回答内容を解析した。調査内容は指定難病の臨床個人調査票に該当する内容（ADL、生活状況、検査結果、治療など）に準じた内容を依頼した。

（倫理面への配慮）

東京大学医学系研究科研究倫理委員会で承認を得て実施した。

C. 研究結果

【回答状況】二次調査を依頼した 55 施設のうち、令和 2 年(2020 年)1 月までに 32 施設 40 名分の回答（回答率 65%）より回答があった。

【麻疹罹患時年齢】原因となった麻疹の罹患については 12 か月未満が多く、最高で 4 歳半までに罹患をしていた（図 1）。

【SSPE 発症時年齢】SSPE の発症は一部に 5 歳以下の早期発症が含まれていたが、6 歳から 15 歳がほとんどであり、16 歳以降の発症も含まれていた（図 2）。

【診断】診断方法については、全例、典型的症状と髄液中麻疹抗体価高値により SSPE と確定診断されていた。脳波上周期性同期性放電および髄液中 IgG index 高値も記載されていた。

【病期別分類】4 名が Jabbour 病期分類でⅡ度と比較的安定していたが、残りの患者はⅢ度以上の進行した状態で、多くはⅣ期であった（表 1）。

【身体状態】生活自立度についても 37 名中 32 名が寝たきりの状態であった（図 3）。生活自立度についても 4 名を除く 33 名が要介助の状態であった（図 4）。

【精神状態】痛みに関する質問では、36 名の回答の中で 13 名が痛みありと回答していた（図 5）。SSPE では筋緊張に伴い痛み等の不快な症状を呈し患者にとり大きな負担となるが、そうした状態を反映しているものと考えられる。

【療養場所】現在の療養場所については約半数は在宅で療養していた（表 2）。

【医療的ケアの状態】現在の医療的ケアの必要度については、約 60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸管理と行っている（図 6）。75%に経管栄養を行っており、その多くは胃瘻造設を受けている状態である。

【抗ウイルス治療内容】抗ウイルス薬としては多くの患者がイノシンプラノベクスの内服治療を継続していた（図 7）。効果の評価としては、症状改善 4 例(10%)、症状不変 19 例(48%)、症状悪化 9 例(23%)であった。インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については現在も使用中との回答数は少なく特にリバビリンについては 1 名のみとなっている。インターフェロン髄注については症状改善 6 例(15%)、症状不変 12 例(30%)、症状悪化 7 例(18%)、リバビリンについては症状改 4 例(10%)、症状不変 7 例(18%)、症状悪化 6 例(15%)と回答されており、一部の患者では効果が認められていた。

【併用治療薬】併用治療薬としては TRH 療法、免疫グロブリン療法、ドパミン製剤などの特殊治療、抗てんかん薬、抗痙縮薬などが使用されていた（表 3）。

D. 考察

2018 年 1 月に施行した医療機関を対象としたサーベイランス調査の二次調査を行った。患者を現在診療している 55 施設のうち、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。

SSPE の発症に関し、麻疹の罹患年齢および発症時期については、過去の調査と同様の結果であり、生後 12 か月未満での麻疹のリスクが多く、SSPE の発症は多くが 6 歳から 15 歳であった。ただし、麻疹の発生状況が抑制されてきており、今後、年齢の高い 16 歳以降の発症に注意が必要と考えられる。

病期分類では、今回の調査ではⅡ期との回答が 4 名あり、約 10%の患者が安定した状態で推移していることが分かった。一方で、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。それを反映して身体状態に関する回答でも、寝たきりで介助を要する患者がほとんどであった。また、精神状態に関する質問で痛みがあると回答した患者は約 3 分の 1 であり、本症に特異的な筋緊張に伴う痛み症状の負担が強いことが示唆された。

療養場所としては約半数が在宅であり、進行した状態で在宅での療養を行っていた。

必要とする医療的ケアとしては栄養に関するものとして75%が経管栄養を要し、多くは胃瘻からの栄養法を使用していた。また、約60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸器管理が必要となっており、医療的ケアの必要度が高い状態にあった。

抗ウイルス治療としては、イノシンプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、特にリバビリン脳室内投与については1名のみであった。リバビリン使用患者の減少の背景として医療倫理の規則の変更により、未承認薬の使用が困難になっている背景が示唆された。なお、治療薬の効果についても質問をして回答を得たが、あくまでも現在の主治医の主観的な判断であり、その解釈については慎重に行う必要がある。しかし今後有効性の高いSSPEウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。その他の治療としては、てんかん発作に対する抗てんかん薬の治療および抗痙縮薬などが使用されていた。

E. 結論

SSPEの患者の療養の実態を調べるために全国調査の二次調査を実施した。これまでに回答のあった40名の患者のうち、一部に病期がII

期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、全体としてはほとんどの患者がIV期の進行した状態であった。

胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。

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 麻疹罹患時の年齢

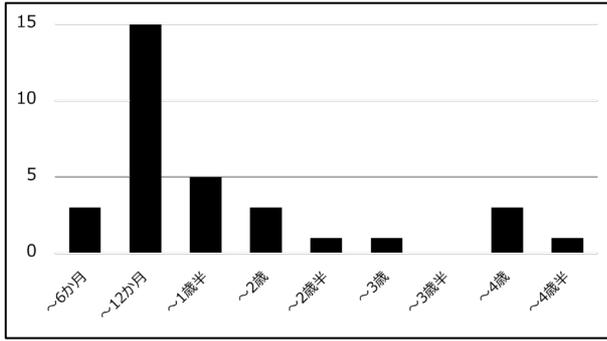


図 2 SSPE 発症時年齢

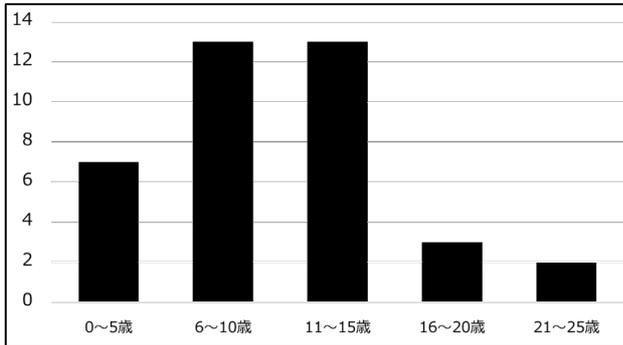


図 3 身体状態 寝たきり度

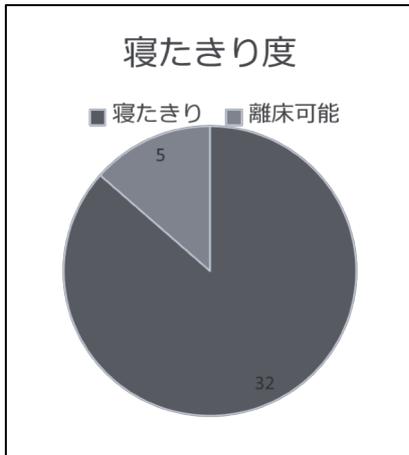


図 4 身体状態 要介助

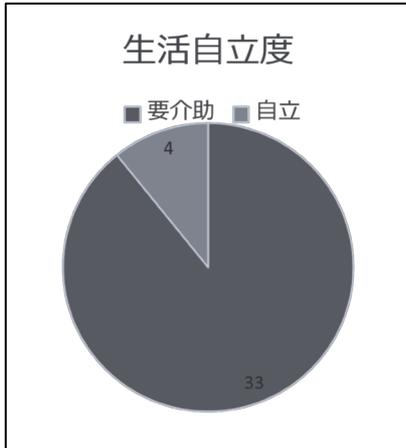


図 5 精神状態 痛み

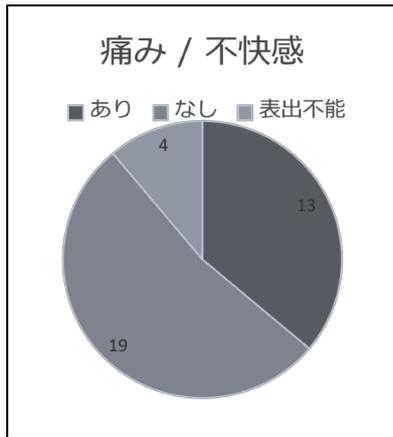


図 6 医療的ケアの状態

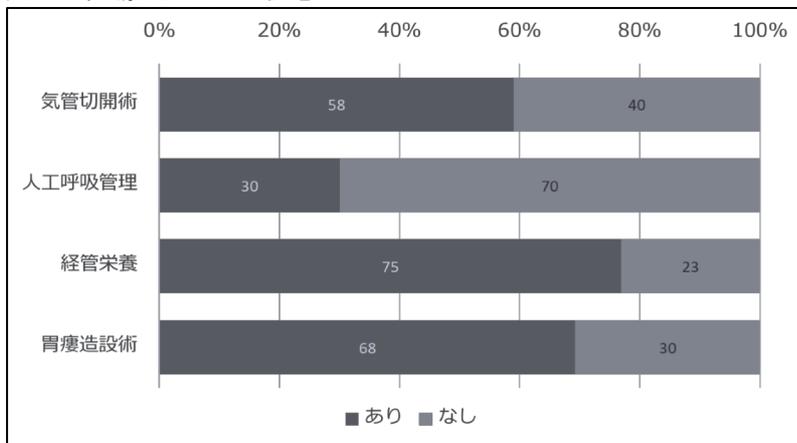


図 7 抗ウイルス治療内容

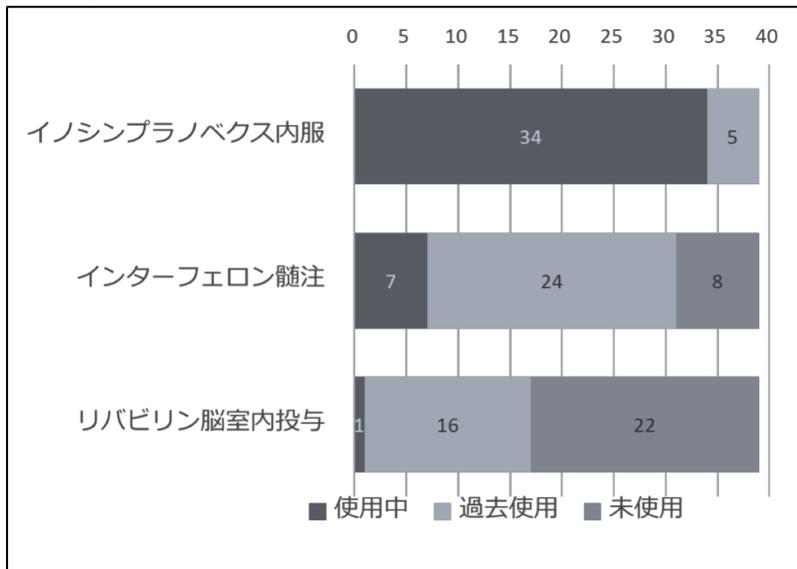


表 1 病期別分類

	I期	II期	III期	IV期	不明	総計
人数	0	4	5	26	3	38
割合(%)	0	10	13	65	8	100

表 2 療養場所

療養場所	病院	在宅	不明
人数	14	21	2
割合(%)	35	53	5

表 3 併用薬治療

特殊治療	TRH療法(2), IVIg療法, ドパミン製剤
抗てんかん薬	VPA(11), CZP(5), CLB(2), LTG(2), PB(2), CBZ(1), PHT(1)
抗痙縮薬	バクロフェン(6), チザニジン(5), ピラセタム(3), ジアゼパム(1), ダントロレン(1), エペリゾン(1)
尿酸抑制薬	アロプリノール(2), タルチレリン(2), ベンズブロマロン(1)
線毛機能改善薬	EM(1), CAM(1)

TRH：甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン

IVIg：免疫グロブリン療法

VPA：バルプロ酸

CZP：クロナゼパム

CLB：クロバザム

LTG：ラモトリジン

PB：フェノバルビタール

CBZ：カルバマゼピン

PHT：フェニトイン

EM：エリスロマイシン

CAM：クラリスロマイシン