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における麻疹抗体価による診断基準の改善

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　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は最も重要な位置を占めるが、ガイドラインでは測定法および基準値は設定されていない。

トルコ共和国では Medizinische Labordiagnostika AG（Euroimmun, Germany）の ELISA kit が使用されており、髄液および血清の麻疹特異的 IgG、total IgG、albumin から relative CSF/serum quotient（CSQ_{rel}）が算出され、SSPE の診断に使用される。

本研究では臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および非 SSPE 群 34 名で CSQ_{rel} を検討した。SSPE 群は全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。非 SSPE 群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名が CSQ_{rel} が >1.5 であった。

トルコでの SSPE の診断法を用いても非 SSPE 症例の紛れ込みを否定できなかったため、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

これまで研究分担者らは髄液麻疹抗体価を酵素抗体法（Enzyme immunoassay: EIA）、赤血球凝集抑制法（Hemagglutination inhibition: HI）、中和反応（Neutralization test: NT）で測定し、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。EIA 法では SSPE 群のほとんどの症例が測定上限を超える高値だったが、陰性～境界域が少数おり、一方で髄液 IgG が上昇する疾患で境界域を示す例が含まれ、カットオフ値の決定には注意を要すると考えられた。

B. 研究方法

2019 年 2 月 SSPE 患者検体提供元であるトルコ共和国を訪問し、トルコでの SSPE の診断法について情報を得た。トルコ共和国では Medizinische Labordiagnostika AG（Euroimmun, Germany）の ELISA kit が使用されており、髄液および血清の麻疹特異的 IgG、total IgG、albumin を検査依頼すると、以下のような計算式で自動的に relative CSF/serum quotient（CSQ_{rel}）が算出される。

CSQ_{rel}=（CSF measles IgG/serum measles IgG）/（CSF total IgG/serum total IgG）※ただし、この計算式は髄液/血清 total IgG 比が CSQ_{lim}（albumin を用いた IgG の拡散係数を考慮した複雑な計算式）を越えている場合、分母に CSQ_{lim} が使用される。麻疹以外の病原体特異的 IgG での検討を元に、CSQ_{rel} の判定基準は、0.6-1.3: 正常域、1.3-1.5: 境界域、>1.5: 髄液内産生となっている。

本研究では臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および非 SSPE 群 34 名（麻疹罹患歴なし）で CSQ_{rel} を検討した。

（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

非 SSPE 群は麻疹風疹（MR）ワクチン未接種 11 名、MR ワクチン接種後 1 年未満 10 名、MR ワクチン接種後 1 年以上 12 名、MR ワクチン接種歴不明 1 名であった（図 1）。SSPE 群は 15 名全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。非 SSPE 群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名（急性脳症 1 名、急性散在性脳脊髄炎 1 名）が CSQ_{rel} が >1.5 であった（図 2）。

D. 考察

トルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG の ELISA kit による CSQ_{rel} 値が用いられている。この診断法により SSPE 群では全例基準値（>1.5）を超えていた。一方非 SSPE 群では髄液麻疹抗体価が検出感度以下の場合、CSQ_{rel} 基準値を用いることはできないが、SSPE は否定的であった。また非 SSPE 群で髄液麻疹抗体価が検出された 4 名のうち、2 名は SSPE 診断の基準（>1.5）を超えており、偽陽性と考えられた。

E. 結論

トルコ共和国で SSPE の診断に用いられている CSQ_{rel} 値を用いても、MR ワクチン接種後の非 SSPE 患者の紛れ込みが見られた。今後さらなる検討を重ね、SSPE 診療ガイドラインの診断基準に反映していきたいと考えている。

[参考文献]

1) Cosgun Y, Ozelci P, Altinsoy O, Korukluoglu G. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk Hij Den Biyol Derg* 76:335-340, 2019.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 339:577088, 2020.

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

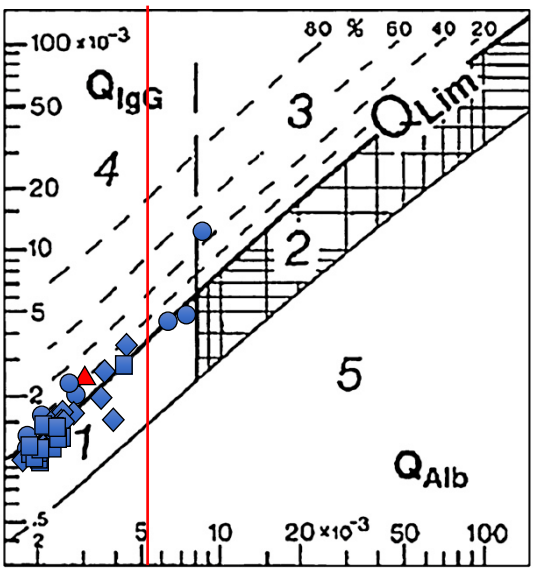
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



Reiber diagram

図 1 非 SSPE 群の CSQ_{rel} 値

1: 正常域
2: BBB 機能障害あり，中枢 IgG 産生なし
3: BBB 機能障害あり，中枢 IgG 産生あり
4: BBB 機能正常，中枢 IgG 産生あり
5: 誤り

非 SSPE 群（麻疹罹患歴なし）　34 例
Group 1 (○): MR ワクチン未接種　11 例
Group 2 (◇): MR ワクチン接種後 1 年未満　10 例
Group 3 (□): MR ワクチン接種後 1 年以上　12 例
Group 4 (△): MR ワクチン接種歴不明，髄液麻疹抗体価境界域　1 例

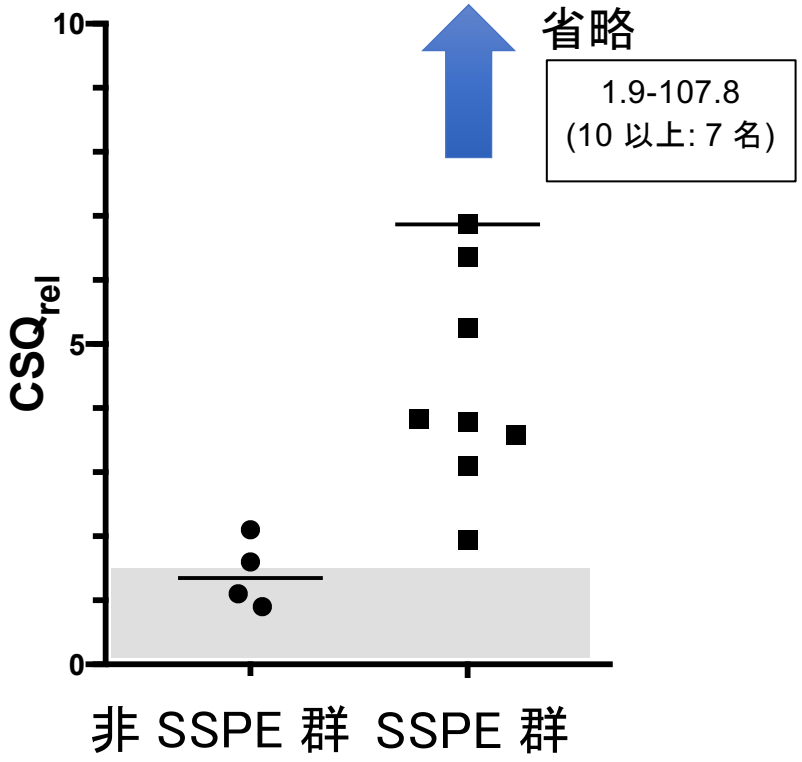


図 2　SSPE 群と非 SSPE 群の CSQ_{rel} 値の比較