

亜急性硬化性全脳炎
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)
診療ガイドライン 2020

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

研究代表者 山 田 正 仁

発行にあたって

このたび、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』では、『亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診療ガイドライン 2020』を発行する運びとなりました。本研究班は、プリオン病、SSPE、進行性多巣性白質脳症の3疾患を調査研究し、それらを克服することを使命としております。研究班は、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはSSPEを専門としない一般医師向けにガイドラインを提供し本症に関する診療水準の向上をはかることを目的としております。2020年版は、2017年発行の『亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診療ガイドライン 2017』をアップデートしCQ形式で作成されました。

本ガイドラインは本研究班のSSPE分科会のメンバーにより執筆され、研究班全体による検討に基づき改訂を繰り返しました。さらに、広くパブリックコメントを求め、また、患者支援団体であるSSPE青空の会からご意見をいただき、必要な改訂を加えた後、さらに関連学会である日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会による承認を得て、発刊にいたしました。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

SSPEは先進国における発生が非常に少ないためエビデンスレベルの高い治療研究に乏しいことが問題です。治療の項ではエビデンスレベルと共に推奨グレードを記載し、さらに、合併症、介護、患者や家族に対する心理社会的支援などを掲載しております。

本ガイドラインは一般的な考え方の一例を示すものであり、実際の診療では、患者さん毎の病状や背景の違い、医師の経験、施設の特性ほかの要素が十分考慮されるべきであり、このガイドラインは個々の臨床家の診療にあたっての裁量権を規制するものではないことはいまでもありません。

本ガイドラインは本研究班が発行する小冊子として、また研究班ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) 上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療にお役立ていただければ誠に幸いに存じます。

2020年3月

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
研究代表者 山田正仁
(金沢大学)

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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

水澤 英洋 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
西田 教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
齊藤 延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科学教室
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
濱口 毅 金沢大学附属病院脳神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座
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
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座
野村 恵子 熊本大学病院小児科
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経病態学（脳神経内科）
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科
高橋 和也 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 [PML 分科会]

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室
岸田 修二 成田富里徳洲会病院脳神経内科
澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座
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
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座
野村 恵子 熊本大学病院小児科
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

〔執筆協力者〕

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
市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科

目 次

発行にあたって	i
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	ii
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧	ii
ガイドライン作成の目的と方法	1
CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か？	
CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か？	4
CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込はどうか？	6
CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか？	
CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状か？何と診断されることが多いか？	8
CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか？	10
CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか？	12
CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか？	
CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か？	13
CQ 3-2. 生体側の要因は何か？	15
CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か？	
CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか？	17
CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か？	18
CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か？	19
CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか？	20
CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか？	
CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか？	21
CQ 5-2. 診断基準はあるか？	22
CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か？	24
CQ 7. SSPE の治療法は何か？	
CQ 7-1. 標準的な治療は何か？	26
CQ 7-2. 新たな治療はあるか？	28

CQ 8. SSPE の合併症は何か？	
CQ 8-1. どのような合併症があるか？	29
CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？	31
CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？	
CQ 9-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？	33
CQ 9-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？	34
CQ 9-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがあるか？	35
CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？	
CQ 10-1. 研究班等による支援にはどのようなものがあるか？	36
CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？	38

ガイドライン作成の目的と方法

1. 本ガイドライン作成の目的と対象

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は麻疹ウイルスの中枢神経系内持続感染に伴う稀少疾患である。平成 27 年 3 月、WHO より日本が麻疹の排除状態にあることが認定されたが (厚生労働省プレスリリース平成 27 年 3 月 27 日)、我が国は先進国中で唯一の麻疹流行国であったため、SSPE の発症が持続している。研究班による調査では、多くの患者が重症で医療的ケアを必要としながら長期療養を続けていることが判明している。麻疹対策の推進はもちろん、SSPE の早期発見・早期治療開始が重要であり、初発症状を見落とさないことが必要である。

本ガイドラインは SSPE 診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づく SSPE の診療ガイドラインを提供することを目的とした。また、本研究班による診療支援や、本ガイドライン執筆者の所属施設が行なっているリハビリ脳室内持続投与療法の臨床試験の情報も併せて掲載した。

2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

「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」の「SSPE 分科会」が中心となって本ガイドラインを作成する [班員名簿 (ii ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、平成 29 年度研究報告会 (平成 30 年 1 月 16 日、東京) 時の研究者会議にて、「SSPE 診療ガイドライン 2017」を改訂し、「SSPE 診療ガイドライン 2020」をクリニカルクエスション (CQ) 形式で作成することを決定した。さらに、「SSPE 診療ガイドライン 2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (編集の方針等) について基本的な合意を得た。その後、編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

(1) 本ガイドラインの構成と原案執筆担当者

ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁)

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か? (砂川富正)

CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か?

CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込みはどうか?

CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか? (岡 明)

CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状か? 何と診断されることが多いか?

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか?

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか?

CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか? (楠原浩一)

CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か?

CQ 3-2. 生体側の要因は何か?

CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か? (長谷川俊史)

CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか?

CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か?

CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か?

CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか?

CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか? (鈴木保宏)

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか?

CQ 5-2. 診断基準はあるか?

CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か? (遠藤文香)

- CQ 7. SSPE の治療法は何か？(細矢光亮)
 CQ 7-1. 標準的な治療は何か？
 CQ 7-2. 新たな治療はあるか？
- CQ 8. SSPE の合併症は何か？(細矢光亮)
 CQ 8-1. どのような合併症があるか？
 CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？
- CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？(野村恵子)
 CQ 9-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？
 CQ 9-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？
 CQ 9-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがあるか？
- CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？(研究班事務局／野村恵子)
 CQ 10-1. 研究班等による支援にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)
 CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？(野村恵子)

(2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した(2018年7月)。
- 2) 研究班事務局は、初稿を元に編集会議を行い、原案執筆者に原稿の検討・改訂を依頼した(2018年7月)。
- 3) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた(2018年8月)。
- 4) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、再度、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 5) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて(2018年10月)、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 6) 研究班事務局は、再々度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 7) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。患者支援団体である SSPE 青空の会からも、意見を求めた(2019年3月)。
- 8) 研究班事務局は、パブリックコメントおよび患者支援団体より寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会による承認を求めた(2019年4月)。学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、学会の承認を得た(日本小児感染症学会 2019年5月、日本神経学会 2019年7月、日本小児神経学会 2020年1月、日本神経感染症学会 2020年1月)。
- 9) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(2020年3月)。

(3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medlineを用いて2018年7月3日までの文献が検索された。

(文献を載せた項目には検索式を記載する)

3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」¹によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ: 強く推奨する
2. 推奨の強さ: 弱く推奨する(提案する)
(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

- | | |
|-----------|--------------------------------|
| A(強い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある |
| B(中程度): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある |
| C(弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D(非常に弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない |

推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 本疾患に関する文献のエビデンスレベルの問題について

先進諸国では本疾患の発生頻度が極端に低く、ランダム化比較試験(RCT)などのエビデンスレベルの高い最近の文献はないため、本ガイドライン作成に当たっては、過去の文献などを基に、国内の専門家のコンセンサスに基づいて作成を行った。

(2) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『SSPE 診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを平成 29 年度研究報告会時の研究者会議で決定した。

(3) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、それを明示するという方針をとった。

(4) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

文献/URL

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機構 (https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017)

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か？

CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か？

【回答】

- 感染から発症までが長く、進行が遅い感染症を遅発性ウイルス感染症と呼ぶ。
- 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は麻疹に罹患、治癒後も麻疹ウイルスが脳内に持続感染し、国内では麻疹罹患後 5～10 年の間の発症が多い脳炎である(中央値 7.8 年)。好発年齢は 5～14 歳である(中央値 10 歳)¹。
- SSPE 発症後は数ヶ月～十数年かけて悪化し、予後は一般に不良である。
- SSPE の臨床的特徴は慢性的に進行する知能、運動能力の低下や周期的な不随意運動(ミオクローヌス)である。
- 発症後は 4 期に分類される臨床経過をたどる。根治療法は確立されていない。
- 2 歳未満に麻疹に罹患した場合、SSPE を発症するリスクが高いとされる。
- 発症のリスクは国内で麻疹罹患患者約 8,000 人に一人程度とされているが、近年、もっと多いとする報告もある(CQ 1-2 にて詳述)。
- SSPE 患者からは一部の遺伝子に変異を持つ、特異な性状を持つ麻疹ウイルスが分離される(SSPE ウイルスと呼ばれる)。SSPE 発症の機構は十分に解明されていないがこれらの変異が関与していると考えられている。

【解説】

SSPE は麻疹ウイルスの脳内持続感染による中枢神経合併症である。患者は麻疹に罹患、回復後、数年～十数年の潜伏期を経て SSPE を発症する。潜伏期間は国内では 2 カ月から 23.6 年にも及ぶことがあるとされ¹、海外からは 40 代などの症例報告もある。成人発症の SSPE の鑑別について注意すべきである。2 歳未満の麻疹罹患患者が最も多く、また、免疫機能が低下している状態で麻疹に感染した場合に発症することがある。潜伏期間が長いこと、症状の進行が緩慢であることから SSPE は遅発性ウイルス感染症とされている。遅発性ウイルス感染症の概念は歴史的にはスクレイピーやクールー病等のプリオン病から提唱された。SSPE 以外のウイルス性の遅発性ウイルス感染症としては、ヒトでは JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症、動物ではヒツジ等の マエディ・ビスナウイルス感染症、ウマのウマ伝染性貧血症などが知られている。

SSPE 患者は発症後、Jabbour らによって 1 期～4 期に分類された臨床経過を経て、予後不良の経過を辿る²。根治的な治療法は確立されていない。2 歳未満の麻疹罹患患者の発症のリスクが高いのは、免疫系が未熟なため麻疹ウイルスが中枢神経系で持続感染しやすいためだと考えられている。

なお、WHO によると、遺伝子型の検証が行われたこれまでの情報からは、麻疹ワクチン株が SSPE を引き起こす可能性は示唆されない、としている³。

SSPE 患者から分離される麻疹ウイルス(SSPE ウイルス)は、その構成蛋白質である M 蛋白質、F 蛋白質、H 蛋白質をコードする遺伝子に変異がある場合が多く、これらの変異が粒子形成能の欠失や、神経病原性が高い等の SSPE ウイルスの特徴に関連していると考えられている⁴。SSPE 発症までの潜伏期間が長く、発症のリスクが比較的低いのは、SSPE の発症には脳内に持続感染した麻疹ウイルスが、これらの変異を獲得、蓄積する必要があるためではないかと考えられている。

文献

1. 中村好一、飯沼一字、岡 鏝次、二瓶健次、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 2003; 35: 316-320.
2. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. JAMA 1969; 207: 2248-2254.
3. World Health Organization. Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination. WER 2006; 81: 13-20.
4. 綾田 稔, 小倉 壽. 亜急性硬化性全脳炎 -麻疹ウイルスの変異と病原性-. ウイルス 2003; 53: 15-23.

CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込はどうか？

【回答】

- 我が国では現時点で体系的・網羅的に亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の新規発生を把握する仕組みがない。
- 研究班等によると、わが国における SSPE 患者の年間発生数は、調査が開始された 1975 年以降 1985 年までは年間 13~27 名の発症があった¹。1986 年以降患者発生数は減少傾向にあり、1991~2000 年は 3~11 名²、2001~2006 年は 1~5 名³、2007~2012 年は 0~2 名⁴であったとされる。
- 地域的には、全数について調査が実施された沖縄県における研究では、1997 年以降 2005 年までに 22 例の SSPE 患者を認めたと報告された⁵。
- SSPE の発生頻度を分析するうえでは、母数となる麻疹患者数の情報が必要だが、2007 年まで麻疹は定点把握疾患であり、麻疹の全数情報は不明であった。
- 麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上に伴い麻疹の流行規模が小さくなり、最近の麻疹患者数は年間数百例程度になっており、今後の新たな SSPE 患者発生は極めて稀になると推測される。

【解説】

麻疹患者における SSPE の発症頻度については、わが国では Abe³らは、1985~2000 年における麻疹の年間推定患者数とその年に麻疹罹患し SSPE を発症した患者数との間には相関があり、麻疹推定患者数 8,000 人に SSPE 患者が約 1 人発生する割合と報告した。近年、麻疹患者における SSPE の発症頻度については、ドイツにおける報告では 10 万人当たり 30.3-58.8 人:1,700-3,300 人に 1 人⁶、米国カリフォルニア州においては 10 万人当たり 73 人:1,367 人に 1 人 (5 歳未満に罹患時)、10 万人当たり 164 人:609 人に 1 人 (1 歳未満に罹患時)などを報告しており⁷、SSPE の発症頻度は従来考えられていたより高い可能性が考えられている。

国内において、沖縄県の情報に関しては改めて検証が進められており、同県流行年の 1990 年の推計麻疹患者数・SSPE 発症者数については、10 万人当たり 54.5 人:1,833 人に 1 人 (いずれも暫定値) の発症頻度が感染症発生動向調査に基づいて推定された⁴。当時の定点報告数から麻疹の全数を推定するには多くの制限があることについて十分考慮する必要があるが、海外の最近の報告と同様な発生頻度が示唆されたことは注目される。我が国は 2015 年に麻疹排除の認定を受け、SSPE の発生も非常に稀になることが考えられる。しかし、SSPE の発生頻度は実際には高いとする情報も踏まえ、近年の海外輸入例に基づく小規模な麻疹の国内発生であっても、SSPE の新規発生に対して注意を継続していく必要が考えられる。

文献

1. 上田重晴, 中尾 亨, 石田名香雄, 今野多助, 水谷裕迪, 福山幸夫ら. わが国における SSPE の発生実態. 神経研究の進歩 1986; 30: 541-548.
2. 二瓶健次. 【プリオン病と遅発性ウイルス感染症 最新の基礎・臨床研究】亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 疾患概念と発生状況. 日本臨床 2007; 65: 1460-1465.
3. Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuvara K, et al. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. J Child Neurol 2012; 27: 1529-1533.
4. 砂川富正, 高橋琢理, 小林祐介, 神谷 元, 橋本修二. 1) SSPE 発生状況—特定疾患治療研究事業データの解析—

- 2) 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 発症割合の検討. 厚生労働省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」平成 29 年度 総括・分担研究報告書 2018. pp56-58.
5. 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 2010; 42: 427-431.
 6. Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. PLoS ONE 2013; 8: e68909.
 7. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. Clin Infect Dis 2017; 65: 226-232.

CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか？

CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状か？何と診断されることが多いか？

【回答】

- 初期症状として、認知障害、行動異常等の高次脳機能障害が典型的な症状である。
- 亜急性に進行し、特徴的なミオクローヌス症状が出現するまでは、精神疾患あるいは心理的な問題と診断される場合がある。
- ただし、非典型的な症状を呈するケースもあるので、その場合には亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) に特徴的な脳波所見の存在に注意する必要がある。

【解説】

SSPE の初期症状は、成績の低下などの認知障害、落ち着きのなさ・易刺激性・無関心などの行動異常、記銘力低下といった高次脳機能障害が典型的な症状である^{1,2}。その後、亜急性に症状は進行し、SSPE に特徴的な全身性のミオクローヌス症状が出現するまでは非特異的な症状であり、発達障害やうつ病・統合失調症などの精神疾患、不登校などの心理的な理由による行動障害、原因不明の脳炎・脳症などと診断される場合がある³。

ただし、視覚症状、運動麻痺、錐体外路症状、小脳失調などの神経巣症状、痙攣発作、頭痛などを初期症状とする非典型的な場合もあるので、初期の臨床症状だけでは鑑別は容易ではない⁴⁻⁸。実際に初期の臨床診断として、けいれんに関連した発作型や診断名、神経セロイドリポフスチン症、異染性白質ジストロフィー、多発性硬化症、神経変性疾患、ミトコンドリア異常症、ウイルス性脳炎など中枢神経疾患が多いが、栄養性弱視、網膜変性症など眼科領域、統合失調症、抑うつ、詐病など精神科領域など多岐にわたることが報告されている⁹。麻疹罹患患者数の激減により SSPE を鑑別診断の上位に挙げるのが難しくなってきたが、神経症状あるいは退行や精神症状が新たに出現してきた場合には、乳幼児期の麻疹の罹患歴を確認し、SSPE の可能性を念頭におく必要がある¹⁰。

SSPE に特徴的な初期症状はミオクローヌスである。ミオクローヌスは典型的には全身性である。下肢のミオクローヌスは転倒(失立発作)として気づかれる。時に眼瞼や眼球運動など局所性である場合もある。

文献

1. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. A Multidisciplinary Study of Eight Cases. JAMA 1969; 207: 2248-2254.
2. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.
3. Kartal A, Kurt AN, Gürkaş E, Aydın K, Serdaroğlu A. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as schizophrenia with an alpha coma pattern in a child. J Child Neurol 2014; 29: NP111-1113.
4. Oztürk AI, Gürses C, Baykan B, Gökyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. J Child Neurol 2002; 17: 25-29.
5. Serdaroğlu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subaşı M, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: the importance of early diagnosis. Ocul Immunol Inflamm 2005; 13: 405-410.
6. Ayçiçek A, Işcan A, Çeçe H. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr Neurol 2009; 40: 371-376.
7. Erturk O, Karlıgil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, et al. Challenges in diagnosing SSPE. Childs Nerv Syst 2011; 27: 2041-2044.

8. Saini AG, Sankhyan N, Padmanabh H, Sahu JK, Vyas S, Singhi P. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as acute cerebellar ataxia and brain stem hyperintensities. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 435-438.
9. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors from a tertiary care university hospital. *J Child Neurol* 2007; 22: 683-688.
10. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology* 2004; 63: 1489-1493.

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は亜急性に進行を示すことが多く、特徴的な病像を病期に分けて記載した、Jabbour が 1969 年に発表した臨床報告の中で用いられた病期分類が、国際的な基準として認知されて使用されており、症状の経過の目安となる。
 - 1 期 大脳皮質徴候(精神、行動面):易刺激性 感動過多 傾眠
記憶力低下 無関心 引きこもり 流涎 言語退行 言語緩慢
 - 2 期 痙攣、運動徴候:ミオクローヌス(頭部、体幹、四肢)
失調(体幹、四肢) 不随意運動(舞踏病アテトーゼ様の姿勢や動き、振戦)
 - 3 期 昏睡、後弓反張:刺激に対する無反応 伸展位筋緊張亢進
除皮質硬直 不規則で喘鳴を伴う呼吸
 - 4 期 無言症、大脳皮質機能やミオクローヌスの消失:病的な笑いや泣き
眼球の遊走する運動 四肢の屈曲 筋緊張低下 頸部の片側への回転位 四肢のミオクローヌスを時々認める 音への驚愕反応
- ただし、SSPE の進行過程は多様であり、例えば急速に進行する劇症型(fulminant form)や、症状が自然経過で改善するケースも報告されている。

【解説】

SSPE は病変の進行に伴って、大脳皮質だけでなく皮質下の広範な症状を進行性に認める。時間経過に伴い類型的な神経症状を呈することが早期の時点から指摘されており、1969 年にテネシー大学の Jabbour がケースシリーズで最初に使用した病期分類が、現在でも用いられている¹。その中で下記の記載がなされている。

1 期:精神的性格的な変化として易刺激性、挑戦的行動、記憶障害、引きこもりや臆病などが見られる。傾眠、感動過多、流涎、無言、言語緩慢などの症状も認める。

2 期:ミオクローヌス(頭部から始まり体幹や四肢に及ぶ)、失立発作、舞踏病アテトーゼ等の不随意運動、失調、筋緊張亢進、深部腱反射亢進、Babinski 反射陽性、振戦、全身痙攣が出現する。

3 期:筋緊張亢進が増強し不規則な呼吸を伴う後弓反張を呈する。痛み刺激への反応は次第に低下し、昏睡状態になる。顔面紅潮や蒼白、チアノーゼを伴う発汗、体温上昇などの症状を認め、経管栄養を要する。

4 期:筋緊張亢進やミオクローヌスは目立たなくなり、眼球の不規則な運動が現れ、病的な笑いや泣きなどの反応が見られる。除皮質硬直の肢位を呈するが、その後さらに筋緊張は低下する。

Jabbour の最初の記載では、2~6 月以内に 4 期に進行することが記載されているが、現在の治療で、特に 3 期以降の経過は遷延化してきており、2012 年に研究班で実施した調査でも、発症後 20 年以上経過している場合も多数あることが確認されている。

指定難病および小児慢性特定疾患では、Jabbour の 3 期にあたる病期を運動麻痺症状が進行するIII 期と、意識障害が進行し除皮質硬直となるIV期にさらに細分化している。

SSPE ではこうした典型例以外に、多様な経過を示すことがある。重症例として症状が急激に進行する劇症型(fulminant form)の存在が知られており、免疫不全などの基礎疾患がない場合でも急速に進行し重篤な予後を呈する場合もある²。また、10年以上の緩徐な経過をとる緩徐進行型や、慢性再発一寛解の経過をとる患者や、少数の患者は自然経過で症状の改善がみられ、寝たきりの状態から歩行可能になるなどの予後良好例の存在も知られている³。

文献

1. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. a multidisciplinary study of eight cases. *JAMA* 1969; 207: 2248-2254.
2. Kandadai RM, Yada P, Uppin MS, Jabeen SA, Cherian A, Kanikannan MA, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis presenting with acute ataxia and hemiparesis in a 15-year-old boy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 354-357.
3. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: an enigma. *Brain Dev* 2006; 28:447-452.

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 前項で触れた Jabbour の病期分類が、重症度の目安となるが、1982 年に Dyken らが発表した Neurological Disability Index (NDI) が、より細かい重症度の変化を見るために使用される¹。
- 全般的な進行度を見る場合には、Jabbour の病期分類が用いられるが、例えば治療効果などを判断する場合には、スコア化された NDI が用いられている¹⁻³。

【解説】

NDI スコアは、症状を 4 つのパートに分類し、各パートが 5 項目ずつを含んでいる¹。この 4 つのパートは、Jabbour の病期の特徴的な症候をそれぞれ含むものとなっている。各項目ごとに異常なしを 0 点、最重度を 4 点として評価し、その合計点を 80 点中の％で表示する（無症状は 0％、100％は致命的と判断）。

- パート 1 Behavior and mental: (項目) Irritability, Personality, Withdrawal, Intelligence, Cognitive and higher cortical
- パート 2 Involuntary movements and seizures: (項目) Location, Repetition, Frequency, Synchrony, Seizures(major)
- パート 3 Motor and sensory: (項目) Reflexes and tone, Strength and bulk, Abnormal postures and movements, Incoordination, Sensory modalities
- パート 4 Vegetative and systemic: (項目) Vision, Hearing, Verbalizations, Autonomic, Nutritional

Jabbour の病期分類との対比では、NDI の 0～30％が 1 期、30～55％が 2 期、55～80％が 3 期、80％を越える場合が 4 期と記載されている。

文献

1. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982; 11: 359-364.
2. Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther* 2004; 26: 1890-1894.
3. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4631-4635.

CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか？

CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は中枢神経系に持続感染している麻疹ウイルスの変異株 (SSPE ウイルスともよばれる) によって起こる。麻疹ウイルスがどのようにして宿主の免疫から逃れて中枢神経系で持続感染を起こすかについては、まだ明らかになっていない。
- SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスは、M、F、H 遺伝子に特有の変異を有しており、ウイルス学的には、1) ウイルス粒子 (ビリオン) 形成能を欠失している、2) 神経親和性・神経病原性を有する、という 2 つの特徴を持つ。
- SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスの塩基配列は、上記の特有の遺伝子変異の部分を除いて、患者が麻疹に罹患した時点で流行していた麻疹ウイルス野生株の塩基配列に対応しており、特有の遺伝子変異は、初感染時に侵入した麻疹ウイルスが脳内での持続感染の間に獲得したものであると考えられている。

【解説】

SSPE は中枢神経系に持続感染している麻疹ウイルスの変異株 (SSPE ウイルスともよばれる) によって起こる。SSPE は麻疹ウイルスの初感染である麻疹の罹患後 3～12 年の潜伏期を経て発症するが、麻疹ウイルスがどのようにして宿主の免疫から逃れて中枢神経系で持続感染を起こすかについては、まだ明らかになっていない。

SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスは、M、F、H 遺伝子に特有の変異を有しており、ウイルス学的には、1) ウイルス粒子 (ビリオン) 形成能を欠失している、2) 神経親和性・神経病原性を有する、という 2 つの特徴を持つ¹⁻³。M 遺伝子の特徴的な変異は、U-to-C biased hypermutation と read-through に関与する変異である。前者は、adenine と塩基対をなす相補鎖の uridine (U) が cytidine (C) に置換する変異が集積していることを指し、特に M 遺伝子で多くみられる。後者では、P 遺伝子の転写が 2 つの遺伝子間の介在配列の直前で終結しないまま下流の M 遺伝子の転写が行われる。これらの変異によって M 蛋白の機能や発現が障害されることが、ウイルス粒子形成能の欠失とそれによる免疫監視機構からの逃避、神経病原性につながっていると考えられている。F 遺伝子については、C 末端に種々の変異がみられ、ビリオン形成能の欠失に関与していると考えられている。さらに最近、F 蛋白の細胞外領域をコードする領域の変異も注目されており、この領域の変異により F 蛋白の構造不安定化と膜融合能亢進が起こり、ウイルスの神経細胞間での伝播が促進されると考えられている⁴⁻⁶。H 遺伝子については、C 末端の変異や上述の U-to-C biased hypermutation がみられ、H 蛋白の細胞内輸送が障害され、ウイルス粒子形成の阻害や神経親和性の獲得に関与していると考えられている。

SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスの塩基配列は、上記の特有の遺伝子変異の部分を除いて、患者が麻疹に罹患した時点で流行していた麻疹ウイルス野生株の塩基配列に対応している^{7,8}。このことから、特有の遺伝子変異は、初感染時に侵入した麻疹ウイルスが脳内での持続感染の間に獲得したものであると考えられている。ヌードマウスを用いた *in vivo* の検討でも、脳内に接種された麻疹ウイルスが持続感染を起こしている間に上述の U-to-C biased hypermutation が特に M 蛋白において蓄積することが報告されている⁹。SSPE をおこしやすい特定のウイルス遺伝子型やウイルス株は知られていない。

文献

1. 綾田 稔, 小倉 壽. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) —麻疹ウイルスの変異と神経病原性. ウイルス 2003; 53: 15-23.
2. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 2005; 111: 132-147.
3. 堀田 博. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 2.成因と発症機構. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. pp261-269.
4. Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, Ikegame S, Koga R, Yanagi Y. Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters. *J Virol* 2013; 87: 2648-2559.
5. Watanabe S, Ohno S, Shirogane Y, Suzuki SO, Koga R, Yanagi Y. Measles virus mutants possessing the fusion protein with enhanced fusion activity spread effectively in neuronal cells, but not in other cells, without causing strong cytopathology. *J Virol* 2015; 89: 2710-2717.
6. Sato Y, Watanabe S, Fukuda Y, Hashiguchi T, Yanagi Y, Ohno S. Cell-to-cell measles virus spread between human neurons is dependent on hemagglutinin and hyperfusogenic fusion protein. *J Virol* 2018; 92: e02166-17.
7. Jin L, Beard S, Hunjan R, Brown DW, Miller E. Characterization of measles virus strains causing SSPE: a study of 11 cases. *J Neurovirol* 2002; 8: 335-344.
8. Rima BK, Earle JA, Yeo RP, Herlihy L, Bacsko K, ter Meulen V, et al. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. *J Gen Virol* 1995; 76: 1173-1180.
9. Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, et al. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles virus infection. *J Virol* 2013; 87: 4170-4175.

CQ 3-2. 生体側の要因は何か？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実としては、2 歳未満での麻疹罹患では本症の発症リスクが高いことや発症が男児に多いことなどがある。
- SSPE 患者では麻疹ウイルスに対する免疫応答のアンバランスや低下がみられることから、遺伝的に規定された麻疹ウイルスに対する免疫応答の異常が SSPE の疾患感受性に関与している可能性が考えられている。
- SSPE の発症に関わる宿主側の遺伝的要因として、自然免疫に関わるものとしては、*MxA* 遺伝子、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子、*TLR4* 遺伝子の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP)、獲得免疫に関わるものとしては、Interleukin-2 (*IL2*) 遺伝子、*IL4* 遺伝子、*IL17* 遺伝子、*IL18* 遺伝子、Granzyme B (*GZMB*) 遺伝子、Programmed cell death 1 (*PDCD1*) 遺伝子の SNP が報告されている。

【解説】

SSPE の発症に宿主側の要因が関与していることを示唆する事実として、まず、2 歳未満で麻疹に罹患した場合に本症の発症リスクが高くなることが挙げられる¹。これは免疫系や中枢神経系がまだ十分発達していない幼少期に麻疹ウイルスの初感染を受けると、ウイルスの脳内での持続感染がおこりやすくなるためと考えられている。また、SSPE の発症が男児に多いこと (報告によって幅があるが、男女比は概ね 1.8~3:1) も本症の発症に宿主側の要因が関与していることを支持する²。

SSPE 患者の免疫能については、これまで種々の研究が行われている。SSPE 患者では血液や脳脊髄液中の麻疹ウイルス抗体価が高いことが以前からよく知られており、SSPE の診断基準の 1 つにもなっている。また、SSPE 患者では麻疹に罹患してから長期間経過しているにもかかわらず中枢神経系だけでなく末梢血白血球にも麻疹ウイルスが存在していることが報告されている³。さらに、SSPE 患者の中には、末梢血白血球をいくつかのウイルスで刺激した場合、麻疹ウイルスに対してのみインターフェロン γ 産生能が低下している例があることも明らかになっている⁴。このように SSPE 患者では麻疹ウイルスに対する免疫応答のアンバランスや低下がみられることから、遺伝的に規定された麻疹ウイルスに対する免疫応答の異常が SSPE に対する疾患感受性に関与している可能性が考えられている。

これまで、わが国とトルコにおいて、免疫に関連する分子をコードする遺伝子の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) を用いた SSPE の関連解析 (疾患群と正常対照の間で各 SNP のアリル頻度と遺伝子型頻度を比較する解析方法) が行われ、SSPE の発症に関わる宿主側の遺伝的要因が少しずつ明らかになってきている。自然免疫に関わるものとしては、*MxA* 遺伝子⁵、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子⁶、*TLR4* 遺伝子⁷ の SNP、獲得免疫に関わるものとしては、Interleukin-2 (*IL2*) 遺伝子⁸、*IL4* 遺伝子⁹、*IL17* 遺伝子⁷、*IL18* 遺伝子¹⁰、Granzyme B (*GZMB*) 遺伝子¹¹、Programmed cell death 1 (*PDCD1*) 遺伝子^{12, 13} の SNP が報告されている。これらの SNP によって生ずる、麻疹ウイルスに対する免疫応答の量的または質的な違いが、SSPE に対する疾患感受性に関与しているものと考えられる。

文献

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008; 255: 1861-1871.
2. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1334-1348.

3. Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, Robain O, Ponsot G, Rozenblatt S, et al. Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 910-915.
4. Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide N, Good RA, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6: 121-126.
5. Torisu H, Kusuhara K, Kira R, Bassuny WM, Sakai Y, Sanefuji M, et al. Functional *Mx4* promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Neurology* 2004; 62: 457-460.
6. Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, et al. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 2008; 14: 486-491.
7. Karakas-Celik S, Piskin IE, Keni MF, Calik M, Iscan A, Dursun A. May TLR4 Asp299Gly and IL17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis? *Gene* 2014; 547: 186-190.
8. Yilmaz V, Demirbilek V, Gürses C, Yentür SP, Uysal S, Yapici Z, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurovirol* 2007; 13: 410-415.
9. Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 2002; 59: 822-827.
10. Piskin IE, Karakas-Celik S, Calik M, Abuhandan M, Kolsal E, Gene GC, et al. Association of interleukin 18, interleukin 2, and tumor necrosis factor polymorphisms with subacute sclerosing panencephalitis. *DNA Cell Biol* 2013; 32: 336-340.
11. Yentur SP, Aydın HN, Gurses C, Demirbilek V, Kuru U, Uysal S, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute Granzyme B gene polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 2014; 45: 309-313.
12. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, et al. PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 2010; 127: 411-419.
13. Piskin IE, Calik M, Abuhandan M, Kolsal E, Celik SK, Iscan A. PD-1 gene polymorphism in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 2013; 44: 187-190.

CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か？

CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) では血清および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の麻疹抗体価が上昇する。特に CSF 中の抗体価上昇は SSPE に特異的であり、検出されれば診断的意義は高い¹。
- 以前は SSPE 患者の抗体価は異常高値が特徴とされていたが、軽度上昇にとどまる症例も多く、抗体価の推移と臨床経過は一致しない。
- 一般診療の中で行える麻疹抗体検査のうち、高感度であることから酵素抗体法 (enzyme immunoassay: EIA) あるいはゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination: PA) が推奨される。
- 感度、特異度ともに高いことおよび測定値が定量的であることから EIA 法が良いと考えられる²。

【解説】

本邦で一般的に麻疹抗体価の測定方法には EIA 法、PA 法のほか、赤血球凝集抑制法 (hemagglutination inhibition: HI)、中和法 (neutralization test: NT)、補体結合法 (complement fixation: CF) がある。国立感染症研究所から出されている『医療機関での麻疹対応ガイドライン 第七版』において麻疹抗体価の測定法として感度が低いこと、検査にかかる労力および時間の観点から CF 法、HI 法および NT 法は推奨されておらず³、EIA 法または PA 法が推奨されている³。また国際的にも感度および特異度が高い EIA 法がもっとも用いられている。

本邦で入手可能な EIA 法の測定キットはウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG (デンカ生研) およびエンザイグノスト®麻疹/IgG (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) がある。測定原理は同様で、両者の結果には有意な相関を認めるが、結果が EIA 法は抗体指数で表示されるのに対し、後者は IU/mL で表示される。また本邦検査会社では EIA 法が用いられているが、測定の上限值があり (抗体指数上限値: 12.8)、SSPE 患者において CSF 麻疹 IgG 濃度は高値であることが多く、上限値以上であった検体については定量的に CSF 麻疹 IgG 濃度を把握ができない。一方で国際的には PA 法が用いられており、測定結果が IU/mL 表示であることにより、感度および定量性が有用であると考えられている。

文献/URL

1. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. Indian J Pediatr 1993; 60: 37-41.
2. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. J Infect Dis 2003; 187 Suppl 1: S283-290.
3. 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 医療機関での麻疹対応ガイドライン 第七版. https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical_201805.pdf

CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か？

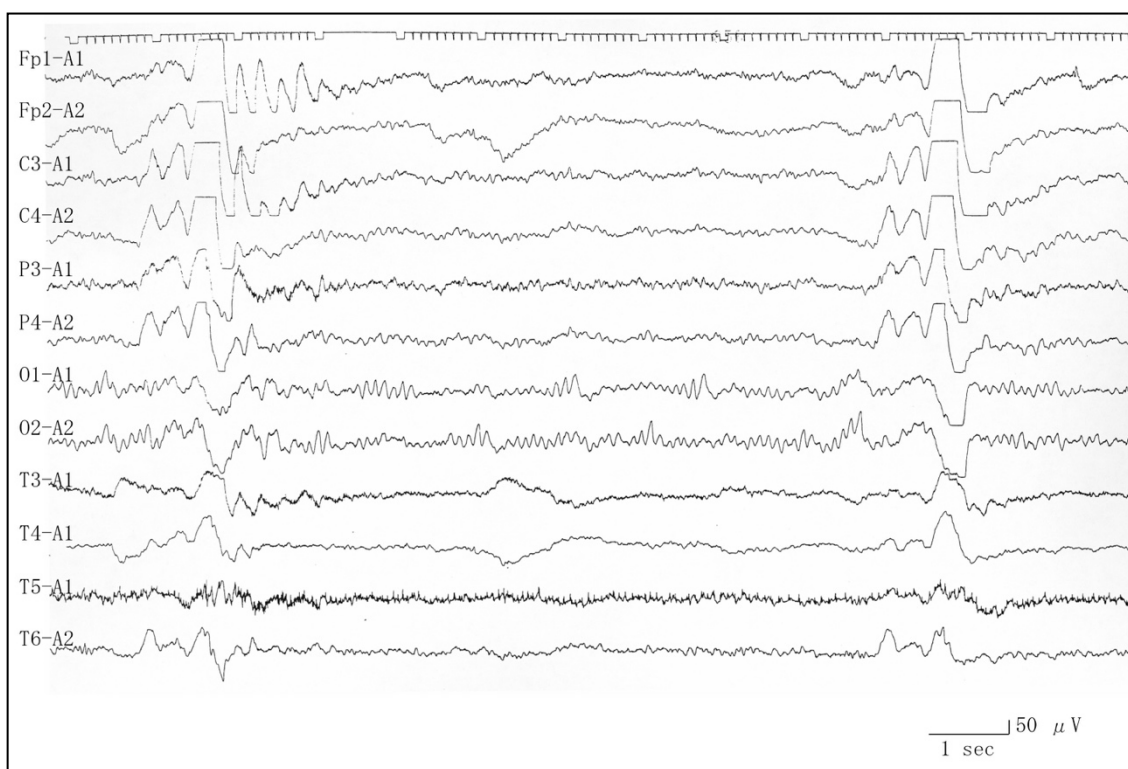
【回答】

- Jabbour II 期から III 期にかけて左右同期性または非同期性に 3~20 秒間隔で出現する周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)を多くの症例で認める(図 1)^{1,2}。
- 臨床的にみられるミオクローヌスに一致して PSD が出現するが、ミオクローヌスを伴わない PSD も多く認める。
- Jabbour IV 期になると PSD は消失する。

【解説】

脳波上、亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)発症早期は異常を示さないか、SSPE に特異的な所見は認めない³。Jabbour II 期から III 期にかけて左右同期性または非同期性に 3~20 秒間隔で出現する PSD(100-1000 μ V, 1-3Hz)を多くの症例(65-83%)で認める(図 1)^{1,2}。臨床的にみられるミオクローヌスに一致して PSD が出現するが、ミオクローヌスを伴わない PSD も多く認める。Jabbour IV 期になると PSD は消失する。

図 1. SSPE 患者(Jabbour II 期)の覚醒時脳波所見



ほぼ一定の 7-8 秒周期で全般性、左右同期性に 200-500 μ V, 1-3Hz の高振幅な δ 群発(周期性同期性放電 periodic synchronous discharge: PSD)を認める。(文献 1 より引用)

文献

1. 市山高志. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE). 症状・徴候と検査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. p278-282.
2. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
3. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.

CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か？

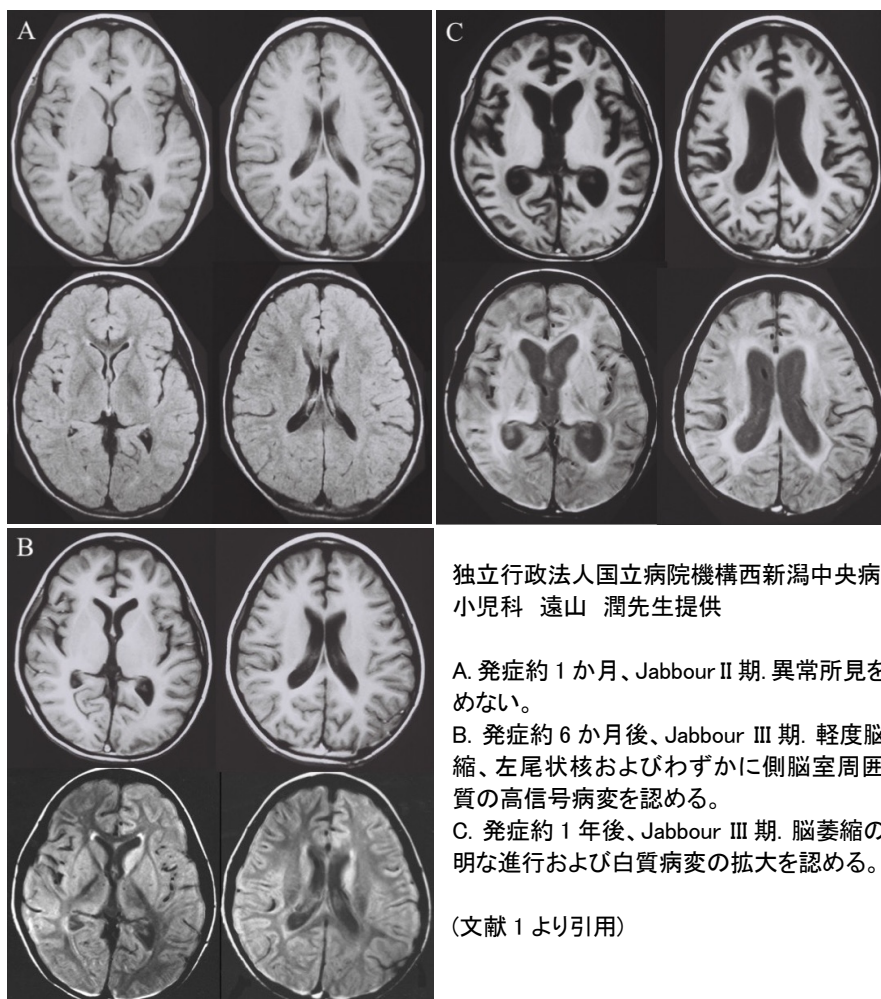
【回答】

- MRI の T1 強調画像および FLAIR 画像において Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質病変から出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり病巣は多彩である(図 2)¹。
- 病期の進行とともに脳萎縮が進行し、白質病変は拡大する(図 2)¹。

【解説】

MRI は CT に比して早期診断に有用である。発症から数か月は MRI で異常を認めない(図 2A)¹。Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質に T1 強調で低信号病変および FLAIR 画像で高信号病変が出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり病巣は多彩である(図 2B)¹。病期の進行とともに脳萎縮が著明に進行し、白質病変は拡大する(図 2C)¹。

図 2. SSPE 患者の経時的頭部 MRI 所見 (T1 強調像、FLAIR 像)



文献

1. 市山高志. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE). 症状・徴候と検査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. p278-282.

CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者では脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中IgG濃度およびIgG indexが上昇するため、診断の補助になる。
- 特殊な検査として脳生検による組織学的検査、脳組織からのSSPEウイルス分離などがあげられる。

【解説】

SSPE患者ではCSF IgG-index ($=[\text{CSF IgG濃度} \div \text{血清IgG濃度}] \div [\text{CSFアルブミン濃度} \div \text{血清アルブミン濃度}]$) が上昇する。非典型SSPE症例では生検あるいは剖検が必要になるため脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による麻疹ウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法による麻疹ウイルスの証明がなされれば、診断に有用である。また脳組織からSSPEウイルスを分離することができればSSPEの診断が確定する。

さらにハイブリダイゼーション法によるSSPEウイルスゲノムの脳内における証明は有用である。一方でPCR (polymerase chain reaction) 法ではSSPEでない者の脳でもしばしば陽性になるため、注意を要する。

CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか？

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか？

【回答】

- 正常に発達してきた幼児あるいは学童に精神症状、行動異常、知的退行が出現した場合に疑う。
- 検査は脳波、MRI で亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)が疑われれば、血液・脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中の麻疹抗体価を測定する^{1,2}。

【解説】

今までに正常に発達してきた幼児あるいは学童に発症する。初期症状は性格変化、周囲に無関心、行動異常、記銘力低下、学力低下である。特に麻疹の2歳未満の罹患歴があればSSPEを疑う手掛かりとなる。しかし、病初期の症状は軽微で数週から数か月かけて緩徐に進行するため、けいれん、不随意運動、運動機能の退行を主訴として医療機関を受診することも多い。けいれん、不随意運動では特にミオクローヌス発作(四肢、体幹の筋肉が一瞬攣縮する発作)が特徴的である。脳波検査で特徴的な周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)を認める。SSPEが疑われる場合は、血液、CSF検査で麻疹抗体価を測定する。特にCSF中の麻疹抗体価の上昇を認めれば確定診断できる。頭部MRI検査は頭頂部、後頭部に白質病変を認めるが、病初期では正常のこともある。時間経過の非典型例(数か月以内に死亡する急速進行型、10年以上の緩徐な経過をとる緩徐進行型、一時的な進行の停止や症状の改善を認める慢性再発一寛解型など)、視力低下で発症する症例、乳児あるいは成人発症例の報告も散見され、注意が必要である。

文献/URL

1. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
2. 難病情報センター | 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) (指定難病 24) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

(PubMedを用いて2018年6月28日までの文献が検索された)

CQ 5-2. 診断基準はあるか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断基準を示す。

大項目

- (1) 麻疹抗体価 脳脊髄液中の麻疹抗体価高値
- (2) 臨床症状 典型: 急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発一寛解型
非典型: 症状がけいれんだけの例、I 期が遷延する例、乳児あるいは成人例

小項目

- (3) 脳波 周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)
- (4) 脳脊髄液検査 IgG-index の上昇
- (5) 脳生検 全脳炎の所見
- (6) 分子生物学的診断 変異麻疹ウイルスゲノム同定

確実: 「大項目(1) + (2) (典型) に加え、小項目(3) ~ (6) の少なくとも1つ」あるいは「大項目(1) + (2) (非典型) に加え、小項目(5) ~ (6) の少なくとも1つ」

ほぼ確実: 大項目(1) + (2) (典型)

疑い: 大項目(1) + (2) (非典型)

【解説】

SSPE の診断は検査所見 (表の大項目(1)、小項目(3) - (6)) と臨床症状 (大項目(2)) から行われる。検査では脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の麻疹抗体価の上昇 (大項目(1)) は必須項目となる。小項目として①脳波の PSD、②CSF 中の IgG-index の上昇、③全脳炎の所見、④変異麻疹ウイルスゲノム同定の4つがある¹⁾。臨床症状が典型的な症例では CSF 中の麻疹抗体価の上昇と小項目の少なくとも一つがあれば確実例とする。一方、CSF 中の麻疹抗体価の上昇のみが認められるが、臨床症状が非典型的な症例では脳生検 (あるいは剖検脳) で「病理学的に全脳炎所見」あるいは「分子生物学的に変異麻疹ウイルスゲノムの同定」のいずれかの証明が必要になる。

表 1. SSPE の診断基準

大項目	
(1) 麻疹抗体価	脳脊髄液中の麻疹抗体価高値
(2) 臨床症状	典型: 急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発一寛解型 非典型: 症状がけいれんだけの例、I 期が遷延する例、乳児あるいは成人例
小項目	
(3) 脳波	周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)
(4) 脳脊髄液検査	IgG-index の上昇
(5) 脳生検	全脳炎の所見
(6) 分子生物学的診断	変異麻疹ウイルスゲノム同定

確実: 「大項目(1) + (2) (典型) に加え、小項目(3) ~ (6) の少なくとも1つ」あるいは「大項目(1) + (2) (非典型) に加え、小項目(5) ~ (6) の少なくとも1つ」 (文献 1 より一部改変)

ほぼ確実: 大項目(1) + (2) (典型)

疑い: 大項目(1) + (2) (非典型)

文献

1. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52:901-907.

(PubMedを用いて2018年6月28日までの文献が検索された)

CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か？

【回答】

- 初期には学力低下や落ち着きのなさ、無関心、性格変化など高次脳機能の障害に伴う非特異的な症状を示すため、不登校や発達障害などが鑑別にあがり、思春期以降の症例ではうつ病や統合失調症なども鑑別にあがる。また原因不明の脳炎・脳症も鑑別すべき疾患である。
- 退行を示すことから神経変性代謝疾患が鑑別にあがり、とくにミオクローヌスと退行現象からは、進行性ミオクローヌステんかんが鑑別診断として考えられる。
- 頭部 MRI の白質病変からは、白質ジストロフィーが鑑別疾患の対象になり、急性散在性脳脊髄炎なども鑑別として考えられる。
- 非典型的な経過として、視力障害やけいれん発作が亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)に特徴的な症状に先行して出現することがある。このような場合、脈絡網膜炎や黄斑変性症など眼科的な疾患やてんかんなどと診断されることがある。

【解説】

非特異的な所見が主体の病初期や非典型的な経過を示す症例では、SSPE の診断は難しい。Prashanthら¹は 307 例の SSPE 症例の後方視的研究で、78.8%は紹介時の診断が SSPE 以外であったと報告しており、診断はけいれんに関連した発作型や診断名、神経セロイドリポフスチン症、異染性白質ジストロフィー、多発性硬化症、神経変性疾患、ミトコンドリア異常症、ウイルス性脳炎など中枢神経疾患が多いが、栄養性弱視、網膜変性症など眼科領域、統合失調症、抑うつ、詐病など精神科領域など多岐にわたる。

第 I 期では、学力低下や性格変化、行動異常など非特異的な症状が主であり、注意欠如多動性障害、自閉スペクトラム障害など発達障害や不登校と診断されることがある。本澤ら²は学童期に学習困難や行動異常で発症した神経変性代謝疾患 19 例のうち SSPE を 3 例に認めたと報告しており、初期診断は学習困難と不登校であった。非特異的な精神症状に加え、抑うつや幻覚などを伴うこともあり、統合失調症や非定型精神病、気分障害などと診断されることもある³。臨床経過に注意し、症状の急激な出現や退行現象を認める場合には基礎疾患の存在を考える必要がある。

また Honarmandら⁴は、1998 年 6 月から 2003 年 12 月にカリフォルニア脳炎プロジェクトに登録された 1,000 例の中に SSPE を 5 例認めたと報告している。鑑別診断としては 5 例全例でウイルス性脳炎があげられ、ミトコンドリア異常症や急性散在性脳脊髄炎も 1 例ずつ考えられていたが、いずれも SSPE は考えられていなかった。発症頻度が低いということはあるが、原因不明の脳炎・脳症では SSPE も鑑別診断として考慮する必要がある。

SSPE ではミオクローヌスやミオクロニー発作だけでなく、様々なタイプの発作型を示すことがある。薬剤抵抗性のもてんかんや進行性ミオクローヌステんかんが疑われる症例では SSPE についても鑑別を考える^{5,6}。

頭部 MRI は病初期には異常がみられないことがあるが、Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質病変から出現することが多く、病期の進行とともに脳萎縮の進行や白質病変の拡大を認める。このような進行性の所見や画像の特徴などから白質ジストロフィーが鑑別にあがる。また急性散在性脳脊髄炎など脱髄性疾患も鑑別疾患として考えられる。

SSPE では 10-50%に眼症状(眼のかすみ、視力障害、半盲など)を伴う⁵⁻⁷。所見として脈絡網膜炎や黄斑変性が多いが、突然の視力障害で皮質盲を認めることもある。このような眼症状が他の中枢神経症状に数週から数か月先行して出現することがあり、注意が必要である。典型的な中枢神経症状が認められない

場合でも、突然の皮質盲や小児や若年成人の原因不明の網膜血管炎、脈絡網膜炎や黄斑変性ではSSPEを鑑別として考慮する必要がある。

SSPEを疑う時に鑑別にあがる疾患を表2に示す。

表2. SSPEを疑うときに鑑別にあがる疾患

病期 疾患領域	病初期	Jabbour II期以降
精神的・心理的疾患	学習困難、不登校、仮病抑うつ、統合失調症、非定型精神病など	
発達障害関連	注意欠如多動性障害、自閉スペクトラム症など	
神経疾患		
てんかん発作	各種てんかん症候群	難治てんかん 進行性ミオクローヌステんかん(ミトコンドリア異常症、神経セロイドリポフスチン症など)
白質病変		各種白質ジストロフィー、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症など
神経巣症状	脳内占拠性病変(脳腫瘍など)、小脳失調症、パーキンソニズムなど	
感染症	各種ウイルス性脳炎・脳症	
眼科疾患	脈絡網膜炎、黄斑変性症、皮質盲など	

文献

1. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors form a tertiary care university hospital. J Child Neurol 2007; 22: 683-688.
2. 本澤志方, 須貝研司, 赤池洋人, 中山東城, 富士川善真, 小牧宏文ら. 学童期に学習困難や行動異常で初発した神経変性代謝疾患 19 例の検討. 脳と発達 2012; 44: 295-299.
3. Reddy B, Das S, Guruprasad S. Primary psychiatric manifestations of subacute sclerosing panencephalitis: a case report and literature review. Psychosomatics 2018; 59: 408-412.
4. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. Neurology 2004; 63: 1489-1493.
5. Garg RK. subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J 2002; 78: 63-70.
6. Garg RK. subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.
7. Yimenicioglu S, Yakut A, Erol N, Carman K, Ekici A. Chorioretinitis as a first sign of SSPE. Neuropediatrics 2012; 43: 149-151.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 7 月 3 日)

#1. subacute sclerosing panencephalitis 2671 件

#1 and differential diagnosis 192 件

#1 and psychiatric 93 件

#1 and chorioretinitis 35 件

医中誌(検索 2018 年 7 月 3 日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (鑑別診断/TH or 鑑別疾患/AL) and (PT=会議録除く) 23 件

CQ 7. SSPE の治療法は何か？

CQ 7-1. 標準的な治療は何か？

【回答】

- 保険適用のあるイノシンプラノベクス(イソプリノシン)の内服療法(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)と、インターフェロンの脳室内投与療法の併用を推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。

【解説】

先進国においては亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)の発生頻度が極めて低く、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)などのエビデンスレベルの高い最近の文献はない。比較的多数例において試みられ有効とされているのは、イノシンプラノベクス(イソプリノシン)内服療法とインターフェロン脳室内投与療法である。

(1)イノシンプラノベクス

イノシンプラノベクスは抗ウイルス作用と免疫賦活作用を併せ持つ薬剤である。一般には 50-100mg/kg を分3または分4で経口投与する。SSPE に対するイノシンプラノベクスの有効性を臨床症状から評価した場合、症状の改善した症例あるいは進行の止まった症例の割合は、報告により 33%(5/15)¹、11%(2/18)²、66%(10/15)³とさまざまであるが、投与されなかった場合の自然寛解率は 4-10%とされており、その効果は確実とは言えないまでも、臨床症状の進行を抑制すると考えられている。生存率で評価すると、イノシンプラノベクスが投与された 98 例の 8 年生存率は 61%であるのに対し、ほぼ同時期の非投与例の生存率が 8%であることから、イノシンプラノベクスは SSPE の生存率を延長させる効果がある($p<0.01$)⁴とされている。本剤はイノシンから尿酸に代謝される結果、血中および尿中の尿酸値の上昇がみられることがある。その他の副作用として、肝機能障害、赤血球増加、血小板増加、消化管出血、尿路結石、白血球減少などが報告されている。我が国での保険適用のある治療法である。

(2)インターフェロン

インターフェロンは抗ウイルス作用を持つ薬剤である。インターフェロン(α または β) 100-300 万単位を週 1-3 回、髄腔内あるいは脳室内に投与する。イノシンプラノベクスとの併用により、有効であったとする報告が多い。臨床症状から有効性を評価すると、Yalaz ら⁵は、改善が 50%(11/22)、進行停止が 22%(5/22)、Gascon ら⁶は、改善が 17%(3/18)、進行停止が 28%(5/18)と報告している。イノシンプラノベクス単独投与と同様、効果は確実とは言えないが、無治療の場合に比較すると進行が止まる率が高い。しかし、Yalaz ら⁵が報告した症例をさらに 5-9 年間経過観察した結果は、改善の見られた 11 例中 8 例と進行の止まった 5 例全例がその後神経学的退向を示し、症状の悪化した 13 例中 7 例が死亡しており、治療効果は一時的であり、長期予後の改善は得られていない⁷。イノシンプラノベクス単独投与とイノシンプラノベクスとインターフェロン脳室内投与の併用療法を比較した報告では、進行が止まるか改善する率は、両群に有意な差は認めない(34%と 35%)が、無治療の場合に比較すると高いとしている⁸。副作用としては、発熱がほぼ全例でみられるほか、無菌性髄膜炎、髄液蛋白量の増加又は減少、まれにアレルギー反応を呈する症例もある。全身投与では、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感、食思不振、意欲低下、白血球減少、血小板減少、甲状腺機能異常、耐糖能異常、間質性肺炎、不眠、うつ状態、網膜症、脱毛、皮膚掻痒、皮疹、一過性の低血圧、頻脈、上室性期外収縮、心筋炎等が報告されている。我が国ではスミフェロン[®]のみがイノシンプ

ラノベクスとの併用により保険適用される。

文献

1. Huttenlocher PR, Mattson RH. Isoprinosine in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1979; 29: 763-771.
2. Hddad FS, Risk WS. Isoprinosine treatment in 18 patients with subacute sclerosing panencephalitis: a controlled study. *Ann Neurol* 1980; 7: 185-188.
3. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982; 11: 359-364.
4. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicenter, non-randomized study in 98 patients. *Lancet* 1982; 8280: 1034-1037.
5. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi, Gurcay O, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1992; 42: 488-491.
6. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral Isoprinosine-intraventricular α -interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993; 15: 346-355.
7. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1997; 50: 315-316.
8. Gascon GG, International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versusu combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-827.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 6 月 19 日)

#1 antiviral drugs / treatment 233399 件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668 件

#3 #1 and #2 220 件

CQ 7-2. 新たな治療はあるか？

【回答】

- リバビリン脳室内投与療法は新たな治療法として試みられているが、未だ確立していない研究段階の治療法である(推奨の強さなし)。

【解説】

リバビリンは、広い抗ウイルススペクトルを有する薬剤であり、麻疹ウイルスおよび亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)ウイルス(SSPEの原因となった変異した麻疹ウイルス)に対しても優れた抗ウイルス作用を有する。リバビリン脳室内投与療法により、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中のリバビリン濃度はウイルスの増殖を完全に抑制する濃度(50-200 μ g/mL)に達し、重篤な副反応は認めず、少数例ではあるが臨床的有効性が報告されている^{1,2}。さまざまな病期の10例に試みた結果は、7例において臨床症状の改善あるいはCSF中麻疹抗体価の減少が認められた²。特に、病期の比較的早い時期(Jabbourらの病期分類の第II期)にリバビリン治療が開始された場合は、臨床症状に明らかな改善が認められる症例が多い。リバビリンはSSPEに対する保険適用はなく、本療法は研究段階の治療法である(36ページ参照)。

文献

1. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4631-4635.
2. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, et al. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev* 2003; 25: 514-517.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018年6月19日)

#1 antiviral drugs / treatment 233399件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668件

#3 #1 and #2 220件

CQ 8. SSPE の合併症は何か？

CQ 8-1. どのような合併症があるか？

【回答】

- 病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる経口摂取困難、自律神経障害、筋強直・関節拘縮、胃食道逆流現象、呼吸障害などの合併症が出現する。

【解説】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) に特異的な合併症はない。病期の進行とともに、知能低下や意識障害、随意運動障害や不随意運動、経口摂取困難、自律神経障害などが出現し、さらに、重症心身障害に一般的にみられる筋緊張亢進や関節拘縮、睡眠時閉塞性無呼吸、胃食道逆流現象や分泌物過多とそれによる呼吸障害などが加わるため、それぞれの症状に応じた対応が必要になる。¹

消化器合併症: 食物の咀嚼から嚥下に至る摂食機能の障害から経口摂取困難となり、これは誤嚥性肺炎や窒息のリスクを増加させる。また、中枢神経障害、消化管の運動障害、腹筋の緊張亢進や臥床など多くの要因により胃食道逆流現象が生ずる。

自律神経障害: 中枢神経障害による体温調節中枢の異常のため体温調節障害がみられる。体温は筋緊張亢進や外気温の影響を受けやすい。また、入眠困難、夜間覚醒、概日リズム障害などの睡眠障害をきたす。

筋・骨・関節合併症: 筋強直により骨・関節の変形や拘縮をきたす。また、廃用性骨萎縮により骨組織は脆弱となり、骨折を起こしやすくなる。

呼吸障害: 上気道の通過障害、筋緊張の亢進、脊椎側彎症や胸郭の変形、中枢性の呼吸異常など種々の要因による呼吸障害が起こる。さらに、嚥下障害や胃食道逆流現象などの消化管の異常に気道の分泌物過多が加わり誤嚥性肺炎を繰り返し、慢性呼吸不全になる。

文献

1. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol. 2010; 901-907.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 6 月 19 日)

#1 complications / subacute sclerosing panencephalitis 584 件

#2 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews: 93 件

医中誌 (検索 2018 年 6 月 25 日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (合併症/TH or 合併症 AL) and (PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文,解説,総説,会議録除く)) 57 件

難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)

SSPE 病気の解説(一般利用者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/42>

SSPE 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

SSPE FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/388>

重症心身障害看護・介護ガイドライン 2013 国立病院機構福岡病院看護・介護ガイドライン作成委員会作成

CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？

【回答】

- 重症度に応じた介護が必要である。
- Jabbour I～II期: 診断が確定したら直ちに治療計画を立て、治療を優先する。症状が安定したら、早期に在宅介護に移ることが望ましい。
- Jabbour III期: 経口摂取困難が見られるようになり、経鼻経管栄養や胃瘻栄養が必要となる。また不随意運動や筋強直、自律神経症状著明となり、対症療法が必要となる。症状が強い場合は、入院での治療を要する。
- Jabbour IV期: 筋強直が見られ、呼吸管理として気管切開や人工呼吸管理が必要となる。在宅介護が困難であれば、施設入所を検討する必要がある。

【解説】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の介護に当たっては、重症度(病期)に応じた対応が必要となる¹⁾。

Jabbour I～II期は、易刺激性、傾眠、記憶力低下、言語退行などの精神行動面の異常に加え、ミオクローヌス、不随意運動、失調などの運動徴候が出現し、SSPE と診断される時期にあたる。したがって、診断が確定したら直ちに治療計画を立て、治療を優先する。同時に痙攣やミオクローヌス、筋硬直に対する対症療法や関節拘縮予防の理学療法を開始する。また、一般的な介護として食事、排泄(トイレ介助、オムツ交換)、清潔(口腔ケア、清拭、入浴、衣類の交換)、整容(身だしなみ、散髪、爪切り、髭剃り)、運動・移動(歩行の介助、車椅子などによる移動の介助)、睡眠、遊び、リラクゼーションなどの介助を行う。症状は徐々に進行するので、小康が得られたら早期に在宅介護に移ることが望ましい。

Jabbour III期になると、経口摂取困難が見られるようになり、経鼻経管栄養や胃瘻栄養が必要となる。また不随意運動や筋硬直、自律神経症状(発汗過多、口腔内分泌亢進、高体温など)が著明となり、対症療法が必要となる。症状が強く自宅での対応が困難な場合は、入院での治療を要する。在宅あるいは入院においても一般的な介護を継続する。

Jabbour IV期では、筋強直から脊椎側彎症や胸郭の変形をきたし、中枢性の呼吸異常なども加わり呼吸障害が起こる。さらに、嚥下障害や胃食道逆流現象、分泌物過多による誤嚥性肺炎を繰り返し慢性呼吸不全となるため、呼吸管理として気管切開や人工呼吸管理が必要となる。在宅介護が困難であれば、施設入所を検討する必要がある。一般的な介護を継続する。

文献

1. Frank J, Loh K. SSPE: but we thought measles was gone! J Pediatr Nurs 1991; 6: 87-92.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018年6月19日)

#1 care / nursing 305770 件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668 件

#3 #1 and #2 7 件

医中誌(検索 2018年6月25日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (介護/TH or 介護/AL) 6 件

CQ 9. SSPEの患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？

CQ 9-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 医療費助成としては、小児慢性特定疾病、特定疾患(難病)医療の制度がある。
- 障害者手帳としては、療育手帳、身体障害者手帳がある。
- 福祉手当としては、特別児童扶養手当、特別障害児扶養手当、障害者年金がある。

【解説】

診断が確定したら、小児慢性特定疾病もしくは特定疾患(難病)医療の申請を行うことで、医療費の助成を受けることができる。また自治体によっては、日常生活用具の助成を受けることも可能である。小児慢性特定疾病は、18歳迄に申請すれば20歳迄継続できる。特定疾患(難病)医療は、小児・成人のどちらも申請することが可能である。

病状が進行した場合は、知的障害に対する療育手帳や、運動機能の障害に対する身体障害者手帳を取得することができる。医療費の助成だけでなく、車椅子等の日常生活用具を購入する際の助成、税金の減免、高速道路利用料金の割引、特別支援学校高等部への入学資格証明にもなる。療育手帳は地域の児童相談所へ申請し、検査を受けて判定がなされる。障害の程度に応じて、A1、A2、B1、B2に分けられている。身体障害者手帳は、資格のある医師による診断書を都道府県に提出して申請し、判定会議により判定がなされる。障害の程度に応じて1級～7級に分けられており、医療費助成の対象となるのは3級以上である。

更に障害の程度に応じて、小児であれば特別児童扶養手当や特別障害児扶養手当、成人であれば障害者年金を受給することができる。いずれも主治医の意見書が必要で、都道府県の判定会議により判定がなされる。

CQ 9-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 介護者への支援としては、在宅療養の場合、訪問看護やヘルパーの利用、患者本人を短期間施設等に預けるショートステイの利用があり、また長期的に預ける施設入所や、患者家族の支え合いの場としての患者家族の会がある。

【解説】

小児期発症の病気で在宅ケアを行う介護者を対象に我々が実施したアンケート調査では、全員が睡眠障害やうつなどの問題を抱えており、うつについては自覚がなかった。従って、在宅療養を続けるためには、介護者自身の心身の休息を積極的に取ることが重要である。

訪問看護やヘルパーの利用は、小児の場合は相談支援員に、成人の場合はケアマネージャーに相談する。主治医の訪問看護指示書が必要となる。人工呼吸器を装着している場合でも、訪問看護師がいれば家族は外出することも可能である。

ショートステイとは、レスパイトとも呼ばれ、重症心身障害児者施設などで付き添いなしで短期間預かってもらう仕組みで、一部の医療機関でも実施している。

また在宅でのケアを継続することが困難となった場合は、重症心身障害児者施設への入所という方法もある。

CQ 9-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 日頃の家族の気遣いが大切であるが、きょうだい支援のためのイベント等に参加することも勧められる。各地の情報は相談支援員に相談を。

【解説】

患者の看病やケアに家族が集中すると、忘れられがちなのがきょうだいの存在である。聞き分けの良い子程注意が必要で、思春期を迎えてからそれまでの我慢を爆発させたり精神的な不安定さを示すこともある。きょうだい理解できる範囲で病気のことを話してあげることが大切である。近年、きょうだい支援のための勉強会やイベントも各地で開催されるようになってきている。きょうだいの気持ちに寄り添い、スキンシップを行って、その声に耳を傾けることが大切と考えられる。

CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？

CQ 10-1. 研究班等による支援はどのようなものがあるか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援がある。

【解説】

1. 研究班による診療支援

研究班ホームページ

「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」は、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の病態解明・治療法開発に関する研究班」と「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と合同で、ホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供している。

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) サーベイランス

「プリオン病及び遅発性性ウイルス感染症に関する調査研究班」の研究の一環として、SSPE サーベイランス研究を行っている。SSPE の診断・治療等で支援が必要な時は、下記 SSPE 分科会事務局で相談を受け付けている。

連絡先:SSPE分科会事務局
福島県立医科大学小児科学教室
〒960-1295 福島県福島市光が丘1
TEL:024-547-1295 FAX:024-548-6578

2. 本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援

リバビリン脳室内投与による研究的治療

リバビリン脳室内投与の SSPE に対する有用性は期待されているが、現時点では研究的治療が不十分で、その治療効果は、現時点では確認されているわけではない。そのため、リバビリン脳室内投与の SSPE に対する有効性や副作用などを明らかにする目的で、リバビリン脳室内持続投与による研究的治療が行われてきた。リバビリン脳室内投与による SSPE に対する治療は、保険適用外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。リバビリン脳室内投与による研究的治療については、下記福島県立医科大学小児科学教室で相談を受け付けている。

連絡先:福島県立医科大学小児科学教室
〒960-1295 福島県福島市光が丘1
TEL:024-547-1295 FAX:024-548-6578

3. 難病情報センター（公益財団法人難病医学研究財団）による診療支援

SSPE 病気の解説（一般利用者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/42>

SSPE 診断・治療指針（医療従事者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

SSPE FAQ（よくある質問と回答）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/388>

CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 患者家族の会として、「SSPE 青空の会」がある。
- 「難病のこども支援全国ネットワーク」でも患者家族の支援を行っている。
- 心理的サポートの一つとして、「公益財団法人メイク・ア・ウィッシュオブジャパン」がある。

【解説】

健康に育って来た子どもが亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)に罹患することで後天的に障害を持ち、病状が進行して行くことを受け入れることは大変困難なことである。同じ病気の子どもの持つ人と話をしたり情報を共有することで支えになることは多く、「SSPE 青空の会」(<http://sspe.main.jp/>)という患者家族の会がある。SSPE と闘う子どもたちとその家族が、最良の治療を受け、健全な家庭生活を送るべく、お互いに協力し合うことを目的として、機関誌の発行や総会、サマーキャンプ、電話相談など、幅広い活動が展開されている。

また、「難病のこども支援全国ネットワーク」(<https://www.nanbyonet.or.jp>)は認定NPO法人で、難病のこどもとその家族のために電話相談やピアサポート、家族同士の交流、親の会、研修会など、様々な形で難病のこどもたちを支援している。

「公益財団法人メイク・ア・ウィッシュオブジャパン」(<http://www.mawj.org/>)は、3歳から18歳未満の難病と闘う子どもたちの夢を叶えるボランティア団体で、本人が自分の夢について意思表示できることが条件となっている。

亜急性硬化性全脳炎
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)
診療ガイドライン 2020

2020年3月23日 発行

編 集

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

発 行

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

研究班事務局

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（脳神経内科学）内
920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253

