

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 総合研究報告書

亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体 EIA 価の検討

研究分担者：細矢光亮 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：橋本浩一 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：前田 創 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：前田 亮 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：久米庸平 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座

研究要旨

【背景】亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者の髄液麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが、明確な基準はない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法（EIA 法）を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体（EIA 価）について検討した。

【対象と方法】平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例（初診時 3 検体、経過中 58 検体）、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル（以下、S 社）に髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討した。平成 31 年度（令和元年度）は当科で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の髄液および血清検体と、1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2,618 組、5,236 検体の髄液血清抗体比を検討した。

【結果】平成 30 年度の解析において、サーベイランスの SSPE 診断時および当科加療の患児の初診時の髄液麻疹 EIA 価は全て 12 以上であった。当科加療 SSPE 患者の経過中の髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった。S 社に依頼の髄液麻疹 EIA 価は、S 社基準により 54.3%が陰性、13.4%が判定保留、32.3%が陽性であった。さらに陽性例のうち 10.8%が 12 以上であった。平成 31 年度の解析において、当科でフォローした SSPE 3 例のうち初診時の 3 組では髄液血清抗体比が 0.07 以上、髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった。経過中も全ての髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体（1.7%、45/2,618）と少数であった。治療中を含む経過中の 56 組では髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組（96.4%）、0.04 以上は 56/56 組（100%）であった。S 社に依頼されたのべ 2,618 組のうち EIA 価が確定した 951 組（36.3%）の髄液血清抗体比は 0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組（1.5%）となり、0.05 以上は 94 組（3.6%）であった。

【結論】髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え髄液血清抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生を示し、SSPE の診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルス変異株の持続感染により生じる遅発性中枢神経合併症である¹⁾。SSPE の診断には、特徴的な臨床症状、脳波、頭部画像検査とともに血清・髄液麻疹特異抗体価が用いられている²⁾。髄液麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが³⁾、髄液麻疹抗体価の明確な基準は

ない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法（EIA 法）を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。一方、ヘルペス脳炎では髄液血清抗体比 >0.05 が髄腔内での抗体産生を示唆し、診断に有用とされている⁴⁾。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体（EIA 価）について検討した。

B. 研究方法

平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例(初診時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル(以下、S 社)に髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討対象とした。平成 31 年度は、当科で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の髄液および血清検体と 1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2618 組、5,236 検体の髄液血清抗体比を解析した。なお、自験例の 3 症例は、他医療機関より診断、加療目的に当科へ紹介された。いずれも前医での診断(疑い)の 1 か月以内に当科を初診し、その際の採血結果を初診時採血結果とした。また、S 社に依頼された検体の患者背景は不明である。当科および S 社に依頼された EIA 価は、ウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG(デンカ生研株式会社)により測定された。

(倫理面への配慮)

本調査は福島県立医科大学倫理委員会より承認を受けて実施された。協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

C. 研究結果

平成30年度に解析したサーベイランスの SSPE 診断時および当科加療の患児の初診時の髄液麻疹 EIA 価はいずれも全て 12 以上であった(図1)。当科加療中の SSPE 患者の経過中の髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった(図2)。S 社では髄液麻疹 EIA 価の基準値を、 <0.2 を陰性、 $0.2-0.4$ を判定保留、 ≥ 0.4 を陽性と定めている。S 社に依頼された検体の髄液麻疹 EIA 価は、54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった(図3)。特に陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった(測定範囲上限 12.8)(図3)。

平成31年度においては、当科でフォローした SSPE 3 例のうち初診時の 3 組では髄液血清抗体

比が 0.07 以上、髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった(表1)。また経過中も全ての髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体(1.7%, 45/2,618)と少数であった(図4)。SSPE の 3 症例は治療中を含む経過中の 56 組では髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組(96.4%)、0.04 以上は 56/56 組(100%)であった。S 社に依頼されたのべ 2,618 組の髄液血清検体のうち、髄液麻疹 EIA 価が検出感度以下だったものが 1,667 検体(63.7%)あり、髄液血清抗体比を解析できた 951 組(36.3%)において、髄液血清抗体比のピークは 0.01 以上 0.02 未満(265 組 10.1%)に認めた。0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組(1.5%)となり、0.05 以上(94 組 3.6%)に再びピークを認めた(図5)。

D. 考察

S 社に依頼された検体の髄液麻疹 EIA 価は、0.2 以下に大きなピークを、12.8 以上に小さなピークを作った。サーベイランス例と当科加療中の SSPE 患者の初診時、経過中髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であったことを合わせると、S 社に依頼された検体の患者背景は不明ではあるが、陽性例のうち髄液麻疹 EIA 価 10 以上の検体は SSPE 患者由来の可能性が高い。

また、S 社の検体では髄液血清麻疹抗体比は 0.01 以上 0.02 未満に大きなピークを、0.05 以上に小さなピークを認めた。一方、当科で治療した SSPE 患者の初診時治療前の髄液血清抗体比は全て 0.07 以上であり、経過中の髄液血清抗体比は 0.05 以上が 96.4% と高率であった。従って、S 社検体の大きなピークは抗体の血液から髄液への移行を、0.05 以上の場合は髄腔内での麻疹特異抗体産生を示すと考えられた。

E. 結論

以上の結果より髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え髄液血清麻疹抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生が示唆され、SSPE と診断して良いのではないかと考えられた。今後、国内の SSPE 患者情報を集積し、SSPE 診断のための髄液麻疹 IgG EIA 価および髄液血清抗体比の参考基準値を確定したい。

[参考文献]

- 1) Rota PA, Rota JS, Goodson JL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Infect Dis* 65:233-234, 2017.
- 2) Häusler M, Aksoy A, Alber M, Altunbasak S, Angay A, Arsene OT, et al. A multinational survey on actual diagnostics and treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 46:377-384, 2015.
- 3) Kapil A, Broor S, Seth P. Prevalence of SSPE: a serological study. *Indian Pediatr* 29:731-734, 1992.
- 4) Nahmias AJ, Whitely RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145:829-36, 1982.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. *Pediatr Infect Dis J* 38:496-499, 2019.
- 2) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays to diagnose subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int*, in press.

2. 学会発表

- 1) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 佐藤晶論, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第58回日本臨床ウイルス学会, 長崎, 5.27-28, 2017.
- 2) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 菅野修人, 佐藤晶論, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第49回日本小児感染症学会, 金沢, 10.21-22, 2017.
- 3) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 菅野修人, 佐藤晶論, 川崎幸彦, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

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

表 1 当院 SSPE 3 症例の各種麻疹 EIA 価

	発症年齢 (歳)	血清 (麻疹EIA価)		髄液 (麻疹EIA価)		髄液血清比	
		中央値 (四分位範囲)	初診時(治療前)	中央値 (四分位範囲)	初診時(治療前)	中央値 (四分位範囲)	初診時(治療前)
症例1	18	900 (861-995)	994	57.9 (52.1-65.9)	73.7	0.068 (0.062-0.073)	0.074
症例2	13	2292 (1246-3416)	728	197.9 (134.0-304.8)	94	0.084 (0.073-0.108)	0.129
症例3	14	644 (446-845)	95.4	96.8 (54.6-109.2)	42.5	0.139 (0.123-0.168)	0.445

図 1 サーベイランス 2007、および当科加療の SSPE 患者の初診時の髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

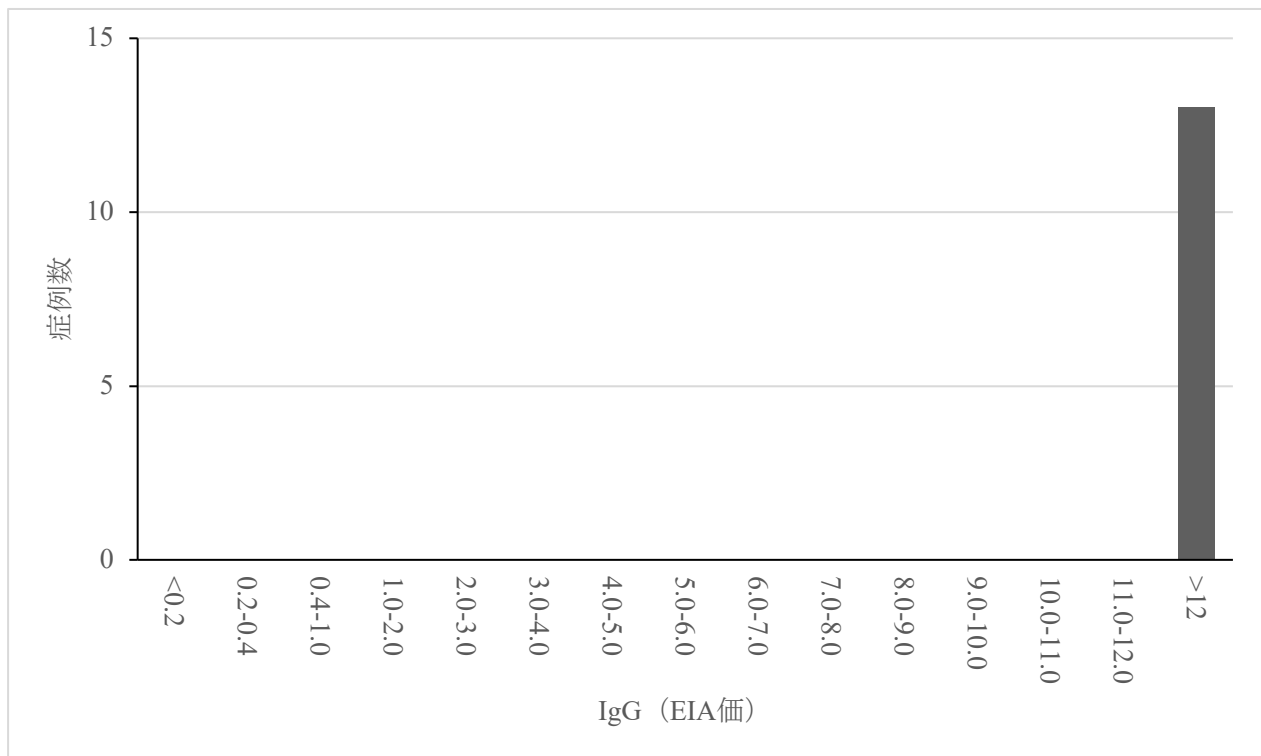


図 2 当科加療中の SSPE 患者の経過中の麻疹髄液 IgG (EIA 価) 測定結果

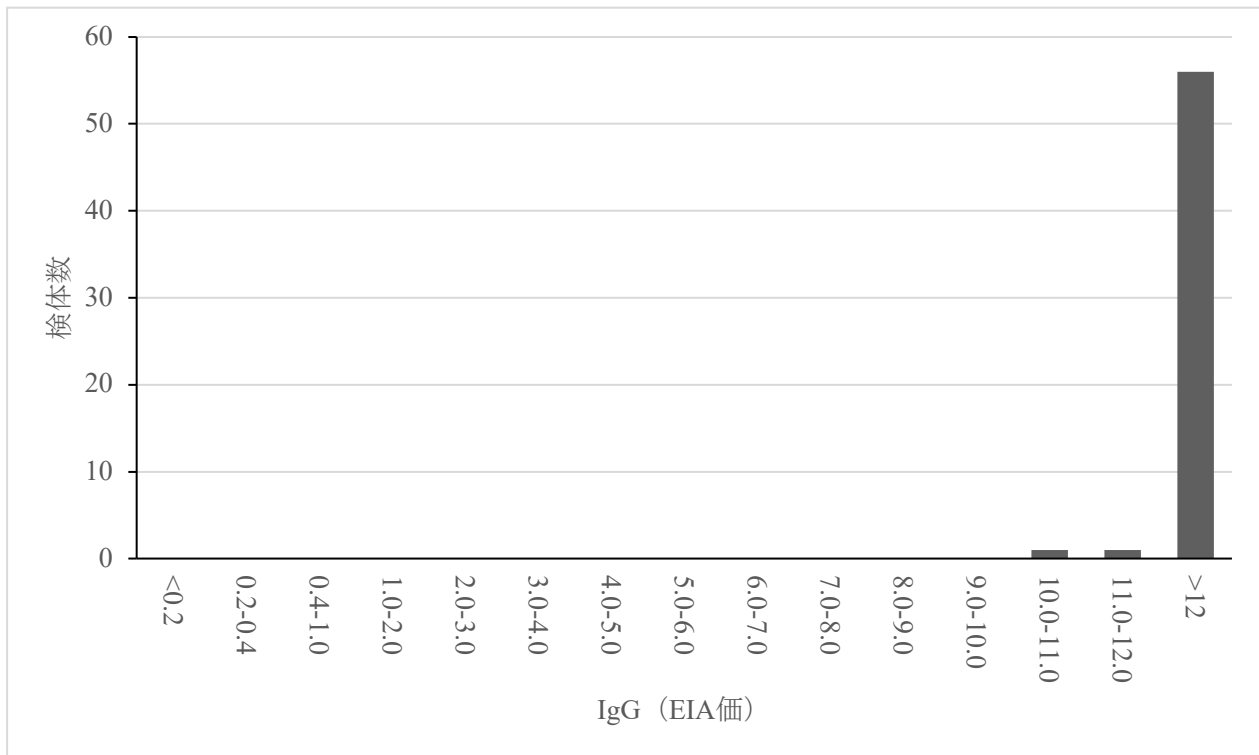


図 3 2000 年から 2017 年に S 社へ依頼された髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

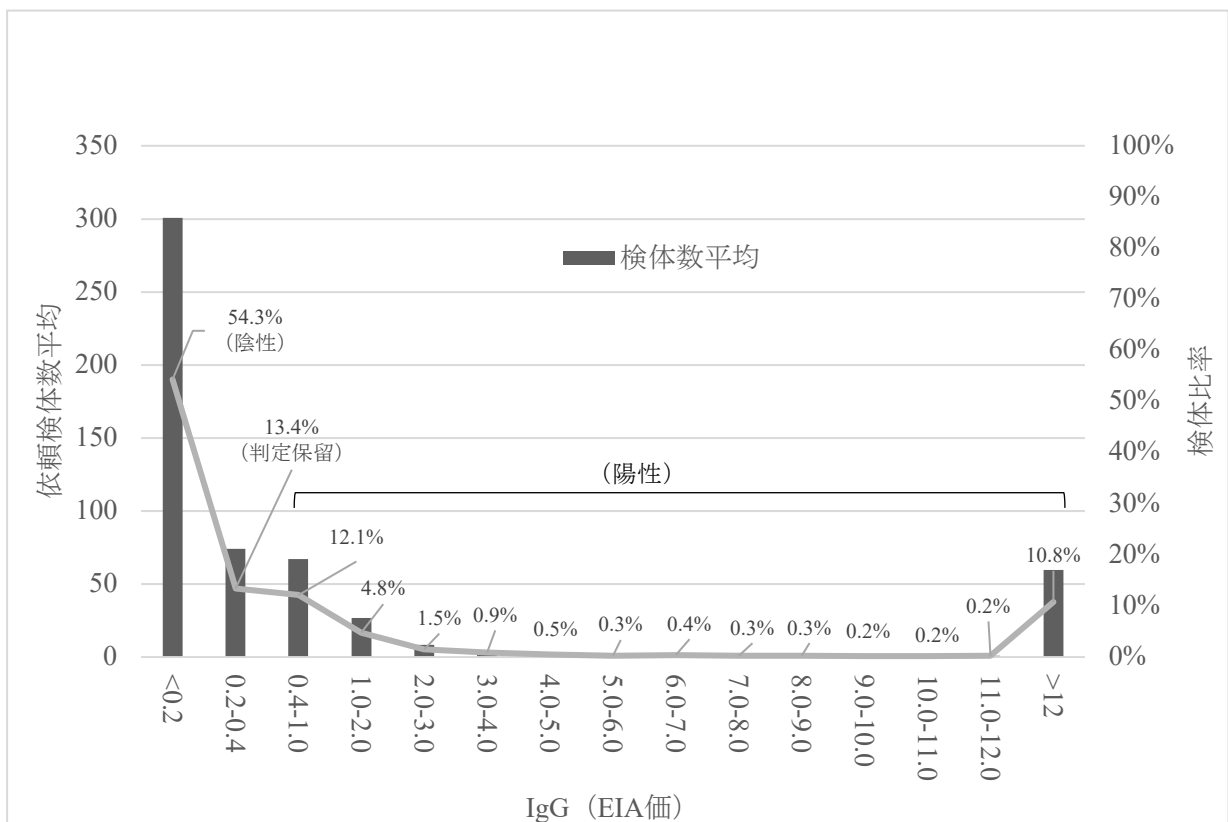


図 4 S 社に依頼された背景不明な 2,618 検体と当院 SSPE 患者 (3 症例 59 検体) の髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

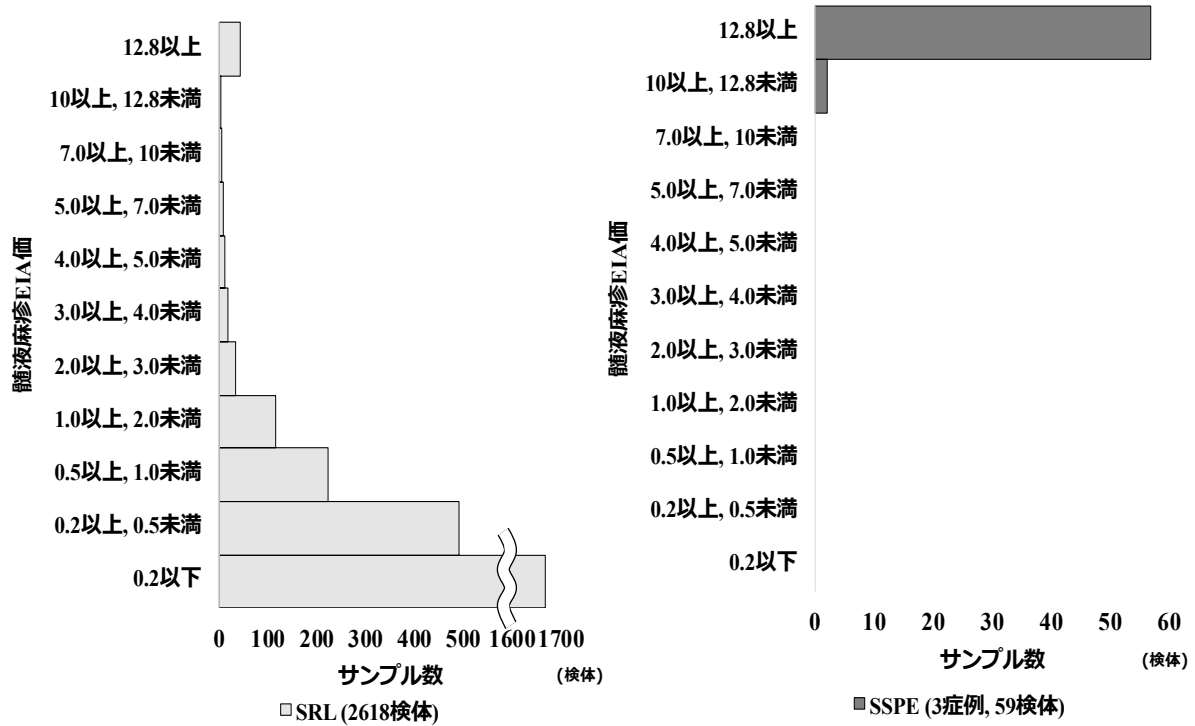


図 5 S 社に依頼された背景不明な 2,618 組と当院 SSPE 患 6 者 (3 症例 59 組) の麻疹 IgG の髄液血清比の測定結果

