

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 鼓ヶ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。

SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象として、髄液麻疹抗体価は酵素抗体法 (Enzyme immunoassay: EIA) 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応 (Neutralization test: NT) を用いて測定し、相関、感度および特異度について検討した。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、あわせて検討した。

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。EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だったが、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た。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。また臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および疾患対照群 34 名で CSQ_{rel} を検討した。SSPE 群は全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。疾患対照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。

本邦およびトルコのいずれの 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

髄液麻疹抗体価は亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診断で最も重要な位置を占めるが、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する。

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 (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。

また 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 名および疾患対照群 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

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 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 曲線を作成したところ各検査法の AUC は、EIA 法: 0.98、HI 法: 0.97、NT 法: 0.98 だった (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 だった。疾患対照群で境界域だった 2 名の臨床診断は急性散在性脳脊髄炎だった。

SSPE 群は麻疹特異的 IgG の検討では SSPE を疑って 80 名を検査したが、15 例が陽性を示し、そのうち 1.5-10: 54%、10-20: 13%、20 以上: 33% (CSQ_{rel} 範囲 1.94-107.75) だった¹⁾。疾患対照群は麻疹風疹 (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 4)。疾患対照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 5)。

D. 考察

EIA 法では SSPE 群の多く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²⁾、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。

またトルコ共和国では 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。一方疾患対照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。また疾患対照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

EIA 法では SSPE 群の一部が陰性~境界域を示し、臨床経過により再検査が必要と考えられ、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。

さらにトルコ共和国で 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.
- 2) 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

- 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

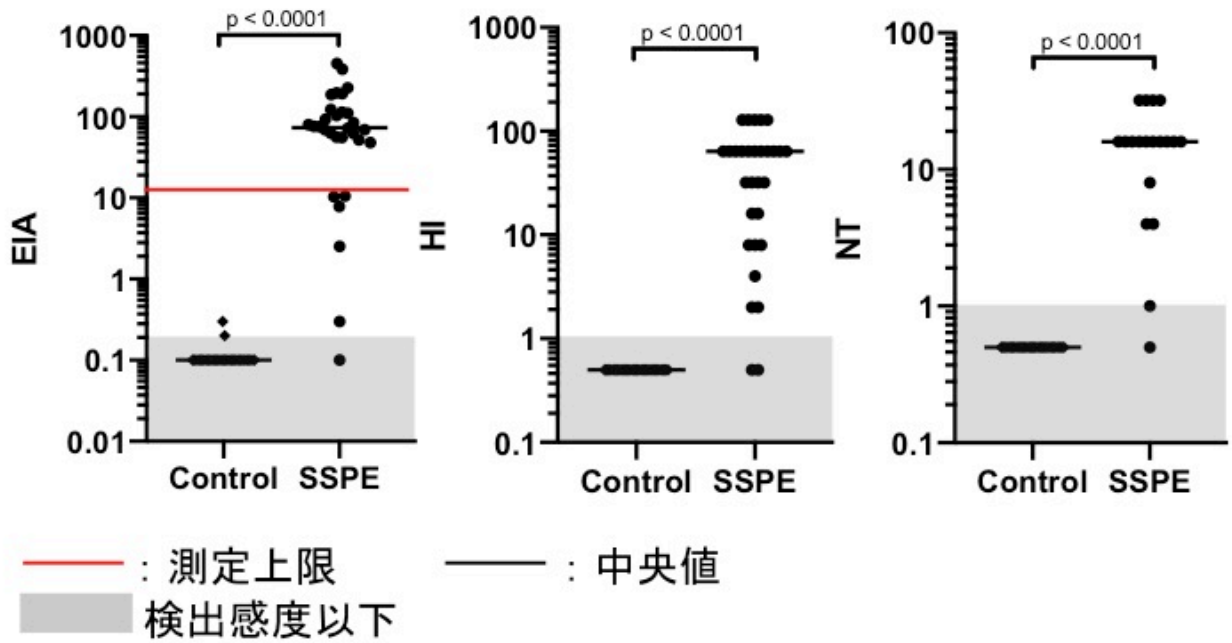


図 1 各検査法における SSPE 群と対照群の比較

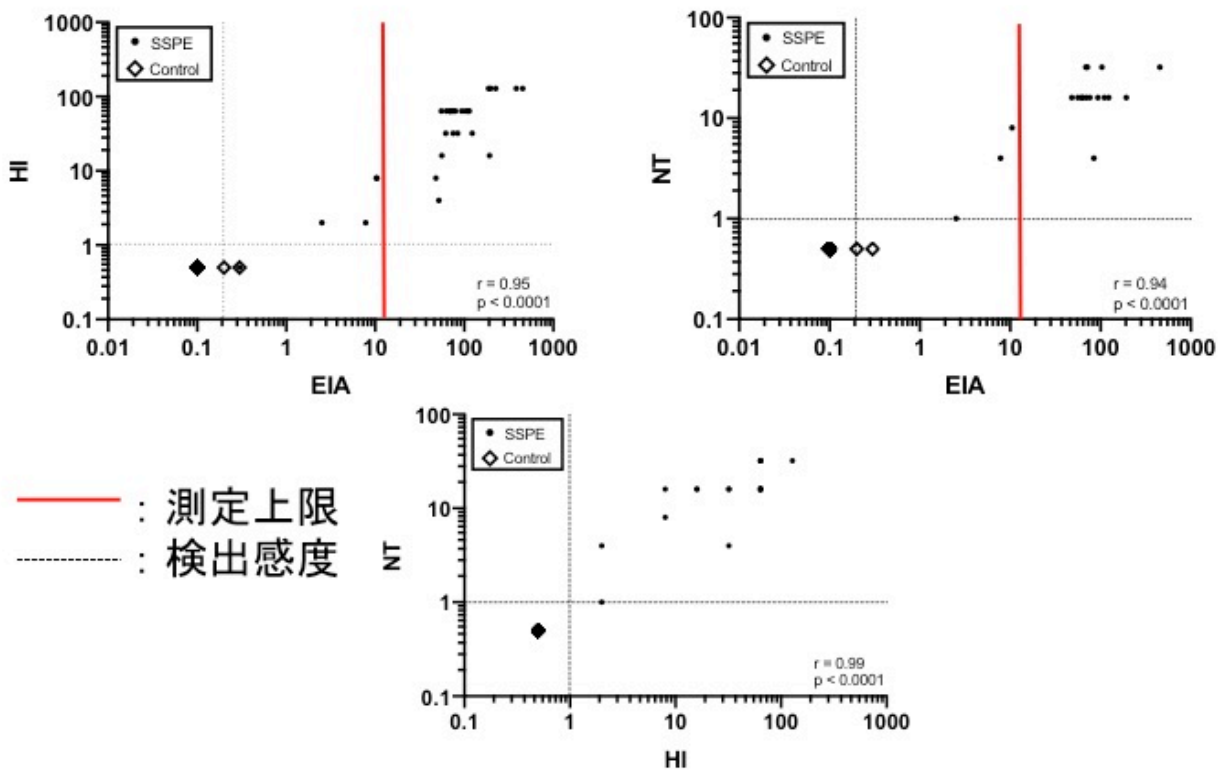
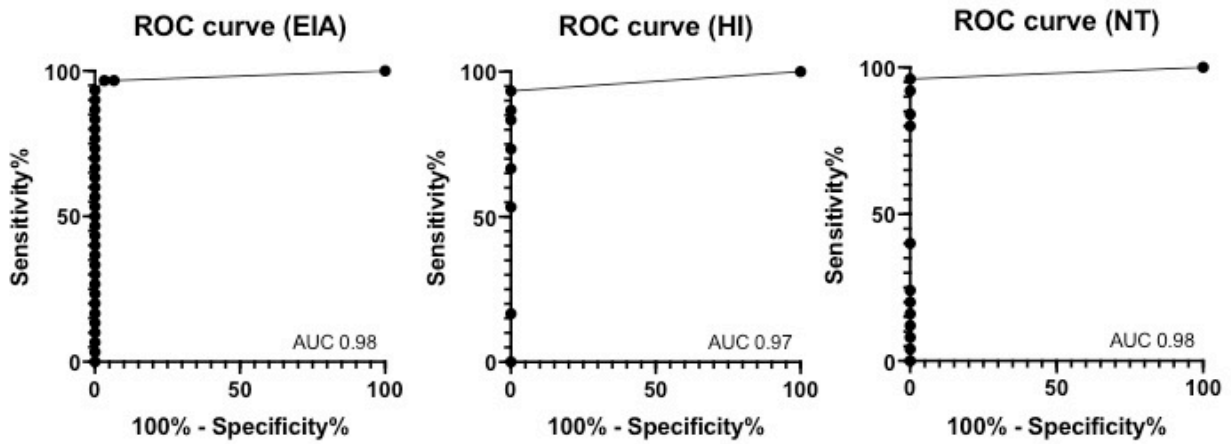
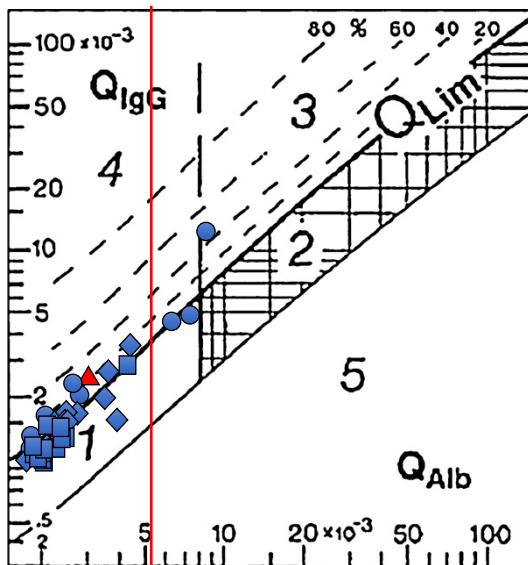


図 2 各検査法間の相関



ROC: Receiver operating characteristic
AUC: Area under the curve

図3 各検査法のROC曲線



- 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

Reiber diagram

図4 疾患対照群のCSQ_{rel}値

疾患対照群 (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

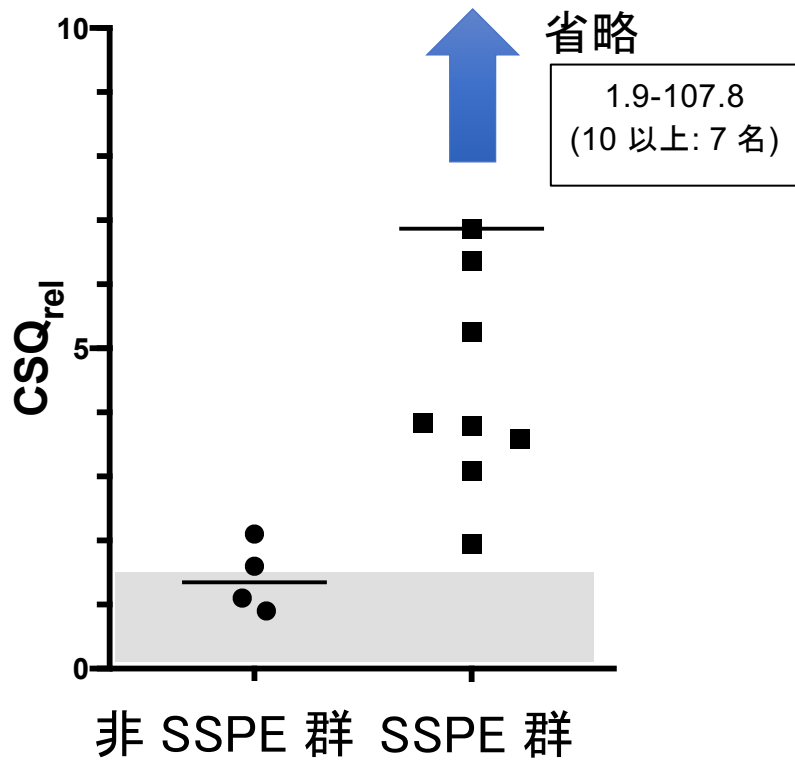


図 5 SSPE 群と疾患対照群の CSQ_{rel} 値の比較