

亜急性硬化性全脳炎
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)
診療ガイドライン 2023

暫定版

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 高尾昌樹

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 高尾 昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究分担者 [プリオン分科会]

山田 正仁 国家公務員共済組合連合会九段坂病院
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
中垣 岳大 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
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
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
佐藤 克也 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科
大平 雅之 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

[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小児科学講座
酒井 康成 九州大学大学院医学研究科
野村 恵子 熊本大学病院小児科
柴田 敬 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 国立感染症研究所実地疫学研究センター

[PML 分科会]

中道 一生 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 国際医療福祉大学福岡保険医療学部医学検査学科
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
中原 仁 慶應義塾大学医学部神経内科

研究協力者 [PML 分科会]

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2023 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小児科学講座
酒井 康成 九州大学大学院医学研究科
野村 恵子 熊本大学病院小児科
柴田 敬 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 国立感染症研究所実地疫学研究センター
橋本 浩一 福島県立医科大学医学部小児科学講座

[執筆協力者]

目 次

発行にあたって	1
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	2
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2023 執筆担当者一覧	3
ガイドライン作成の目的と方法	7
CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) について簡単に教えてください	
CQ 1-1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患ですか?	11
CQ 1-2. SSPE の発症者数はどれくらいですか?	13
CQ 2. SSPE の症状について教えてください	
CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状ですか? 何と診断されることが多いですか?	15
CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうですか?	17
CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがありますか?	19
CQ 3. SSPE の病因はどのようなものですか?	
CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか?	20
CQ 3-2. 生体側の要因はなんですか?	22
CQ 4. SSPE の診断に必要な検査はなんですか?	
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ですか?	24
CQ 4-2. その他の検査はありますか?	26
CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください	
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ですか?	27
CQ 5-2. 診断基準はありますか?	29
CQ 6. SSPE の鑑別診断について教えてください	
CQ 6-1. SSPE と鑑別が必要な疾患はなんですか?	31
CQ 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか?	34
CQ 7. SSPE の治療法について教えてください	
CQ 7-1. 標準的な治療はなんですか?	35
CQ 7-2. その他の治療はありますか?	36

CQ 8. SSPE の合併症について教えてください	
CQ 8-1. SSPE の合併症にはどのようなものがありますか？	40
CQ 8-2. SSPE の治療による合併症にはどのようなものがありますか？	41
CQ 9. SSPE の診療実態について教えてください	43
CQ 10.患者や家族への支援について教えてください	
CQ 10-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？	45
CQ 10-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？	46
CQ 10-3. 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りますか？	47
CQ 11. SSPE の支援体制について教えてください	
CQ 11-1. 家族会等による支援にはどのようなものがありますか？	48
CQ 11-2. 研究班等による支援はどのようなものがありますか？	49

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 (i i ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、令和 2 年度研究報告会（令和 3 年 1 月 18-19 日、WEB）時の研究者会議にて、「SSPE 診療ガイドライン 2020」を改訂し、「SSPE 診療ガイドライン 2023」をクリニカルクエスチョン（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 2023」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（高尾昌樹）

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）について簡単に教えてください

CQ 1-1. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）とはどのような疾患ですか？（細矢光亮）

CQ 1-2. SSPE の発症者数はどれくらいですか？（砂川富正）

CQ 2. SSPE の症状について教えてください（長谷川俊史）

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

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうですか？

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがありますか？

CQ 3. SSPE の病因はどのようなものですか？

CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか？（橋本浩一）

CQ 3-2. 生体側の要因はなんですか？（酒井康成）

CQ 4. SSPE の診断に必要な検査はなんですか？

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ですか？（鈴木保宏）

CQ 4-2. その他の検査はありますか？（橋本浩一）

CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください（長谷川俊史）

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ですか？

CQ 5-2. 診断基準はありますか？

CQ 6. SSPE の鑑別診断について教えてください（柴田敬）

CQ 6-1. SSPE と鑑別が必要な疾患はなんですか？

CQ 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか？

CQ 7. SSPE の治療法について教えてください（細矢光亮）

CQ 7-1. 標準的な治療はなんですか？

CQ 7-2. その他の治療はありますか？

CQ 8. SSPE の合併症について教えてください（野村恵子）

CQ 8-1. SSPE の合併症にはどのようなものがありますか？

CQ 8-2. SSPE の治療による合併症にはどのようなものがありますか？

CQ 9. SSPE の診療実態について教えてください（酒井康成）

CQ 10. 患者や家族への支援について教えてください（野村恵子）

CQ 10-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

CQ 10-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

CQ 10-3. 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りますか？

CQ 11. SSPE の支援体制について教えてください

CQ 11-1. 家族会等による支援にはどのようなものがありますか？（野村恵子）

CQ 11-2. 研究班等による支援はどのようなものがありますか？（研究班事務局）

(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（2021年8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（2021年9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（2021年10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（2021年10月）。
- 5) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて(2021年11月)、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた（2021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（2021年★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（2022年★月）。患者支援団体である SSPE 青空の会からも、意見を求めた（2022年★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（2022年★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 2022年★5月、日本神経学会 2022年★月、日本小児神経学会 2022年★月、日本神経感染症学会 2022年★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（2022年★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

一般財団法人国際医学情報センターに文献検索式の作成を依頼し、用いるデータベースデータベースも統一した。具体的には、治療に関する CQ につき、作成委員が関連するキーワードを選定した。国際医学情報センターの担当者が選定されたキーワードをもとに検索式を作成し、網羅的な文献検索を行った。抽出された論文が多い場合にはノイズの除去のためキーワードの変更などを適宜行った。検索は、Medline に 2018 年 7 月 1 日から 2021 年 6 月 30 日までに報告された文献を対象とした。SSPE に関する具体的な検索内容は以下の通りである。

1) 検索内容：subacute sclerosing panencephalitis and (antiviral drugs or treatment or therapy)

出力件数：53

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 2020」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 2020』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、継続して CQ 形式を採用し、一部には文献検索を導入することを研究班コア会議(研究代表者、分科会長)、令和 2 年度研究報告会時の研究者会議等で決定した。

(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. Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0 公益財団法人日本医療機能評価機構
(https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0)

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) について簡単に教えてください

CQ 1-1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患ですか？

【回答】

- ウイルス初感染から長い潜伏期間を経て発症し、発症後は亜急性進行性の経過をとり、数ヶ月～数年の経過で死に至る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) は遅発性ウイルス感染症の代表であり、麻疹に罹患後、麻疹ウイルスが持続感染し、数年～十数年の潜伏期間において神経症状を発症する。国内における潜伏期間の中央値は 8.7 年 (範囲 1.0～21.9 年)、発症年齢の中央値は 10 歳 (範囲 1.5～22.9 歳) である。
- SSPE の一般的な臨床的経過は、軽微な大脳皮質症状 (性格変化、行動異常、睡眠障害、記憶力低下、学力低下等) で発症し、その後は亜急性に進行してけいれん、ミオクローヌス、運動機能低下、知能低下等を呈し、数ヶ月～数年の経過で全大脳皮質機能を喪失して死に至る。
- 2 歳未満、特に 1 歳未満に麻疹に罹患した場合や免疫機能の低下した状態で麻疹に罹患した場合に SSPE を発症するリスクが高いとされる。麻疹ワクチン接種後に SSPE を発症した例はあるが、ワクチン株が原因で SSPE を発症したことが証明された例は知られていない。
- SSPE 患者からは一部の遺伝子に変異があり、特有な性状を持つ麻疹ウイルスが分離され、SSPE ウイルスと呼ばれている。SSPE の発症にはこれらの変異が関与していると考えられている。

【解説】

遅発性ウイルス感染症は、歴史的にはスクレイピーやクールー等のプリオン病から提唱された概念であり、初感染から長い潜伏期間を経て発症し、発症後は亜急性進行性の経過をとり、数ヶ月～数年の経過で死に至る感染症をさす。麻疹ウイルスによる SSPE が遅発性ウイルス感染症の代表とされ、それ以外では、ヒトにおける 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 は麻疹ウイルスの脳内持続感染症であり、麻疹に罹患し回復した後、数年～十数年の潜伏期を経て発症する。国内における SSPE の発症年齢は中央値 10 歳 (範囲 1.5～22.9 歳) であり、感染から発症までの潜伏期間は中央値 8.7 年 (範囲 1.0～21.9 年) と報告されている¹⁾。潜伏期間が 20 年以上に及ぶ例があり、海外からは 40 歳以降に発症した例の報告もあるなど、今後は成人における SSPE の発症に注意する必要がある。

SSPE は、病変の進行に伴って類型的な神経症状を呈するため、最初に提唱された Jabbour の分類²⁾が現在も用いられている。Jabbour I 期は大脳の機能低下による性格変化、行動異常、睡眠障害、記憶力低下、学力低下等の比較的軽微な精神神経症状がみられる時期で、緩徐に進行する。II 期になると、けいれんおよび運動徴候が明らかになり、知能低下が進行する。けいれんのタイプは多彩である。運動徴候として運動機能低下や不随意運動が出現し、SSPE に特徴的なミオクローヌスがみられるようになる。次第に歩行や座位が困難になり、知能低下も顕著になる。III 期では意

識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。球麻痺症状も出現し、やがて経口摂取不能となる。呼吸、循環、体温などの自律神経機能も侵される。IV期では脳皮質機能が高度に障害され、筋緊張は著明に亢進し、体幹や四肢が拘縮する。通常は、数ヶ月から数年をかけて徐々に進行し、死に至る。

SSPE の発症は2歳未満、特に1歳未満の麻疹罹患者に多く、また免疫機能の低下状態で麻疹に罹患した例や免疫に関連する遺伝子に一塩基多型を有する例が報告されている。そのため、宿主側の免疫系の未熟性や免疫能の低下が麻疹ウイルスの中樞神経系での持続感染に関与すると考えられている。

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、高い神経病原性等の SSPE ウイルスの特徴に関連していると考えられている³。SSPE を発症するリスクが比較的 low、発症までの潜伏期間が長いのは、麻疹ウイルスが脳内に持続感染し、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⁴。

文献

1. Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, et al. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *J Child Neurol* 2012; 27: 1529-1533.
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. 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.
4. World Health Organization. Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination. *WER* 2006; 81: 13-20.

CQ1-2. SSPE の発症者数はどれくらいですか？

【回答】

- ・我が国では現時点で体系的・網羅的に 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。
- ・地域的な偏りもみられる可能性があり、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 患者が報告された⁵。
- ・SSPE の発生頻度を分析するためには、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る。
- ・麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上に伴い 2019 年までの麻疹患者数は年間数百例程度にまで減少し、2020 年には新型コロナウイルス感染症の影響で 20 例を下回った。今後の麻疹の流行は予断を許さないが、新たな SSPE 患者発生は稀になっていくと推測される。

【解説】

麻疹患者における SSPE のわが国での発症頻度については、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 患者約 1 人が発生すると報告した。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。

沖縄県の情報に関する検証では、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が、最近の海外からの報告と比較的近い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っていくことが考えられる。しかし、新型コロナウイルス感染症によるパンデミック以前に見られたような、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 が新規に発生しうること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、佐藤 猛、磯村思无、喜多村勇、加地正郎、奥野良臣. 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, Kusuhara 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 の症状について教えてください

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

【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、記憶力低下といった高次脳機能障害が典型的な症状で^{1,2}、その後亜急性に症状は進行する。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、神経発達症 (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、けいれん発作、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の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疾患、統合失調症、抑うつ、詐病など精神科疾患など多岐にわたることが報告されている⁹。SSPE 患者の眼合併症は 42% と高頻度に見られると報告されている¹⁰。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いるが、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¹¹。

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、初期は興奮で誘発されることがある^{7,12}。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の場合もある。

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 A1, 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, Ceçe H. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 371-376.
 7. Erturk O, Karşılıgil 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. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019; 29: e2058.
 12. 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.
 13. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61: 1139-1144.

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)はその名のごとく亜急性に進行を示すことが多い。1969年に Jabbour が臨床報告の中で特徴的な病像を病期に分けて記載した病期分類が、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 けいれん、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
- SSPE の進行過程は多様であり、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症例も報告されている。

【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、全身けいれんが出現する。

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、不規則な眼球の運動が現れ、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）が知られており、発症後3か月以内に66%の神経学的機能低下あるいは6か月以内の死亡と定義されている²。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³。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、約5-10%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^{4,5}。

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. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
3. 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.
4. 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.
5. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. Dev Med Child Neurol. 2019; 61: 1139-1144.

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがありますか？

【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、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。各項目において異常なしを 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。

SSPE 患者の精神状態の定量的評価としては Brief Assessment Examination が用いられる^{4,5}。

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.
4. Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2005 Dec 15; 5:47. doi: 10.1186/1471-2431-5-47.
5. Nester MJ. Use of a brief assessment examination in a study of subacute sclerosingpanencephalitis. *J Child Neurol*. 1996; 11:173-80.

CQ 3. SSPE の病因はどのようなものですか？

CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか？

【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) によっておこる。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) によっておこる。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。また、SSPE ウイルスの主な標的である神経細胞には麻疹ウイルスの感染受容体 (SLAM、nectin-4) が発現しないため、麻疹ウイルスの神経細胞への感染、脳内での伝播については不明である。

麻疹ウイルスゲノムは 15,894 ヌクレオチドの一本鎖 RNA であり、6 つの構造蛋白 (ヌクレオカプシド蛋白 (N)、リン酸化蛋白 (P)、マトリックス蛋白 (M)、融合蛋白 (F)、血球凝集素蛋白 (H)、およびポリメラーゼ蛋白 (L)) をコードしている。SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスは、M、H、F 遺伝子に特有の変異を有している。麻疹ウイルスにおいて M タンパク質は感染性ウイルス粒子の形成と出芽、H タンパク質はウイルスの侵入受容体への結合、F タンパク質はウイルスと宿主細胞膜の融合にそれぞれ関連している。SSPE ウイルスはウイルス学的には、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 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。また、最近の研究で、変異型 H 蛋白と変異型 F 蛋白の相互作用による細胞間伝播の可能性が示唆されている⁷。

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^{8,9}。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¹⁰。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. Shirogane Y, Hashiguchi T, Yanagi Y. Weak cis and trans Interactions of the Hemagglutinin with Receptors Trigger Fusion Proteins of Neuropathogenic Measles Virus Isolates. J Virol. 2020; 94:e01727-19.
8. 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.
9. Rima BK, Earle JA, Yeo RP, Herlihy L, Baczkko K, ter Meulen V, et al. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. J Gen Virol 1995; 76: 1173-1180.
10. 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. 生体側の要因はなんですか？

【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の発症リスクとして、2 歳未満での麻疹罹患と男児であることが知られている。
- SSPE 患者では、麻疹ウイルスに対する特異的な免疫システムの低下または応答異常が指摘されている。
- SSPE の発症リスクに関与する遺伝的要因は単一遺伝子では説明できず、複数の遺伝的バリエーションが寄与する可能性が示唆されている。

【解説】

SSPE の発症に関連する宿主因子として、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知られている¹。これは乳幼児の免疫系や中枢神経系が十分発達していないため、麻疹ウイルス感染後、ウイルスが脳内で持続感染しやすくなることが想定されている。SSPE の発症が男児に多いこと (男女比 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 患者の免疫学的特性については、これまで多く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知られており、SSPE の診断基準の 1 つでもある。実際、SSPE 患者では、麻疹に罹患してから長期間経過してもなお、中枢神経系および末梢血白血球内に麻疹ウイルスが検出される³。また末梢血白血球を各種ウイルスで刺激した場合、SSPE 患者では、麻疹ウイルスに対してのみインターフェロン γ 産生能が低下する⁴。このような結果から、麻疹ウイルスに対する免疫応答の異常が SSPE の発症メカニズムと考えられるようになった。

わが国とトルコでは、SSPE 患者と正常対照群との遺伝的差異を明らかにする研究が盛んに実施されてきた。その結果、自然免疫および獲得免疫に関連するいくつかの遺伝子が、SSPE の発症に寄与する可能性が示唆された。自然免疫系では *MXI*⁵、*TLR3*⁶ および *TLR4*⁷、獲得免疫では *IL2*⁸、*IL4*⁹、*IL17*⁷、*IL18*¹⁰、*GZMB*¹¹ および *PDCD1*^{12, 13} が挙げられる。最近、神経炎症に中心的な役割を果たす IL-17 産生ヘルパー T (Th17) 細胞と SSPE の関連が注目されるようになり、SSPE 患者では健常者よりも Th17 細胞の割合が高い傾向にあることが報告された¹⁴。

これらの遺伝的要因を有する年少児は、麻疹ウイルスに自然感染した場合、他の集団に比べ SSPE の発症リスクが高くなると考えられる。

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 *MxA* 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, Genc 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, Aydin 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.
 14. Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon- α and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2021;358: 577656

CQ 4. SSPE の診断に必要な検査はなんですか？

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ですか？

【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。
- 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, 3}。
- EIA 法で麻疹 IgG 抗体価 ≥ 0.49 IU/mL が SSPE の診断に有用である⁴。

【解説】

一般 CSF 検査は正常である⁴。SSPE では血清および CSF 中の麻疹抗体価は上昇する。CSF 中の麻疹抗体価の上昇は SSPE に特異的で診断的意義は高い。CSF の IgM 麻疹抗体価は血清 IgM 麻疹抗体価より高く、中枢神経系内で抗体の産生が行われていることが示唆されている⁴。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。

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、EIA 法または PA 法が推奨されている⁵。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。我が国の SSPE 症例での検討では EIA 法での IgG 抗体価 ≥ 0.49 IU/mL が SSPE の診断に有用となることが示唆されている³。また、血清 IgG 麻疹抗体価/髄液 IgG 麻疹抗体価の比が 20 未満であることも SSPE の診断に重要な指標となる可能性も報告されている³。

文献

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. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019 Sep;29(5):e2058. doi: 10.1002/rmv.2058. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31237061 Review
4. Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Pediatric Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Int J Pediatr*. 2020 Aug; 62(8):920-925. doi: 10.1111/ped.14244. Epub 2020 Jul 19.
5. 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. その他の検査はありますか？

【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、麻疹ウイルスゲノムの検出などがあげられる。

【解説】

SSPE 患者では CSF IgG-index ($=[\text{CSF IgG 濃度} \div \text{血清 IgG 濃度}] = [\text{CSF アルブミン濃度} \div \text{血清アルブミン濃度}]$) 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、PCR (polymerase chain reaction) 法による麻疹ウイルス蛋白、ゲノム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。検体採取後は速やかに核酸抽出用とウイルス分離培養用、そして病理組織検査用に分割し、保存する¹⁾。

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²⁾。

文献

1. 片野晴隆, 佐多徹太郎. 急性脳炎ないし脳症における病理診断の必要性和検体採取の注意点. 病原微生物検出情報 2007; 28: 341-342. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/334/dj3341.html>
2. Katayama Y, Hotta H, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. J Gen Virol. 1995; 76:3201-3204.

CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめたら良いですか？

【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】

初期症状は正常に発達してきた幼児あるいは学童において性格変化、周囲に無関心、行動異常、記銘力低下、学力低下が見られる。特に 2 歳以前に麻疹の罹患歴があれば 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ヶ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 65-83%の患者に認める³。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。麻疹抗体価の測定には赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition: HI) 法、補体結合 (complement fixation: CF) 法、酵素免疫測定 (enzyme immunoassay: EIA) 法が用いられる。HI 法において血清 1:256 以上及び髄液 1:4 以上であれば SSPE と確定診断できると報告されている⁴。また近年麻疹抗体価の測定には感度の良い EIA 法が用いられることが多く、感度 100%、特異度 93.3%、陽性的中率は 100%とされている⁵。Maeda らは EIA 法による CSF 中麻疹 IgG 値を ≥ 0.49 IU/mL を診断のカットオフ値として提案している⁶。発症初期は低値を示すことや偽陽性例もあるため、臨床経過などと合わせて判断する必要がある。髄液細胞数は正常で、蛋白濃度は軽度上昇することが多い⁷。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（数ヶ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－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

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>
3. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61: 1139-1144.
4. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019; 29: e2058.

5. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr.* 1993; 60: 37-41.
6. Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020; 62: 920-925.
7. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 63-70.

CQ 5-2. 診断基準はありますか？

【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－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。CSF 検体を用いた麻疹ウイルスの polymerase chain reaction (PCR) は、典型的には陰性である²⁾。

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－寛解型 非典型：症状がけいれんのみ例、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
(文献 1 より一部改変)	

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)

文献

1. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52:901-907.
2. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. Dev Med Child Neurol. 2019; 61: 1139-1144.

CQ6 SSPE の鑑別診断について教えてください

CQ 6-1. SSPE と鑑別が必要な疾患はなんですか？

【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。
- まれながら成人発症例もあり、上記に加え自己免疫性脳炎やプリオン病、妊婦では重症の妊娠高血圧症候群なども鑑別にあがる。

【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、診断は各種てんかん症候群(特に進行性ミオクローヌステんかんを示す疾患)、異染性白質ジストロフィー、多発性硬化症、ミトコンドリア異常症、血管炎、脊髄小脳変性症、ウィルソン病、ウイルス性脳炎など中枢神経疾患が多いが、栄養性弱視、網膜変性症などの眼科領域、統合失調症、抑うつ、詐病などの精神科領域と多岐にわたる。

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・多動症、自閉スペクトラム症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 3 例が SSPE であったと報告しており、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。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ーネ発作だけでなく、様々なタイプの発作型を示すことが

ある。薬剤抵抗性のでんかんや、進行性ミオクローヌスてんかんが疑われる症例では、SSPE についても鑑別する⁵。

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や多発性硬化症など脱髄性疾患も鑑別疾患として考えられる。

上記以外にも中枢神経疾患として、脳腫瘍や抗 N-methyl-D aspartate (NMDA) 受容体脳炎なども鑑別に上がる。

SSPE では 42-50%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ヶ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 は通常は小児期に発症する疾患であるが、成人発症例もあり、62 歳で診断された報告もある⁸。成人では抗 NMDA 受容体脳炎を含む様々な自己免疫性脳炎やプリオン病も鑑別に上げる必要がある⁹。妊婦にけいれんや皮質盲などを来した場合には重症の妊娠高血圧症候群がまず疑われるが、妊娠中に発症した SSPE の報告もあり注意が必要である¹⁰。

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・多動症、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特に進行性ミオクローヌスてんかんを示す疾患（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	
自己免疫	自己免疫性脳炎（抗 NMDA 受容体脳炎など）	
その他	プリオン病、重症妊娠高血圧症候群	
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 from 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. *J Neurol* 2008; 255: 1861-1871.
6. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol* 2019; 29: e2058.
7. Yimenicioglu S, Yakut A, Erol N, Carman K, Ekici A. Chorioretinitis as a first sign of SSPE. *Neuropediatrics* 2012; 43: 149-151.
8. Reyes AJ, Ramcharan K, Perot S, Giddings SL, Rampersad F, Gobin R. Subacute sclerosing panencephalitis causing rapidly progressive dementia and myoclonic jerks in a sexagenarian woman. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2019; 9.
9. Garg RK, Sharma PK, Kumar N, Pandey S. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Older Adulthood. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2019; 9.
10. Sharma PK, Garg RK, Singla S. Case report: Subacute sclerosing panencephalitis in pregnancy mimicking posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102: 634-636.

CQ 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか？

【回答】

- 詳細な病歴の聴取や、血液・髄液、脳波、頭部 MRI などの検査を行って鑑別を進めていくが、SSPE を疑った場合には麻疹の罹患歴の聴取、脳脊髄液中の麻疹抗体価の測定を忘れないようにする。

【解説】

先進国においては SSPE の発生自体が稀であり、臨床症状もはじめは性格変化や学業不振など非特異的なものであることから、病初期から SSPE を疑って鑑別をすすめることは難しいと思われる。症状が進んで特徴的なミオクローヌスが出現すれば SSPE を疑うきっかけになるが、疾患の頻度からは進行性ミオクローヌステんかんを示す疾患やウイルス性脳炎、自己免疫性脳炎などがまず疑われることになるとと思われる。そのため突然出現し退行を伴う精神症状や学力低下、原因不明の脳炎・脳症、進行性ミオクローヌステんかん、原因不明の視力障害などをみたときに、SSPE を鑑別にあげることができるといえるかが重要となってくる。

SSPE を疑う症状を認めた際に鑑別にあがる疾患の多くは中枢神経疾患であり、血液・髄液検査、脳波、頭部 MRI などの検査を行い、鑑別を進めていくことになる。いずれにしても臨床経過の把握は重要であり、この時に麻疹の罹患歴についても聴取する。注意欠如・多動症や自閉スペクトラム症などの神経発達症群の症状が突然発症することはないため、発達歴の聴取も重要である。血液・髄液検査では麻疹抗体価の測定が重要であり、脳脊髄液中の麻疹抗体価が陽性であれば診断に結びつく¹。脳波では周期性放電が検出されれば診断の助けとなる。周期性放電はプリオン病でも認めることがあるが、SSPE では高振幅徐波の群発が多いのに対し、プリオン病では SSPE に比べ周期が短く、単発性の鋭波であることが多い²。脳波で全般性棘徐波などでんかん性の異常を認めた場合は進行性ミオクローヌステんかんなど各種てんかん症候群を疑うきっかけになる。SSPE の頭部 MRI 所見は非特異的であるが、白質病変を認めた際には白質ジストロフィーや脱髄性疾患などの鑑別を進めることになる。また、MRI では脳腫瘍などの占拠性病変を鑑別することができる。

鑑別にあがる疾患では自己抗体の検出、酵素活性の測定、皮膚などの生検や遺伝子検査など確定診断に特殊な検査が必要なものも多く、疑った場合にはこれらの検査を検討する。

文献

1. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. Rev Med Virol 2019; 29: e2058.
2. 渡辺知司, 黒岩義之. 脳波検査. 日本臨牀 1997; 55: 822-827.

CQ 7. SSPE の治療について教えてください

CQ 7-1. 標準的な治療法はなんですか？

【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)の内服療法を強く推奨し(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)、インターフェロン脳室内投与療法の併用は弱く推奨する(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文献は少ない。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¹。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)²、11% (2/18)³、66% (10/15)⁴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 ($p<0.01$)⁵とされている。本剤は、イノシンが尿酸に代謝されるため、血中および尿中の尿酸値を上昇させることがある。その他の副反応として、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薬である。

(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⁶は、改善が 50% (11/22)、進行停止が 22% (5/22)、Gascon ら⁷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⁶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⁸。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、両群に有意な差を認めない（34%と35%）が、無治療の場合に比較すると高いとしている⁹。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長期間継続し、神経学的退行が13年間みられなかったとする症例が報告されている¹⁰が、治療効果なのか自然寛解なのかは不明である。インターフェロン脳室内投与の副反応としては、発熱がほぼ全例にみられるほか、倦怠感、食思不振、化学的髄膜炎等を呈する症例がある¹¹。長期投与による重篤な副反応は少ないとされているが、進行性の髄膜炎、インターフェロン誘起性脳症、運動神経細胞毒性等のリスクが指摘されている¹²。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. Sliva J, Pantartzis CN, Votava M. Inosine pranobex. A key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv Ther* 2019; 36: 1878-1905.
2. Huttenlocher PR, Mattson RH. Isoprinosine in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1979; 29: 763-771.
3. Haddad FS, Risk WS. Isoprinosine treatment in 18 patients with subacute sclerosing panencephalitis: a controlled study. *Ann Neurol* 1980; 7: 185-188.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Gascon GG, International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-827.
10. Kwak M, Yeh H-R, Yum M-S, Kim H-J, You SJ, Ko T-S. A long-term subacute sclerosing panencephalitis survivor treated with intraventricular interferon-alpha for 13 years. *Korean J Pediatr* 2019; 62: 108-112.
11. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008; 255: 1861-1871.
12. Cianchetti C, Fratta AL, Muntoni F, Marrosu G, Marrosu MG. Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. *Ital J Neurol Sci* 1994; 15: 153-155.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2021年8月10日)

#1 antiviral drugs / treatment / therapy 12152183 件
#2 subacute sclerosing panencephalitis 2769 件

#3 #1 and #2 710 件

CQ 7-2. その他の治療法はありますか？

【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)。
- その他、イノシンプラノベクス経口、インターフェロン皮下注、ラミブジン経口の三者併用療法や、アプレピタント経口療法が試みられているが、有効性は確認されていない(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。髄液中リバビリン濃度を有効な一定濃度に保ち、副反応を軽減させるため、皮下埋め込み型持続輸注ポンプを用いたリバビリン脳室内持続投与療法も報告されている³。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。

イノシンプラノベクス経口、インターフェロン皮下注、ラミブジン経口の三者併用療法を6か月以上行った群(19例)と無治療群(13例)の予後を比較した報告⁴では、生存率は両群で違いを認めなかったが、寛解率と生存期間は治療群で有意に改善したとしている。しかし、その後の追加調査報告はなされていない。インターフェロン皮下注とラミブジン経口のSSPEに対する保険適用はない。

化学療法誘発性の悪心・嘔吐を抑制するニューキノロン1受容体拮抗薬であるアプレピタントを用いた、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験の結果が報告されている⁵。アプレピタント250mg/日を15日間、2ヶ月間隔で経口投与した場合、臨床症状に改善は認めないものの、脳波所見の改善が見られた($p=0.015$)としている。アプレピタントのSSPEに対する保険適用はない

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.

3. Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Masatoki S, Abe Y, Watanabe M, et al. Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; 3 cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 496-499.
4. Aydin OF, Senbil N, Kuyucu N, Gürer YK. Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isoprinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 2003; 18: 104-108.
5. Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Arioz F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, et al. Aprepitant in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Neurol* 2020; 110: 59-63.

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2021 年 8 月 10 日)

#1 antiviral drugs / treatment / therapy 12152183 件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2769 件

#3 #1 and #2 710 件

CQ8 SSPE の合併症について教えてください

CQ8-1 SSPE の合併症にはどのようなものがありますか？

【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.

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

CQ8-2 SSPE の治療による合併症にはどのようなものがありますか？

【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)。
- 薬剤の脳室内投与に伴う髄膜炎
- ポーターの破損
- 使用薬剤による副反応については、CQ8-1 を参照。

【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、発熱がほぼ全例で見られるほか、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.
9. Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules*.2021 Jan 15; 26(2):427.

CQ 9 SSPE の診療実態について教えてください

【回答】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) では、病期の進行とともに不特定の精神症状、てんかん、神経学的退行が顕在化する。多くの場合、長期間の通院または在宅治療が必要である。

【解説】

SSPE に特異的な治療はなく、対象療法を基本とする。病期の進行とともに、中枢神経系の機能低下とともに、言語表出・コミュニケーション能力の低下、てんかん、経口摂取困難、気道閉塞・感染、消化器症状などが顕在化する^{1,2}。このため、病期に応じた細やかなフォローアップと適切な対応が必要である。病状が進行し、通院困難となった場合、高次医療を担当する施設、在宅医および訪問看護スタッフとの密接な連携が必要である。

本項目は、他の CQ 項目と一部記載が重なるが、長期対応を要する SSPE 診療を継続する上で、以下の 3 点にとくに留意する必要がある。

1) てんかん：一般に難治であり、複数の抗てんかん薬併用を避けられない^{2,6}。脳波検査による脳機能評価、画像評価は定期的に行う。血液検査と合わせ、薬物血中濃度を適宜モニターし、薬剤合併症に注意する。

2) 抗ウイルス薬 (CQ7, 8 も参照)：SSPE の発症後、インターフェロン α を含む抗ウイルス薬の脳室内投与が早期に導入できた場合、一部の症例では症状の進行を遅らせる効果が得られたと報告されている^{2,6}。ただし、外科的デバイスを介した抗ウイルス治療を長期間行う可能性について、十分な説明と同意が必要である。このことは、感染等のリスクだけでなく、患児と家族の生活制限と負担を含む。その他、医療者側の留意点として、衛生・安全管理の水準を長期間一定に保つための情報と処置スキルの共有が重要である^{4,6}。

3) 複合・在宅診療：SSPE 発症後の病期進行が止められない場合、気道および消化器合併症のため、気管切開、胃ろう等、複数の診療科をまたぐ対応が必要になる。日常生活がさらに困難となれば、家族の診療・介助負担を軽減する工夫が必要となる。その場合、主施設への定期通院と在宅訪問診療を並行する体制を確立することが重要な鍵になる。

文献

1. Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules*. 2021; 26.
2. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 901-907.
3. Ohya T, Yamashita Y, Shibuya I, Hara M, Nagamitsu S, Kaida H, Kurata S, Ishibashi M, Matsuishi T. A serial ¹⁸F-DG-PET study of a patient with SSPE who had good prognosis by combination therapy with interferon alpha and ribavirin. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18:536-9.

4. Miyazaki M, Nishimura M, Toda Y, Saijo T, Mori K, Kuroda Y. Long-term follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis successfully treated with intrathecal interferon alpha. *Brain Dev.* 2005; 27:301-3.
5. 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; 25:514-7.
6. Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon- α and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2021;358: 577656

CQ10 患者や家族への支援について教えてください

CQ 10-1 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

【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、特別障害者手当がある。

【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や特別障害者手当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 10-2 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

【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、対象者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専門員に、成人の場合はケアマネージャーに相談する。訪問看護の利用には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。

更に一部の施設では、ショートステイと入所の中間のローリングベッドという方法もある。入所用のベッドを数人でシェアする仕組みで、数ヶ月毎に1カ月間の入所ができる。

CQ 10-3 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りますか？

【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るなど、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。

CQ11 SSPE の支援体制について教えてください

CQ 11-1 家族会等による支援にはどのようなものがありますか？

【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。
- きょうだい支援については、「きょうだい支援を広める会」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。同じ病気の子どもを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。

きょうだい支援については、「きょうだい支援を広める会」（<http://siblingjapan.org>）があり、慢性疾患や障害のある子どものきょうだいの支援を広めることを目的に活動し、生涯続き常に変化するきょうだいの悩みに対応するため、大人も支援の対象としている。

CQ 11-2. 研究班等による支援はどのようなものがありますか？

【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>

4. 難病申請のための臨床個人調査票の入手先
 - <https://www.nanbyou.or.jp/entry/204>