

亜急性硬化性全脳炎  
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)  
診療ガイドライン 2017

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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 難治性疾患等政策研究事業（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 2017』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。

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、研究班全体による討議を経て、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、患者支援団体であるSSPE青空の会からご意見、パブリックコメントをいただき発行されたものです。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

SSPEの診療ガイドラインにつきましては、2007年に作成されたSSPE診療ガイドライン(案)が研究班ホームページ上に掲載されておりましたが、この『SSPE診療ガイドライン2017』では内容をアップデートしました。「SSPEの重症度分類」の項を新たに設けました。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になりますが、「SSPEの治療」の項では、新たに治療推奨グレードを記載しました。また、「SSPEの患者・家族に対する介護・心理社会的支援」・「診療支援」の項では、患者や家族に対する支援や、リハビリ脳室内持続投与による臨床試験の案内など、診療を支援する実際的な情報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。

2017年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（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（神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター  
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野  
堀内 浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科  
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神経内科・脳卒中内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科

[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小児科学分野  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
吉永 治美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学（～平成 28 年 12 月）  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科（平成 29 年 1 月～）  
鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合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  
宍戸-原 由紀子 東京医科大学医師・学生・研究者支援センター人体病理学分野  
雪竹 基弘 佐賀中部病院神経内科  
阿江 竜介 自治医科大学公衆衛生学  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室

研究協力者 [PML 分科会]

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（神経内科学）分野  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 柏水会初石病院神経内科  
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  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野  
中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部  
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 国立病院機構医王病院神経内科

## 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2017 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分野  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科  
岡 明 杏林大学医学部小児科  
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（神経内科学）

### 〔執筆協力者〕

市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター  
松重 武志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野



# 目 次

発行にあたって	<i>i</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	<i>ii</i>
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2017 執筆担当者一覧	<i>iii</i>
I. ガイドラインの目的と方法	1
II. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とは	4
III. SSPE の診断 (診断基準を含む)	6
IV. SSPE の重症度分類	7
V. SSPE の治療	10
VI. SSPE の患者・家族に対する介護・心理社会的支援	12
VII. 診療支援	14



# I. ガイドラインの目的と方法

## 1. 本ガイドラインの目的

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、日本研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」(研究開発代表者・山田正仁) が実施しているリバビリン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した [班員名簿 (i ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、平成 26 年度 SSPE 分科会 (平成 26 年 9 月 6 日、金沢) にて、「SSPE 診療ガイドライン 2017」を作成することを決定した。次に、平成 26 年度研究報告会 (平成 27 年 1 月 20 日、東京) 時の研究者会議にて、「SSPE 診療ガイドライン 2017」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (原案執筆担当者、編集の方針等) について基本的な同意を得た。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

- |                                      |
|--------------------------------------|
| I. ガイドラインの目的と方法 (山田正仁)               |
| II. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とは? (楠原浩一)      |
| III. SSPE の診断 (診断基準を含む) (長谷川俊史)      |
| IV. SSPE の重症度分類 (岡 明)                |
| V. SSPE の治療 (細矢光亮)                   |
| VI. SSPE の患者・家族に対する介護・心理社会的支援 (野村恵子) |
| VII. 診療支援 (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。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた。
- 3) 研究班事務局は、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。
- 4) 研究班事務局は、修正した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた。
- 5) 研究班事務局は、再度、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。
- 6) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ (暫定版)、暫定版をホームページで公開し、研究班全員、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、患者支援団体である SSPE 青空の会から、さらに広くパブリックコメントを求める。そ



れに基づき必要な改訂を加えたものを完成版とする。

7) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

### (3) 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 2015 年 3 月 31 日までの文献が検索された。

## 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 Ver. 1.1(2014.0723)』<sup>1)</sup>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

推奨の強さ「1」: 強く推奨する  
推奨の強さ「2」: 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): 効果の推定値に強く確信がある  
B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある  
C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である  
D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

### 推奨文の記載方法

1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する(1A)  
= (強い推奨、強い根拠に基づく)  
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(2C)  
= (弱い推奨、弱い根拠に基づく)  
3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを推奨する(2D)  
= (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)  
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(1B)  
= (強い推奨、中等度の根拠に基づく)

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 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、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

### (2) 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。

### (3) 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、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、過去の先験的な文献などを基に、国内の専門家のコンセンサスに基づいて作成を行った。

## 文献/URL

1. 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.Ver.1.1. (2014.0723) 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2014.  
([http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_1.1.pdf](http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/manual_all_1.1.pdf))

## Ⅱ. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とは

### 【サマリー】

- 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は、麻疹ウイルスの脳内持続感染の結果生ずる、麻疹の遅発性中枢神経合併症である。
- 一度発症すると数か月から数年の経過で進行性に経過し、自然寛解はきわめて稀である。治療法は確立されておらず、現在でも予後の悪い疾患である。
- 麻疹罹患後、3～12年の潜伏期を経て発症するが、15年以上のこともある。
- 発症頻度は、自然麻疹罹患数万人あたり1人とされている。わが国では、麻疹患者数が減少した現在においても、年間数例の発症が続いている。
- SSPE患者の中枢神経系から分離されるSSPEウイルスは、特有の変異を有する麻疹ウイルス変異株である。
- SSPEの発症に関わる宿主側の遺伝的要因として、自然免疫に関わる遺伝子や獲得免疫に関わる遺伝子のバリエーションが報告されている。
- 本症の臨床的な特徴としては、症状では、慢性的に進行する知能、運動能力の低下とミオクローヌスが挙げられる。

### 【本 文】

SSPE は、麻疹ウイルスの脳内持続感染の結果生ずる、麻疹の遅発性中枢神経合併症である。一度発症すると数か月から数年の経過で進行性に経過し、自然寛解はきわめて稀である。治療法は確立されておらず、現在でも予後の悪い疾患である。

病理学的には、灰白質と白質の両方が冒される全脳炎であり、線維性グリオシスにより硬化性変化を示す。

麻疹罹患後、3～12年の潜伏期を経て発症するが、15年以上のこともある。発症頻度は、自然麻疹罹患患者数万人あたり1人とされている<sup>1</sup>。性差があり、男女比約2:1とやや男児に多くみられる。2歳未満での麻疹罹患は発症リスクを高めるとされている。これは、免疫系や中枢神経系が未熟な状態で麻疹に罹患することによると考えられている。わが国では、麻疹患者数が減少した現在においても、年間数例程度の発症が続いている。

SSPE患者の中枢神経系から分離されるSSPEウイルスは、特有の変異を有する麻疹ウイルス変異株である。SSPEウイルスの特徴としては、ウイルス粒子形成能の欠失と、神経親和性・神経病原性の獲得がある。前者には、ウイルスのM蛋白やF蛋白の変異が、後者にはH蛋白等の変異がそれぞれ関与していると考えられている<sup>2</sup>。

SSPEの発症に関わる宿主側の遺伝的要因としては、自然免疫に関わるものとして *MxA* 遺伝子、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子など、獲得免疫に関わるものとして *Interleukin-4 (IL4)* 遺伝子、*Programmed cell death 1 (PDI)* 遺伝子などのバリエーションが報告されている<sup>3</sup>。

本症の臨床的な特徴としては、症状では、慢性的に進行する知能、運動能力の低下とミオクローヌスが挙げられる。発症時の症状としては、知能低下や行動異常などの大脳徴候が主となる。Jabbourら<sup>4</sup>は、本症の臨床経過を4期に分けており(詳細は後述の「Ⅳ. SSPEの重症度分類」で述べる)、この時期はI期にあたる。I期は後方視的にしか診断がつかない場合がある。II期に入ると、けいれんや運動性徴候が主となる。進行してIII期に入ると、昏睡や後弓反張がみられるようになる。さらに進行すると、無言症、脳皮質機能消失がみられるIV期になる。

## 文献

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008; 255: 1861-1871.
2. 堀田 博. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 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.
3. 楠原浩一. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の宿主側遺伝要因. *福岡医学雑誌* 2008; 99:159-168.
4. 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.

### Ⅲ. SSPE の診断（診断基準を含む）

#### 【サマリー】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は症状と検査所見から診断されることが多い。
- 病初期には軽微な神経精神症状で発症するため診断が困難であり、特徴的なミオクローヌスが出現した時点で確定診断されることが多い。
- 検査所見では血清および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の麻疹抗体価が上昇し、とくに CSF 中の麻疹抗体価の上昇は SSPE の診断に有用である。
- 脳波検査では Jabbour II 期から III 期に特徴的な周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) がみられる。

#### 【本文】

SSPE の診断は一般的にその特徴的な臨床症状および検査所見から行われるが、CSF 中麻疹抗体価の上昇(表 1、大項目 1)のみが認められる非典型的な症例がみられることがある(コプリック斑や皮疹など麻疹症状は認めない)。非典型例では生検や剖検が必要になる(表 1)<sup>1</sup>。

表 1. 亜急性硬化性全脳炎診断基準

大項目	
1. 麻疹抗体価	脳脊髄液 (CSF) 中抗体価の上昇
2. 臨床症状	典型例: 急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発-寛解型 非典型例: 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 (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。

(文献 1 より一部改変)

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)

#### (1) 症状・徴候

SSPE 患者の臨床経過には前項でも述べられているが、Jabbour らが提唱した臨床病期分類が一般的に用いられる<sup>2</sup>(詳細は 8 ページ「Ⅳ. SSPE の重症度分類」の項を参照)。約 80%が数か月から数年かけて進行性に経過する亜急性進行型で、数か月以内に死亡する急速進行型と 10 年以上の緩徐な経過をとる緩徐進行型がそれぞれ約 10%みられる。一時的に改善および悪化がみられる慢性再発-寛解型も稀にみられる。

Jabbour I 期は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、緩徐に進行する。

II 期はけいれんおよび運動徴候が出現する。けいれんのタイプは多彩で運動徴候として運動機能低下、不随意運動が出現し、SSPE に特徴的な徴候としてミオクローヌスがある。神経学的には協調運動障害、錐体路徴候、錐体外路徴候などが明らかになり、次第に歩行や座位が不能になる。知能低下も進行し、顕著になるため II 期で確定診断される例が多い。

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、次第に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、死亡することが多い。

Ⅳ期では脳皮質機能が高度に傷害され、無言性およびいわゆる植物状態になる。ミオクローヌスはほとんど消失し、Moro 様反射などの原始反射が出現する。筋緊張は著明に亢進し、体幹四肢が拘縮する。

## (2) 検査所見

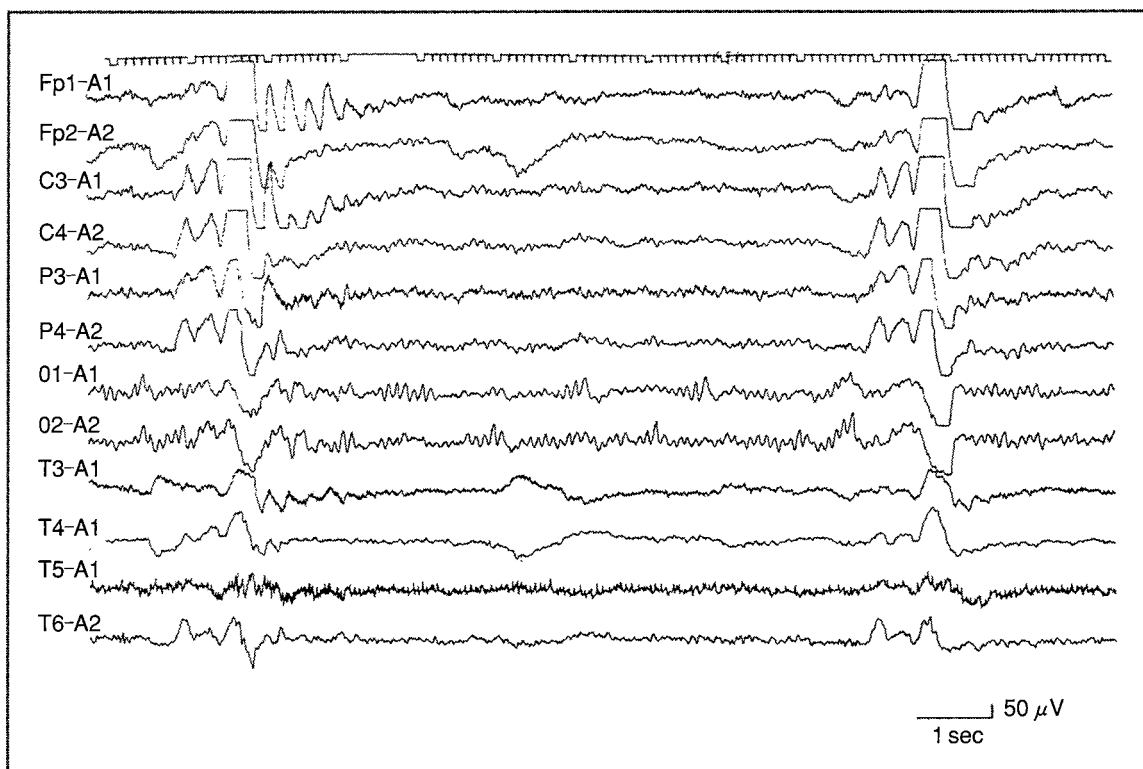
### a. 麻疹抗体価

血清およびCSF中の麻疹抗体価が上昇する(赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応によっても上昇がみられる)。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<sup>3</sup>。またCSF IgG-index(=[CSF IgG濃度÷血清IgG濃度]÷[CSFアルブミン濃度÷血清アルブミン濃度])が上昇する。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。

### b. 脳波検査

JabbourⅡ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をほとんどの症例で認める(図1)<sup>4</sup>。ミオクローヌスとPSDの出現はほぼ一致するが、厳密にはしばしば位相のずれがある。Ⅳ期になるとPSDは消失する。

図1. JabbourⅡ期のSSPE患者の覚醒時脳波



周期性同期性放電(PSD)を認める。

(文献4より引用)

### c. 画像検査

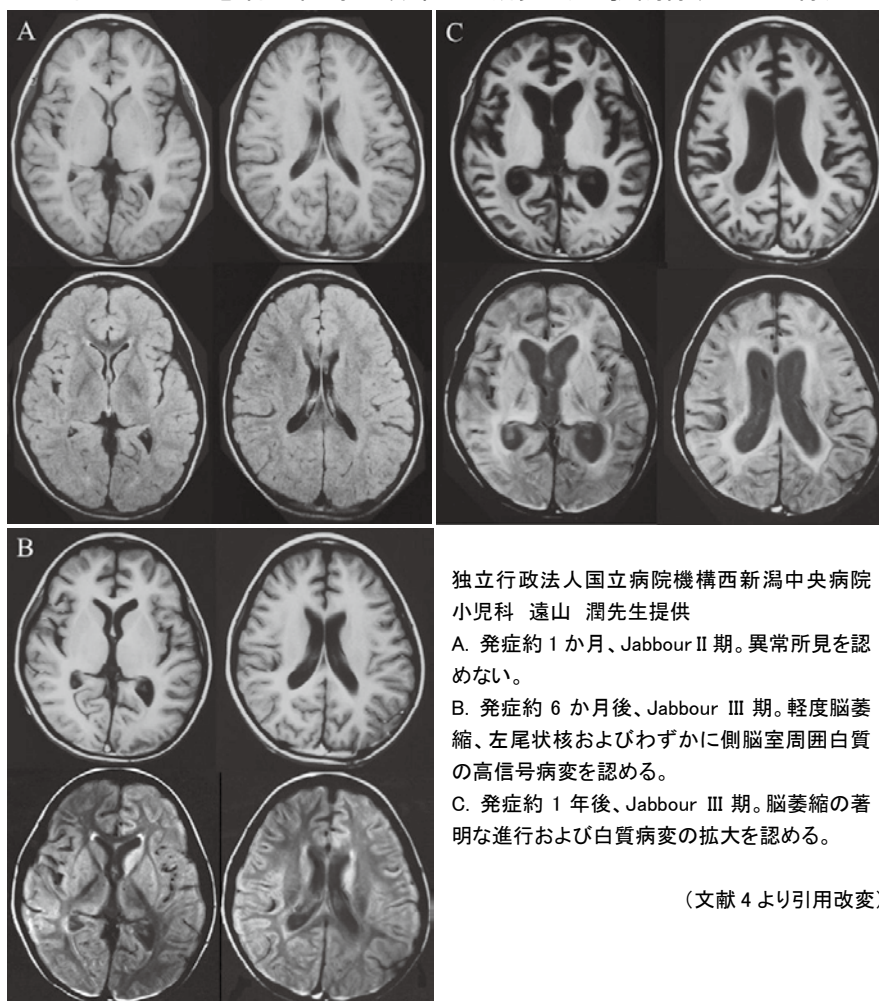
JabbourⅡ期以降では頭頂～後頭葉の白質病変から出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり病巣は多彩である(図2)<sup>4</sup>。病期の進行とともに脳萎縮が進行し、白質病変は拡大する。

#### d. その他の検査

特殊な検査所見として以下のものがあげられる。

- 脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕によるSSPEウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法によるSSPEウイルス抗原の証明
- 脳からのSSPEウイルスの分離
- 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 (PCR法ではSSPEでない者の脳でもしばしば陽性となるので、SSPEの診断にはあまり役立たない。)

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



治療効果の面から Jabbour I 期や II 期早期のできるだけ病初期での確定診断が望ましい。

#### 文献

1. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
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. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. Indian J Pediatr 1993; 60: 37-41.
4. 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. pp278-282.

## IV. SSPEの重症度分類

### 【サマリー】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の特徴的な病像を病期に分けて記載した、Jabbour らが 1969 年に発表した臨床報告の中で用いられた基準が、国際的な基準として認知されて使用されている。
- I 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
- II 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)
- III 期 昏睡、後弓反張: 刺激に対する無反応、展位筋緊張亢進、除皮質硬直、不規則で喘鳴を伴う呼吸
- IV 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

### 【本 文】

SSPE は、病変の進行に伴って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 ら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<sup>1</sup>。その中で下記の記載がなされている。

I 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。

II 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、腱反射亢進、Babinski 反射陽性、振戦、全身痙攣が出現する。

III 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。

IV 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 らの最初の記載では、2~6 月以内に IV 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 III 期以降の経過は遷延化してきており、時間経過は多様である。指定難病および小児慢性特定疾患では、Jabbour らの病期分類の III 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。

### 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.



## V. SSPE の治療

### 【サマリー】

- 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(推奨グレード 1B)。
- 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(推奨グレード C)。

### 【本 文】

#### (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 50-100 mg/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)<sup>1</sup>、11%(2/18)<sup>2</sup>、66%(10/15)<sup>3</sup>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( $p<0.01$ )<sup>4</sup>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( $\alpha$  または  $\beta$ ) 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<sup>5</sup>は、改善が 50%(11/22)、進行停止が 22%(5/22)、Gascon ら<sup>6</sup>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<sup>5</sup>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行を示し、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<sup>7</sup>。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、皮膚搔痒、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<sup>®</sup>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。

#### (3) リバビリン

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(SSPE)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  $\mu\text{g/ml}$ )に達し、重篤な副反応は認めず、少数例ではあるが臨床の有効性が報告されている<sup>8</sup>。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髄液中麻疹抗体価の減少が認められた。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、本療法は研究的治療法である。

## 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-randomised study in 98 patients. *Lancet* 1982; 8280: 1034-1037.
5. Yalaz k, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, 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  $\alpha$ -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. 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.

## VI. SSPE の患者・家族に対する介護・心理社会的支援

### 【サマリー】

- 介護については病状に応じた対応が必要である。
- I 期～II 期: 診断がついたら直ちに治療計画を立て、治療を継続することが大切である。症状が安定したら、早期に在宅介護に移行することが望ましい。
- III 期: 経口摂取困難や不随意運動、筋硬直、自律神経症状が著明となり、その介護が必要となる。
- IV 期: 筋強直や呼吸の管理が必要となる。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。
- 心理的支援として、患者本人については、特別支援教育が必要となる。患者に合った楽しみを取り入れて行くことも大切である。
- 主たる介護者については、「SSPE 青空の会」という患者家族の会がある。主たる介護者が一人で抱え込むのではなく、家族で協力して行くことが大切である。また介護者自身の心身の休息を取ることが重要である。
- きょうだいについては、聞き分けの良い子程注意が必要で、患者介護と共に、きょうだい支援を心がけることが大切である。

### 【本 文】

SSPE 患者の介護に当たっては、病状に応じた対応が必要となる。

I～II 期: 様々な症状の後、特徴的なミオクローヌスが出現して診断がつくことが多い様である。診断後は直ちに治療計画を立て、治療を継続することが大切である。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。

III 期: 経口摂取困難が見られ、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。

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器管理が必要となる。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。

心理的支援としては、患者本人、介護者、患者のきょうだいについて考える必要がある。

#### (1) 患者本人について

退行が進めば特別支援教育が必要となり、患者に合った楽しみを日常生活に取り入れることが大切である。

#### (2) 介護者について

健康に育って来た子どもが 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も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」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。

介護については、母親が一人で抱え込むことが多いが、家族が協力することが大切である。

小児期発症の病気で在宅ケアを行う介護者を対象に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いた。定期的なショートステイの利用などにより、介護者自身の心身の休息を取ることが重要である。

### (3) きょうだいについて

患者の介護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すことも必要である。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様になって来ている。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であると考えられる。

## Ⅶ. 診療支援

### 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

#### リバビリン脳室内投与による臨床試験

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、現時点では臨床研究が不十分で、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、日本研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」(研究開発代表者・山田正仁)では、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臨床試験を行っている。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臨床試験に参加を希望される施設は、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. 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/ent>



亜急性硬化性全脳炎  
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)  
診療ガイドライン 2017

2017年3月27日 発行

編 集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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 難治性疾患等政策研究事業（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（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