

24 亜急性硬化性全脳炎

○ 概要

1. 概要

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系への遅発性ウイルス感染である。

なお、遅発性ウイルス感染とは、通常のウイルス感染症の感染様式とは異なり、ウイルスに罹患後数年の長い潜伏期間をもって発症し、特定の臓器に限定し、亜急性の進行性の経過をとる特異な感染症である。ヒトでは、麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎と JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)が知られている。

2. 原因

SSPE の発症に関連する麻疹ウイルスは、ウイルスの構成蛋白のエンベロープを内側から裏打ちする M 蛋白や細胞への融合時に作用する F 蛋白などに構造的又は機能的異常を有することが明らかにされた。これらのウイルス側の要因に加え、免疫応答の脆弱性などの宿主側の要因が関連して発症すると考えられるが、持続感染の機構については解明、脳では免疫応答が起こりにくいなど、いくつかの機序が考えられているが明確にされていない。

3. 症状

麻疹感染後数年～十数年の潜伏期間を経て発症する。1歳以下の麻疹罹患であることが多い。ときに、麻疹罹患の既往が明らかでない例や、麻疹ワクチン接種数年後に年単位の潜伏期間を経て発症したする例が知られている。SSPE は比較的定型的な臨床的経過をとる。通常4期(Jabbour の分類)に分けられている。

I 期

性格変化、周囲への無関心、意欲の低下、成績の低下、軽度の知的低下などで気づかれる。ときに痙攣発作、失立発作を呈することもある。

II 期

周期的な四肢のミオクローヌスが認められるのが特徴的である。知的能力、精神活動は低下し、歩行障害など運動能力も低下する。

III 期

知的退行は著明となる。運動障害は進行し、座位も難しくなり、進行し臥位となる。経口の食事摂取も次第に困難となってくる。自律神経症状として異常な発汗、不規則な発熱、口腔内の分泌亢進が著明となる。また、ミオクローヌスの動きも激しくなる。

IV 期

昏睡状態で、両上肢を屈曲し両下肢を進展した除皮質肢位、両上肢も伸展回内した除脳肢位をとる。ミオクローヌスは減弱ないしは消失する。

全経過は数年であるが、数か月で4期にいたる急性型（約 10%）、数年以上の経過を示す慢性型（約 10%）が見られる。最近の治療により、改善を示す例、進行が遅くなる例が見られるようになった。

4. 治療法

現在、決定的な治療法は確立されていないが、イノシンプラノベクス（イソプリノシン）の経口投与、インターフェロン α ~~あるいはインターフェロン β~~ の髄注あるいは脳室内投与が行われている。最近では、リバビリンの~~脳室内投与~~髄注も試みられている。

5. 予後

上記の治療を行うことにより、症状の進行が抑えられたり、改善を示す例が見られるようになり、従来に比し死亡までの期間は~~平均6年くらい~~と著しく延長した。しかし、治癒することはまれであり、一般的には予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数~~（平成 26 年度医療受給者証保持者数）~~

~~約 100 人 83 人~~

2. 発病の機構

不明（変異麻疹ウイルスが原因とされているが~~詳細具体的な発症~~機序は不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（~~根治的な治療方法はないなし。~~）

4. 長期の療養

必要（進行性で慢性の経過をとる。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Jabbour の臨床病期分類を用いて、I 期以上のものを対象とする。

○ 情報提供元

「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 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） 教授 山田正仁

<診断基準>

「Definite」、~~「Probable」~~であるものを対象とする。

1. 診断のカテゴリー

大項目

- | | |
|---------|--|
| (1)麻疹抗体 | 脳脊髄液(CSF)中麻疹抗体高値 |
| (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:症状が痙攣のみの例、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 | 脳脊髄液 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 |

Definite:大項目(1)+(2)(典型)に加え、小項目(3)~(6)の少なくとも1つ。

大項目(1)+(2)(非典型)に加え、小項目(5)、(6)の少なくとも1つ。

Probable:大項目(1)+(2)(典型)

Possible:大項目(1)+(2)(非典型)

2. 検査所見

- (1)血清麻疹抗体 **高値価の上昇**(~~酵素免疫抗体法~~、赤血球凝集抑制反応、中和反応、~~だけでなく~~補体結合反応のいずれかによる**っても上昇がみられること**)
- (2)脳脊髄液麻疹抗体 **高値の検出**(~~酵素免疫抗体法~~、赤血球凝集抑制反応、中和反応、~~だけでなく~~補体結合反応のいずれかによる**でも**)
- (3)脳脊髄液 IgG-index(=[脳脊髄液 IgG 濃度÷血清 IgG 濃度]÷[脳脊髄液アルブミン濃度÷血清アルブミン濃度])の上昇
- (4)脳波の周期性同期性放電(PSD):数秒から十数秒の周期で出現する高振幅徐波群発**で、II期まで、病期の進行につれて周期が短縮**
- (5)X線 CT、MRI で大脳白質の X線低吸収域や MRI-T2 高信号域(II期以後)、大脳皮質の萎縮(III期以後)などの描出

以下、特殊な場合として、

- (6)脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による変異麻疹ウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法による変異麻疹ウイルス抗原の証明
- (7)脳からの変異麻疹ウイルスの分離
- (8)ハイブリダイゼーション法による変異麻疹ウイルス・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。)

3. 鑑別診断

- (1)早期には、てんかん、心因反応、精神病
- (2)大脳灰白質変性症、特に広義の進行性ミオクローヌステんかん
- (3)大脳白質変性症、特に副腎白質ジストロフィー
- (4)その他の亜急性及び慢性脳炎

4. 合併症

病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる合併症が加わる。

- (1)筋緊張亢進、関節拘縮
- (2)睡眠時閉塞性無呼吸及び分泌物過多による呼吸障害
- (3)胃食道逆流現象(嘔吐、吐血)

＜重症度分類＞

I 期以上のものを対象とする。

Jabbour の臨床病期分類

- I 期： 性格変化（無関心、反抗的など）、行動異常、睡眠障害、記名力低下、学力低下等の、比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。
- II 期： 全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの痙攣発作や運動機能低下、不随意運動といった運動徴候が出現する。特徴的な不随意運動としては、ミオクローヌスが挙げられる。
- III 期： 意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など自律神経機能も侵される。
- IV 期： ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro 様反射などの原始反射が出現する。最終的に無動性無言となる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

38 スティーヴンス・ジョンソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS、皮膚粘膜眼症候群) は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患である。

2. 原因

原因として薬剤性が多いが、マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある。発症機序について統一された見解はないが、薬剤やマイコプラズマ感染、ウイルス感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜(眼、口腔、陰部など)に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されている。

3. 症状

全身症状としては、高熱、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、皮膚病変では全身に大小さまざまな滲出性紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット(標的)状紅斑の中心に水疱形成がみられる。また、口唇・口腔粘膜、鼻粘膜には発赤、水疱が出現し、血性痂皮を付着するようになる。眼では眼球結膜の充血、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損)などが認められ、重篤な眼病変では後遺症を残すことが多い。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

SJS の本邦の診断基準では、水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は 10%未満である。

4. 治療法

早期診断と早期治療が大切である。SJS の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で、被疑薬の中止を行い、原則として入院の上で加療する。いずれの原因においても発疹部の局所処置に加えて嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、呼吸管理、感染防止が重要である。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始し、発疹の進展がないことを確認して減量を進める。さらにステロイド薬投与で効果がみられない場合には、免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。眼後遺症に対して新規開発された輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ(サンコン Kyoto-CS®)は、疾患状態の悪化抑制に基づく視力改善、ドライアイ症状の緩和をもたらす。

5. 予後

SJS では多臓器不全、敗血症などを合併する。死亡率は約3%である。後遺症として皮膚粘膜移行部や粘膜の癬痕化をきたし、失明に至る視力障害、眼瞼癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

約 300～400 人 ~~59 人(中毒性表皮壊死症(toxic-epidermal necrolysis: TEN)との合計)~~

2. 発病の機構

不明(免疫学的な機序が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(しばしば後遺症を残す)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)の重症度分類を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 島根大学医学部 教授 森田栄伸

<診断基準>

(1)概念

発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹を伴い、皮膚の紅斑と表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品の他に、マイコプラズマやウイルスなどの感染症が原因となることもある。

(2)主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部(眼、口唇、外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらん等)がみられる。
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。ただし、外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める*。
5. 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)**およびブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。

(3)副所見

1. 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず、中央が暗紅色のflat atypical targetsを示し、融合傾向を認める。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断のカテゴリー

副所見を十分考慮の上、主要所見5項目を全て満たす場合、SJSと診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

*** 慢性期(発症後1年以上経過)では眼瞼および角結膜の瘢痕化がみられる。慢性期で粘膜病変が眼瞼および角結膜の瘢痕化の場合、主要所見4は必須ではない。**

ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は医療費助成の対象から除く。

<参考>

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見1～5に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。眼瞼および角結膜の瘢痕化をきたすことはなく、慢性期の瘢痕化は鑑別の重要な所見である。
- 2) *病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも200倍視野で10個以上の表

皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

3)**多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。

皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。SJSとは別疾患である。

4)まれに、粘膜病変のみを呈するSJSもある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)の重症度分類

1. 粘膜疹			*慢性期 所見
眼病変	結膜充血	1	
	偽膜形成	1	
	眼表面の上皮欠損(びらん)	1	
	視力障害	1	
	ドライアイ	1	
口唇・口腔内病変	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん	1	
	口唇の血痂、出血を伴うびらん	1	
	広範囲に血痂、出血を伴わないびらん	1	
陰部びらん		1	
2. 皮膚の水疱、びらん			
	30%以上	3	
	10%以上 30%未満	2	
	10%未満	1	
3. 38℃以上の発熱			1
4. 呼吸器障害			1
5. 表皮の全層性壊死性変化			1
6. 肝機能障害(ALT>100 IU/L)			1

評価			
2点未満	軽症		
2点以上6点未満	中等症		
6点以上	重症	ただし、以下はスコアにかかわらず重症と判断する	
		1)眼表面(角膜・結膜)の上皮欠損(びらん)あるいは偽膜形成が高度なもの	
		2)SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの	
		3)びまん性紅斑進展型 TEN	
*慢性期の後遺症としての視力障害、ドライアイを指す。急性期所見としては選択しない。			

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。