

## 別紙2 病原体検査のために必要な検体採取、保存方法について

### 検査のために必要な検体

1. 麻痺初発日の5点セット（麻痺初発日が望ましい。遅くとも発症後数日以内）
  - 1) 急性期の血液（EDTA 加血）
  - 2) 髄液検体
  - 3) 呼吸器由来検体（後鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、後鼻腔吸引液、下気道由来検体など：可能であれば複数）
    - \*人工呼吸管理中の場合は、気管内吸引液等
  - 4) 便
  - 5) 尿
2. 急性期と回復期のペア血清（ $\gamma$ グロブリン製剤を投与する場合は、投与前、投与後1, 3, 6か月）

### 検体採取時の留意点

1. 髄液・呼吸器由来検体・便・尿は、採取後できる限りベッドサイドですぐに氷上に置いて保冷し、EDTA 加血は、採取後固まらないように室温で混和する。
2. 検体採取容器については、各医療機関の採取容器（滅菌）を使用。
  - 1) 血液（EDTA 加血）・・・各医療機関の採取容器を使用。1mL 程度採取する。
  - 2) 髄液検体・・・各医療機関の採取容器（滅菌スピッツ）を使用。1mL 程度採取する。
  - 3) 呼吸器由来検体・・・滅菌綿棒で咽頭あるいは後鼻腔を十分にぬぐい、1mL の生理食塩水（あるいは PBS、VTM：ウイルス搬送用培地）を滅菌スピッツに入れてその中でよく攪拌する。スワブの綿球部分が乾燥しない様に棒部分を折って短くし、入れたままにする。スピッツ管を立てて凍結する。鼻腔吸引液、人工呼吸管理中は気管支吸引液を滅菌容器に吸引する。採取後可能な限り速やかに氷上に置く。
    - (ア)複数検体の採取が望ましい。
    - (イ)滅菌綿棒は、もしあればフロックドスワブが望ましい。
    - (ウ)生理食塩水（もしあれば PBS）追加は乾燥防止目的。希釈されるため必要最小限（1 mL 未満）が望ましい。
    - (エ)抗菌薬や、BSA（ウシ血清）等のキャリア蛋白が入った VTM（ウイルス搬送用培地）はウイルス分離、PCR には適しているが、次世代シーケンサーによる解析は困難となる。

(オ)後鼻腔/咽頭をぬぐった綿棒は、細菌培養用の寒天培地には入れない。

- 4) 便・・・各医療機関の採取容器（採便用容器）を使用。十分量採取する。
- 5) 尿・・・各医療機関の採取容器を使用（滅菌スピッツ）。5mL程度採取する。
- 6) 血清・・・各医療機関の採取容器（血清分離剤入りの容器）に1～2mL程度採血し、遠心分離したのち上清（血清成分）を採取する。

#### 検体保管・送付時の留意点

1. 保管容器：血清保管チューブ（スクリーキャップチューブ）等を用い、検体採取日、検体の種類（検体採取部位）、各医療機関で照合可能な識別番号を記載。
2. 各検体ともに小分けで（できれば3個以上）-70℃以下に凍結保管する。-70℃以下の冷凍庫がない場合は、-20℃以下に保管する。家庭用冷蔵庫の冷凍室は霜取り装置がついており保管には不適。
  - 必要量（全血：各0.2mL以上、髄液：各0.2mL以上、尿：各0.2mL以上、便：各0.5g程度、乳剤にしても可。）
3. すぐに検査部・検査（研究）機関に搬送可能な場合は、凍結せずに、冷蔵のまま速やかに搬送する場合もあるが、長期間の冷蔵保存、室温保存は不可。
4. 凍結融解が繰り返された検体、長期間冷蔵保管あるいは室温保管された検体は、ウイルス（遺伝子）の分離（検出）が困難となる。

※ 可能な限り上記での送付が望ましいが、難しい場合は感染研にお問い合わせ下さい。

医療機関記入様式

- 一つの医療機関で複数の患者さんがいらっしゃる場合は、患者さんお一人につき一枚ご回答ください  
(なお、13. の項目については、医療機関で代表してお一人の患者さんの様式にご記入ください。)

1. 発症日：((1) と (2) の両方について御記入ください)

(1) 症状初発日： 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 (初発症状の種類： \_\_\_\_\_)

(2) 麻痺症状発現日： 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

2. 年齢 (0 歳の場合は月齢)： \_\_\_\_\_ 歳 (0 歳の場合は、 \_\_\_\_\_ か月)

3. 性別： \_\_\_\_\_

4. 患者さんの居住都道府県名： \_\_\_\_\_ 都・道・府・県

5. 臨床診断名： \_\_\_\_\_

6. 麻痺の部位： ①発症時： 単麻痺 (上肢・下肢)、四肢麻痺、対麻痺、片麻痺

②症状ピーク時：単麻痺 (上肢・下肢)、四肢麻痺、対麻痺、片麻痺

7. 筋委縮の有無： 有り ・ 無し (有りの場合麻痺の 前 ・ 後 )

8. 髄液細胞数の増加の有無： 有り ・ 無し (有りの場合麻痺の 前 ・ 後 )

9. 脊髄 MRI の異常所見の有無： 有り ・ 無し (有りの場合麻痺の 前 ・ 後 )

10. 発熱の有無： 有り ・ 無し (有りの場合麻痺の 前 ・ 後 )

11. 喘息様症状の有無： 有り ・ 無し (有りの場合麻痺の 前 ・ 後 )

12. ポリオワクチン接種歴の有無： IPV \_\_\_\_\_ 回 DPT-IPV \_\_\_\_\_ 回 OPV \_\_\_\_\_ 回

13. 2013年1年間、2014年1年間、2015年1-7月に同じ病院に急性弛緩性麻痺で入院された患者さんの数

(ア) 2013年1年間： \_\_\_\_\_ 例 (脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例)

(イ) 2014年1年間： \_\_\_\_\_ 例 (脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例)

(ウ) 2015年1-7月： \_\_\_\_\_ 例 (脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例)

(エ) 2015年8月以降： \_\_\_\_\_ 例 (脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例)

14. 主治医の先生のお名前、貴病院名、診療科名、連絡先

お名前： \_\_\_\_\_

貴病院名： \_\_\_\_\_ 診療科名： \_\_\_\_\_

メールアドレス： \_\_\_\_\_

以上です。ご協力どうもありがとうございました。

**急性弛緩性麻痺に関する臨床調査質問票**

記載日時： 年 月 日

**基礎情報**

1. 退院時臨床診断名（いずれかに○を付け、その他の場合は診断名をご記入ください）：急性弛緩性脊髄炎、急性横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群（急性炎症性脱髄性ポリニューロパチー、急性運動性軸索型ニューロパチー）、Hopkins 症候群、画像上脳幹病変を有する急性脳神経障害、その他（診断名\_\_\_\_\_）
2. 年齢（麻痺発症時）：\_\_\_\_\_歳\_\_\_\_\_月
3. 性別：\_\_\_\_\_
4. 居住都道府県（麻痺発症時）：\_\_\_\_\_都・道・府・県
5. 神経・筋疾患既往：無し・不明・有り：病名\_\_\_\_\_）
6. 基礎疾患  
 免疫不全状態（無し・不明・有り：病名\_\_\_\_\_）  
 ステロイド以外の免疫抑制剤使用（半年以内）（無し・不明・有り：年 月 日～年 月 日）  
 全身投与ステロイド使用（半年以内）（無し・不明・有り：年 月 日～年 月 日）  
 気管支喘息（無し・不明・有り）  
 喘鳴の既往（無し・不明・有り）…喘鳴の確定診断はないが、喘鳴を繰り返した既往の有無  
 その他（無し・不明・有り：病名\_\_\_\_\_）
7. その他：（家族歴などで特記すべきことがありましたら記載してください）  
 家族歴：両親いずれかの喘息（無し・不明・有り）  
 その他特記すべきこと（\_\_\_\_\_）

**ポリオワクチン接種歴**

1. 生ワクチン（経口接種）：無し・不明・有り（回数：\_\_\_\_\_）
2. 不活化ワクチン：無し・不明・有り（IPV：\_\_\_\_\_回；DPT-IPV：\_\_\_\_\_回）
3. 神経症状発症1か月前の他のワクチン接種歴：無し・不明・有り（種類：\_\_\_\_\_）

**発症状況**（麻痺症状が出現するまでの3週間以内のものとしてご記入ください）

1. 前駆症状：無し 有りは以下に記載  
 呼吸器症状（無し・有り：咽頭痛・鼻汁・咳嗽・喘鳴）  
 消化器症状（無し・有り：嘔吐・下痢・腹痛）  
 筋肉痛（無し・有り）  
 その他（無し・有り：\_\_\_\_\_）

2. 周囲に流行性疾患：無し・有り：\_\_\_\_\_ )
3. 前駆症状初発日：西暦 2015 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日
4. 麻痺症状発現日：西暦 2015 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日
5. 発熱：無し・有り ( \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日から \_\_\_\_\_ 日間、最高体温 \_\_\_\_\_ °C)
6. 前駆症状に対する全身性ステロイド投与：無し・有り

**神経症状**

1. 麻痺の部位： (回復時は、最も回復した時もしくは最後に確認した時を記載してください)
- ①発症日(2015年 月 日) 麻痺部位：右上肢・左上肢・右下肢・左下肢、その他 \_\_\_\_\_
- ②ピーク時(2015年 月 日) 麻痺部位：右上肢・左上肢・右下肢・左下肢、その他 \_\_\_\_\_
- ③回復時( \_\_\_\_\_ 年 月 日) 麻痺部位：右上肢・左上肢・右下肢・左下肢、その他 \_\_\_\_\_
- 麻痺症状の発症様式：急性 (時間単位、24hr 以内、48hr 以内) ・亜急性 (72hr 以上) ・慢性 (1 週間～) ・不明
- 経過中に症状の動揺性：無し・有り
- 麻痺の内容： \_\_\_\_\_
2. 筋力 (徒手筋力テスト (MMT) により0～5の6段階でお答え下さい) (MMT:manual muscle testing※)
- ①ピーク時(2015年 月 日) MMT \_\_\_\_\_ (部位： ) ; \_\_\_\_\_ ( ) ; \_\_\_\_\_ ( ) ; \_\_\_\_\_ ( )
- ②回復時( \_\_\_\_\_ 年 月 日) MMT \_\_\_\_\_ (部位： ) ; \_\_\_\_\_ ( ) ; \_\_\_\_\_ ( ) ; \_\_\_\_\_ ( )

※徒手筋力テスト (MMT)	
5 (5/5) 正常	強い抵抗を加えても、完全に運動できる。 上肢・下肢：拳上可能
4 (4/5)	重力以上の抵抗を加えても肘関節あるいは膝関節の運動を起こすことができる。 上肢：拳上できるが弱い 下肢：膝立て可能・下腿を拳上できる
3 (3/5)	重力に拮抗して肘関節あるいは膝関節の運動を起せる。 上肢：ようやく拳上可能、保持は困難 下肢：膝立て可能、下腿の拳上は困難
2 (2/5)	重力を除外すれば、可動域で運動できる。 上肢・下肢：拳上できない (ベッド上で水平運動のみ)
1 (1/5)	筋収縮は見られるが、肘関節あるいは膝関節の動きが見られない。 上下肢：筋収縮のみ
0 (0/5)	筋収縮も見られない。 (完全麻痺)

3. 急性脳炎・脳症症状の有無（意識障害やけいれんなど）：無し・有り（症状：\_\_\_\_\_）  
 （症状出現日：2015年 月 日～）
4. 筋萎縮の有無： 無し・有り（部位：\_\_\_\_\_）（症状出現日：2015年 月 日～）
5. 感覚障害： 無し・有り（しびれ・違和感・その他\_\_\_\_\_）（症状出現日：2015年 月 日～）
6. 疼痛： 無し・有り（部位：\_\_\_\_\_）（症状出現日：2015年 月 日～）
7. 項部硬直： 無し・有り
8. 頭痛： 無し・有り
- 9 深部腱反射：  
 （初診時）：消失(部位：\_\_\_\_\_)・減弱(部位：\_\_\_\_\_)・亢進(部位：\_\_\_\_\_)・正常・不明  
 （ピーク時）：消失(部位：\_\_\_\_\_)・減弱(部位：\_\_\_\_\_)・亢進(部位：\_\_\_\_\_)・正常・不明
10. 脳神経症状： 無し・有り（複視・顔面麻痺・球麻痺・その他\_\_\_\_\_）
11. 小脳症状： 無し・有り（具体的に\_\_\_\_\_）
12. 不随意運動： 無し・有り（具体的に\_\_\_\_\_）
13. 膀胱直腸障害： 無し・有り（尿閉・便失禁・肛門括約筋反射陰性・その他\_\_\_\_\_）
14. 視神経障害： 無し・有り（具体的に\_\_\_\_\_）

## 病原体関連

1. 検体採取日(検体採取部位)：((1)は、麻痺発症後2週間以内としてご記入ください)
- (1) 急性期 5点セット採取日(検体採取部位)：2015年 月 日(\_\_\_\_\_)、2015年 月 日(\_\_\_\_\_)  
 2015年 月 日(\_\_\_\_\_)、2015年 月 日(\_\_\_\_\_)、2015年 月 日(\_\_\_\_\_)
- (2) 急性期以降の検体採取日(検体採取部位)： 年 月 日(\_\_\_\_\_)、 年 月 日(\_\_\_\_\_)
- (3) 急性期と回復期のペア血清保存日：γグロブリン投与前 2015年 月 日、投与後1か月 年 月 日、  
 投与後3か月 年 月 日、投与後6か月 年 月 日
2. これまでに検出された病原体（細菌・ウイルスを問わず）：無し・有り・未実施
- 検査結果：（検査日：2015年 月 日）：有り（病原体名：\_\_\_\_\_）（検出部位：\_\_\_\_\_）検出方法（\_\_\_\_\_）
- 検査結果：（検査日：2015年 月 日）：有り（病原体名：\_\_\_\_\_）（検出部位：\_\_\_\_\_）検出方法（\_\_\_\_\_）
- 検査結果：（検査日：2015年 月 日）：有り（病原体名：\_\_\_\_\_）（検出部位：\_\_\_\_\_）検出方法（\_\_\_\_\_）
- 検査結果：（検査日：2015年 月 日）：有り（病原体名：\_\_\_\_\_）（検出部位：\_\_\_\_\_）検出方法（\_\_\_\_\_）
- 検査結果：（検査日：2015年 月 日）：有り（病原体名：\_\_\_\_\_）（検出部位：\_\_\_\_\_）検出方法（\_\_\_\_\_）
3. 髄液単純ヘルペスウイルス PCR： 未検査・検査実施（結果：陽性・陰性・検査中）（検査日：2015年 月 日）
4. その他行われた検査と結果：\_\_\_\_\_

## 血液検査（複数回検査が実施されていればそれぞれ記載してください）

1. 抗核抗体： 無し・有り \_\_\_\_\_（検査日： 年 月 日）・未検査
2. 抗 AQP4 抗体： 無し・有り \_\_\_\_\_ U/mL（検査日： 年 月 日）・未検査
3. 抗 MOG 抗体： 無し・有り \_\_\_\_\_ 倍（検査日： 年 月 日）・未検査

4. 抗糖脂質抗体：無し・有り (検査日： 年 月 日)・未検査
5. その他の自己抗体：無し・有り (検査日： 年 月 日)・未検査
6. 免疫グロブリン(IVIG 投与前)： IgG \_\_\_\_\_mg/dL、IgA \_\_\_\_\_mg/dL、IgM \_\_\_\_\_mg/dL、未検査  
IgE \_\_\_\_\_IU/mL(IVIG 投与後でも可)・RAST 陽性( )・未検査

## 7. 神経症状出現後初回の血液検査 (匿名化した上で検査報告書の添付でも構いません)

WBC \_\_\_\_\_/μL (Neu \_\_\_\_\_%, Lym \_\_\_\_\_%, Eos \_\_\_\_\_%)、RBC \_\_\_\_\_×10<sup>4</sup>/μL、Hb \_\_\_\_\_g/dL、  
Ht \_\_\_\_\_%、Plt \_\_\_\_\_×10<sup>4</sup>/μL、TP \_\_\_\_\_g/dL、Alb \_\_\_\_\_g/dL、AST \_\_\_\_\_IU/L、ALT \_\_\_\_\_IU/L、  
LDH \_\_\_\_\_IU/L、CK \_\_\_\_\_IU/L、BUN \_\_\_\_\_mg/dL、Cr \_\_\_\_\_mg/dL、Na \_\_\_\_\_mEq/L、K \_\_\_\_\_mEq/L、  
Cl \_\_\_\_\_mEq/L、CRP \_\_\_\_\_mg/dL

**初回髄液検査(検査日：2015年 月 日)**

1. 細胞数： \_\_\_\_\_/μL (多核球 \_\_\_\_\_%、単核球 \_\_\_\_\_%)
2. 蛋白： \_\_\_\_\_mg/dL
3. 糖： \_\_\_\_\_mg/dL
4. ミエリン塩基性蛋白： \_\_\_\_\_pg/mL・未検査
5. オリゴクロナールバンド：陽性・陰性・未検査
6. IgG index： \_\_\_\_\_・未検査
7. 乳酸： \_\_\_\_\_mg/dL、ピルビン酸： \_\_\_\_\_mg/dL・未検査
8. 再検時の結果 (2015年 月 日)：細胞数 \_\_\_\_\_/μL (多核球 \_\_\_\_\_%、単核球 \_\_\_\_\_%)、蛋白 \_\_\_\_\_mg/dL・未検査

**初回画像検査(検査日：2015年 月 日)** (匿名化した上で CD-ROM で情報の提供をお願いします)

1. 大脳病変：無し・有り： \_\_\_\_\_
2. 小脳病変：無し・有り： \_\_\_\_\_
3. 脳幹病変：無し・有り： \_\_\_\_\_
4. 脊髄病変：無し・有り： \_\_\_\_\_
5. 脊髄の縦走病変：無し・有り(部位) \_\_\_\_\_ 椎体 \_\_\_\_\_ 個分
6. 脊髄の病変局在：灰白質(前角、後角、中心部)・白質・灰白質白質両方・不明
7. Gd 造影効果：無し・有り(後根、円錐、馬尾神経、その他 \_\_\_\_\_)・
8. 再検時の結果：(検査日 年 月 日) \_\_\_\_\_  
(検査日 年 月 日) \_\_\_\_\_

**初回神経生理(検査日：2015年 月 日)** (匿名化した上で検査報告書の添付をお願いします)

1. 神経伝導速度：(実施・未実施)  
運動神経：部位 \_\_\_\_\_、所見 \_\_\_\_\_

感覚神経：部位 \_\_\_\_\_、所見 \_\_\_\_\_

F波：部位 \_\_\_\_\_、所見 \_\_\_\_\_

その他の所見： \_\_\_\_\_

2. 筋電図：（実施・未実施）

部位 \_\_\_\_\_、所見 \_\_\_\_\_

3. その他の検査： \_\_\_\_\_、所見 \_\_\_\_\_

4. 再検時の結果：（検査日 年 月 日） \_\_\_\_\_

**治療方法**（必要に応じて下の臨床経過図を使用して記載してください）

1.  $\gamma$ グロブリン製剤投与：無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 月 日・投与量 \_\_\_\_\_ mg/kg/日 × 日  
効果： 無し・有り・不明）

2. mPSLパルス療法： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 月 日・投与量 \_\_\_\_\_ mg/kg/日 × クール  
1クール 日、効果： 無し・有り・不明）

3. 血漿交換療法： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 月 日・種類 \_\_\_\_\_ 効果： 無し・有り・不明）

4. 抗ウイルス剤投与： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 月 日・種類 \_\_\_\_\_、投与量 \_\_\_\_\_  
効果： 無し・有り・不明）

5. 人工呼吸管理： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 年 月 日）； 集中管理期間 \_\_\_\_\_ 日間

6. リハビリ： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 年 月 日・効果： 無し・有り・不明）

7. 入院期間： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 年 月 日、計 \_\_\_\_\_ 日間）

8. その他の治療： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 年 月 日・種類（ \_\_\_\_\_ ）  
効果： 無し・有り・不明

**臨床経過図**（必要に応じてご利用ください）

**転帰**（再来なしあるいは転院の場合は、電話確認等でも構いません）

1. 全経過を通じた回復傾向： 無し・有り（軽度・中等度・著明； 年 月 日 から、具体的に \_\_\_\_\_）

2. 麻痺の残存： 無し・有り（ 年 月 日時点： 部位 \_\_\_\_\_）

3. 麻痺以外の症状残存： 無し・有り（ 年 月 日時点： 症状 \_\_\_\_\_）



## 4. ADL：（各評価項目に最も近い内容に○を付けてください）

評価項目	点数	内容	ピーク時	回復時
食事	10	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える		
	5	部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）		
	0	全介助		
車椅子から ベッドへの移動	15	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む		
	10	軽度の部分介助または監視を要する		
	5	座ることは可能であるがほぼ全介助		
	0	全介助または不可能		
整容	5	自立（洗面、整髪、歯磨き、髭剃り）		
	0	部分介助または不可能		
トイレ動作	10	自立（衣服の操作、後始末を含む）		
	5	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する		
	0	全介助または不可能		
入浴	5	自立		
	0	部分介助または不可能		
歩行	15	45M以上の歩行、補装具の使用の有無は問わず		
	10	45M以上の介助歩行、歩行器の使用を含む		
	5	歩行不能の場合、車椅子にて45M以上の操作可能		
	0	上記以外		
階段昇降	10	自立、手すりなどの使用の有無は問わない		
	5	介助または監視を要する		
	0	不能		
着替え	10	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む		
	5	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える		
	0	上記以外		
排便コントロール	10	失禁なし、浣腸、座薬の取り扱いも可能		
	5	ときに失禁あり、浣腸、座薬の取り扱いに介助を要する		
	0	上記以外		
排尿コントロール	10	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能		
	5	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する		
	0	上記以外		

**気管支喘息がある患児** (麻痺が出現した時点の状況を記載してください)

1. 最終発作： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月頃
2. 長期管理薬使用：無し・有り（吸入ステロイド・ロイコトリエン拮抗剤・テオフィリン製剤・長時間作用性β2 刺激薬・抗 IgE 抗体・  
その他 \_\_\_\_\_ ）
3. 普段の発作コントロール（本人や家族に尋ねてください）：  
入院前 1 か月間の喘息症状について、次の質問にお答えください
  - (1) この 1 か月間に、ゼーゼー・ヒューヒューした日はどれくらいありましたか  
①まったくなし ②月 1 回以上、週 1 回未満 ③週 1 回以上、毎日ではない ④毎日持続
  - (2) この 1 か月間に、呼吸困難（息苦しい）のある発作がどのくらいありましたか  
①まったくなし ②時に出現、持続しない ③たびたびあり、持続する ④ほぼ毎日持続
  - (3) この 1 か月間に、喘息症状で夜中に目を覚ましたことがどれくらいありましたか  
①まったくなし ②時にあるが、週 1 回未満 ③週 1 回以上、毎日ではない ④毎日ある
  - (4) 運動したり、はしゃいだ時にせきがでたりゼーゼーして、困ることがありますか  
①まったくなし ②軽くあるが、困らない ③たびたびあり困る ④いつも有り困っている
  - (5) この 1 か月間に、発作止めの吸入薬や飲み薬、はり薬をどれくらいつかいましたか  
(予防のために毎日使用する薬でなく、せきやゼーゼーなどの発作時に使う薬です)  
①まったくなし ②1 週間に 1 回以下 ③1 週間に数回、毎日ではない ④毎日、使用

**自由記載欄**

---



---



---



---



---

**これまでの患者数との比較** (すでに報告済みの場合は省略可)

2013年1年間、2014年1年間、2015年1-7月に同じ病院に急性弛緩性麻痺で入院された患者さんの数

- (ア) 2013年1年間： \_\_\_\_\_ 例（脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例）  
 (イ) 2014年1年間： \_\_\_\_\_ 例（脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例）  
 (ウ) 2015年1-7月： \_\_\_\_\_ 例（脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例）  
 (エ) 2015年8月以降： \_\_\_\_\_ 例（脊髄性 \_\_\_\_\_ 例、ギラン・バレー症候群 \_\_\_\_\_ 例）

以上です。ご協力どうもありがとうございました。

## 急性弛緩性麻痺とエンテロウイルスD68感染症に関する最近の知見の検討（海外文献より）

研究分担者 倉根 一郎 国立感染症研究所 所長  
研究協力者 森野紗衣子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 第三室 研究員  
多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 第三室 室長

**研究要旨** エンテロウイルス D68 (EV-D68) 感染と急性弛緩性麻痺 (AFP) の症例の関連について検討がなされているがまだ明らかでない。2015 年秋、わが国でも EV-D68 感染の流行と AFP 症例報告が散見された。今回、AFP に関する海外文献検索を行い、臨床像、検査に関連する情報を収集した。米国における AFP 症例の報告では、症状は片側麻痺症例が多く、先行する呼吸器症状を有した症例が 8 割以上にのぼった。そのうち検査を実施した 41 例中 8 例で EV-D68 PCR が陽性であった。これまでの報告のほとんどは呼吸器検体から EV-D68 特異的 PCR によって検出された症例であったが、髄液、便から検出された例もわずかながら報告があった。ある報告では EV-D68 PCR 陽性 AFP 症例の呼吸器症状初発時から検体採取までの期間は中央値 7.8 日（範囲 3.0-11.0 日）であった。また免疫不全者において初発症状から最長 22 日に検出された報告があった。

### A. 研究目的

2014年秋の米国におけるエンテロウイルスD68（以下、EV-D68）による呼吸器感染症のアウトブレイクに続いて、全米で急性弛緩性麻痺（以下、AFP）の症例が多数報告された（2014年8月～2015年7月までに120例<sup>1)</sup>）。両者の関与の可能性が示唆され、現在も検討がなされている。2015年、わが国でも全国各地で呼吸器症状を有する症例からのEV-D68検出が例年より数多く報告され<sup>2)</sup>、さらにEV-D68が検出されたAFPの症例が複数報告された<sup>3)4)</sup>。AFPとEV-D68の関連について今後調査検討するにあたり、今回これらに関する疫学、臨床像、検査に関連した海外の報告から最近の知見について情報収集を行った。

### B. 研究方法

Pubmedを用いて各国におけるEV-D68の疫学情報、および臨床像、検査に関する文献を検索した。

（倫理面への配慮）

本検討は論文レビューであり、ヒトを対象とした介入ではないことから該当しない。

### C. 研究結果

1. Notes from the field: acute flaccid myelitis among persons aged  $\leq 21$  years - United States, August 1-November 13, 2014.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 9; 63(53): 1243-4.

Division of Viral Diseases, National Centers for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Division of Vector-Borne Diseases, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC; Children's Hospital Colorado; Council of State and Territorial Epidemiologists.

米国で2014年8月以降、2015年11月13日までにCDCへ報告されたAFP症例88例についての記述疫学報告である。

[方法・定義] 米国CDCが全米の州・Local Health DepartmentにAFP症例の報告とCDCへの検体送付を依頼した。

米国 CDC の疫学調査の AFP 症例定義は下記の 4 項目を満たすものとされた。

- 21 歳以下
- 2014 年 8 月 1 日以降に発症した神経症状発症
- 急性の上/下肢の筋力低下
- MRI 所見で脊髄灰白質に局限した病変を認める

[結果] 2014 年 8 月 1 日から 2014 年 11 月 13 日までの期間中に 88 例が報告され、9 月中旬にピークのある単峰性のエピカーブを呈していた。年齢中央値 7.6 歳 (範囲: 5 か月 ~ 20 歳)、男児 61% であった。

臨床症状: 下記症状が認められた。

- ・ 主に非対称性麻痺
  - ・ 脳神経麻痺 30 例 (34%)
  - ・ 精神症状 6 例 (7%)
  - ・ けいれん 3 例 (3%)
  - ・ 神経症状に先行する呼吸器症状 81%
  - ・ 神経症状に先行する発熱 68%
- また、基礎疾患を有する症例は 21 例 (24%) おり、10% は喘息例であった。

検査所見:

- ・ 髄液検査 (80 例)
  - 65 例 (85%) に軽度髄液細胞数増多あり
  - 髄液蛋白は正常 ~ 軽度上昇
- ・ 上気道検体を用いた病原体検索 (41 例)
  - 8 例 EV-D68 陽性
  - 9 例 その他のエンテロウイルス、ライノウイルス陽性

特に呼吸器症状発症から 14 日以内に検体採取された症例 19 例のうち、7 例で EV-D68 陽性、3 例でライノウイルスが陽性であった。

治療: 人工呼吸管理を要した症例は 17 例 (19%) いた。

予後 (77 例): 追跡期間中 (中央値 19 日間) に 49 例 (66%) で症状の改善傾向が見られたが、全回復例はなかった。また死亡例はなかった。

2. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014.

J Clin Virol. 2015 Oct; 71: 1-9.  
Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, Josset L, Niesters HG, Lina B; ESCV-ECDC EV-D68 study group.

欧州 17 か国の 42 検査機関および 51 研究室で実施された検査における EV-D68 の検出頻度と EV-D68 陽性例の中で認められた AFP 症例数が報告された。

[方法] 対象: 2014 年 7 月 1 日 ~ 12 月 1 日までに 16 歳以下で呼吸器症状を主訴に病院を受診、もしくは入院した症例で、呼吸器検体から EV-D68 特異的 PCR と VP1 領域のシーケンスによる EV-D68 の検出頻度と EV-D68 陽性例の臨床症状が調査された。

[結果] 検査された呼吸器検体 16,332 検体のうちエンテロウイルス・ライノウイルス陽性者は 20.5%、EV-D68 陽性者は 343 例 2.1% であった。各国の EV-D68 の検出頻度は 0-25% と様々であった。検出数のピークは 10 月にあった。

EV-D68 陽性者のうち、フランス 2 例、フィンランド 1 例の計 3 例が AFP の症状を呈していた。いずれの国も EV-D68 の検出頻度は 5-15% で全体の検出頻度に比較して高かった。

[考察] 米国に比較し、AFP 症例の報告数は少なかった。サーベイランスの精度による影響はないと考えているが、今後も調査評価を継続する必要がある。

### 3. Enterovirus

D68 disease and molecular epidemiology in Australia.

J Clin Virol. 2015; 69: 117-21.

Levy A, Roberts J, Lang J, Tempone S, Kesson A, Dofai A, Daley AJ, Thorley B, Speers DJ.

オーストラリアにおける EV-D68 陽性例の臨床的、疫学所見が報告された。

[方法] National enterovirus surveillance および Regional acute flaccid paralysis (AFP) surveillance に基づいて、National enterovirus Reference Laboratory において EV-D68

RT-PCR 陽性症例を探知し、その臨床情報を解析した。

[結果]報告数の推移：2007年以降58例のEV-D68陽性例が報告された。症例は2008年から散発的に認められ、2011年と2013年に増加が認められた。

症例：年齢中央値は8.5歳(範囲10日～81歳)で、49%は6か月～5歳未満に分布していた。

症状：呼吸器症状は64%、発熱は22%の症例で認められた。2例のAFP症例(いずれも2010年)の報告があった。

検査：EV-D68の検出検体は、52例(90%)が呼吸器検体であった。AFP症例2例を含む5例では便から検出された。髄液からも1例検出された。複数の検体で検査された3例はEV-D68の検出が12、19、22日持続していた。3例とも免疫不全者であった。

[考察・結論]EV-D68は主に呼吸器症状に関与するが、AFP症例におけるEV-D68の検出は神経症状の関与の可能性を示唆するものと考えられた。

4. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014.

Euro Surveill. 2014; 19(44).

Lang M, Mirand A, Savy N, Henquell C, Maridet S, Perignon R, Labbe A, Peigue-Lafeuille H.

基礎疾患のない4歳男児のEV-D68関連肺炎に続発したAFPの症例報告。

[臨床経過]頭痛、嘔吐症状、髄膜刺激症状で発症し、発症7日目に急性呼吸窮迫症候群(RDS)、血液循環不全を来し集中治療室での人工呼吸管理を要した。

[検査所見]血液、画像検査で両側肺炎、心筋炎の所見を指摘された。発症3日目の髄液検査では髄液細胞の軽度上昇を認めた。

発症3日目の便、発症5日目の肺胞気管支洗浄液(BAL)、鼻咽頭吸引液からEV-D68がRT-PCRにより検出された。髄液からは検出されなかった。

脊髄MRIで馬尾腹側神経根の病変を認めた。

[考察]弛緩性麻痺症状の出現前に髄膜刺激症状、RDS、心筋炎を呈した症例として初めての報告であった。本症例は髄液からEV-D68が検出されなかったが、それだけではEV-D68の関与の可能性を必ずしも除

外できない。さらなる生理病理学的な研究がEV-D68の神経向性の評価に必要である。

5. A fatal central nervous system enterovirus 68 infection. Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(6):793-6. Kreuter JD, Barnes A, McCarthy JE, Schwartzman JD, Oberste MS, Rhodes CH, Modlin JF, Wright PF.

急性の経過を取ったEV-D68中枢神経感染の死亡例の報告。

[臨床経過]基礎疾患のない5歳男児。微熱、頭痛、咽頭痛で発症し、発症3日目に上肢筋力低下が出現、4日目に歩行困難、膀胱直腸障害が出現した。さらに同日、無呼吸、意識障害、上肢強直から心停止に至った。

[検査所見]入院時頭部CTで脳浮腫による脳ヘルニア所見を認めた。髄液のVP1-specific RT-PCR and sequencingによりEVD68が検出された。その他の細菌培養、ウイルス培養は陰性であった。胸部単純X線写真で右下肺野に肺炎像を認め、剖検でも肺炎と肺出血の診断であった。

[考察]症例の所見はエンテロウイルス71の急速進行性で致死的な症例の経過に類似していた。髄液からEV-D68が検出された症例は過去にわずかであるが、今後検査が実施されるようになることで真の発症率が評価可能となると考えられた。

6. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study.

Lancet Infect Dis. 2015; 15(6):671-82. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, Clayton A, Yu G<sup>1</sup>, Somasekar S, Federman S, Stryke D, Anderson C, Yagi S, Messenger S, Wadford D, Xia D, Watt JP, Van Haren K, Dominguez SR, Glaser C, Aldrovandi G, Chiu CY.

急性弛緩性脊髄炎(AFM)の発症とEV-D68感染の関連を評価する目的で、AFM症例の各種検体を用いて、PCR、次世代シーケンスによりEV-D68の検出の有無を評価し、臨床情報、検体内容についてEV-D68陽性群と陰性群の臨床像、検査所見について比較した研究。

[方法]2013年11月24日～2014年10月11日に Children's hospital Colorado, Children's Hospital Lo Angeles を受診もしくは、

2012年1月1日～2014年10月4日に、カリフォルニア州全体で実施されたAFPサーベイランスで探知された急性弛緩性脊髄炎(AFM)症例の鼻咽頭スワブもしくは洗浄液、咽頭スワブもしくは洗浄液、血清、全血、直腸スワブ、便、髄液をもちいてEV-D68 specific PCR (VP1領域)、次世代シーケンサーによりEV-D68について検査し、臨床および検査所見を陽性例と陰性例で比較した。

[結果]AFM症例は25症例、うちEV-D68陽性例は12例であった。そのうち2014年発症した症例は10例で8-10月の間に発症していた。EV-D68陽性例の92%で先行する呼吸器症状を有していた。

呼吸器症状発症から鼻腔スワブ検体採取までの期間はEVD68陽性例では、中央値7.8日(SD 2.4日、範囲3.0-11.0日)であった。

予後は、改善がなかったもしくはごく限られた症例がAFM症例全体で77%、一部回復が見られた症例が23%であった。EV-D68陽性例と陰性例で予後に有意差はなかった。

7. Acute Flaccid Paralysis Associated with Novel Enterovirus C105. Emerg Infect Dis. 2015; 21(10):1858-60. Horner LM, Poulter MD, Brenton JN, Turner RB.

CDCのAFPの症例定義に合致しエンテロウイルスC105(EV-C105)が検出された症例の報告。

[症例経過]症例は米国Virginia州の基礎疾患のない6歳女児。

右上腕の筋力低下に加え、構音障害、嚥下障害、呼吸障害、膀胱直腸障害を認めた。神経症状出現の4日前に呼吸器症状、発熱と右耳、右口腋窩間欠痛があった。

発症から8か月後、右上肢筋力はほぼ改善した。

[検査所見]MRIでは脊髄灰白質(C3-C7, Th11-12/L1)に異常信号が指摘された。鼻

腔スワブ検体からEnterovirus C105が検出された。

[考察]症例はCDCが定めるAFPの症例定義に合致したが、当該症例から採取した検体からはEV-D68は検出されず、EVC105が検出された。これまでの報告でAFP症例のうち、EV-D68が検出された症例は一部であり、AFPとEV-D68の関連、意義について今後さらに検討される必要がある。

#### D. 考察

近年世界各国からEVD68感染症の流行や検出例が報告されるようになった。各国のEVD68のサーベイランスや報告において、各々の症例数は多くないものの、AFP症例が含まれていた。

一方でAFP症例の一部でEV-D68が主に呼吸器検体から検出された。また便から検出された報告例も少数あった。

AFP症例の臨床像は、2014年米国のAFP症例の疫学調査では片側性の弛緩性麻痺が多く、脳神経症状や、その他の報告では膀胱直腸障害をきたす症例もあった。また半数以上でAFPに先行する呼吸器症状、熱性疾患が報告されていた。予後は回復が見られた症例も報告されているものの全回復例はなかった。重症の全身症状を呈する症例報告も複数あり、死亡例の報告もあった。

EV-D68とAFPの関与を言及するにあたり、EV-D68の検出は重要である。多くの報告で、気道検体からの特異的PCR、およびシーケンスによる検出例が主であったが、髄液、便から検出された症例もあった。また、EV-D68が検出された症例の発症から検体採取までの期間について明記された報告は少なかったものの、6.の文献ではEV-D68 PCR陽性AFP症例の呼吸器症状の発症から検体採取までの期間は中央値7.8日(範囲3.0-11.0日)であった。また免疫不全者において初発症状から最長22日に検出され報告があった(文献3)。

EV-C105が検出されたAFPの症例報告もあり、EV-D68をはじめとするエンテロウイルス属の発生動向とAFP症例の疫学の関係性、また症例における病原体検索が今後の両者の関与解明に寄与すると思われる。

#### E. 結論

現在、EV-D68感染とAFPの関連性はまだ明らかでないが、AFP症例において臨床像の把握と積極的な病原体検索の実施によるさらなる情報の集積が重要と考えられた。

F. 研究発表

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし。

参考文献

1. CDC Acute Flaccid Myelitis Home AFM Surveillance. :  
<http://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/afm-surveillance.html>
2. IASR エンテロウイルス D68 月別分離・検出報告数、2005～2015 年  
[http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/ev68/151006/ev68mon\\_160202.gif](http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/rapid/topics/ev68/151006/ev68mon_160202.gif)
3. 島津幸恵, 他, エンテロウイルス D-68 型が検出された小児・乳児の 4 症例—広島県, 病原微生物検出情報 (IASR) 35: 295-296, 2014
4. 豊福悦史, 他, エンテロウイルス D68 型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む 8 症例—さいたま市, 病原微生物検出情報 (IASR) 36: 226-227, 2015

## 中国四国地区における急性弛緩性麻痺症例の網羅的調査

研究分担者 森島恒雄 岡山労災病院 院長  
岡山大学大学院小児医科学 特命教授  
研究協力者 八代将登 岡山大学大学院小児医科学 助教

**研究要旨** 2015年8月以降、本邦において小児を中心に原因不明の急性弛緩性麻痺(AFP: Acute Flaccid Paralysis)の症例が相次いで報告された。エンテロウイルス D68 (EV-D68)の関連が示唆されたため、国立感染症研究所を中心に臨床調査が実施された。我々は中国四国地区における網羅的実態調査を行うことでAFP症例のより正確な実態を把握するとともに、国立感染症研究所へのAFP症例の報告の喚起を行った。対象は中国四国地区において小児科を標榜するすべての病院(195カ所)である。調査方法はまず一時調査票を郵送し、症例を認めた病院には二次調査票を電子メールにて依頼した。二次調査には上記臨床調査アンケートを用いた。一次調査の回収率は95.4%(186/195)であり10施設10名の報告を認めた。中国四国地区の小児(0-14歳)総人口は150万人であり症例数は10名であった。全国の小児総人口は1670万人であるため、日本国内では約110例の発症が推察される。現在国立感染症研究所と小児神経学会を中心に、各症例を詳細に検討するための追加調査が行われている。今回の網羅的調査の結果が、全体像の把握の一助となることが期待される。

### A. 研究目的

2015年8月以降、本邦において小児を中心にポリオ様麻痺に類似した原因不明の急性弛緩性麻痺(AFP: Acute Flaccid Paralysis)の症例が相次いで国立感染症研究所に報告された。一部の咽頭検体からエンテロウイルスD68 (EV-D68)が検出され、AFPとの関連が示唆されたため感染症法に基づく積極的疫学調査の枠組みで、国立感染症研究所を中心に臨床調査が実施された。臨床調査は地方衛生研究所や小児神経学会などと連携し行われているが、本邦での発症総数を把握することは

困難である。我々は中国四国地区における網羅的実態調査を行うことでAFP症例のより正確な実態を把握するとともに、国立感染症研究所へのAFP症例の報告の喚起を行った。

### B. 研究方法

対象は中国四国地区において小児科を標榜するすべての病院(196カ所)である。調査方法はまず一時調査票を郵送し、症例を認めた病院には二次調査票を電子メールにて依頼した。二次調査には国立感染症研究所を中心に行われている臨床調



査のアンケートを用いた。

(倫理面への配慮)

本調査は感染症法に基づく積極的疫学調査の枠組みで実施されたことから倫理委員会への承認は必要とされていない。さらに詳細な臨床・疫学情報の調査が行われているが、それについては国立感染症研究所のヒトを対象とする医学倫理委員会での承認を受けている。

### C. 研究結果

一次調査の回収率は 95.4%(178/196)であり 10 施設 10 名の報告を認めた。中国四国地区の小児 (0-14 歳) 総人口は 150 万人であり症例数は 10 名であった。

#### 回収率

回収率: 95.4% (186/195)

報告は10施設(5.4%)(10/186)

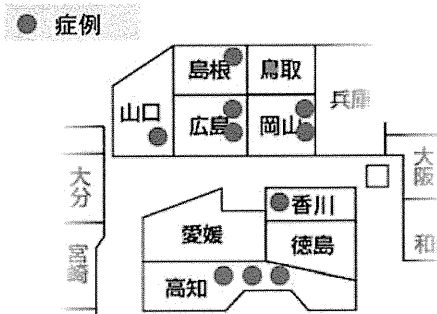
発症年齢は、最年少が 5 ヶ月で最高齢が 12 歳であった (中央値: 5 歳 6 ヶ月)。一定の傾向は認めなかった。性別は男児 3 名、女児 7 名であった。初発症状の出現時期は 9 月、10 月が多くエンテロウイルス流行時期に一致していた。7 月以前発症症例を 2 名認めた。全体の症例数が少ないため、本解析ではこの 2 例も含めた。初発症状から麻痺出現までの期間は、最短では 0 日 (麻痺が初発症状)、最長が 7 日であり、8 日目以降の麻痺出現症例は認めなかった (中央値: 3 日)。臨床診断名は下記の通り様々であった。随伴症状 (発熱、喘鳴など) と検査所見 (髄液検査、MRI 検査など) から臨床診断に至ったと推測される。

#### 臨床診断名

気管支喘息発作後ポリオ様麻痺  
(Hopkins症候群)  
ギランバレー症候群  
ウイルス性髄膜炎  
腕神経層損傷  
急性弛緩性麻痺  
転換性障害  
急性脊髄炎

中国四国地方における AFP 症例の分布は下記の通りである。小児人口に比して高知県での発症がやや多いが、9 県中 6 件で発症しており、特定地域に限局した傾向は認めなかった。

#### 分布



麻痺部位は、単麻痺と対麻痺が各 3 症例で最も多く認めた。筋萎縮は 2 例で認めた。いずれも麻痺出現以降に認めた。髄液細胞数は 2 例で増多を認めた。いずれも麻痺出現後に確認された。脊髄 MRI では 4 例に異常所見を認めた経過中に 4 例に発熱を認めた。いずれも麻痺出現前であった。経過中に 3 例に喘息症状を認めた。いずれも麻痺出現前であった。ポリオワクチンは 8 例で接種されていた。2 名は不明であり、未接種者はいなかった。

### D. 考察

高知県の 2 症例からエンテロウイルスが同定された (型は精査中)。その他の症例は精査中または未検出である。国立感

感染症研究所の病原微生物検出情報によると2015年度のEV-D68は下記の通り複数の報告がある。報告は特定地域に限局しておらず、全国的に広がっている可能性も否定できない。

### 2015年 エンテロウイルスD68流行状況

IASRより

エンテロウイルスD68型が検出された麻痺症状を呈する小児症例を含む2症例—青森県(掲載日:2015/12/1)

2015年秋における小児の喘息発作入院増加とエンテロウイルスD68型流行との関連—三重県津市(掲載日:2015/11/12)

気管支喘息発作の急増とエンテロウイルスD68型陽性—鶴岡市(掲載日:2015/11/5)

喘息症状を呈する患者からのエンテロウイルス68型(EV-D68)の検出—広島市(掲載日:2015/10/29)

エンテロウイルスD68型が検出された、急性弛緩性脊髄炎を含む3症例—さいたま市(掲載日:2015/10/15、2015年10月29日更新)

エンテロウイルスD68型が検出された小児4症例—東京都(掲載日:2015/10/1)

全国の小児総人口は1670万人であるため、日本国内では約110例の発症が推察される。現在国立感染症研究所と小児神経学会を中心に、各症例を詳細に検討するための追加調査が行われている。今回の網羅的調査の結果が、全体像の把握の一助となることが期待される。

### 0-14歳総人口

総務省統計局HPより(平成23年10月1日現在)



#### E. 結論

今回の網羅的調査の結果が、2015年AFP症例の全体像の把握の一助となることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ito T, Morishima T, Matsukawa A.

Sprouty-Related

Ena/Vasodilator-Stimulated

Phosphoprotein Homology

1-Domain-Containing Protein-2

Critically Regulates Influenza A

Virus-Induced Pneumonia. Crit Care Med.

2016 Jan 11. PMID: 26757161

Saito Y, Yashiro M, Morishima

T. Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on

Cytokine-induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular

Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide

Synthase Inhibitor. Acta Med Okayama.

2015;69(5):279-90. PMID: 26490025

Fujii C, Okada A, Morishima T.

Analysis of the synthetic

house-tree-person drawing test for developmental disorder. Pediatr Int.

2016 Jan;58(1):8-13. doi:

10.1111/ped.12790.

PMID: 26270796

Nosaka N, Yashiro M, Morishima T.

Anti-high mobility group box-1

monoclonal antibody treatment provides protection against influenza A virus

(H1N1)-induced pneumonia in mice. Crit Care. 2015 Jun 11;19:249. doi:

10.1186/s13054-015-0983-9. PMID:

26067826

#### 2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

なし

日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究

研究分担者 亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授

研究要旨 本邦における結核性髄膜炎の予後因子を検討した既報は限られているため、自施設とその関連施設に入院した成人結核性髄膜炎患者 28 例を対象として転帰影響要因について検討した。来院時の重症度と水頭症、投薬までの日数、初回髄液 ADA、ADA 最高値が転帰影響要因として同定された。結核性髄膜炎では早期診断と早期治療が最も重要であり、髄液 ADA が結核性髄膜炎の診断だけではなく予後予測因子となる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎あるいは脳症と鑑別を要する疾患の 1 つとして、結核性髄膜炎 (Tuberculous meningitis) が挙げられる。本邦における結核性髄膜炎 (Tuberculous meningitis: TbM) の発生率は年間 100 万人当たり 2.0 と推計され、その 15% を小児が占める。結核性髄膜炎は肺外結核の約 15%、全結核の 0.5~1.0% を占める。抗結核薬による治療が行われている現在でも、死亡率は軽症例で約 25%、HIV 感染例では約 61% と未だ転帰不良な疾患である。転帰影響要因として治療開始までの期間や意識障害の程度が指摘されているが、本邦における結核性髄膜炎の予後因子を検討した既報は限られているため、自施設とその関連施設に入院した結核性髄膜炎患者を対象とした転帰影響要因と、結核菌の薬剤耐性割合について検討した。

#### B. 研究方法

1981 年 12 月から 2013 年 12 月に自施設と関連施設に入院した成人 28 例を対象とし、①中枢神経系 (髄液、脳膿瘍) からの結核菌培養が陽性、結核菌 single PCR・nested PCR 陽性、病理解剖で結核性髄膜炎が証明されたもの、②入院時もしくは経過中に単核球優位の髄液細胞数上昇を認め、(1) 結核感染の既往もしくは結核感染の合併があるもの、もしくは(2) 亜急性 (症状発症から 6 日以上) の経過で抗結核薬治

療により改善したもの、を対象とした。

初診時の重症度については British Medical Research Council staging system (1948) に準拠し、意識清明、神経学的所見なしのものを Stage I、軽度の意識障害 (GCS10~14) もしくは脳神経麻痺を認めたものを Stage II、重度の意識障害 (GCS<10)、多発脳神経麻痺、片麻痺、四肢麻痺を認めたものを Stage III とした。

薬剤感受性検査は、髄液、喀痰、胃液、リンパ節生検、病理解剖時の脳擦過検体から検出された 12 症例 19 検体で、培養された菌に対して行われた。イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、ストレプトマイシン (SM)、レボフロキサシン (LVFX) の 5 剤について検討し、完全耐性を示すものを「R」、不完全耐性を示すものを「I」、耐性を認めないものを「S」とした。

退院時の modified Rankin Scale (mRS) が、0~3 を予後良好群、4~6 を予後不良群と定義した。

予後良好群、不良群および生存群、死亡群を従属変数として予後因子について名義尺度については Fisher の正確確率検定、順序・間隔・比率尺度については Mann-Whitney U 検定を用い検討し、有意水準  $\alpha=0.05$  とした。

(倫理面への配慮)

本研究は日本大学医学部附属板橋病院の共同治験審査委員会の承認を得て行われた。

## C. 研究結果

男性 14 例、女性 14 例 (年齢中央値 49.5 歳。(21~76 歳))、日本人 26 例、中国人 1 例、フィリピン人 1 例に対して検討がなされた。

10/28 例にステロイド使用、慢性 C 型肝炎、直腸癌、先天性免疫不全症候群など免疫不全の病態が合併していたが HIV はいずれも陰性であった。

発熱、髄膜刺激徴候、意識障害が約 8 割に認められたが、頭痛は半数程度であった。

髄液塗抹陽性例はなかった。髄液抗酸菌培養は 11/28 例 (39%) で、single PCR は 3/18 例 (17%)、nested PCR は 5/13 例 (38%) で陽性であった。

頭部 CT・MRI は 26/28 例で施行され、9 例に水頭症を、14 例に結核腫、7 例に脳梗塞を認めた。画像検査が施行されなかった 2 例のうち 1 例転帰良好、1 例が転帰不良 (死亡) であった。

入院時の重症度は stage I が 6 例、stage II が 13 例、stage III が 9 例であり、退院時 mRS は 0 が 4 例、1 が 5 例、2 が 7 例、3 が 2 例、4 が 2 例、5 が 3 例、6 が 5 例であった。転帰良好群 18 例、転帰不良群 10 例であり、生存群 23 例、死亡群 5 例 (死亡率 17.9%) であった。

転帰影響要因として、来院時の重症度 (予後良好群 vs 不良群 :  $p=0.000$ 、生存群 vs 死亡群 :  $p=0.020$ ) と、水頭症 (予後良好群 vs 不良群 :  $p=0.000$ 、生存群 vs 死亡群 :  $p=0.026$ )、投薬までの日数 (予後良好群 vs 不良群 :  $p=0.015$ 、生存群 vs 死亡群 :  $p=0.011$ )、初回髄液 ADA (生存群 vs 死亡群 :  $p=0.011$ )、ADA 最高値 (生存群 vs 死亡群 :  $p=0.016$ ) が同定された。

薬剤感受性検査では、抗結核薬として使用されなかった LVFX に耐性を認めなかった。

## D. 考察

本検討から、重症度と水頭症の合併、治療の遅れが予後不良因子として同定された。諸外国からの報告では、結核性髄膜炎の予後不良因子として、高齢、水頭症の合併、中枢神経系からの結核菌の検出、中枢神経外の結核病変、脳神経麻痺、痙攣の合併、重症度、意識障害、治療の遅れなどが報告されており、本検討結果と概ね合致していた。

髄液中 ADA は、結核性髄膜炎の診断において cut-off を定めて用いるという (Tuon 2010) 報告はあるが、本検討の結果から死亡予測因子としての活用ができる可能性がある。

薬剤耐性については、本邦においても INH や RFP、EB、SM に耐性を示すものが 15~30% あることから多剤併用での治療が重要である。LVFX については、今回の検討症例においては耐性を認めなかった。LVFX は髄液移行性も良好であることから、結核性髄膜炎の難治例、特に INH 耐性例における治療薬として期待される。

本検討患者においては、全例で 3 剤以上の抗結核薬の併用がなされていたが、キードラッグである INH の排泄が早い rapid acetylator と intermediate acetylator が 90% にのぼるという報告があり (Mashimo 1992)、投与量が不十分であった可能性もある。INH の髄腔内投与で良好な経過をたどった例 (Takahashi 2012) も報告されており、今後の研究課題であると考える。

## E. 結論

結核性髄膜炎成人 28 例を対象とし転帰影響要因を検討し、来院時の重症度と水頭症の合併、治療開始の遅れが予後不良因子として同定された。結核性髄膜炎では、早期診断と早期治療が最も重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tosa Motofumi, Hara Makoto, Morita Akihiko, Ninomiya Satoko, Ebashi Momoko, Kamei Satoshi, Maseda Masafumi, Tokuhashi Yasuaki, Hemmi Akihiro, Nemoto Norimichi. Idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis. Intern Med 2015; 54: 1923-1926

石川 晴美, 亀井 聡 : 希少神経感染症 希少神経感染症の overview NEUROINFECTION 20: 22-29, 2015.

亀井 聡 : 【神経蘇生ガイドライン】神経系の蘇生を要する疾患と病態 (成人) 急性中枢神経系感染症 単純ヘルペス脳炎 日本神経救急学会雑誌 27: 39-43, 2015.

亀井 聡 : 【神経蘇生ガイドライン】神経系