

2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の臨床像の解明

研究分担者 吉良龍太郎 福岡市立こども病院 小児神経科 科長

2015年9月中旬に、急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）を認める小児例の多発が報告されたことにより、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、2015年8月～12月に発症したAFP症例の症例探査が実施された（一次調査）。これらを対象として、臨床・疫学情報に関する詳細な二次調査を行った。その結果、この時期に急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）と診断される症例が全国で多発し、その数は59例にのぼることが中央解析により判明した。これらの症例の臨床症状および検査所見を解析したところ、気道感染症が先行した後に四肢の運動麻痺が急に出現し、検査では髄液細胞増多を伴うといった共通の特徴が見られた。

A．研究目的

2015年9月中旬に、急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）を認める小児例の多発が報告され、特に急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）の症例が多いことが判明した。2015年10月21日、厚生労働省から「急性弛緩性麻痺（AFP）を認める症例の実態把握について（協力依頼）」の事務連絡が発出された。この事務連絡により、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、2015年8月～12月に発症したAFP症例の症例探査が実施された（一次調査）。

今回、一次調査で報告された症例を対象として、臨床・疫学情報に関する詳細な二次調査を行い、AFP多発の実態を明らかにするとともに、AFM患者の臨床症状および検査所見について解析した。

B．研究方法

一次調査でAFPとして報告された患者を対象に二次調査を行った。調査は、二次調査用紙の記入および画像検査・神経生理検査データの送付を担当医に依頼し、得られた情報を基に複数の班員・協力者が中央解析した。次にAFMの診断基準を満たす患者の臨床症状および検査所見を解析した。一次調査および二次調査で用いたAFPおよびAFMの症例定義は以下の通りである。

AFPの症例定義（一次調査）

2015年8月1日以降、同年12月31日までに、急性弛緩性麻痺を認めて、24時間以上入院した者。ただし、血管障害、腫瘍、外傷などの確定診断がなされ、明らかに感染性と

異なる症例は除外。

AFMの症例定義（CSTE 2015）（二次調査）

四肢の限局した部分の脱力を急に発症（acute onset focal limb weakness）

MRIで主に灰白質に限局した脊髄病変が1脊髄分節以上に広がる

髄液細胞増多（白血球数 $>5/\mu\text{L}$ ）

+ はconfirmed、+ はprobable

（倫理面への配慮）

二次調査を行うにあたり「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得た（受付番号：655，2015年12月24日）

C．研究結果

一次調査で探知された115例のAFP症例のうち、1例は調査時期以外に発症、3例は入院しなかった、1例は頸椎症の診断、9例は調査協力が得られなかったため、これら14例の二次調査は実施しなかった。これらを除いた101例について二次調査の回答が得られた結果、AFPの症例定義（一次調査）を満たした者は75例であった。AFPの組み入れ基準に合わない7例（入院しなかった2例、調査期間以外に発症した4例、海外で発症した1例）および一次調査で除外されるべき明確な原因を有する19例（心身症9例、脊髄梗塞3例、他の非神経疾患7例）は除外した。75例のAFP患者のうち、AFMの症例定義を満たさなかった16例の症例（ギラン・バレー症候群7例、脳炎7例、急性散在性脳脊髄炎2例、画像で脳幹病変を伴う急性脳神経障害1例、ポツリヌス症1例、小脳失調1例）を

除いた 59 例が AFM (高可能性例 1 例を含む)であった。

患者背景: AFM 症例は、男 35 例、女 24 例。平均年齢 4.4 歳 (IQR 2.6-7.7 歳)。15 歳以下の症例が 55 例 (93%) で、残りの 4 例 (7%) は成人発症であった。10 例 (17%) に気管支喘息、8 例 (14%) にその他のアレルギー疾患の既往があり、41 例 (69%) に特記すべき既往はなかった。

前駆症状: 麻痺症状の出現する前に発熱を認めた症例は 52 例 (88%) あり、発熱から麻痺出現までの期間は平均 3.5 日 (IQR 1.0-5.3 日)、発熱の持続日数は 4 日 (IQR 3-65.3 日)、最高体温 38.5 であった。前駆症状として呼吸器症状が最も多く 44 例 (75%) に見られ、消化器症状 11 例 (19%) であった。

神経症状: 麻痺が完成するまでの時間は 42 例 (78%) が 48 時間以内で、非常に速い発症様式を呈した。全ての患者が弛緩性麻痺を呈し、53 例 (90%) は腱反射の低下・消失を伴った。運動麻痺の部位の検討では、罹患肢 1 肢が 22 例 (37%) (上肢 14 例、下肢 8 例)、2 肢が 23 例 (39%)、3 肢が 3 例 (5%)、4 肢が 11 例 (19%) で、対麻痺の 10 例と四肢麻痺の 4 例を含む 40 例 (68%) が麻痺の左右差を示した。10 例 (17%) に脳神経症状、15 例 (25%) に膀胱直腸障害、12 例 (20%) に感覚障害、7 例 (12%) に頂部硬直、7 例 (12%) に頭痛、7 例 (12%) に意識障害を認めた。40 例 (68%) で経過中に罹患肢が萎縮した。転帰は完全回復、回復良好、かなり回復、回復不良がそれぞれ 7 例 (12%)、10 例 (17%)、32 例 (54%)、10 例 (17%) で、前二者と後二者をそれぞれ合わせて 17 例 (29%) が転帰良好、42 例 (71%) が転帰不良であった。

血液・髄液検査所見 脳脊髄液検査において、50 例 (85%) に白血球数増多、27 例 (46%) に蛋白上昇が見られた。麻痺症状出現から脳脊髄液検査までの日数で白血球数は異なっており、0-5 日、6-10 日、11-15 日でそれぞれ平均 68/mm³ (34-147)、33 (9-65)、11 (6-17)、と徐々に低下し、16 日以降では 4 (3-7) と正常化した。なお 0-5 日に採取した 42 例に限れば、40 例 (95%) とほぼ全例で細胞増多が見られた。ミエリン塩基性蛋白の上昇 (>102 pg/mL) は 44 例中 14 例 (32%) に、IgG インデックスの上昇 (>0.85) は 36 例中 7 例 (19%) に見られた。抗 AQP4 抗体と抗 MOG 抗体は検査を受けた全例で陰性であった。

D . 考察

二次調査の中央解析により 59 例を AFM と診断した。米国における 2014 年の AFM 多発が 120 例と報告されているので、人口を考慮すると米国と同程度の患者の多発であったと推定される。

AFM は 2014 年に新たに提唱された疾患定義である。10 歳未満の小児が、呼吸器症状や発熱といった前駆症状の後に、四肢の運動麻痺が出現し、2~3 日以内に急速に完成する点が非常に特徴的で、ほとんどの症例に共通していた。検査では 85% の症例に髄液細胞増多があり、麻痺の発症後 5 日以内に検査しえた症例に限れば 95% もの高率に細胞増多がみられた。画像検査と神経生理検査でも特徴的な所見を示しており、2015 年秋に日本で多発した AFM は非常に類似した症状と検査結果を示す均一な疾患であったことが明らかとなった。

これらの症例の一部の検体からエンテロウイルス D68 が検出されており、今回の AFM 症例の多発との関連性について、直接的な因果関係の証明はできないが、現在、学術的な検証を行っているところである。

もし、エンテロウイルス D68 感染症と AFM の発症が関連するならば、原因不明とされる AFM がどのようなメカニズムによりウイルスと関連した脊髄炎を引き起こすのか解明することが今後の課題となるであろう。

E . 結論

二次調査の結果、2015 年 8 月~12 月に AFM と診断される症例が全国で多発し、その数は 59 例にのぼることが中央解析により判明した。

これらの症例には、気道感染症が先行した後に四肢の運動麻痺が急に出現し、検査では髄液細胞増多を伴うといった特徴が見られた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T: A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 87:2006-2015, 2016

Lee S, Sanefuji M, Torio M, Kaku N, Ichimiya Y, Mizuguchi S, Baba H, Sakai Y, Ishizaki Y, Torisu H, Kira R, Hara T, Ohga

S: Involuntary movements and coma as the prognostic marker for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Neurol Sci. 370:39-43, 2016

吉良龍太郎: 免疫性・炎症性神経疾患-病態解明から疾患修飾薬開発まで「急性散在性脳脊髄炎」. モダンフィジシャン 36: 669-673, 2016

吉良龍太郎: エンテロウイルス D68 と関連疾患「エンテロウイルス D68 感染症に関連する神経疾患」. 臨床とウイルス 44: 107-111, 2016

2. 学会発表

Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Yasumoto S, Torisu H, Shimizu H, Tanaka-Taya K: Clustering of acute flaccid myelitis of unknown origin in Japan, autumn 2015.

The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders). July 1-3, 2016, Tokyo, Japan

吉良龍太郎: 分野別シンポジウム: 神経系の自己免疫疾患; up to date 「急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎: 急性弛緩性脊髄炎 (EVD68 陽性例を含む) との異同」. 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 札幌

吉良龍太郎: シンポジウム 2: 免疫介在性疾患の急性発作・てんかんを考える「急性散在性脳脊髄炎による急性発作・てんかん発症」. 第 50 回日本てんかん学会学術集会 2016.10.7-9 静岡

吉良龍太郎: ホットトピックス「小児の急性弛緩性脊髄炎」第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会 2016.10.21 金沢

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし