

エンテロウイルスD68流行期の小児の急性弛緩性脊髄炎の神経画像所見に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科学 教授  
森 壘 東京大学医学部附属病院放射線科 准教授

研究要旨

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児の急性弛緩性脊髄炎54例の画像所見を解析した。全例で脊髄病変を認めた。脊髄病変は長い縦走病変が特徴であり、灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。ガドリニウム造影では、馬尾の造影効果が高率であった。脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間には、しばしば乖離を認めた。すなわち、全脊髄に病変を認めても、単麻痺を示す例も稀でなかった。ガドリニウム造影効果は、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。これらの所見は小児急性弛緩性麻痺の診断や病態の考察において、重要である。

A．研究目的

2015年秋に小児において原因不明の急性弛緩性麻痺が多発し、同時期にエンテロウイルスD68（EVD68）の流行が判明した。米国でも2014年にEVD68の流行がみられ、同時期に急性弛緩性麻痺が多発したことが報告されている。これらのことから、厚生労働省は感染症法に基づく積極的疫学調査として、2015年8月～12月に急性弛緩性麻痺を認めて入院した症例について調査を開始した。本研究班では、厚生労働省の了解を得て二次調査を実施し、詳細な臨床情報・疫学情報を収集した。

急性弛緩性麻痺の責任病変は脊髄であり、現在ではこの病態を記述するのに急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis, AFM）という用語が一般的になっている。AFMの神経画像所見については現在まで十分な検討が行われておらず、十分な知見が得られていない。本研究では、小児のAFMの神経画像所見を明らかにするため、研究班が二次調査で収集した神経画像をレビューし、その所見を明らかにするとともに病態に対する考察を行った。

B．研究方法

本研究班が施行した一次調査で把握した115例中、101例について二次調査の協力が得られた。このうち、AFMの診断基準を満たし、脊髄MRIの十分な検討が可能であったのは59例であった。このうち、AFM確実例で発症時の年齢が15歳未満であった54例についてその所見を検討した。

画像は担当医からCD-ROMなどの電子媒体によって提供された。その所見を2名の判読者がそれぞれ独立して判読し、その後協議を行って最終的な所見を記載した。

今回検討したのは以下の事項である。

1) 脊髄の所見とその経時的変化

- A．病変の広がり
- B．脊髄内の病変局在
- C．造影効果

- 2) 大脳の所見
- 3) 小脳の所見
- 4) 脳幹の所見

また、脊髄病変の広がりや麻痺症状の分布との関係を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会の承認を受けて施行した。すべての画像データは国立感染症研究所に保管されており、本研究以外の目的では閲覧できない。

C．研究結果

54例の年齢は中央値4歳（範囲0～12歳）、男女比は32：22であった。最初の脊髄MRIは麻痺の発症から中央値5日（範囲0～38日）で撮像されていた。

脊髄の縦走病変は全例で認め、その範囲は全脊髄またはほぼ全脊髄26例、頸髄のみ8例、頸胸髄または胸髄のみ3例、胸腰髄7例、撮像が十分でないため特定できず8例であった。髄内の病変局在は、灰白質＋白質38例、灰白質のみ11例、評価困難5例であった。初回脊髄MRIでガドリニウム造影が施行されたのは25例であり、造影効果を18例に認めた。造影効果を認めたのは、馬尾16例、神経根4例、灰白質1例であった。

脳のMRIは50例で施行されていた。大脳では2例に異常を認めたが、脊髄病変との関係は不明であった。および小脳に異常を認めた症例はなかった。脳幹では22例に脊髄から連

続する病変を認めた。病変の範囲は、延髄のみ18例、橋から延髄3例、中脳から延髄1例であった。

病変の範囲と麻痺の分布との関係を表1に示す。病変を全脊髄またはほぼ全脊髄認めた26例では四肢麻痺を6例に認めたが、一方で上肢または下肢の単麻痺を計7例に認め、症例によっては病変の広がりや麻痺の分布との間に乖離を認めた。頸髄のみに病変を認めた8例では、7例が上肢または下肢の単麻痺を認めた。頸胸髄または胸髄のみに病変を認めた3例では三肢麻痺1例、両下肢麻痺2例であった。胸腰髄に病変を認めた9例では、両下肢麻痺を6例に認めた。脊髄病変の上端より頭側の脊髄レベルに該当する麻痺を認めた症例は認めなかった。

髄内の病変分布と麻痺の分布との関係を表2に示す。灰白質と白質との両者に病変を認めた症例は、四肢麻痺から単麻痺まで様々な麻痺の分布を呈したが、灰白質のみの症例では四肢麻痺や三肢麻痺は認めず、両下肢麻痺3例、上肢単麻痺8例であった。

初回のガドリニウム造影効果の有無と麻痺の分布との関係を表3に示す。造影効果を認めた症例は四肢麻痺から単麻痺まで様々な麻痺の分布を呈したが、造影効果を認めなかった症例は、1例を除いて両下肢麻痺または下肢単麻痺を呈した。

ガドリニウム造影効果の経時的変化を表4に示す。麻痺出現後0-2日では、造影を施行した10例中4例に造影効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降に造影を施行した症例では造影効果が極めて高率であった。

#### D . 考察

今回の検討から、小児のAFMの画像所見の特徴が明らかになった。すなわち、全例で縦に長い脊髄病変を認めた。また、馬尾の増強効果も高率に認め、特徴的な所見と考えられる。一方、広範な脊髄病変を認めるにも関わらず麻痺の分布は一肢に限局する症例が散見され、脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間に乖離を認めることがあるのも特徴的であった。

縦長な脊髄病変の鑑別には、炎症、脱髄、自己免疫性血管炎、非炎症性血管病変および腫瘍が挙がる。それぞれ具体的には、横断性脊椎炎、HTLV-1関連脊髄炎(HAM)、視神経脊髄炎関連疾患(抗AQP4抗体陽性、抗MOG抗体陽性)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス/抗リン脂質抗体症候群、神経Behcet病、原発性中枢神経系血管炎、ANCA関連血管炎や神経サルコイドーシス、硬膜動静脈瘻(dural AVF)、脊髄梗塞および、血管内リンパ腫(IVL)、脊髄転移ないし傍腫瘍性脊髄炎を鑑別しなければならない。病変の広がりや麻痺の部位との間には、しばしば乖離がみられ、極端な場合では全脊髄に病変を認めても、単麻痺を示す例も稀でない。これらの所見からは、神経脱落や脱髄などの直接の(原発性の)神経障害のみならず、静脈性浮腫などの病態も重畳していることが推察される。EVD68によるAFM

の発症機序に関しては、ウイルスの直接的な感染による一次的障害と、炎症などを介在する二次的障害との可能性が考えられる。今回の検討から、脊髄病変は極めて広範であることが多く、症状の出現が急速であることを考え合わせると、一次的障害よりも二次的障害のほうが説明しやすいと思われた。

また、今回の検討でAFMでは馬尾にガドリニウム造影による増強効果を高率に認め、特徴的な所見であると思われた。一方、髄内には造影による増強効果を認めることは稀であった。増強効果は麻痺発症後2日以内には低率であり、やや遅れて出現するのが特徴的であった。また、馬尾の増強効果は頸髄のみに病変を認める病変でも認められた。これらのことからAFMにおける馬尾の造影効果は、二次的障害による血液神経関門の破綻の結果である可能性が示唆された。

#### E . 結論

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児のAFMの画像所見を明らかにした。広範な脊髄病変と馬尾の造影効果が特徴的な所見であった。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T. Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev* 2016; 38(4): 414-8.

Okumura A, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Ikeno M, Nakazawa M, Igarashi A, Shimizu T. Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 206-11.

Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, Kidokoro H, Maruyama K, Hayakawa M, Itakura A, Matsuzawa K, Yamamoto H, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K. Increased fetal heart rate variability in periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2016; 38(2): 196-203.

Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis. *Pediatr Int* 2016; 58(1): 58-61.

Yamakawa K, Yamagishi Y, Miyata K, Shimomura Y, Iwata A, Hori T, Mikamo H, Okumura A. Bacteremia Caused by *Raoultella ornithinolytica* in Two Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(4): 452-3.

Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(6): 597-600.

Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev* 2016; 38(7): 638-47.

Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S. The effects of co-medications on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy. *Brain Dev* 2016; 38(8): 723-30.

Miyata K, Hori T, Yamakawa K, Takasu M, Hayakawa T, Shimomura Y, Iwata A, Okumura A, Nakura T, Jyoko M, Mori Y, Takahashi E, Hirato J. Medulloblastoma with epithelioid features in the cerebellar vermis. *Pediatr Int* 2016; 58(9): 908-12.

Matsubara K, Mori H, Hirai N, Yasukawa K, Honda T, Takanashi JI. Elevated taurine and glutamate in cerebral juvenile xanthogranuloma on MR spectroscopy. *Brain Dev* 2016; 38(10): 964-7.

Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, Nakajima M, Hori M, Tsuruta K, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K. Diffusional Kurtosis Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Correlation with Severity of Cognitive Impairment. *Magn Reson Med Sci* 2016; 15(3): 316-23.

Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol* 2016; 34(7): 459-69.

Kamiya K, Amemiya S, Suzuki Y, Kunii N, Kawai K, Mori H, Kunimatsu A, Saito N, Aoki S, Ohtomo K. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for

Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci* 2016; 15(1): 121-9.

## 2. 学会発表

奥村彰久 . 急性脳症 Up to Date . 第624回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2016.1.9.

奥村彰久 . 消化管感染症と重症合併症 . 脳炎・脳症 . 第12回日本小児消化管感染症研究会、東京、2016.2.6.

奥村彰久 . 小児の脳炎・脳症:現在と未来 . 第90回日本感染症学会総会、仙台、2016.4.15.

Akihisa Okumura. Neonatal Monitoring. The 12th International Child Neurology Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2016.5.2.

奥村彰久 . 急性脳症における脳波 . 第58回日本小児神経学会学術集会、東京、2016.6.3.

Akihisa Okumura.

Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2016.7.2.

奥村彰久 . 急性脳炎・脳症:最近の話題 . 第27回日本小児神経学会中国・四国地方会、岡山、2016.7.16.

Akihisa Okumura, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Hirokazu Kurahashi, Michihiko Takasu, Toshiaki Shimizu. Changes in attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. 第50回日本てんかん学会学術集会、静岡、2016.10.7.

奥村彰久、池野充、安部信平、倉橋宏和、高須倫彦、清水俊明 . ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の1例 . 第21回日本神経感染症学会学術大会、金沢、2016.10.22.

## 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

表1．脊髄病変の範囲と麻痺の分布

	全脊髄または ほぼ全脊髄	頸髄のみ	頸胸髄または 胸髄のみ	胸腰髄	特定できず
四肢麻痺	6	1		1	1
三肢麻痺	2		1		
両上肢麻痺	1				
両下肢麻痺	10		2	6	1
片麻痺					1
上肢単麻痺	4	6		1	3
下肢単麻痺	3	1		1	2

表2．髄内の病変の分布と麻痺の分布

	灰白質 + 白質	灰白質のみ	特定できず
四肢麻痺	9		
三肢麻痺	3		
両上肢麻痺	1		
両下肢麻痺	13	3	3
片麻痺	1		
上肢単麻痺	6	8	
下肢単麻痺	5		2

表3．初回のガドリニウム造影効果と麻痺の分布

	造影効果あり	造影効果なし
四肢麻痺	4	1
三肢麻痺	2	
両上肢麻痺	8	5
上肢単麻痺	1	
下肢単麻痺	3	1

表4．ガドリニウム造影効果の経時的変化

麻痺出現からの 日数	0-2日	3-6日	7-13日	14-20日	21-27日	28-55日
造影効果あり	4	10	12	5	10	7
造影効果なし	6	0	0	1	1	0