

急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症の神経生理学的研究に関する研究

研究分担者 鳥巢 浩幸 福岡歯科大学 総合医学講座小児科学分野 准教授
安元 佐和 福岡大学 医学部 医学教育推進講座 教授

研究要旨

2015年に多発した急性弛緩性麻痺症例のうち、全国調査で急性弛緩性脊髄炎と診断され、発症後4週間以内に神経生理検査が実施された46例の神経生理学的検査所見を解析した。14病日以内の初回検査において、運動神経の複合筋活動電位の振幅低下が79%、F波の出現頻度の低下が78%の症例に認められた。7病日以内の初回検査でも21例中11例（52%）に両所見をともに認めた。また、「初回検査でF波の出現率が正常であることは神経学的予後良好因子である」ことが示された（相対リスク 5.250（95%信頼区間:1.934-14.249）、 $p = 0.002$ ）。

AFM症例に認めた神経生理学的所見は特徴的であり、他の急性脊髄炎や急性弛緩性麻痺を示す疾患との鑑別や予後予測に有用と考えられる。

A．研究目的

急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）を呈する疾患は血管障害、腫瘍、外傷、中毒、身体症状症など多岐にわたるが、ポリオウイルスによる急性灰白髄炎などの“神経系での炎症や異常な免疫応答に起因する神経傷害”を主病態とする疾患群が存在する。この中には、急性散在性脳脊髄炎などの他の急性脊髄炎やギラン・バレー症候群も含まれる。

急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）は、急性脊髄炎のうち、AFPを主徴とする脊髄炎を指し、症候であるAFPとMRIでの脊髄病変の存在で定義される臨床的な症候群である。

我々は、2015年に多発したAFP症例のうち、半数以上を占めるAFM症例に着目し、その神経障害部位を明らかにするために、神経生理学的検査所見の解析を実施した。

B．研究方法

対象：2015から2016年にかけて実施されたAFP症例に関する全国調査で集積された115例*のうち、最終的に当研究班でAFMと診断し**、発症後4週以内に神経生理検査が実施された46例

*全国調査でのAFP症例の定義

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、明らかに感染性とは異なる症例は除外する。

**AFM（確定例）の定義

とをみたまもの

四肢の限局した部分の脱力を急に発症
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

方法：

- 1) 各症例の発症時の年齢、臨床症候（発症時の筋力、症状ピーク時の筋力、回復時の筋力）、神経生理検査***の結果（波形、測定値）を集積した。

***検討した神経生理検査

運動神経伝導検査（motor conduction study: MCS）、感覚神経伝導検査（sensory conduction study: SCS）、F波、体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials: SEP）

- 2) 実施された神経生理検査自体の妥当性あるいは結果の妥当性について、各症例の年齢、症候、波形、測定値にもとづいて、鳥巢と安元がそれぞれに検討し、最終的に下記の評価項目を下記の評価基準のもとに確認を行った。

評価項目

MCS：複合筋活動電位（compound muscle action potential: CMAP）の振幅、

伝導速度、波形
SCS： 感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) の伝導速度、波形
F波： 出現頻度
SEP： 潜時、波形

評価基準

振幅、伝導速度 (MCS、SCS)
既存のデータ値[#]に照らし合わせ、最低一つの神経で-2.5SDを下回る場合、または左右で30%以上の差 ($|L-R|/\max(L, R)$ 0.3) を認める場合に異常と判定した。
波形 (MCS、SCS)
導出不良の有無 時間的分散の有無
伝導ブロック (近位刺激と遠位刺激がある場合) の有無
F波の出現率
出現率は上肢50%未満、下肢80%未満 または左右で30%以上の差 ($|L-R|/\max(L, R)$ 0.3) を認める場合に異常と判定した。
体性感覚誘発電位潜時
検査施設標準値に照らし合わせて異常値と判断される場合、または30%以上の左右差 ($|L-R|/\max(L, R)$ 0.3) を認める場合に異常と判定した。

[#]Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. J Child Neurol. 1997; 12:13-18.

3) 確認したデータを元に統計解析を実施し、検定には²検定あるいはFischerの正確確率検定を行った。統計ソフトは、IBM SPSS Statistics 22を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染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(承認番号 655)福岡歯科大学倫理審査委員会の承認(承認番号 329)を得て実施した。

C. 研究結果

解析症例は小児43例 (男27、女16)、発症年齢は0 - 12歳 (平均年齢4.2歳) と成人3例 (男1、女2) であり、神経症状発症からピークまでの日数は0または1日が20例 (43%) であった。また、ピーク時の麻痺の型は、単麻痺16例 (35%)、二肢麻痺18例 (39%)、三肢麻痺2例 (4%)、四肢麻痺10例 (22%) であった。解析症例の上記特徴は、集積されたAFM症例全体と比較して有意な差を認めなかった。

初回神経生理検査が7病日以内に実施さ

れたのは29例 (63%)、14病日以内は43例 (93%)であった。

14病日以内に実施された初回検査において、MCSではCMAPの振幅低下が79% (34/43)、伝導速度低下が7% (3/43)、波形の異常が7% (3/43)に認められた。SCSでは伝導速度4% (1/26)、波形の異常0% (0/26)に認められた。F波では出現頻度の低下が78% (28/36)に認められた。SEPでは67% (2/3)に異常を認めた。発症7病日以内にMCSとF波をともに実施した21例は全例いずれかの異常を示し、11例 (52%)は両検査で異常を認めた。

“神経学的後遺症の有無”と“CMAP振幅の異常の有無”の検討では、両者に有意な関連性を認めなかったが、“神経学的後遺症の有無”と“F波出現率の異常の有無”では、「F波の出現率が正常であることは神経学的予後良好因子である」ことが示された (相対リスク5.250 (95% 信頼区間:1.934-14.249), $p = 0.002$)。

D. 考察

2015年にわが国で多発したAFM症例では、神経症状の出現時より運動神経のCMAPの振幅低下とF波の出現率の低下を高率に認め、基本的に運動神経の伝導速度は正常であり、感覚神経では異常を認めなかった。

このことからAFMの神経生理学的診断マーカーとしてCMAPの振幅低下とF波出現率の低下、陰性の診断マーカーとして運動神経の伝導速度の低下と感覚神経の異常が挙げられた。

また、今回の知見から、解析を行ったAFM症例では脊髄前角細胞の障害に加えて、運動神経軸索機能の障害が病初期より認められることが明らかになった。なお、AFM発症後にCMAPの振幅低下を呈する症例が存在することから、脊髄前角細胞の障害は軸索機能障害に先行することが予想された。このことは、1週以内にMCSを行った症例では、CMAP振幅の低下例が69% (20/29) であるのに対し、1週以降の検査では100% (17/17)であったことから示唆される。

AFMにおける末梢運動神経の機能障害の機序としては、1) ウイルス感染に伴う直接傷害、2) ウイルス感染に関連した免疫学的傷害、3) 前角神経細胞障害に伴う二次的変性が予想され、今後、神経生理検査以外

の多角的な検討が必要であると考えられる。

本研究によって、「初回検査でF波の出現率が正常であることは神経学的予後良好因子である」ことが示された。この結果は、「AFMでの神経生理検査は予後予測に有用である」ことを示すとともに、「AFMの発症初期に脊髄前角細胞の傷害を軽減することが、AFMの治療において重要である」ことを示唆すると考えられる。

E . 結論

本研究でAFM症例に認めた神経生理学的所見は特徴的であり、他の急性脊髄炎やAFPを示す疾患との鑑別を行う際や予後予測に有用であると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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 Neuro Sci* 370: 39-43, 2016.
3. Kanemasa H, Fukai R, Sakai Y, Torio M, Miyake N, Lee S, Ono H, Akamine S, Nishiyama K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T: De novo p.Arg756Cys mutation of ATP1A3 causes an atypical form of alternating hemiplegia of childhood with prolonged paralysis and choreoathetosis. *BMC Neurol* 16:174, 2016.
4. Sakai Y, Fukai R, Matsushita Y, Miyake N, Saitsu H, Akamine S, Torio M, Sasazuki M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Matsumoto N, Hara T: De novo truncating mutation of TRIM8 causes early-onset epileptic encephalopathy. *Ann Hum Genet* 80:235-40, 2016.

2. 学会発表

1. Torisu H: Nationwide survey of ADEM in Japan. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July 1-3, 2016, Tokyo
2. Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A,

Yasumoto S, Torisu H, Shimizu H, Taya K Keiko : Clustering of acute flaccid myelitis unknown etiology in Japan, autumn 2015. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July1-3, 2016, Tokyo

3. Ichimiya Y, Sakai Y, Kaku N, Yamashita F, Matsuoka W, Mizuguchi S, Hirata Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Maehara Y, Takada H: Paroxysmal sympathetic hyperactivity during therapeutic hypothermia in a case with severe AESD. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July 1-3, 2016, Tokyo
4. 鳥巢浩幸：教育講演 小児免疫性中枢神経疾患の臨床：脱髄疾患の診断と治療. 日本小児神経学会総会 2016.6.5 東京

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