厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

急性弛緩性麻痺患者における急性弛緩性脊髄炎の初期診断の正確性に関する検討

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

研究要旨
急性弛緩性脊髄炎(AFM)の初期診断の正確性を明らかにするため、2015 年に日本で AFM が多発した際に行われた二次調査を元に解析を行った。中央解析に基づき診断された AFM の症例（n=59）の医療機関の退院時診断は AFM が 42 例(71%)、AFM 以外 17 例(29%)。ほぼ全例で中央解析により初回 MRI 検査で診断された縦走病変は医療機関で 25 例(42%)が診断されていなかった。20 椎体(中央値)に渡る長大病変は診断されにくく、診断されていた場合でも実際よりも短く判定されていた。初回検査で病変が診断されなくても検査の反復や造影剤の使用により最終的に診断された例があった。

A．研究目的

急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis: AFM)は 2014 年に米国でエンテロウイルス D68 のアウトブレイクに伴い急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）の症例が多発した際に提唱された、臨床症状と MRI 画像所見により診断される新しい疾患概念である。

2015 年 9 月中旬に、我が国においても AFP を認める小児例の多発が報告され、特に 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）。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 多発の実態および AFM 患者の臨床症状および検査所見について明らかにしてきた。

2015 年のような AFM の多発はその後、見られていないが、今後の多発に備えて、AFM を早期に診断する上での問題点を明らかにしておく必要がある。本研究では AFP を呈する疾患の中で AFM が適切に診断されうるか、AFP を呈する患者における AFM の初期診断の正確性を明らかにするため、二次調査で報告された症例を対象として、実際に患者の診療を行った医療機関における画像所見および退院時診断と当研究班で行った中央解析に基づく画像所見および診断の相違を解析した。

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・協力者が中央解析を行った。次に中央解析により AFM の診断基準を満たす患者について、診療を担当した医療機関における脳脊髄画像の判読結果および退院時診断と中央解析による画像判読結果を解析した。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、明らかに感染性とは異なる症例は除外。

AFM の症例定義（CSTE　2015）　（二次調査）
①四肢の限局した部分の脱力を急に発症 (acute onset focal limb weakness)
②MRI 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
③髄液細胞増多（白血球数＞5/μL）
①＋②は確定、①＋③は疑い

（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、101 例について二次調査の回答が得られ、AFP の組み入れ基準に合わない 7 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 例を除外した結果、AFP の症例定義（一次調査）を満たした者は 75 例であった。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 4 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、ボツリヌス症 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。本研究ではこれらの 59 例の AFM を対象として解析を行った。
中央解析に基づき診断された AFM 症例（n=59）の医療機関退院時の診断名は、AFM が 38 例(64%)、AFM に他の神経疾患病名が加えられたものが 4 例(7%)、AFM 以外が 17 例(29%)であった。AFM に加えられたものの他の神経疾患病名は、ギラン・バレー症候群(2 例)および Hopkins 症候群(2 例)であった。AFM 以外の疾患名の内訳は、Hopkins 症候群(3 例)、急性散在性脳脊髄炎(4 例)、ギラン・バレー症候群(4 例)、ニューロパチー(1 例)、腕神経叢損傷(1 例)、AFP(2 例)、AFP および無菌性髄膜炎(1 例)、脊髄梗塞(1)であった。
中央解析で画像不鮮明な 1 例を除く 58 例が初回の脊髄 MRI 検査で「縦走病変あり」と画像診断したのに対し、医療機関では 34 例 (58%)が「縦走病変あり」、25 例(42%)が「縦走病変なし」と診断されていた。「縦走病変なし」の 25 例のうち 19 例(76%)は中央解析で病変の長さ（椎体数）が評価可能で（6 例は評価不能）、中央値 20 椎体(四分位範囲 12.5-20 椎体)であった。
初回脊髄 MRI 検査で「縦走病変あり」と医療機関で診断していた場合、脊髄病変の長さを中央解析と比較すると、2 椎体以内の違いは 11 例 (32%)、3 椎体以上の違いは 15 例 (44%)、不明 8 例 (24%)であった。
医療機関退院時の診断名が AFM である 38 例のうち、初回脊髄 MRI 検査にて「縦走病変あり」と自施設で診断していたのは 24 例 (63%)（1 例は縦走病変があるが明確ではない）、「縦走病変なし」と診断していたのは 14 (37%)であった。「縦走病変なし」にもかかわらず AFM と診断した理由は、MRI 再検により病変を認めたのが 5 例 (36%)、初回検査で馬尾造影ありが 2 例(14%)、7 例(50%)は理由不明であった。

D．考察
29%の患者は退院時に AFM と診断の病名が適切に使用されていなかったことが判明した。これらの退院時診断は、いずれも AFM の重要な鑑別疾患である Hopkins 症候群、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、ニューロパチー、腕神経叢損傷、AFP、AFP および無菌性髄膜炎となっており、各医療機関とも病態を適切に把握していることが分かる。2015 年の時点で AFM の病名が十分に周知されていなかったことが推測される。
初回の脊髄 MRI 検査で縦走病変があるにもかかわらず、42%は病変を認識されていなかった。また評価可能であった病変の長さは 20 椎体とほぼ脊髄全長に渡って病変が広がっていた。脊髄全長に渡り病変が広がるがゆえに、かえって読影され難いのかもしれない。また医療機関と中央解析の病変の長さを比較すると、3 椎体以上の長さの違いがあることも多く、もし病変を認識されたとしても脊髄全長に渡る病変はやはり見逃されやすいのであろうと思われる。
脊髄 MRI 検査で病変が認識されていないにもかかわらず最終的に AFM と診断されたのは、MRI の再検により病変が明確になっ

たり、馬尾の造影という AFM に特徴的な病変を伴っていたりしたためであった。

E．結論

AFM を初回の脊髄 MRI 検査で診断することが難しく、特に脊髄全長に渡り広がる長大病変の場合には、その傾向がいっそう強くなることが明らかとなった。これらに対して、検査を反復して行うこと、造影を行うこと、などにより、診断の精度が上げられると思われる。また脊髄炎の診断に習熟した医師による読影も役に立つであろう。AFM の診断名を適切に使用されていない例もあり今後も引き続き周知していく必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K; AFM collaborative study investigators: Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. Clin Infect Dis 66: 653-664, 2018

2. 吉良龍太郎：急性弛緩性脊髄炎．BRAIN and NERVE 70:99-112，2018

2. 学会発表

1. Chong PF, Kira R: A cluster of acute flaccid myelitis observed in autumn, 2015, Japan. The 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (symposium). May 11-13, 2017, Fukuoka, Japan

2. Nakamura R, Matsukura M, Chong PF, Kira R: Neonatal encephalitis by enterovirus A71 presented with disseminated leision in cortex and subcortex. The 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. May 11-13, 2017, Fukuoka, Japan

3. チョン ピンフィー：シンポジウム「急性弛緩性脊髄炎～臨床的特徴とエンテロウイルス D68 との関連性」2015 年秋に見られた急性弛緩性脊髄炎の臨床的特徴．第 59 回日本小児神経学会学術集会総会 2017.6.15-17 大阪

4. 吉良龍太郎：シンポジウム「急性弛緩性脊髄炎」急性弛緩性脊髄炎の臨床像．第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会 2017.10.13-14 北九州

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