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

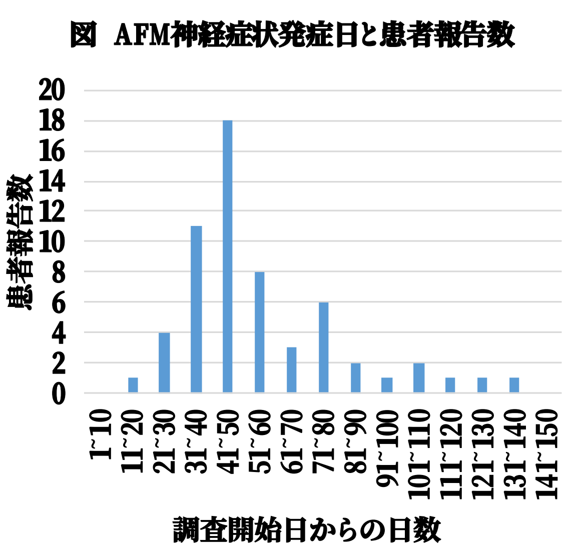
エンテロウイルスD68に関連する急性弛緩性脊髄炎の臨床的特徴

研究分担者　　鳥巣　浩幸　福岡歯科大学　総合医学講座 小児科学分野　教授
研究分担者　　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 年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎症例をエンテロウイルス D68（EV-D68）の流行ピーク期に神経症状を発症した 44 例と流行終息期に発症した 6 例の臨床像を比較した。流行ピーク期症例は、流行終息期症例と比較して、①極期の麻痺が左右非対称である割合が 77%と高く(p = 0.001)、②意識変容を示す割合が 44 例中 1 例と低く（p < 0.001)、③造影 MRI での増強効果を示す割合が 93%と高く(p = 0.026)、④予後良好の割合が 18%と低かった（p = 0.024)。
2015 年の EV-D68 流行ピーク期に認められた典型的な AFM 症例は、左右非対称の麻痺を呈し、意識の変容がなく、造影 MRI で増強効果を示し、予後不良であり、EV-D68 に関連する AFM の臨床的特徴と考えられる。

A．研究目的

2015年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎(AFM)の調査集積例を神経症状の発症日別に集計すると、中央値47日目（範囲：18-131日目）の一峰性の分布となる（図）。



この分布は我が国の感染症サーベイランスで報告されたエンテロウイルスD68 (EV-D68)の検出数の分布とよく一致したことから、Chongらは2015年秋に我が国で多発したAFMはEV-D68と関連していたと考察した（Chong PF, et al, Clin Infect Dis, 2018）。

ただし、わが国の全国調査で用いたAFMの診断定義は臨床的特徴の組み合わせで構成されていることから、複数の病態が含まれている可能性がある。

このため、本研究ではEV-D68の流行ピーク期間の症例と流行終息期間の症例の臨床像の特徴を明らかにし、2015年に流行したEV-D68との関連性が高いと考えられるAFMの臨床的特徴を検討した。

B．研究方法

2015年から2016年に実施された全国調査で集積されたAFM59例のうち、EV-D68の流行ピーク期50日間（21-70日）に神経症状を発症した44例と流行終息期50日間（91-140日）に神経症状を発症した6例を選出し、調査項目に関して比較検討を行った。

統計解析はFisherの正確確率検定で行った。統計ソフトは、IBM SPSS Statis-tics 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（表）

流行ピーク期のAFMの症例は、流行終息期症例と比較して、①神経症状発症時ならびに極期の麻痺が左右非対称である割合がそれぞれ78%、77%と高く ($p = 0.001$)、②意識変容を示す割合が44例中1例と低く（$p < 0.001$）、③造影MRIでの増強効果を示す割合が93%と高く($p = 0.026$)、④予後良好の割合が18%と低かった（$p = 0.024$）。一方、発熱状況、発症年齢、性別、アレルギー疾患の合併、治療前の筋力低下の程度、髄液所見、MRIでの異常信号分布、神経生理検査所見、治療状況において明らかな相違はなかった。

D．考察

表　2015 年の EV-D68 流行終息期とピーク期に報告された AFM 症例の臨床像の比較

	終息期 AFM N = 6	ピーク期 AFM N = 44	p 値
予後良好	4/6（67）	8/44(18)	0.024
3 日間を超える発熱期間	3/6(50)	33/44(75)	0.331
38.5□を超える発熱	2/6(33)	22/44(50)	0.669
10 才以上	1/6(17)	4/44(9)	0.487
小児（20 歳未満）	5/6(83)	43/44(98)	0.228
女性	3/6(50)	15/44(34)	0.654
アレルギー疾患の合併	1/6(17)	15/44(34)	0.650
四肢麻痺	3/6(50)	6/44(14)	0.063
単麻痺	0/6(0)	19/44(43)	0.071
非対称性の麻痺（発症時）	0/6(0)	32/44(73)	0.001
非対称性の麻痺（ピーク時）	0/6(0)	34/44(77)	0.001
意識状態の変容	4/6(67)	1/44(2)	< 0.001
治療前の MMT > 3	5/6(83)	37/44(84)	1.000
髄液細胞数増加（≧ 60/μL）	2/6(33)	19/44(43)	1.000
髄液蛋白増加（≧45 mg/dL）	4/6(67)	18/44(41)	0.385
MRI での大脳病変	1/6(17)	0/44(0)	0.120
MRI での脳幹病変	1/6(17)	17/44(39)	0.399
MRI で 10 分節以上の脊髄病変	5/6(83)	23/44(52)	0.211
MRI での脊髄前角病変	0/6(0)	9/44(20)	0.576
MRI でのガドリニウム増強病変	3/6(50)	27/29(93)	0.026
造影 MRI で馬尾が増強される	1/3(33)	23/27(85)	0.094
造影 MRI で神経根が増強される	0/3(0)	6/27(22)	1.000
神経生理検査で M 波が異常	4/5(80)	30/40(75)	1.000
神経生理検査で F 波が異常	2/3(67)	25/32(78)	0.553
EV-D68 の検出	0/6(0)	8/43(19)	0.571
抗ガングリオシド抗体の検出	1/1(100)	5/23(22)	0.250
ステロイド療法の未実施	0/6(0)	13/44(30)	0.319
発症 2 日以内のステロイド療法の開始	3/6(50)	13/31(42)	1.000
ガンマグロブリン療法の未実施	1/6(17)	9/44(20)	1.000
ガンマグロブリン療法の 2 日以内の開始	2/5(40)	6/35(17)	0.257

2015 年の流行ピーク期にみられた典型的な AFM 症例は、左右非対称の麻痺を呈し、意識の変容がなく、造影 MRI で増強効果を示し、予後不良であった。これらの特徴は、EV-D68 に関連する AFM の臨床的特徴と考えられ、脊髄病巣の局在性が高く、炎症の程度が高い AFM と考えられた。

一方、流行終息期の AFM 症例は全例が対称性の麻痺を示し、症候からギラン・バレー症候群との鑑別が問題となると考えられた。また、流行終息期の AFM 症例では意識の変容を示す割合も高く、ADEM を含む脳脊髄炎との鑑別も問題となると考えられた。

E．結論

2015年のEV-D68流行ピーク期に認められた典型的なAFM症例は、左右非対称の麻痺を呈し、意識の変容がなく、造影MRIで増強効果を示し、予後不良であり、EV-D68に関連するAFMの臨床的特徴と考えられる。

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. Takada Y, Sakai Y, Matsushita Y, Ohkubo K, Koga Y, Akamine S, Torio M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Kagami M, Hara T, Ohga S: Sustained endocrine profiles of a girl with WAGR syndrome. BMC Med Genet 18:117, 2017
3. Ichimiya Y, Kaku N, Sakai Y, Yamashita F, Matsuoka W, Muraoka M, Akamine S, Mizuguchi S, Torio M, Motomura Y, Hirata Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Takada H, Maehara Y, Ohga S: Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev 39:621-624, 2017

2. 学会発表

1. Torisu H, Takada Y, Kira R, Sakai Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Hara T: Clinical features of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan The 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. May 11-14, 2017, Fukuoka.
2. 鳥巣浩幸：
   シンポジウム 10「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」
   急性弛緩性脊髄炎症例の神経生理検査所見の特徴
   第 59 回日本小児神経学会総会
   2017.6.16　大阪
3. 鳥巣浩幸：
   シンポジウム 3「ワクチンの有害事象を考える」
   ワクチン接種関連 ADEM
   第 21 回日本ワクチン学会学術集会
   2017.12.3　福岡

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