

急性弛緩性脊髄炎における神経生理検査と画像検査の関連性の解析
ならびに
新たに提案された急性弛緩性脊髄炎の定義に基づく日本の症例の検討

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：2015年に日本で多発した急性弛緩性脊髄炎(AFM)の二次調査を元に、脊髄MRI検査と神経生理検査の関連性を解析し臨床的有用性を検証した。運動神経伝導検査でM波の異常は、画像検査において、回復期の前角への病変の局在化、馬尾前根の造影効果と有意に関連していた。麻痺肢を探知するために、M波異常の感度は64%、特異度は93%で、末梢神経の電気生理検査は脊髄前角の病変をよく反映しており、診断あるいは予後予測に有用であることを明らかにした。2018年に提案されたAFMの中核的症例に対する定義の検討で、日本の症例の95%は8項目中で7項目以上の診断基準を満たし、この基準が妥当であることを示された。

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。

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

2012年以降、世界各地からAFMの症例が相次いで報告されているが、日本では他国と比較して、末梢神経の電気生理検査が行われている症例が多い。そこで、臨床的有用性を検証するため、症例定義に含まれ標準的に行われる脊髄MRI検査と末梢神経の電気生理検査のデータを解析し両者の関連性について検討した。

新たに提案されたAFMの定義の検討

AFMの中核的症例に対する厳密な定義が2018年に提案された(Elrick MJ, et al. Clinical subpopulations in a sample of

North American children diagnosed with acute flaccid myelitis, 2012-2016. [published online November 30, 2018]. JAMA Pediatr. 2018)。日本では、ギラン・バレー症候群や脊髄梗塞、脊髄腫瘍など他の疾患の除外が行われた上でAFMの診断を行ったため、この症例定義に当てはまる症例が多くを占めるはずである。この疾患定義の妥当性について検証した。

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)

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/μL)

+ は確定、+ は疑い

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

画像検査データとして、脳幹病変の有無、急性期 (< 14d) のT2信号異常の局在 (灰白質 ± 白質)、回復期 (> 14d) の前角病変への局在化、造影効果およびその部位 (神経根、馬尾前根・後根) を罹患肢毎に検討。

神経生理検査データとして、運動神経伝導検査でM波の振幅異常 (CMAP低下、導出不能) の有無、F波出現率低下の有無、感覚神経伝導検査での振幅異常 (SNAP低下) の有無を罹患肢毎に検討。

上記の画像検査および末梢神経の神経生理検査データが検証可能な49症例に対して、両者の関連性について統計学的解析を行った。

新たに提案されたAFMの定義の検討

従来のAFMの定義を満たし、かつ他の除外診断が行われた症例の検討から、restrictively defined AFMとして以下の定義が提案された。

1. 先行する発熱またはウイルス感染症状
2. 四肢の1肢以上、頸部、顔面、および/または球筋に、下位運動ニューロン障害パターンの筋力低下
 - a. 四肢の筋力低下は、筋緊張の低下と腱反射の低下/消失を伴うべき
3. 裏付けとなるエビデンスとして次の少なくとも1つがある:
 - a. 脊髄MRI画像で、複数分節に及び、造影で脊髄前根の増強を伴う/伴わない、主に灰白質のT2高信号病変
 - b. 筋電図検査および神経伝導検査で運動ニューロノパチーを示す所見があり、感覚神経伝導は正常
 - c. 脳脊髄液検査で細胞増多 (白血球数 > 5個/μL)
4. 以下は認められない:
 - a. 神経学的診察で他覚的感覚脱失 (Objective sensory deficits)
 - b. 1cmを超えるテント上の白質または皮質病変
 - c. 発熱、疾病、呼吸窮迫、代謝異常では説明できない脳症
 - d. 脳脊髄液で細胞増多がなく蛋白が正常域上限の2倍を超えて上昇
 - e. 明確な別の診断名がある本研究では、2015年の日本の症例がこれらの定義を満たすかどうか検討した。

(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

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

M波の異常は、画像検査において、回復期の前角への病変の局在化、馬尾前根の造影効果 (上肢 ± 下肢麻痺)、馬尾前根の造影効果 (下肢麻痺) と統計学的に有意に関連し、Fisher検定でp値は、それぞれ0.003、0.004、 1.62×10^{-4} であった。脳幹病変および馬尾後根の造影効果 (下肢麻痺) との関連は認められなかった。

F波の異常およびS波の異常と画像検査データとの関連はいずれも認められなかった。

画像/生理検査で異常所見があるのに麻痺がない例や画像/生理検査が正常なのに麻痺がある例を経験することから、麻痺肢を感知するための画像検査および神経生理検査の感度および特異度について検証したところ、M波異常の感度は64%、特異度は93%、F波異常の感度55%、特異度67%、初期脊髄MRI検査の病変は感度83%、特異度45%であった。

早期治療 (72時間以内) が神経画像へ与える影響について検討したところ、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、両者併用の急性期の馬尾前根造影効果が出現するrelative riskは、それぞれ0.428 ($p = 7.0 \times 10^{-5}$)、0.505 ($p = 0.027$)、0.500 ($p = 0.027$) であった。脳幹病変、回復期の前角への病変の局在化などへの影響は認められなかった。

新たに提案されたAFMの定義の検討

日本においてAFMとして報告した59例をrestrictively defined AFMとして提案された3つの基準項目、5つの除外基準項目に当てはまるか検証した結果、41症例 (70%) が8つの項目全てを、15症例 (25%) が7項目を、3症例 (5%) が6項目を満たした。

D. 考察

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性では、運動神経伝導検査のM波異常が回復期画像の病変局在化、馬尾前根の造影効果と関連していた。とくに馬尾後根の造影効果は上肢よりも下肢麻痺の症例と関連していた。神経生理学的異常と回復期における前角への病変の限局化の相関性は、前角を病変の主座としてしていると推測されるAFMの病態をよく反映していると考えられる。馬尾前根は下肢の前角細胞の末梢側であるため、造影効果は前角の炎症の強さは示唆しており、その結果、M波異常を来しやすいと思われる。

急性期の麻痺肢を感知、診断するため、M波は感度64%、特異度93%と特異度が高く、画像検査は感度83%、特異度45%と感度が高かった。これらの画像検査と神経生理検査の特性をよく理解した上で、両者を組み合わせることで診断することが重要と考えられた。

早期治療が神経画像へ与える影響について検討では、ステロイドパルス療法を受けた場合に馬尾前根の造影効果が減弱して

いた。先行研究では早期の治療的介入が麻痺の予後に影響を与えるという事実は得られなかったが、画像レベルでは炎症を抑制している可能性が示唆された。

・新たに提案されたAFMの定義の検討

新たに提案されたrestrictively defined AFMの診断基準8項目のうち、日本で厳密した2015年の症例の多くが全ての項目を満たし、7項目以上を満たした症例は95%に及んだ。この診断基準の妥当性が示されたと考えられる。しかし、感覚脱失は横断性脊髄炎との鑑別のため有用であるものの、実際に幼児では他の感覚障害との区別が難しく、基準の改訂が必要と思われた。

E. 結論

画像検査は脊髄の形態の変化を、神経生理検査は末梢神経の機能の変化を示すが、AFMにおいてもこれらの検査は脊髄前角の病変をよく反映しており、診断あるいは予後予測に有用と考えられた。両者の特性をよく理解し、検査を併用することで、診断の精度が上がると考えられた。

AFMへのステロイドの使用について議論はあるが、馬尾前根の造影の減弱が見られており治療効果が得られる可能性が示唆された。

2018年に新しく提案されたrestrictively defined AFMは臨床の場においても有用と考えられた。問題点も残されており、今後の改訂が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K. Description of restrictively defined acute flaccid myelitis [letter]. JAMA Pediatr (in press)

Okumura A, Mori H, Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators: Serial MRI Findings of Acute Flaccid Myelitis during an Outbreak of Enterovirus D68 Infection in Japan.

Brain Dev 41(5):443-451, 2019

吉良龍太郎、チョン ピンフィー：急性弛緩性脊髄炎の臨床像. NEUROINFECTION 23: 75-79, 2018

吉良龍太郎：エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺. Annual Review 神経2019. Pp. 89-96 中外医学社 2019

2. 学会発表

Kira R: Pediatric Neurology Case Studies: Infection or Autoimmunity? The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. May 26, 2018, Linkou, Taiwan

吉良龍太郎：特別講演「急性弛緩性麻痺・急性弛緩性脊髄炎の疾患概念と臨床的特徴」。第32回日本小児神経学会北海道地方会 2018.10.6 札幌

吉良龍太郎：教育講演「急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルスD68」第50回日本小児感染症学会総会・学術集会 2018.11.10 福岡

吉良龍太郎：シンポジウム「AFM(急性弛緩性脊髄炎)って何？」AFMの臨床。第30回九州臨床神経生理研究会 2018.7.15-20 那覇

吉良龍太郎、チョンピンフィー、森 懇、奥村彰久、鳥巢浩幸、安元佐和、清水博之、楠 進、高橋利幸、藤本嗣人、花岡 希、大石和徳、多屋馨子：エンテロウイルスD68のアウトブレイクに関連した急性弛緩性脊髄炎。第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 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