

2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の末梢神経障害

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 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年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎(AFM)症例のうち、電気生理学的検査が実施された49例について一肢ごとに検査結果を検討した。14日以内の運動神経伝導検査では、61罹患肢中7肢(11%)で導出不能、32肢(52%)で振幅低下、4肢(7%)で速度低下を認め、再検査を実施した13肢中8肢に増悪を認めた。また、初回のM波の振幅と回復期のMMTには有意な関連が認められた。一方、感覚神経伝導検査では、43罹患肢中1肢(2%)で導出不能、7肢(16%)で振幅低下、1肢(2%)で速度低下を認めた。AFMの麻痺肢は、急性期において進行する軸索型末梢神経障害を呈し、脊髄前角細胞障害の程度が予後を左右すると考えられた。このため、脊髄前角細胞の保護がAFM治療のターゲットとなると考えられた。

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(acute flaccid myelitis: AFM)は、広範な脊髄病変を認めるものの、横断性の脊髄症状に乏しく、四肢の弛緩性麻痺が主たる症状であり、下位運動ニューロンの障害が主病態と考えられた。

我々は、電気生理学的検査の結果をもとに、2015年のAFM症例の末梢神経障害の特徴を肢別に検討した。

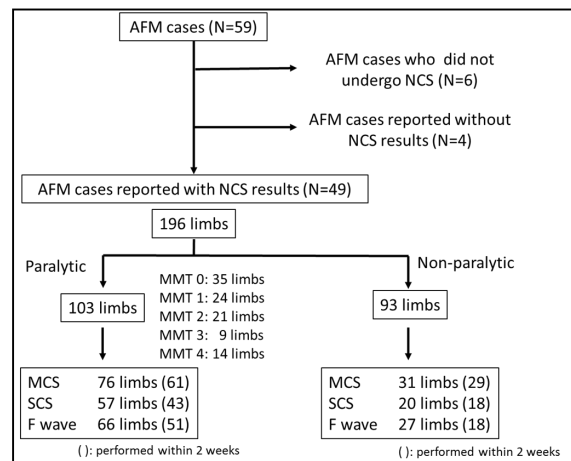
B. 研究方法

<対象> 2015~2016年に実施した急性弛緩性麻痺の全国調査で集積され、当研究班でAFMと診断した59例から電気生理検査未施行6例と検査報告書のない4例を除いた49例の麻痺肢103肢と非麻痺肢93肢のうち電気生理検査が実施された肢(右図)。なお、非麻痺肢は神経症状ピーク時のMMTが5である肢とした。

<方法>

1) 対象肢の運動神経伝導検査(motor conduction study: MCS)、感覚神経伝導検査(sensory conduction study: SCS)、F波の検査結果を集積した。

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なった。

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：

最小潜時、伝導速度、出現頻度

評価基準

振幅 (MCS、SCS)

伝導速度 (MCS、SCS、F波)

最小潜時 (F波)

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) 確認したデータをもとに統計解析を実施し、検定には<sup>2</sup>検定、Fischerの正確確率検定、Mann-Whitney U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325)を得て実施した。

### C. 研究結果

解析対象( )は2週間以内

MCS 107肢(90肢)

麻痺肢 76肢(61肢)

非麻痺肢 31肢(29肢)

SCS 77肢(72肢)

麻痺肢 57肢(43肢)

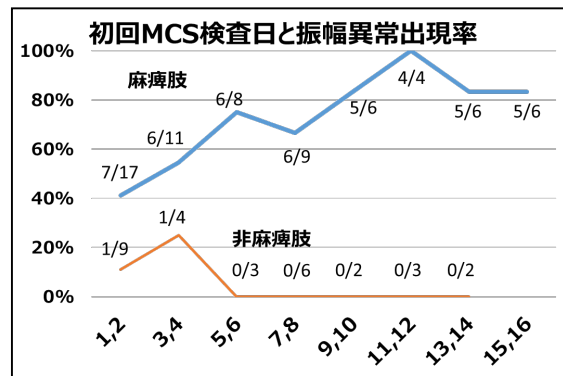
非麻痺肢 20肢(18肢)

F-wave 93肢(69肢)

麻痺肢 66肢(51肢)

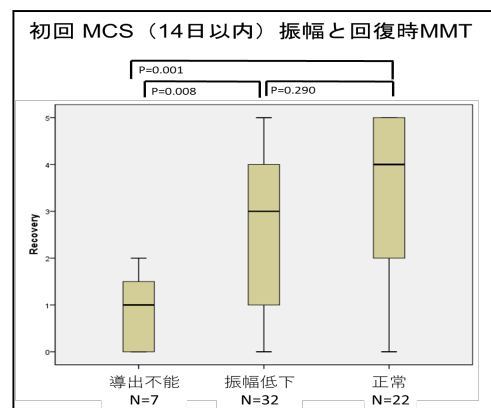
非麻痺肢 27肢(18肢)

全肢196肢のMMTの内訳と各検査の対象肢のMMTの内訳に統計学的有意差は認めなかった。



< MCS >

- 14日以内に検査された61麻痺肢では、7肢(11%)で導出不能、32肢(52%)で振幅低下、5肢(8%)で速度低下を認めた。
- 14日以内に2回目の検査を実施された13肢中8肢(62%)で悪化を認めた。また、初回検査日が発症より遅れるほど、振幅異常を示す肢の割合が上昇した(上図)。
- 同一肢の複数の神経伝導検査において、一方で正常判定、他方で異常判定を示したものが、上肢で14肢中3肢(21%)に、下肢で18肢中5肢(28%)に認められた。
- 14日以内の初回MCS結果とピーク時のMMTを検討すると、正常は平均2.09、振幅低下は平均1.31、導出不能は平均0.29であり、MCS正常肢は導出不能肢に対し、有意にピーク時のMMTが高かった(p=0.001)
- 14日以内の初回MCS結果と回復期のMMTを検討すると、正常は平均3.32、振幅低下は平均2.81、導出不能は平均0.86であった。(下図)。
- 14日以内に検査された非麻痺肢29肢中2肢に振幅低下を認めた。いずれも両下肢麻痺例の上肢であった。



#### < F波 >

1. 14日以内に検査された51麻痺肢では、12肢(24%)で出現なし、16肢(31%)で出現頻度低下を認めた。潜時の延長は38麻痺肢中2肢(5%)であった。
2. 14日以内の初回F波結果と回復期のMMTを検討すると、正常は平均3.43、出現率低下または消失は平均2.50で有意な関連が示された(p=0.043)。
3. 14日以内に検査された非麻痺肢18肢中6肢に出現頻度低下または消失を認めた。そのうち5肢は両下肢麻痺例の上肢であった。

#### < SCS >

14日以内に検査された43罹患肢では、1肢(2%)で導出不能、7肢(16%)で振幅低下、1肢(2%)で速度低下を認めた。

#### < 神経生理検査結果相互の関連性 >

14日以内のMCSの振幅とF波の出現頻度に関しては有意な関連性を認めなかった。

#### D . 考察

電気生理検査の結果から、2015年秋に日本で多発したAFM患者の麻痺肢は、急性期に運動神経遠位部の軸索型障害を認め、急性期には障害が進行することが予想された。

脊髄炎に伴う末梢神経遠位部での進行性の軸索障害は、一般的に脊髄前角細胞障害に伴う軸索変性に起因するものと予想される。しかし、一部の症例は、発症早期に遠位部の軸索障害を認めており、これらの症例を脊髄前角細胞障害による神経変性のみで説明することは困難と考える。このため、AFMでは脊髄炎に加えて、神経根や末梢神経の炎症が並存することが予想される。実際、MRIでは神経根や馬尾の造影所見が高頻度で認められており(Okumura A, Brain Dev) 末梢神経での炎症の可能性を示唆すると考えられる。

本研究では、MCSでの振幅低下の程度が急性期の筋力低下の指標となり、回復期の筋力と関連することが示された。これから、AFM予後と直接関連するものは、前角細胞障害であり、脊髄前角細胞の保護がAFMの予後改善につながると考えられる。

#### E . 結論

2015年に多発したAFMの麻痺肢は、急性期において進行する軸索型末梢神経障害を呈し、神経根・末梢神経における炎症の並存が示唆される。AFMでは脊髄前角細胞障害が予後を左右し、脊髄前角細胞の保護が治療のターゲットとなることが予想される。

#### F . 研究発表

1. 論文発表
  1. Torisu H, Okada K: Vaccination-associated acute disseminated encephalomyelitis.. Vaccine 37:1126-29, 2019.
  2. Chong PF, Sakai Y, Torisu H, Tanaka T, Fruno K, Mizuno Y, Ohga S, Hara T, Kira R: Leucine-rich alpha-2 glycoprotein in the cerebrospinal fluid is a potential inflammatory biomarker for meningitis. J Neurol Sci 392:51-55, 2018.
  3. 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, 443-451, 2019.
2. 学会発表
  1. 野田麻里絵、チョン・ピンフィー、安元佐和、奥村彰久、森壘、吉良龍太郎、多屋馨子、鳥巢浩幸: 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 第 60 回日本小児神経学会 2018.5.31-6.2 千葉
  2. 野田麻里絵、チョン・ピンフィー、安元佐和、奥村彰久、森壘、吉良龍太郎、多屋馨子、鳥巢浩幸: 2015 年に多発した急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルス D68 に関連についての臨床的検討 第 23 回日本神経感染症学会 2018.10.19-20 東京
  3. Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Torisu H, Okada K, Sakai Y, Ohga S: A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan. The 9th Asian congress of pediatric infectious diseases Nov 10-12, 2018, Fukuoka
  4. 安元佐和: 第 31 回臨床神経生理研究会: シンポジウム 2. 「AFM(急性弛緩性脊髄炎)って何?」 2. AFM の電気生理 2018.15-16 沖縄

- 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
1. 鳥巢浩幸：  
急性弛緩性麻痺（AFP）を認める疾患の

- 鑑別  
急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き  
平成30年4月
2. 鳥巢浩幸、安元佐和：  
急性弛緩性脊髄炎（AFM）の電気生理学的検査  
急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き  
平成30年4月