

エンテロウイルスD68流行期の小児の急性弛緩性脊髄炎の神経画像所見に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科学 教授
森 壘 東京大学医学部附属病院放射線科 准教授

研究要旨

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児の急性弛緩性脊髄炎54例の画像所見とその経時的変化を解析した。脊髄病変は長い縦走病変が特徴であり、灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間にはしばしば乖離を認め、全脊髄に病変を認めても単麻痺を示す例も稀でなかった。髄内病変の経時的変化では、急性期には両側かつ広範な病変を呈し、徐々に前角に局限する病変へ収束することを認めた。ガドリニウム造影効果は、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。これらの知見は、小児の急性弛緩性麻痺の診断や病態の考察において重要である。

A．研究目的

2015年秋に小児において原因不明の急性弛緩性麻痺が多発し、同時期にエンテロウイルスD68（EVD68）の流行が判明した。米国でも2014年にEVD68の流行がみられ、同時期に急性弛緩性麻痺が多発したことが報告されている。これらのことから、厚生労働省は感染症法に基づく積極的疫学調査として、2015年8月～12月に急性弛緩性麻痺を認めて入院した症例について調査を開始した。本研究班では、厚生労働省の了解を得て二次調査を実施し、詳細な臨床情報・疫学情報を収集した。

急性弛緩性麻痺の責任病変は脊髄であり、現在ではこの病態を記述するのに急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis, AFM）という用語が一般的になっている。AFMの神経画像所見については現在まで十分な検討が行われておらず、十分な知見が得られていない。本研究では、小児のAFMの神経画像所見を明らかにするため、研究班が二次調査で収集した神経画像をレビューし、その所見を明らかにするとともに病態に対する考察を行った。本年度は脊髄病変の経時的な変化に着目して検討を行った。

B．研究方法

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児の急性弛緩性脊髄炎54例の画像所見とその経時的変化を解析した。（倫理面への配慮）
国立感染症研究所IRB審査済みである。

C．研究結果

今回は特に、脊髄縦走病変の範囲、脊髄横断像での位置や性状、ガドリニウム造影剤による異常増強効果やそれらの経時的変化に

注目した。54例の年齢は中央値4歳（範囲0～12歳）、男女比は32：22であった。最初の脊髄MRIは麻痺の発症から中央値5日（範囲0～38日）で撮像されていた。全小児例で脊髄縦走病変は脊髄中心灰白質をおかしていた。うち26例では脊髄縦走病変は全脊髄に及んでいた。6例では四肢筋力低下がある一方、7例では単肢筋力低下であった。38例で灰白質と白質がともにおかされ、四肢の筋力低下はより重症な傾向があった。急性期では脊髄病変はT2強調像において両側性で境界不明瞭に広がる高信号域として認めた。亜急性期には、病変は境界明瞭となり、前角へ収束した。亜急性期での四肢麻痺の分布は画像所見の分布と一致した。ガドリニウム造影剤投与は37例に施行され、29例で馬尾に異常増強効果を認めた。この造影増強効果は発症2日以内では不明瞭であり、その後には顕在化する症例がほとんどであった。22例では脊髄病変と連続する脳幹病変も認めた。

D．考察

今回の検討から、小児のAFMの画像所見の特徴とその経時的変化が明らかになった。すなわち、縦に長い縦走病変が特徴的であるとともに、急性期には広範な病変を呈するが徐々に病変が前角に局限することが判明した。また、造影効果では馬尾の増強効果が高率であるが、発症後早期には造影効果は低率で、やや遅れて出現することが特徴的であった。さらに、広範な脊髄病変を認めるにも関わらず麻痺の分布は一肢に局限する症例が散見され、脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間に乖離を認めることがあるのも特徴的であった。

縦長な脊髄病変の鑑別には、炎症、脱髄、自己免疫性血管炎、非炎症性血管病変お

よび腫瘍が挙がる。それぞれ具体的には、横断性脊椎炎、HTLV-1関連脊椎炎(HAM)、視神経脊髄炎関連疾患(抗AQP4抗体陽性、抗MOG抗体陽性)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス/抗リン脂質抗体症候群、神経Behcet病、原発性中枢神経系血管炎、ANCA関連血管炎や神経サルコイドーシス、硬膜動静脈瘻(dural AVF)、脊髄梗塞および、血管内リンパ腫(IVL)、脊髄転移ないし傍腫瘍性脊髄炎を鑑別しなければならない。病変の広がりや麻痺の部位との間には、しばしば乖離がみられ、極端な場合には全脊髄に病変を認めても、単麻痺を示す例も稀でなかった。これらの所見からは、神経脱落や脱髄などの直接の(原発性の)神経障害のみならず、静脈性浮腫などの病態も重畳していることが推察される。EVD68によるAFMの発症機序に関しては、ウイルスの直接的な感染による一次的障害と、炎症などを介在する二次的障害との可能性が考えられる。今回の検討から、脊髄病変は極めて広範であることを多く、症状の出現が急速であることを考え合わせると、一次的障害よりも二次的障害のほうが説明しやすいと思われた。

病変の経時的変化も特徴的である。髄内病変は、麻痺発症後約1週間は麻痺の分布に関わらず両側性で広範な病変を呈した。このことは、前述のごとく静脈性浮腫などの病態が関与している可能性を支持すると思われる。また、麻痺発症後1週以降は病変が前角に局限していくことが観察され、病変の主座が前角にあること、亜急性期の所見は不可逆的な障害を表すことが示唆される。増強効果の経時的変化では、麻痺発症後2日以内には低率であり、やや遅れて出現するのが特徴的であった。また、馬尾の増強効果は頸髄のみに病変を認める病変でも認められた。これらのことからAFMにおける馬尾の造影効果は、二次的障害による血液神経関門の破綻の結果である可能性が示唆された。

E. 結論

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児のAFMの画像所見とその経時的変化を明らかにした。

AFM小児例の脊髄病変は長い縦走病変が特徴であり、灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間にはしばしば乖離を認め、全脊髄に病変を認めても単麻痺を示す例も稀でなかった。髄内病変の経時的変化では、急性期には両側かつ広範な病変を呈し、徐々に前角に局限する病変へ収束することを認めた。馬尾のガドリニウム造影効果の頻度が高いが、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。これらの知見は、小児の急性弛緩性麻痺の診断や病態の考察において重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakada T, Kikuta S, Mori H, Shimizu Y, Nishijima H, Kondo K, Yamasoba T. Lo

w CT Attenuation Values of Sinonasal Benign Tumours Relative to the Brains tem Identify Schwannomas. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2018;80(1):41-50.

Kamiya K, Okada N, Sawada K, Watanabe Y, Irie R, Hanaoka S, Suzuki Y, Koike S, Mori H, Kunimatsu A, Horii M, Aoki S, Kasai K, Abe O. Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder. NMR Biomed. 2018;31(7):e3938.

Gondo T, Kurihara M, Sugiyama Y, Mano T, Mori H, Hayashi T, Tsuji S. Longitudinally extensive vasogenic edema following spinal cord infarction. Neurol Clin Neurosci. 2018;6(5):143-145.

Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shiota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy Case of Familial Neuronal Intracellular Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. Intern Med. 2018;57(23):3459-3462.

Katsura M, Sato J, Akahane M, Tajima T, Furuta T, Mori H, Abe O. Single-energy metal artifact reduction technique for reducing metallic coil artifacts on post-interventional cerebral CT and CT angiography. Neuroradiology. 2018;60(11):1141-1150.

Taniguchi G, Fuse H, Okamura Y, Mori H, Kondo S, Kasai K, Takahashi Y, Tanaka K. Improvement in anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy. Epilepsy Behav Case Rep. 2018;10:96-98.

Miyatake S, Sacha Schneeberger S, Koyama N, Yokochi K, Ohmura K, Shiina M, Mori H, Koshimizu E, Imagawa E, Uchiyama Y, Mitsuhashi S, Frith MC, Fujita A, Satoh M, Taguri M, Tomono Y, Takahashi K, Doi H, Takeuchi H, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Tanaka F, Ogata K, Hennet T, Matsumoto N. Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease. Ann Neurol. 2018;84(6):843-853.

Kunimatsu A, Kunimatsu N, Yasaka K, Akai H, Kamiya K, Watadani T, Mori H,

Abe O. Machine Learning-based Texture Analysis of Contrast-enhanced MR Imaging to Differentiate between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma. Magn Reson Med Sci. 2019;18(1):44-52.

Okumura A, Mori H. Acute flaccid myelitis: an emerging clinical entity. Dev Med Child Neurol. 2019;61(3):290-291.

Miyano R, Kurihara M, Orimo K, MAno T, Kaburaki T, Ranaka R, Nishijima H, Ikemura M, Takahashi M, Mori H, Mutoh T, Hamada M, Hayashi T, Toda T. Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis. Neurol Clin Neurosci. 2018 [Epub ahead of print]

Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Inves

tigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. Brain Dev. 2019;41(5):443-451.

Okumura A, Mori H. Reply to "Poor clinico-radiological correlation: A hallmark of acute flaccid myelitis". Brain Dev. 2019;41(5):482.

2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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