

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）
（総合）研究報告書

急性弛緩性脊髄炎の病態解明に関する研究
－臨床像の解明ならびに正確な診断へ向けた検討－

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8月～12月に発症した急性弛緩性麻痺の症例探査が感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として実施された（一次調査）。これらを対象として、臨床・疫学情報に関する詳細な二次調査を行った。その結果、この時期に急性弛緩性脊髄炎（AFM）と診断される症例が全国で多発し、その数は59例にのぼることが中央解析により判明した。これらの症例の臨床像の解析で、気道感染症が先行した後に四肢の運動麻痺が急に出現し、髄液細胞増多を伴うといった共通の特徴が見られた。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。AFMの初期では正確な画像診断が難しく、検査の反復や造影剤の使用、さらに生理検査との組み合わせなどが必要となる。新たに提案された restrictively defined AFM の診断基準が今後重要になるであろう。

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）。

本研究では、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多発の実態を明らかにするとともに、AFM患者の臨床症状および検査所見について解析した。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ことから、これらの臨床的な有用性を検証するため、両者の関連性について重点的に解析を加えた。AFMは最近提唱された疾患概念で、現在の診断基準に関して問題点も指摘されていることから、初期診断の正確性の検討ならびに新たに提案された診断基準の妥当性の検討も行った。

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。一次調査で探知された115例のAFP症例のうち、1例は調

査時期以外に発症、3例は入院しなかった、1例は頸椎症の診断、9例は調査協力が得られなかったため、これら14例の二次調査は実施しなかった。二次調査は、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。AFPの症例定義（一次調査）を満たした者は75例であった。AFPの組み入れ基準に合わない17例（入院しなかった2例、調査期間以外に発症した4例、海外で発症した1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（心身症9例、脊髄梗塞3例、他の非神経疾患7例）は除外した。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7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、ポツリヌス症1例、小脳失調1例）を除いた59例がAFM（可能性例1例を含む）であった。

中央解析によりAFMと診断した59例例に対して以下の検討を行った。

1. AFMの臨床像の解明
2. 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
3. AFMの初期診断の正確性に関する検討
4. 新たに提案された急性弛緩性脊髄炎の定義（Elrick MJ, et al. JAMA Pediatr [published online November 30, 2018]）に基づく日本の症例の検討

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

restrictively defined AFMの定義

(Elrick MJ, et al. JAMA Pediatr [published online November 30, 2018])

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 (Ob
jective 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

(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

1. 臨床像の解明

患者背景: AFM症例は、男35例、女24例。
平均年齢4.4歳(IQR 2.6- 7.7歳)。15歳以
下の症例が55例(93%)で、残りの4例(7%)
は成人発症であった。10例(17%)に気管支
喘息、8例(14%)にその他のアレルギー疾患
の既往があり、41例(69%)に特記すべき
既往はなかった。

前駆症状: 麻痺症状の出現する前に発熱を
認めた症例は52例(88%)あり、発熱から麻
痺出現までの期間は平均3.5日(IQR 1.0-
5.3日)、発熱の持続日数は4日(IQR 3- 65.

3日)、最高体温38.5 であった。前駆症状
として呼吸器症状が最も多く44例(75%)に
見られ、消化器症状11例(19%)であった。

神経症状: 麻痺が完成するまでの時間は4
2例(78%)が48時間以内で、非常に速い発症
様式を呈した。全ての患者が弛緩性麻痺を
呈し、53例(90%)は腱反射の低下・消失を
伴った。運動麻痺の部位の検討では、罹患
肢1肢が22例(37%)(上肢14例、下肢8例)、
2肢が23例(39%)、3肢が3例(5%)、4肢
が11例(19%)で、対麻痺の10例と四肢麻
痺の4例を含む40例(68%)が麻痺の左右
差を示した。10例(17%)に脳神経症状、15
例(25%)に膀胱直腸障害、12例(20%)に感覚
障害、7例(12%)に項部硬直、7例(12%)に頭
痛、7例(12%)に意識障害を認めた。40例(6
8%)で経過中に罹患肢が萎縮した。転帰
は完全回復、回復良好、かなり回復、回復
不良がそれぞれ7例(12%)、10例(17%)、
32例(54%)、10例(17%)で、前二者と後二
者をそれぞれ合わせて17例(29%)が転帰
良好、42例(71%)が転帰不良であった。

血液・髄液検査所見 脳脊髄液検査にお
いて、50例(85%)に白血球数増多、27例(4
6%)に蛋白上昇が見られた。麻痺症状出現
から脳脊髄液検査までの日数で白血球数
は異なっており、0-5日、6-10日、11-15
日でそれぞれ平均68/mm³(34-147)、33(9-
65)、11(6-17)、と徐々に低下し、16日以
降では4(3-7)と正常化した。なお0-5日に
採取した42例に限れば、40例(95%)とほぼ
全例で細胞増多が見られた。ミエリン塩基
性蛋白の上昇(>102 pg/mL)は44例中14例
(32%)に、IgGインデックスの上昇(>0.85)
は36例中7例(19%)に見られた。抗AQP4抗
体と抗MOG抗体は検査を受けた全例で陰性
であった。

2. 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症例に対して統計
学的解析を行った結果、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つ
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
肢を採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。

3. AFMの初期診断の正確性に関する検討

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。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%）で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。

4. 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

FMの症例定義（CSTE 2015）を満たし、かつ他の除外診断が行われたAFMの中核的症例の検討から、restrictively defined AFMとして以下の定義が2018年に提案された（Elrick MJ, et al. JAMA Pediatr [published online November 30, 2018]）。日本の症例がrestrictively defined AFMの8つの診断項目、すなわち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

1. 臨床像の解明

AFMは2014年に新たに提唱された疾患定義である。10歳未満の小児が、呼吸器症状や発熱といった前駆症状の後に、四肢の運動麻痺が出現し、2~3日以内に急速に完成する点が非常に特徴的で、ほとんどの症例に共通していた。検査では85%の症例に髄液細胞増多があり、麻痺の発症後5日以内に検査しえた症例に限れば95%もの高率に細胞増多がみられた。画像検査と神経生理検査でも特徴的な所見を示しており、2015年秋に日本で多発したAFMは非常に類似した症状と検査結果を示す均一な疾患であったことが明らかとなった。これらの症例の一部の検体からエンテロウイルスD68が検出されており、今回のAFM症例の多発との関連性について強く疑われた。米国や欧州のエンテロウイルスD68に関連して発症したAFM症例とも臨床像が一致していた。

2. 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

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相関していた。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。急性期の麻痺肢を探知、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。

3. AFMの初期診断の正確性に関する検討

AFM患者の29%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が、いずれもAFMの重要な鑑別疾患が病名として使用されており、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

4. 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

新たに提案されたrestrictively defined AFMの診断基準8項目のうち、日本で厳密に診断した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

二次調査の結果、2015年8月～12月にAFMと診断される症例が全国で多発し、その数は59例にのぼることが中央解析により判明した。これらの症例には、気道感染症が先行した後に四肢の運動麻痺が急に出現し、検査では髄液細胞増多を伴うといった特徴が見られた。

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。

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、その傾向がいつ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。

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

Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M,

Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Mae gaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T: A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 87:2006-2015, 2016

Lee S, Sanefuji M, Torio M, Kaku N, Ichimiya Y, Mizuguchi S, Baba H, Sakai Y, Ishizaki Y, Torisu H, Kira R, Hara T, Ohga S: Involuntary movements and coma as the prognostic marker for a cute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 370:39-43, 2016

吉良龍太郎: 免疫性・炎症性神経疾患-病態解明から疾患修飾薬開発まで「急性散在性脳脊髄炎」. *モダンフィジシャン* 36: 669-673, 2016

吉良龍太郎: エンテロウイルスD68と関連疾患「エンテロウイルスD68感染症に関連する神経疾患」. *臨床とウイルス* 44: 107-111, 2016

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

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

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

Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Yasumoto S, Torisu H, Shimizu H, Tanaka-Taya K: Clustering of acute flaccid myelitis of unknown origin in Japan, autumn 2015.

The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (International Sympos

ium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders). July 1-3, 2016, Tokyo, Japan

吉良龍太郎: 分野別シンポジウム: 神経系の自己免疫疾患; up to date「急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎: 急性弛緩性脊髄炎 (EVD68陽性例を含む) との異同」。第19回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 札幌

吉良龍太郎: シンポジウム2: 免疫介在性疾患の急性発作・てんかんを考える「急性散在性脳脊髄炎による急性発作・てんかん発症」。第50回日本てんかん学会学術集会 2016.10.7-9 静岡

吉良龍太郎: ホットトピックス「小児の急性弛緩性脊髄炎」第21回日本神経感染症学会総会・学術大会 2016.10.21 金沢

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

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

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

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

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