

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

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、徐々に前角に限局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。

B．研究方法

対象は、本研究班のAFMの診断基準を満たし、脊髄MRIの十分な検討が可能であった15歳未満の54例である。画像データは担当医からCD-ROMなどの電子媒体によって提供された。その所見を2名の判読者がそれぞれ独立して判読し、その後協議を行って最終的な所見を記載した。

今回検討したのは以下の事項である。

1) 脊髄MRIの所見とその経時的変化

A．病変の広がり

B．脊髄内の病変局在

C．ガドリニウム造影の増強効果

脊髄内の病変は、「両側性・広範」、「両側性・前角限局」、「片側性・前角限局」に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会の承認を受けて施行した。すべての画像データは国立感染症研究所に保管されており、本研究以外の目的では閲覧できない。

C．研究結果

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。

病変の範囲と麻痺の分布との関係を表1に示す。全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めた26例では四肢麻痺を6例に認めたが、一方で上肢または下肢の単麻痺を計7例に認め、症例によっては病変の広がりや麻痺の分布との間に乖離を認めた。頸髄のみに病変を認めた8例では、7例が上肢または下肢の単麻痺を認めた。頸胸髄または胸髄のみに病変を認めた3例では三肢麻痺1例、両下肢麻痺2例であった。胸腰髄に病変を認めた9例では、両下肢麻痺を6例に認めた。脊髄病変の上端より頭側の脊髄レベルに該当する麻痺を認め

た症例は認めなかった。

髄内の病変分布と麻痺の分布との関係を表2に示す。灰白質と白質との両者に病変を認めた症例は、四肢麻痺から単麻痺まで様々な麻痺の分布を呈したが、灰白質のみの症例では四肢麻痺や三肢麻痺は認めず、両下肢麻痺3例、上肢単麻痺8例であった。

表3に画像所見の経時的変化を示す。髄内病変では麻痺発症後0～6日では全例で「両側性・広範」であったが、発症後7日以降ではほとんどの症例で「両側性・前角限局」または「片側性・前角限局」であった。ガドリニウム造影効果では、麻痺出現後0-2日では、造影を施行した10例中4例に増強効果を認めただけであったが、麻痺出現後3日以降に造影を施行した症例では増強効果が極めて高率であった。

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限局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枝に限局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関連脊髄炎(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、極端な場合で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が多く、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限局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。広範な脊髄病変と馬尾の造影効果が特徴的な所見であった。急性期には広範な病変を呈するが、徐々に前角に病変が収束することが特徴的であった。

F．研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T. Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev* 2016; 38(4): 414-8.

Okumura A, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Ikeno M, Nakazawa M, Igarashi A, Shimizu T. Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 206-11.

Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, Kidokoro H, Maruyama K, Hayakawa M, Itakura A, Matsuzawa K, Yamamoto H, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K. Increased fetal heart rate variability in periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2016; 38(2): 196-203.

Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis. *Pediatr Int* 2016; 58(1): 58-61.

- Yamakawa K, Yamagishi Y, Miyata K, Shimomura Y, Iwata A, Hori T, Mikamo H, Okumura A. Bacteremia Caused by *Raoultella ornithinolytica* in Two Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(4): 452-3.
- Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(6): 597-600.
- Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimosato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev* 2016; 38(7): 638-47.
- Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S. The effects of co-medications on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy. *Brain Dev* 2016; 38(8): 723-30.
- Miyata K, Hori T, Yamakawa K, Takasu M, Hayakawa T, Shimomura Y, Iwata A, Okumura A, Nakura T, Jyoko M, Mori Y, Takahashi E, Hirato J. Medulloblastoma with epithelioid features in the cerebellar vermis. *Pediatr Int* 2016; 58(9): 908-12.
- Ikeno M, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T, Okumura A. Gastric perforation and critical illness polyneuropathy after steroid treatment in a patient with encephalitis/encephalopathy with transient splenic lesion. *Brain Dev* 2017; 39(4): 356-360.
- Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, Okumura A. The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent. *Epilepsy Behav* 2017; 73:59-63.
- Fukushima W, Ozasa K, Okumura A, Mori M, Hosoya M, Nakano T, Tanabe T, Yamaguchi N, Suzuki H, Mori M, Hatayama H, Ochiai H, Kondo K, Ito K, Ohfuji S, Nakamura Y, Hirota Y. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine* 2017; 35(36): 4817-4824.
- Kidokoro H, de Vries LS, Ogawa C, Ito Y, Ohno A, Groenendaal F, Saitoh S, Okumura A, Ito Y, Natsume J. Predominant area of brain lesions in neonates with herpes simplex encephalitis. *J Perinatol* 2017; 37(11): 1210-1214.
- Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T. Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(5): 838-842.
- Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T. Attitudes of pediatricians toward children's consumption of ionic beverages. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 176.
- Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev*. 2018; 40(10): 926-930.
- Okumura A, Ida S, Ito S, Oguni T, Suzuki M, Mori M, Shimizu T. Parental awareness of young children's pattern of ionic beverage consumption. *Pediatr Int*. 2018; 60(10): 969-973.
- 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. 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*. 2018; 66(5): 653-664.
- Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. *Int J Hematol*. 2018; 107(1): 105-111.
- Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 98-106.
- Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, Okumura A. A One-Month-Old Boy With a Seizure During a Febrile Illness. *Clin Pediatr*. 2018; 57(3): 355-357.
- Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. The efficacy of adrenocorticotrophic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Dev*. 2018; 40(3): 247-250.
- Iwayama H, Hirase S, Nomura Y, Ito T, Morita H, Otake K, Okumura A, Takagi J. Spontaneous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) normalisation due to tumour regression induced by metyrapone in a patient with ectopic ACTH syndrome: case report and literature review.

BMC Endocrine Disorders 2018; 18: 19.

Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. Clin Exp Neuroimmunol 2018; 9: 139-149.

Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Natsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, Okumura A, Yoshikawa T. Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture. Pediatr Int. 2018; 60(3): 259-263.

Goto T, Kakita H, Takasu M, Takeshita S, Ueda H, Muto D, Kondo T, Kurahashi H, Okumura A, Yamada Y. A rare case of fetal extensive intracranial hemorrhage and whole-cerebral hypoplasia due to latent maternal vitamin K deficiency. J Neonatal Perinatal Med. 2018; 11(2): 191-194.

Miyata K, Hori T, Shimomura Y, Joko M, Takayasu M, Okumura A. Pseudoprogression successfully treated with bevacizumab in a child with spinal pilocytic astrocytoma. Childs Nerv Syst. 2018; 34(11): 2305-2308.

Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. Brain Dev. 2019; 41(5): 443-451.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. Brain Dev. 2019; 41(1): 72-76.

Okuda M, Nomura K, Kato M, Lin Y, Mabe K, Miyamoto R, Okumura A, Kikuchi S. Gastric cancer in children and adolescents in Japan. Pediatr Int. 2019; 61(1): 80-86.

Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. Brain Dev. 2019; 41(3): 263-270.

奥村彰久、森壘．小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見．Neuroinfection 2018; 23(1): 80-83.

2. 学会発表

奥村彰久．小児の脳炎・脳症：現在と未来．第90回日本感染症学会総会、仙台、2016年4月15日．

Akihisa Okumura. Neonatal Monitoring. The 12th International Child Neurology Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2016年5月2日．

奥村彰久．急性脳症における脳波．第58回日本小児神経学会学術集会、東京、2016年6月3日．

Akihisa Okumura. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2016年7月2日．

奥村彰久．急性脳炎・脳症：最近の話題．第27回日本小児神経学会中国・四国地方会、岡山、2016年7月16日．

Akihisa Okumura, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Hirokazu Kurahashi, Michihiko Takasu, Toshiaki Shimizu. Changes in attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. 第50回日本てんかん学会学術集会、静岡、2016年10月7日．

奥村彰久、池野充、安部信平、倉橋宏和、高須倫彦、清水俊明．ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の1例．第21回日本神経感染症学会学術大会、金沢、2016年10月22日．

Akihisa Okumura. Neuophysiological Aspects of Brain Injuries in Neonates. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, 2017年5月12日．

奥村彰久、森壘．急性弛緩性脊髄炎のMRI所見．第59回日本小児神経学会学術集会、大阪、2017年6月16日．

奥村彰久．急性発作の診療：新生児と小児．第10回日本てんかん学会東海・北陸地方会、岐阜、2017年7月8日．

Akihisa Okumura. Neonatal Seizures: from Bench to Incubator: When, How, and What to Treat? The 32nd International Epilepsy Congress, Barcelona, Spain, 2017年9月4日．

奥村彰久．急性脳症診療ガイドラインを読み解く．第11回東海地区小児神経セミナー、名古屋、2017.9.9

奥村彰久、森壘．小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見．第22回日本神経感染症学会学術大会、北九州、2017年10月14日

奥村彰久．急性脳症における脳波の意義と後障害としてのてんかん：インフルエンザ脳症を中心に．第51回日本てんかん学会学術集荷、京都、2017年11月4日

奥村彰久．小児急性脳症診療ガイドラインのポイント．第60回日本小児神経学会学術集

会、千葉、2018年5月31日

奥村彰久．エンテロウイルス D68 流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見．第23回日本神経感染症学会学術大会、東京、2018年10月20日

奥村彰久．急性弛緩性脊髄炎・重症呼吸器感染症の発生状況と EV-D68 .第11回愛知小児臨床研究会、名古屋、2019年3月15日

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

表1．脊髄病変の範囲と麻痺の分布

	全脊髄またはほぼ全脊髄	頸髄のみ	頸胸髄または胸髄のみ	胸腰髄	特定できず
四肢麻痺	6	1		1	1
三肢麻痺	2		1		
両上肢麻痺	1				
両下肢麻痺	10		2	6	1
片麻痺					1
上肢単麻痺	4	6		1	3
下肢単麻痺	3	1		1	2

表2．髄内の病変の分布と麻痺の分布

	灰白質 + 白質	灰白質のみ	特定できず
四肢麻痺	9		
三肢麻痺	3		
両上肢麻痺	1		
両下肢麻痺	13	3	3
片麻痺	1		
上肢単麻痺	6	8	
下肢単麻痺	5		2

表3．髄内病変とガドリニウム造影効果の経時的変化

	麻痺発症後の日数					
	0-2	3-6	7-13	14-20	21-27	28-55
髄内病変						
両側性・広範	17	24	5	0	0	0
両側性・前角限局	0	0	11	6	11	9
片側性・前角限局	0	0	3	7	8	7
消失	0	0	0	0	1	0
評価困難	2	0	2	2	0	0
ガドリニウム造影の増強効果						
増強効果あり	4/10	10/11	12/12	5/5	10/11	8/8
増強効果の部位						
馬尾	3	10	12	5	8	6
前根	0	3	1	0	2	2
後根	0	3	1	0	2	0
脊髄実質	1	0	0	0	0	1