

急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症の神経生理学的研究

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

2015年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎（AFM）症例の臨床データをもとに、AFMの神経生理学的特徴と病態を解析し、神経生理検査の有用性を検討した。AFMでは、14病日以内の初回検査で、M波の振幅低下または消失を79%、F波の出現頻度の低下を78%に認め、脊髄炎に加えて進行性の軸索型末梢運動神経障害を合併すると考えられた。また、脊髄前角細胞障害が予後を左右すると推定され、初回検査のM波の振幅と回復期のMMTには有意な関連を認めた（ $p = 0.001$ ）。このため、神経生理検査はAFMの診断・予後予測に有用と考えられた。ただし、2015年秋に多発したAFMは、エンテロウイルスD68に関連したAFM（左右非対称の麻痺を呈し、意識の変容がなく、造影MRIで増強効果を示し、予後不良）が主体であり、多様な病因からなるAFMの一部と考える必要がある。

A．研究目的

急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）は、急性発症の弛緩性麻痺（AFP）を主徴とする脊髄炎である。AFMは、2014年に米国で多発したことから注目され、その後、世界中で報告されるようになった。我が国では、2015年秋に多発し、当研究班により全国調査が実施された。

本研究は、全国調査で得たAFM症例の臨床データをもとに、AFMの神経生理学的特徴を明らかにし、神経生理検査の有用性を検討する。さらに、神経生理学的視点からAFMの基本的な病態を明らかにする。

加えて、2015年に我が国で多発したAFMは、エンテロウイルスD68（EV-D68）の流行期に一致したことから、EV-D68に関連すると予想されるAFMの特徴を明らかにする。

B．研究方法

I. AFMの神経生理学的特徴の解明

<対象>

2015から2016年にかけて実施されたAFP症例に関する全国調査で集積された115例\*のうち、最終的に当研究班でAFMと診断し\*\*、発症後4週以内に神経生理検査が実施された46例

\*全国調査でのAFP症例の定義

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する。

\*\*AFM（確定例）の定義

とをみたまの

四肢の限局した部分の脱力を急に発症  
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

<方法>

- 1) 各症例の発症時の年齢、臨床症候（発症時の筋力、症状ピーク時の筋力、回復時の筋力）、神経生理検査\*\*\*の結果（波形、測定値）を集積し、解析した。

\*\*\*検討した神経生理検査

- ・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
- ・体性感覚誘発電位  
(Somatosensory evoked potentials: SEP)

- 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、下記の評価項目を下記の評価基準のもとに判定を行った。

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 : 出現頻度  
SEP : 潜時、波形

#### 評価基準

振幅、伝導速度 (MCS、SCS)  
既存のデータ値<sup>#</sup>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。  
体性感覚誘発電位潜時  
検査施設標準値に照らし合わせて異常値と判断される場合、または30%以上の左右差を認める場合に異常と判定した。

<sup>#</sup>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.

## II. AFMの末梢神経障害の解明

### 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例のうち、発症後2週間以内に神経生理検査が実施され、波形等で結果の確認が可能な肢。

MCS 90肢 (麻痺61、非麻痺29)  
SCS 72肢 (麻痺43、非麻痺18)  
F波 69肢 (麻痺51、非麻痺18)

### 方法:

各肢のMCS、SCS、F波の検査結果を集積し、研究Iと同じ評価基準のもとに判定し、解析を行った。

### 評価項目

MCS : CMAPの振幅、伝導速度、波形  
SCS : SNAPの伝導速度、波形  
F波 : 最小潜時、伝導速度、出現頻度

## III. EV-D68に関連するAFMの臨床的特徴

2015年から2016年に実施された全国調査で集積されたAFM59例のうち、EV-D68の流行ピーク期50日間 (21-70日) に神経症状を発症した44例と流行終息期50日間 (91-140日) に神経症状を発症した

6例を選出し、調査項目に関して比較検討を行った。

### (データ解析)

研究 I, II, IIIともに、確認したデータをもとに統計解析を実施し、検定には $\chi^2$ 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

### I. AFMの神経生理学的特徴の解明

解析症例は小児43例 (男27、女16)、発症年齢は0 - 12歳 (平均年齢4.2歳) と成人3例 (男1、女2) であり、神経症状発症からピークまでの日数は0または1日が20例 (43%) であった。解析症例の上記特徴は、集積されたAFM症例全体と比較して有意な差を認めなかった。

初回神経生理検査が7病日以内に実施されたのは29例 (63%)、14病日以内は43例 (93%) であった。

14病日以内に実施された初回検査において、MCSではCMAPの振幅低下が79%

(34/43)、伝導速度低下が7% (3/43)、波形の異常が7% (3/43) に認められた。SCSでは伝導速度4% (1/26)、波形の異常0% (0/26) に認められた。F波では出現頻度の低下が78% (28/36) に認められた。SEPでは67% (2/3) に異常を認めた。発症7病日以内にMCSとF波をともに実施した21例は全例いずれかの異常を示し、11例 (52%) は両検査で異常を認めた。

“神経学的後遺症の有無” と “CMAP振幅の異常の有無” の検討では、両者に有意な関連性を認めなかったが、“神経学的後遺症の有無” と “F波出現率の異常の有無” では、「F波の出現率が正常であることは神経学的予後良好因子である」ことが示された (相対リスク5.250 (95% 信頼区間:1.934-14.249),  $p = 0.002$ )

### II. AFMの末梢神経障害の特徴

< MCS >

1. 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。

2. 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。
3. 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%)に認めた。
4. 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( $p=0.001$ )
5. 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であり、MCS正常肢は導出不能肢に対し、有意に回復時のMMTが高かった( $p=0.001$ )
6. 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であり、正常肢は有意にMMTが高かった( $p=0.043$ )。
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。

### III. EV-D68に関連するAFMの臨床的特徴

EV-D68流行ピーク期のAFMの症例は、流行終息期症例と比較して、神経症状発症時ならびに極期の麻痺が左右非対称である割合がそれぞれ78%、77%と高く( $p = 0.001$ )、意識変容を示す割合が44例中1例と低く( $p < 0.001$ )、造影MRIでの増強効果を示す割合が93%と高く( $p = 0.026$ )、予後良好の割合が18%と低かった( $p =$

0.024)。一方、発熱状況、発症年齢、性別、アレルギー疾患の合併、治療前の筋力低下の程度、髄液所見、MRIでの異常信号分布、神経生理検査所見、治療状況において明らかな相違はなかった。

#### D. 考察

2015年にわが国で多発したAFMでは、神経症状の出現時より運動神経のCMAPの振幅低下とF波の出現率の低下を高率に認め、典型的には運動神経の伝導速度が正常であり、感覚神経の異常を認められなかった。このことからAFMの神経生理学的診断マーカーとしてCMAPの振幅低下とF波出現率の低下、陰性の診断マーカーとして運動神経の伝導速度の低下と感覚神経の異常が挙げられた。

我々はさらに肢のレベルで解析を行い、AFM患者の麻痺肢は、急性期に運動神経の軸索型障害を認め、急性期には障害が進行することを明らかにした。この病態は、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が、一部の症例は、発症早期より遠位部の軸索障害を認め、全て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られた。AFMのMRIにおいて神経根や馬尾の造影所見が高頻度で認められることを考慮すると、AFMは脊髄炎に加えて、神経根や末梢神経自体の炎症も並存することが予想された。

個体レベルの検討では、「初回検査でF波の出現率が正常であることは神経学的予後良好因子である」ことが示されたが、肢レベルの解析では、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。このことから、AFM予後と直接関連するものは、脊髄前角細胞障害であり、前角細胞の保護がAFMの予後改善につながると考えられた。

最後に、AFMは、定義上多様な病因を含むことから、症例の多様性について検討を行った。その結果、EV-D68に関連するAFMは、「左右非対称の麻痺を呈し」、「意識の変容がなく」、「造影MRIで増強効果を示し」、「予後不良であること」が明らかになった。一方、対称性の麻痺を示し、症候からギラン・バレー症候群との鑑別が問題となるAFM、さらに、意識の変容を示し、ADEMを含む脳脊髄炎との鑑別が問題とな

るAFMも存在することが明らかになった。

## E . 結論

2015年に我が国で多発したAFMの麻痺肢は、進行性の軸索型末梢運動神経障害を呈し、特徴的な神経生理検査所見を示す。このため、神経生理検査はAFMの診断に有用である。また、AFMでは脊髄前角細胞障害が神経学的予後を左右すると予想され、神経生理検査はAFMの予後予測にも有用である。

AFMは多様な疾患と考えられ、EV-D68との関連が推定されるAFMは、左右非対称の麻痺を呈し、意識の変容がなく、造影MRIで増強効果を示し、予後不良である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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, Maegaki 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.
2. 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 acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neuro Sci* 370: 39-43, 2016.
3. Kanemasa H, Fukai R, Sakai Y, Torio M, Miyake N, Lee S, Ono H, Akamine S, Nishiyama K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T: De novo p.Arg756Cys mutation of ATP1A3 causes an atypical form of alternating hemiplegia of childhood with prolonged paralysis and choreoathetosis. *BMC Neurol* 16:174, 2016.
4. Sakai Y, Fukai R, Matsushita Y, Miyake N, Saitsu H, Akamine S, Torio M, Sasazuki M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Matsumoto N, Hara T: De novo truncating mutation of TRIM8 causes early-onset epileptic encephalopathy. *Ann Hum Genet* 80:235-40, 2016.
5. 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.

6. Takada Y, Sakai Y, Matsushita Y, Ohkubo K, Koga Y, Akamine S, Torio M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Kagami M, Hara T, Ohga S: Sustained endocrine profiles of a girl with WAGR syndrome. *BMC Med Genet* 18:117, 2017
7. Ichimiya Y, Kaku N, Sakai Y, Yamashita F, Matsuoka W, Muraoka M, Akamine S, Mizuguchi S, Torio M, Motomura Y, Hirata Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Takada H, Maehara Y, Ohga S: Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 39:621-624, 2017
8. Torisu H, Okada K: Vaccination-associated acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine* 37:1126-29, 2019.
9. 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.
10. 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. Torisu H: Nationwide survey of ADEM in Japan. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July 1-3, 2016, Tokyo
2. Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Yasumoto S, Torisu H, Shimizu H, Taya K Keiko : Clustering of acute flaccid myelitis unknown etiology in Japan, autumn 2015. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July1-3, 2016, Tokyo
3. Ichimiya Y, Sakai Y, Kaku N, Yamashita F, Matsuoka W, Mizuguchi S, Hirata Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Maehara Y, Takada H: Paroxysmal sympathetic hyperactivity during therapeutic hypothermia in a case with severe AESD. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. July 1-3, 2016, Tokyo
4. 鳥巢浩幸：教育講演 小児免疫性中枢神経疾患の臨床：脱髄疾患の診断と治療.日本小児神経学会総会 2016.6.5 東京

5. Torisu H, Takada Y, Kira R, Sakai Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Hara T: Clinical features of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. The 14<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. May 11-14, 2017, Fukuoka.
6. 鳥巢浩幸：シンポジウム 10「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」急性弛緩性脊髄炎症例の神経生理検査所見の特徴 第 59 回日本小児神経学会総会 2017.6.16 大阪
7. 鳥巢浩幸：シンポジウム 3「ワクチンの有害事象を考える」ワクチン接種関連 ADEM. 第 21 回日本ワクチン学会学術集会 2017.12.3 福岡
8. 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
9. 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
10. 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

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  
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