

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）
分担研究報告書

2018年に多発した急性弛緩性脊髄炎の神経生理学的特徴に関する研究

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

研究要旨

急性弛緩性麻痺サーベイランスの報告をもとに、2018年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎患者の神経生理学的特徴を解析した。対象は、14病日以内に神経伝導検査が実施された、15歳未満の小児25例（男7女17、発症年齢中央値3.8歳）。初回検査において、M波では、83%の症例で遠位潜時正常、73%で伝導速度正常、80%で導出不能または振幅低下を認めた。F波では出現頻度の低下を71%に認めた。感覚神経伝導検査では、91%が潜時正常、伝導速度正常であった。2018年のAFM症例の神経生理学的特徴は、2015年のAFM症例と同様に、運動神経の軸索型障害を呈していた。

A. 研究目的

急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis:AFM)は、急性脊髄炎のうち、急性弛緩性麻痺を主徴とする脊髄炎を指し、症候とMRIでの脊髄病変の存在で定義される臨床的な症候群である。

AFMは、2014年より世界中で多発し、わが国でも2015年秋に多数の症例が報告された。このため、国立感染研究所が中心となり、急性弛緩性麻痺患者の全国調査が実施され、59例のAFM患者が集積された。調査の結果、「多くのAFM患者が、MRI上広範な脊髄病変を認めるものの、感覚障害を伴わない、四肢の弛緩性麻痺を呈していた」ことが明らかになった。また、「国内でAFMが多発した期間と国内のエンテロウイルスD68の流行が関連していた」ことも明らかになった（Chong PF, et al, Clin Infect Dis, 2018）。さらに、電気生理学的検査結果の検討から、急性弛緩性麻痺の病態は、主に運動神経の軸索型障害であることが明らかになった。

その後、15歳未満の急性弛緩性麻痺は、国が定める5類感染症全数把握疾患となり、2018年5月よりサーベイランスが開始されたが、同年秋に急性弛緩性麻痺を呈する患者が多数報告されたことから、再び国立感染研究所が中心となり、患者調査が実施され、患者の臨床情報が集積された。

本研究は、2018年に多発した急性弛緩性麻痺症例のうちAFMであった症例の電気生理学的検査結果を解析することにより、2018年のAFMの神経生理学的特徴を明らかにし、神経障害の病態を推定するとB.

B. 研究方法

対象：2018年8月1日以降、同年12月31日までに、急性弛緩性麻痺サーベイランスで報告された症例*のうち、当研究班でAFMと診断**され、電気生理学的検査が実施されたもの

*急性弛緩性麻痺の届け出基準
(以下の3つをすべて満たす)

- 1.15歳未満
2. 急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が24時間以上消失しなかった者
3. 明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと

**AFM（確定例）の定義

とをみたすもの

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***の結果を集積した。

***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)

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の

とに確認を行った。

評価項目

MCS：M波の潜時（遠位）、振幅、伝導速度。F波の最短潜時、出現頻度。

SCS：感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) の潜時、伝導速度。

評価基準

潜時、振幅、伝導速度

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 ($|L-R|/\max(L, R) \geq 0.3$) を認める場合に異常と判定した。

F波の出現率

出現率は上肢50%未満、下肢80%未満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) 確認したデータを元に統計解析を実施し、検定には χ^2 検定あるいはFischerの正確確率検定を行った。統計ソフトは、IBM SPSS Statistics 26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965）福岡歯科大学倫理審査委員会の承認（承認番号495）を得て実施した。

C . 研究結果

解析症例は小児25例（男8、女17）、発症年齢は中央値3.8歳（1 - 12歳）であり、神経症状発症からピークまでの日数は中央値2日（四分位範囲 1-4）であった。また、ピーク時の麻痺の型は、単麻痺7例（28%）、二肢麻痺5例（20%）、三肢麻痺1例（4%）、四肢麻痺12例（48%）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21例（75%）、14病日以内は25例（89%）であった。

<M波>

14病日以内にMCSを実施された25例のうち、M波導出不能は2例（8%）、振幅低下は18例（72%）、正常は5例（20%）であった。また、導出不能例を

除いて、M波遠位潜時の延長は4例（17%）、伝導速度の低下は6例（27%）に認められた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、M波導出不能肢は3肢（6%）、振幅低下は26肢（55%）、正常18肢（38%）であった。また、導出不能例を除いて、M波遠位潜時の延長は5肢（12%）、伝導速度の低下は7肢（17%）に認められた。

麻痺肢と非麻痺肢との比較では、振幅低下の割合においてのみ有意な差を認めた（振幅低下+導出不能：麻痺肢61% vs 非麻痺肢18%）。

<F波>

14病日以内にF波検査を実施された24例のうち、F波の頻度低下（導出不能を含む）を17例（71%）に認めた。導出不能例を除いて、最短潜時延長を2例（17%）で認めた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、頻度低下を33肢（77%）に認めた。導出不能例を除いて、最短潜時延長を3肢（10%）で認めた。

麻痺肢と非麻痺肢との比較では、頻度低下の割合においてのみ有意な差を認めた（頻度低下：麻痺肢77% vs 非麻痺肢5%）

<SCS>

14病日以内にSCSを実施された24例のうち、導出不能は1例であった。また、導出不能例を除いて、潜時の延長は2例（9%）、伝導速度の低下は2例（9%）に認められた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、導出不能肢は1肢（6%）であり、導出不能肢を除いて、潜時の延長は2肢（5%）、伝導速度の低下は2肢（5%）に認められた。

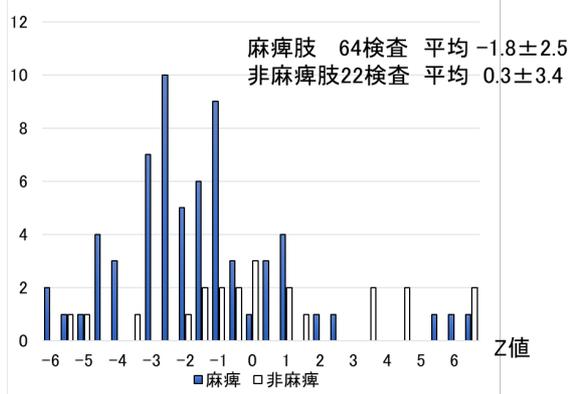
麻痺肢と非麻痺肢との比較では、有意差のある項目はなかった。

D . 考察

2018年に我が国で多発したAFMの主な神経生理学的特徴は、潜時延長と伝導速度低下を伴わない、M波の振幅低下、F波の出現率の低下、SCSは正常であり、「感覚神経の障害を伴わない、運動神経の軸索型障害」であった。

M波に関する検査項目を既存のデータ#をもとに算出したZ値を用いて詳細に検討すると、麻痺肢の遠位潜時、伝導速度の分布はおおむね0付近を中心とする一峰性の分布で、非麻痺肢と有意な差はないが、振幅では、麻痺肢の分布がマイナス側に移動していた（図）。このことは、AFM患者の麻痺肢の運動神経は、電気生理学的検査で正常と判定されても、一定の障害を受けている可能性が示唆された。

図 急性弛緩性脊髄炎症例のM波振幅（Z値）の分布



発症2週間以内の初回神経伝導検査(正中、尺骨、脛骨、腓骨神経)の遠位刺激によるM波の振幅のZ値をすべて集計

2018年AFM症例の電気生理学的特徴は、2015年AFM症例で認められた特徴と同じであり、基本的に同じ病態の疾患であることが推測された。ただし、2018年AFM症例と2015年AFM症例を肢別に詳細に比較すると、M波の振幅、伝導速度、SCSでの潜時、速度で有意な割合の差はなかったが、F波の頻度では、2018年AFM症例が2015年AFM症例よりも、低下を示す割合が高かった(2018年AFM 77% vs 2015年AFM 55%)。

2015年AFMと2018年AFMの臨床的特徴の差異は、疾患と関連する病原体の影響を受けると考えられる。ただし、2015年はAFMの概念が一般に知られていなかった時期であり、2018年とは事情が大きく異なるため、発症から診断までの経過に差異があると予想される。実際、1週間以内に初回の神経生理検査を行った割合は、2018年の75% (21/28) と2015年の49% (20/41) は大きく異なり、F波頻度低下の割合もこの影響を考慮する必要がある。

E . 結論

2018年に我が国で多発したAFMの主たる神経生理学的特徴は、潜時延長と伝導速度低下を伴わない、M波の振幅低下、F波の出現率の低下、SCSは正常であり、「感覚神経の障害を伴わない、運動神経の軸索型障害」であり、2015年に多発したAFMと同様であった。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Kadoya R, Kitazawa K, Arahata Y, Sato T, Hirayama Y, Hirai K, Yanai M, Nikaido K, Maeda A, Torisu H, Okada K, Sakai Y, Ohga S: A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan. Clin Infect Dis 68:2099-2104, 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: 2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の末梢神経障害
第61回日本小児神経学会2019.5.31-6.2 名古屋

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