

急性弛緩性脊髄炎の長期予後に関する研究

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年のエンテロウイルス D68 のアウトブレイクに関連して多発した急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 小児患者の運動障害の長期的な転帰と障害レベルを明らかにするため、全国調査により追跡調査票分析研究を行った。急性期（最下点）、回復期（発症後6か月）、および慢性期（3年）の運動機能（徒手筋力テスト）およびその他の神経学的症状を含む臨床データを収集した。障害レベルの評価には、日常生活動作と可動性を表す10の変数を測定する、Barthel index スコアを用いた。小児 AFM 患者の33人（女性13人、男性20人；年齢の中央値=4.1歳）の臨床データが利用可能であった。急性期に四肢または三肢麻痺、対麻痺、および単麻痺を示した患者のうち、それぞれ、7人中2人、13人中4人、および13人中2人が麻痺なく完全回復を示し、7人中5人、13人中8人、13人中2人が、改善し慢性期に麻痺肢が減っていた。9人の患者（27%）は慢性期から回復期にかけて改善を示した。急性期にエンテロウイルス D68 が検出された6人の患者全員が、持続する運動障害を残した。四肢の運動麻痺に比べ、他の神経学的所見は経過良好であった。Barthel index スコアは急性期と比べ慢性期に良くなり（ $P < 0.001$ ；中央値差[95%信頼区間]、53 [40~63]）、運動障害が持続する患者でさえも障害レベルは改善していた。AFM では、1~2肢麻痺として運動障害が持続する率が高いものの、障害レベルは発症後3年の時点で全般的に改善する。

A. 研究目的

急性弛緩性脊髄炎 (AFM) は、2014年に初めて記載されたポリオ様症候群で、高い頻度で麻痺が残存することが知られている。米国では2012年から2年おきにAFMが多発し、サーベイランスにより2019年末までに600を超える症例が確認されている。1年間の追跡データでは、コロラド、カナダ、カリフォルニアのコホートで8人中6人、14人中13人、27人中16人に運動障害が残存することが明らかにされている。最近の2年後のアウトカム研究では、テキサスコホートの21人中5人で完全な機能回復が見られ、長期的なアウトカムが改善される可能性が示唆された。しかし、AFM患者の長期的なフォローアップを行う前向き研究が行われていないため、長期の運動予後に関する臨床データはない。日本では2015年にエンテロウイルスD68 (EV-D68) アウトブレイクに関連してAFMの多発があり、多くの患者の運動転帰は不良であった（追跡期間中央値8ヶ月）。今回我々は、発症から3年後に2回目の調査を実施することにより、小児コホートの長期の運動転帰と障害レベルを明らかにした。

B. 研究方法

既報のAFM患者のコホート(Chong PF, et al. 2018)を対象にフォローアップ質問票分析研究を行った。AFM診断確定例は、CDCによる基準と一致して、四肢の一部の脱力の急性発症および神経放射

線学的な灰白質優位の脊髄病変により定義した。すでに定義が確立した、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、横断性脊髄炎、脳炎などを含む、AFMに類似したその他の診断は除外した。したがって、すべての患者は、2019年の新しいAFM症例定義を満たし、またAFMの厳密な定義の症例記述も満たした。急性期（最下点）および回復期（6か月）段階での神経学的併存症状が先行研究ですでに評価されており、今回は慢性期（3年）の臨床情報提供を担当医に依頼し調査した。運動機能は、熟練した神経科医または小児科医により徒手筋力テスト (MMT) を用いて評価され、Medical Research Council scale尺度で評価された。患者は、残存麻痺を示す肢数について評価された。完全な回復は、フォローアップ時に四肢の麻痺がないことと定義し、持続的な運動障害は、1肢以上の麻痺肢を持つ個人とした。次に、小児でも日常生活の障害レベルを測定する便利なツールであるBarthel index（範囲0~100）を用いて機能的独立性を評価した。このインデックスは、日常生活動作と可動性を表す10の変数を測定し、このインデックスのスコアが高いほど、機能の独立性が高いことを示している。スコア0は、評価されたすべての活動への依存を示し、スコア95または100は良好な結果と見なされる。

（倫理面への配慮）

本研究にあたり、国立感染症研究所の倫理委員会にこの研究承認を受け、保護者からインフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

2015年に発症したAFMの先行研究の対象であった59人の患者コホートから、4人の成人例が除外され、22人の小児患者はフォローアップを完了しなかった。22人の患者のうち、9人は他の施設に転院し、13人は研究の同意が得られなかった。評価解析が可能であったのは33人で、それらの急性期の疾患重症度の割合は元の55人の小児サブグループと同程度であった。発症年齢の中央値は4.1歳（四分位範囲、2.5-6.6）、20人（61%）が男性であった。急性期に6人の患者がEV-D68（呼吸器から3人、便から2人、呼吸器および血清サンプルから1人）が陽性であったのに対し、利用可能なすべての生物学的サンプルからEV-A71は検出されなかった。7人の患者が神経移行術を受けていた。

慢性期に運動の改善が見られ、8人は完全な回復（ $P = 0.008$ ）、25人（76%）は持続的な運動障害を示した。9人の患者（27%）は、回復期から慢性期にかけて麻痺肢の数の改善を示した。四肢または三肢麻痺、対麻痺、および単麻痺の患者のうち、それぞれ7人中2人（29%）、13人中4人（31%）、および13人中2人（15%）が発症後3年の時点で麻痺のない完全な回復を示した。多肢麻痺の患者（四肢または三肢麻痺で71%、対麻痺で62%）は、単麻痺患者（15%）と比較して、麻痺肢が少なくなり改善が良好であった。EV-D68関連AFMの6人の患者全員が、すべての麻痺肢で持続的な運動障害を示した。

詳細が既に報告されている、肩甲上神経へ神経移行術を受けた6人の患者は、完全な回復は達成されなかったものの、フォローアップ時に肘と手の十分な機能を示していた。大腿神経へ神経移行術を受けた下肢麻痺の患者は、膝の伸展がMMTグレード4まで回復していた。麻痺が持続する患者のほとんどが経時的には筋力が改善していた。早期の免疫調節療法は予後改善をもたらさなかった。

我々の予備データと一致して、脳幹機能および他の神経学的所見は、四肢の運動麻痺と比較してより良い改善を示した。初めに神経因性膀胱を示した10人の患者のうち1人だけが障害が持続しており、慢性期に感覚障害や意識障害を示した患者はいなかった。1人の患者は慢性期に顔面麻痺が持続していた。

慢性期のバーセル指数スコアは、急性期のそれと比較して有意に改善された（ $P < 0.001$ ; 中央値差 [95%信頼区間]、53 [40-63]）。下肢の麻痺がある人は、最初はスコアが低かったが、すべての患者が経時的に改善を示した。完全に回復した患者のほとんどは、慢性期にフルスコアを示した。

## D. 考察

AFM患者の長期の縦断的な神経学的転帰と日常生活動作の障害レベルを報告した。我々のデータにより、AFMが深刻な神経学的転帰をもたらす、脳幹機能障害は低いものの、四肢の運動麻痺の持続する割合が高いことが確認された。しかし、日常生活における障害レベルは急性発症後3年の時点で全般的に改善していた。

急性期に2~4肢麻痺がある患者は、縦断的な観察によれば、改善余地の少ない単麻痺患者よりも、より改善を示し麻痺肢数が減っていた。亜急性期に麻

痺肢に対応した脊髄前角に、限局する明瞭な病変を示す一連の神経放射線学的所見の報告は、この結果を部分的に説明できるかもしれない。亜急性期の残存病変は最も深刻な障害を受けた領域であるのに対し、急性期の広範囲にわたる不明確な病変には、一過性浮腫などの可逆的要素が含まれる可能性があることが示唆されている。したがって、急性期に2~4肢の麻痺がある患者でフォローアップ中に麻痺肢がより少なくことは説明しうる。

興味深いことに、この研究において、回復期から慢性期にコホートの約4分の1で麻痺肢数の減少が示されたが、これは回復期後にも麻痺が改善しうることを示唆している。本研究の6人の患者のうち4人（6か月の時点で完全に回復した4人の患者を除く）に見られるように、急性期から回復期の麻痺肢数の減少は、慢性期のさらなる改善を予測できるかもしれない。追跡期間の短い他の研究では、通常、最も深刻な麻痺を呈す筋肉群の著しい筋萎縮が報告され、最初の6~9か月で回復が頭打ちになっていた。持続的な運動障害を示す患者でさえ、この研究期間に機能的な改善が見られており、その効果はおそらく周囲の筋肉群の動員を促すリハビリテーション療法に起因しているかもしれない。Barthel indexスコアの改善は、これらの観察結果を裏付けている。

患者が少ないため明確ではないが、EV-D68関連AFMのすべての患者は運動予後が不良であった。最近の報告によれば、AFMの転帰は病因に部分的に依存しており、EV-A71関連AFMの患者は、EV-D68の患者よりも予後が良好である。同様に、EV-D68感染は臨床的に不良な転帰をたどることが予測されうることを我々のデータは示唆している。均一ではないAFMの病因は、その長期予後に影響を与える可能性がある。

免疫調節療法は経過に影響を及ぼさないため、AFMの標準治療は主に支持的治療となっている。以前の報告はコルチコステロイドがAFMを悪化させるかもしれないことを示唆していたが、パルスメチルプレドニゾロンの投与はこの研究の最終結果を良くも悪くも変えなかった。神経移行術は、運動障害が持続する患者に利益をもたらすが、その適用は、かなり短い治療期間段階で片側の四肢麻痺のある人に限られている。神経移行術の最近の進歩により、四肢機能の回復に向けた実行可能なオプションになっているが、残存麻痺のない完全な回復は困難である。したがって、神経移行手術は、残存麻痺を示す四肢の肢数について患者を評価したこの研究の結果を変えることはなかった。実際、我々のコホートで神経移行術を受けた患者は、完全回復は見られなかったが、上肢および下肢の機能の改善を示していた。通常、重度の麻痺がある症例のみがこの治療の対象となるので、神経移行術と保存的治療を受けた残存麻痺症例を直接比較することは困難である。

## E. 結論

AFMでは、1~2肢麻痺として運動障害が持続する率が高いものの、障害レベルは発症後3年の時点で一般的に改善する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Chong PF, Yoshida T, Yuasa S, Mori H, Ta

naka-Taya K, Kira R: Acute flaccid myelitis with neuroradiological finding of brachial plexus swelling. *Pediatr Neurol* 109:85-88, 2020.

Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K; for the AFM study group: Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis. *Pediatr Neurol* (in press).

Maeda K, Chong PF, Yamashita F, Akamine S, Kawakami S, Lee S, Kira R: Influenza-associated encephalopathy with focal late reduced diffusion circumscribing a pre-existing cortical lesion. *J Neuroradiol* 47(3):241-243, 2020.

Kawakami S, Akamine S, Chong PF, Yamashita F, Maeda K, Takahashi T, Kira R: Isolated cranial neuritis of the oculomotor nerve: Expanding the MOG phenotype? *Mult Scler Relat Disord* 41:102040, 2020.

Nakamura R, Chong PF, Haraguchi K, Katano H, Tanaka-Taya K, Kira R: Disseminated cortical and subcortical lesions in neonatal enterovirus 71 encephalitis. *J Neurovirol* 26(5):790-792, 2020.

Murphy OC, Messacar K, Benson L, Bove R, Carpenter JL, Crawford T, Dean J, DeBiasi R, Desai J, Elrick MJ, Farias-Moeller R, Gombolay GY, Greenberg B, Harmelink M, Hong S, Hopkins SE, Oleszek J, Otten C, Sadowsky CL, Schreiner TL, Thakur KT, Van Haren K, Carballo CM, Chong PF, Fall A, Gowda VK, Helfferich J, Kira R, Lim M, Lopez EL, Wells EM, Yeh A, Pardo CA; AFM working group: Acute flaccid myelitis: Etiology, diagnosis, and management. *Lancet* (in press).

吉良龍太郎：エンテロウイルスD68 感染症による急性弛緩性麻痺症例に関する臨床的考察. *日本小児科学会雑誌* 124(4):654-667, 2020.

吉良龍太郎：エンテロウイルス感染症と急性弛緩性脊髄炎. *臨床と微生物* 47(1):78-85, 2020.

吉良龍太郎：急性弛緩性麻痺症例の臨床鑑別と症状. *病原微生物検出情報* 41(2):19-20, 2020.

吉良龍太郎、安元佐和：急性弛緩性麻痺 -新たな5類感染症全数把握疾患-. *脳と発達* 52(4):252-253, 2020.

チョンピンフィー：急性弛緩性脊髄炎の臨床像：2018-2019の動向. *脳と発達* 52(4):259-263, 2020.

2. 学会発表  
なし

## 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