

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

2015年および2018年に発生した急性弛緩性脊髄炎の神経画像の比較研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科学講座 教授
森 壘 自治医科大学医学部放射線医学講座 教授

研究要旨

2015年および2018年に発生したエンテロウイルス D68 流行期に発症した急性弛緩性脊髄炎 98 例の画像所見を比較した。両年とも長大な脊髄縦走病変が特徴であり、急性期には灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。脊髄病変の経時的变化では、急性期には灰白質と白質を含む広範な病変を呈し、徐々に灰白質に局限する病変へと収束する傾向を認めた。ガドリニウム造影効果は、発症後早期には比較的低率で、やや遅れて出現する傾向を認めた。両年の急性弛緩性脊髄炎の画像所見は概ね類似しており、急性弛緩性脊髄炎の画像所見は発症時期にかかわらず共通していると思われる。

A. 研究目的

日本では、2015年および2018年にエンテロウイルスD68 (EVD68) 感染症の流行に伴って急性弛緩性脊髄炎 (AFM) が多発した。本研究班では、AFMの全国調査を行い、詳細な臨床情報・疫学情報を解析した。我々は頭部および脊髄MRIのレビューを行い、AFMでは以下のような特徴があることを報告した。

- ・長大な縦走病変が高率である。
- ・急性期には広範な病変を呈し、徐々に病変が前角に局限する
- ・造影検査では馬尾の増強効果が高率であるが、発症後早期には増強効果は低率である。
- ・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。

本研究では、2015年および2018年のAFMの神経画像所見を比較し、流行時期によってAFMの神経画像所見に相違があるか否かを検討した。

B. 研究方法

対象は、2015年および2018年に発生したAFM症例のうち、脊髄MRIの十分な検討が可能であった98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た後、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施行時期
- 2) 脳病変の有無
- 3) 縦走病変の範囲
- 4) 髄内病変の広がり
- 5) ガドリニウム造影所見

髄内病変の広がりは、「灰白質+白質」と「灰白質のみ」に分類し、灰白質+白質病変の割合を検討した。

統計学的解析には、Mann-WhitneyのU検定またはFisherの正確確率検定を用い、P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

(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

脊髄MRIの撮像時期 (表1) では、初回脊髄MRI施行病日が2018年で有意に早かった。また、脊髄造影MRIの施行率も、2018年で

有意で高率であった。初回の造影MRI施行時期には有意差を認めなかった。

頭部MRIは90例で検討可能であった(表2)。両年とも尾側ほど病変が高率であった。橋の病変は2018年で有意で高率であったが、その他の部位の病変には有意差を認めなかった。

縦走病変の範囲は、両年とも約半数が全脊髄またはほぼ全脊髄であった(表3)。両年の間には有意差を認めなかった。

髄内病変の広がりを経時的変化を表4に示す。両年とも麻痺出現から6日までは灰白質+白質の広範な病変が主体であるが、麻痺出現から7日以降では灰白質のみの病変が主となり徐々に病変が限局していく傾向であった。2018年では麻痺出現後3-6日の灰白質+白質病変が有意に低率であったが、全体的な経時的変化は類似していた。

ガドリニウム造影所見の経時的変化を表5に示す。両年とも麻痺出現から0~2日ではエンハンスが比較的低率であり、麻痺からやや遅れて増強効果が出現する傾向があった。両年の間に、エンハンスを認める症例の割合に有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の検討から、2015年および2018年に発生したAFMの画像所見は、概ね類似していることが判明した。すなわち、長大な縦走病変が高率であり、急性期には灰白質および白質を含む広範な病変を呈し、徐々に病変が灰白質に限局する傾向があった。ガドリニウム造影では、エンハンスを認める割合は発症後早期には比較的低率であった。

2018年では2015年に比べてMRIの施行時期が早く造影の施行も高率であったことは、AFMの疾患認知度が向上したことを示唆する。疾患認知度の向上には研究班が公表した診療の手引きが有用であったと推測する。情報発信の重要性が改めて確認されたと考える。

AFMの画像所見は、神経症状の発症機序の考察に示唆を与える。急性期に広範な病変を認め、その一部は神経症状を伴わないことが多いことは、急性期の病変の一部は可逆的な病態を示していることを示唆する。ガドリ

ニウム造影の増強効果がやや遅れて出現することや、主たる病変から離れた馬尾に高率であることも、病変の一部は二次的なものであることと合致すると思われる。現在までAFMの病態は、ウイルスの直接的侵襲が主体であるとの考えが一般的であるが、画像所見からはそのすべてが直接的侵襲の結果であるとは考えにくい。AFMの発症機序については、様々な視点から解析する必要があると思われる。

E. 結論

2015年および2018年に発症したAFM98例の画像所見を比較した。両年の画像所見は概ね類似しており、AFMの画像所見は発症時期にかかわらず共通していると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y. Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018. *Pediatr Int.* 62(3): 337-340, 2020.
- 2) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev.* 42(7): 508-514, 2020.
- 3) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 43(1): 2-31, 2021.
- 4) Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K. Three-Year Longitudinal Motor Function and Disability Level of Acute Flaccid Myelitis. *Pediatr Neurol.* 116: 14-19, 2021.

- 5) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1): 5, 2021.
- 6) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. *Pediatr Int.* 63(1): 104–105, 2021.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. レジストリーの経過と成果：東海小児神経研究会の歩み. 第62回日本小児神経学会学術集会、東京（オンライン開催）、2020.8.18.
- 2) 奥村彰久、倉橋宏和、岩山秀之、沼本真吾. 専門外来に紹介されたEpilepsy Mimickers. 第62回日本小児神経学会学術集会、東京（オンライン開催）、2020.8.18-20.
- 3) 奥村彰久. COVID-19時代の結節性硬化症：感染の影響とその予防. 第8回日本結節性硬化症学会学術総会、オンライン開催、2020.9.12.
- 4) 奥村彰久. てんかん重積状態のPrehospital Careへの課題：新規治療薬プログラムへの期待. 第48回日本救急医学会総会・学術集会、岐阜、2020.11.20.

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MRI撮像

	2015年 (54例)	2018年 (44例)	P値
初回脊髄MRI病日	5 (IQR, 2-9)	2 (IQR, 1-5.5)	0.016
造影MRI施行	37 (69%)	40 (91%)	0.012
初回造影病日	6 (IQR, 2-13)	3 (IQR, 1.8-10.3)	0.21

IQR：四分位範囲

表2. 脳病変の有無

	2015年 (50例)	2018年 (40例)	P値
大脳	0	1 (3%)	0.44
小脳	0	1 (3%)	0.44
中脳	1 (2%)	3 (8%)	0.32
橋	4 (8%)	10 (25%)	0.040
延髄	22 (44%)	12 (30%)	0.20

表3. 縦走病変の範囲

	2015年 (54例)	2018年 (44例)	P値
全脊髄			
ほぼ全脊髄	26 (48%)	23 (52%)	
頸髄のみ	8 (15%)	7 (16%)	
頸胸髄			
胸髄のみ	3 (6%)	5 (11%)	0.38
胸腰髄	9 (17%)	2 (5%)	
特定できず	8 (15%)	7 (16%)	

表4. 髄内病変の広がり

	灰白質+白質病変を認める症例		P値
	2015年	2018年	
麻痺出現後 0-2日	17/19 (89%)	15/23 (65%)	0.082
3-6日	24/24 (100%)	11/18 (61%)	0.0012
7-13日	5/21 (24%)	4/19 (21%)	> 0.99
14-20日	0/15	3/17 (18%)	0.23
21-27日	0/20	0/5	> 0.99
28-55日	0/16	1/15 (7%)	0.48

表5. ガドリニウム造影所見

	エンハンスを認める症例		P 値
	2015 年	2018 年	
麻痺出現後 0-2 日	4/10 (40%)	12/21 (57%)	0.46
3-6 日	10/11 (91%)	9/14 (64%)	0.18
7-13 日	12/12 (100%)	12/15 (80%)	0.23
14-20 日	5/5 (100%)	13/17 (76%)	0.54
21-27 日	10/11(91%)	4/4 (100%)	> 0.99
28-55 日	8/8 (100%)	11/11 (100%)	> 0.99