

2015年秋に多発した急性弛緩性麻痺症例に関する臨床的考察
～急性弛緩性脊髄炎を中心に～（中間報告）

本中間報告は、公益社団法人日本小児科学会、一般社団法人日本小児神経学会、平成27年度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「日本脳炎ならびに予防接種後を含む 急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究」、平成28年度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「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」が、厚生労働省の事務連絡に基づいて全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所と協力しあえたことにより完成したものです。中間報告では主に臨床症状、検査所見、画像所見についてまとめましたが、現在の発生時の対応の指針作成と、最終報告に向けて検討・解析中です。

はじめに 2015年9月中旬に、急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）を認める小児例の相談が複数の医療機関から国立感染症研究所感染症疫学センターに寄せられた。その後、埼玉県内の医療機関に勤務する医師から、小児神経専門医が1,000人規模で加入するメーリングリストに情報提供された結果、多数の症例が探知されることとなり、日本小児神経学会から症例の情報提供に関する協力依頼がなされた。その結果、20例以上の症例が全国各地で発症していることが明らかとなり、また、2015年は過去3年間と比較してAFPの中でも、特に急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）症例が多いことが判明した。これを受けて、2015年10月12日に日本小児科学会、厚生労働省による緊急の会議が開催された（日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会：委員長 岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野教授）。また、2015年10月13日には、日本小児神経学会から、学会員に対して、情報提供に関する協力依頼が出され、2015年10月21日には、厚生労働省から「急性弛緩性麻痺（AFP）を認める症例の実態把握について（協力依頼）」の事務連絡が発出された。この事務連絡により、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、AFP症例の症例探査が実施されることとなった（一次調査）。また、緊急の情報共有が必要との判断で、日本小児科学会、国立感染症研究所、厚生労働省による緊急会議（座長：細矢光亮 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会主担当理事（2015年10月25日））、日本小児感染症学会での緊急セミナー（会長：細矢光亮 福島県立医科大学小児科教授（2015年11月1日））が相次いで開催された。また、一次調査で報告された症例を対象として、「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得て（受付番号：655、2015年12月24日）、一次調査のみでは不十分であった臨床・疫学情報に関する詳細な二次調査が厚生労働科学研究班（研究代表者：多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター室長）で実施されている。日本小児科学会新型インフルエンザ等対策ワーキンググループ会議（委員長：森島恒雄 岡山ろうさい病院長（2016年3月13日））で中間報告がなされた後、更に検討を重ねた結果が本中間報告である（2016年6月6日現在）。

■ AFP の症例定義（一次調査）

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。

■ AFM の症例定義（CSTE 2015）（二次調査） CSTE: Council of State and Territorial Epidemiologists

- ①四肢の限局した部分の脱力を急に発症（acute onset focal limb weakness）
 - ②MRI 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
 - ③髄液細胞増多（白血球数 $>5/\mu\text{L}$ ）
- ①+②は confirmed、①+③は probable

症例 一次調査で探知された115例のAFP症例のうち、1例は2015年7月以前の症例、2例は外来で自然軽快した症例、1例は頸椎症の診断、5例は調査協力が得られなかったため二次調査は実施しなかった。6例は現在二次調査中である。100例について二次調査の回答が得られた結果、AFPの症例定義（一次調査）を満たした者は94例であった（3例は2015年7月以前の症例、1例は2016年1月以降の症例、2例は入院症例ではなかった）。本中間報告では94例中、AFMの症例定義（CSTE, 2015）を満たした54例について臨床的特徴を解析した。AFMの症例定義を満たさなかった症例と、現在調査中の症例については、本中間報告では解析対象に含めていない。

患者背景（AFM症例） 男32例、女22例。年齢中央値4歳（IQR 2-6歳）。15歳以下の症例が51例（94%）で、残りの3例（6%）は成人発症であった。発症時期はそれぞれ8月6例（11%）、9月36例（67%）、10月9例（16%）、11月3例（6%）であり、9月に発症のピークを認めた。8例（15%）に気管支喘息、7例（13%）にその他のアレルギー疾患の既往歴があった。

前駆症状 麻痺症状の出現する前に発熱を認めた症例は48例（89%）あり、発熱から麻痺出現までの期間は 6.0 ± 3.9 日、発熱の持続日数は 5.2 ± 3.6 日、最高体温 $38.5\pm 0.4^{\circ}\text{C}$ であった。前駆症状として呼吸器症状が最も多く42例（78%）に見られ、鼻汁67%、咳嗽88%、喘鳴26%であった。その他、消化器症状11例（20%）、筋肉痛8例（15%）、頭痛5例（9%）であった。

神経症状 運動麻痺の部位の検討では、単麻痺20例（上肢13例、下肢7例）、対麻痺22例（下肢20例、上肢2例）、片麻痺1例、三肢麻痺3例、四肢麻痺8例で、両側性に麻痺がある対麻痺、四肢麻痺の症例のうち約50%にピーク時の筋力の左右差がみられた。単麻痺、片麻痺、三肢麻痺を含めると、全症例の70%が左右差を示した。麻痺が完成するまでの時間は42症例（78%）が48時間以内で、非常に速い発症様式を呈した。神経予後に関しては、11例（20%）に麻痺からの回復が見られず、軽度の回復を認めただけの症例は33例（61%）で、合わせて81%に中等度以上の麻痺を残していた。完全回復したのは5例（9%）のみであった。その他の神経症状として、4例（7%）に意識障害、11例（20%）に感覚障害、8例（15%）に脳神経症状、13例（24%）に膀胱直腸障害を認めた。小脳症状、不随意運動は見られなかった。

血液・髄液検査所見 脳脊髄液検査において、44例(81%)に白血球数増多、24例(44%)に蛋白上昇が見られた。麻痺症状出現から脳脊髄液検査までの日数で白血球数は異なっており、0-5日で平均 $89/\text{mm}^3$ と高く、11-15日で $14/\text{mm}^3$ と低下した。一部の症例でIgEの検査が行われ、平均290IU/mlと高値を示したが、アレルギー素因を有する症例で検査の実施が多かったためと考えられた。抗AQP4抗体と抗MOG抗体は検査を受けた全例で陰性。26例に抗糖脂質抗体検査行われ、そのうち6例が陽性であった。

神経生理検査所見 AFMと診断された症例のうち、神経生理検査を実施された41例を対象として検討した。検討した検査は、運動神経伝導検査(MCS)、感覚神経伝導検査(SCS)、F波、体性感覚誘発電位(SEP)であり、MCSは、複合筋活動電位(CMAP)の振幅、伝導速度、波形、SCSは、感覚神経活動電位(SNAP)の伝導速度、波形、F波は出現頻度、SEPは各潜時と波形を評価項目とした。性別は男24例 女17例で、年齢中央値は4歳(0-12歳)であった。初回神経生理検査が7病日以内に実施されたのは20例(49%)、14病日以内は34例(83%)であった。実施検査は、MCS41例、SCS24例、F波34例、SEP5例であった。2週間以内に実施された初回検査での異常検出率はMCS82%(28/34)、SCS0%(0/20)、F波79%(23/29)、SEP33%(1/3)であった。MCSの異常所見はCMAPの振幅低下が74%(25/34)、伝導速度低下が12%(4/34)、波形の異常が9%(3/34)であった。発症2週間以内にMCSとF波をともに実施した28例は全例いずれかの異常を示し、16例(57%)は両検査で異常を認めた。また、1週間以内に実施された15例においても6例(40%)で両検査の異常を認めた。初回検査でCMAPの振幅低下を認めなかった症例は、低下を認めた症例に対して回復期のMMTが有意に高かった。AFM患者では、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る一方、通常、運動神経の伝導速度は正常であり、感覚神経では異常を認めないことが明らかとなった。また、運動神経のCMAPの振幅低下は回復期の筋力低下と関連することが示唆された。以上より、AFMでの上下肢の麻痺は脊髄前角細胞と運動神経軸索の障害に起因すると考えられ、脊髄炎の視点からは「脊髄前核細胞の傷害と二次的な末梢運動神経の変性が生じている」と予想される。しかし、発症初期から前角細胞と軸索がともに傷害されていると推定される症例が多く集積された。

画像所見 以下の条件を満たした45例を対象に検討した。1) 評価可能な画像データの提供を受けた、2) 臨床情報から調査対象の条件を満たす。画像所見は2名の評価者が独立に評価し、最終的にそのコンセンサスを評価結果とした。画像評価には他の班員も適宜同席した。評価を行った項目は、以下の通りである。1) 大脳・小脳・脳幹病変、2) 脊髄病変 ①非造影検査：病変の有無と範囲、病変の局在(前角・後角)、病変の広がり(白質・灰白質)、左右差、②造影検査：馬尾・神経根・髄内の造影剤増強効果の有無である。

1. **大脳・小脳・脳幹病変**は42例で評価可能であった。大脳または小脳に病変を認めた症例は無かった。脳幹病変は20例(48%)で認め、すべて脊髄病変と連続していた。このうち17例は延髄のみに病変を認めたが、2例は橋から延髄に、1例は中脳から延髄に、それぞれ異常を認めた。橋から延髄に病変を認めた1例では、顔面神経麻痺を認めた。

2. **脊髄病変**は45例全例(100%)に認めた。脊髄病変はT2強調像で高信号を呈し、主に水平断に基づいて病変の範囲を判断した。病変は全例で両側性であり、過半数の症例で灰白質のみでなく白質にも病変を認めた。
3. **ガドリニウム造影**は31例に施行され、29例(94%)で馬尾ないし神経根の増強効果を認めた。神経根増強効果は、全例で同じレベルの脊髄病変を伴っていた。髄内に増強効果を認めた症例は無かった。
4. **脊髄病変の範囲と麻痺の分布** 全脊髄に病変を認めても単麻痺を呈する症例や、頸髄のみの病変でも四肢麻痺を認める症例があり、脊髄病変の局在と麻痺の分布とは一致しないことが稀でなかった。四肢麻痺を呈した症例はすべて灰白質と白質との両者に病変を認めており、灰白質に限局した病変を呈した症例は単麻痺か対麻痺を呈していた。
5. **MRIの撮像時期と有所見率** 髄内病変は麻痺の発症後早期から高率に認められたが、造影効果は発症後3日以降に高率であった。これらの結果から、今回の症例では髄内病変の広がり是非常に広範であり、灰白質のみならず白質にも病変を認めることが多いことが明らかになった。脊髄病変の広がり、麻痺の出現部位よりも広範なことが多かった。これらのことはウイルスが脊髄に直接的な傷害を起こすのではなく、何らかの生体反応の結果で脊髄病変が生じたと考えるほうが説明しやすいと思われる。今後AFMを疑った症例では、頭部から腰髄までの範囲を矢状断のみでなく水平断も撮像すること、およびガドリニウム造影を行うことが診断・病変の範囲の確定・重症度の推定に有用である。

おわりに 本中間報告では、AFPを認めて二次調査に回答があった症例のうち、症例定義に基づいてAFMと診断した症例を中心に、臨床疫学所見、髄液/血液検査所見、神経生理検査所見・画像所見について報告した。なお現在、二次調査の解析は継続中であり、AFMとAFM以外のAFP症例との差異、一次調査で実施されたウイルス学的検査結果、治療方法、現在の予後とも併せた更なる検討が必要であることから、本報告は2016年6月6日時点の中間報告である。

調査協力者 2016年7月11日までに二次調査にご協力いただいた下記の医療機関の先生方ならびに管轄自治体(保健所、地方衛生研究所)の皆様には深謝申し上げます。尚、2016年7月現在、二次調査の解析は継続中ですので、引き続きご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

八戸市民病院、秋田大学病院、岩手県立中央病院、岩手医科大学病院、公立置賜総合病院、東北大学病院、日立製作所ひたちなか総合病院、群馬県立小児医療センター、埼玉医科大学病院、埼玉医科大学総合医療センター、さいたま市民医療センター、草加市立病院、成田赤十字病院、日本医科大学千葉北総病院、松戸市立病院小児医療センター、北里大学病院、杏林大学病院、国立成育医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立病院機構東京医療センター、順天堂大学付属病院練馬病院、東海大学八王子病院、東京医科歯科大学病院、東京医科大学八王子医療センター、東京女子医科大学東医療センター、東京大学病院、東京都立小児総合医療センター、都立駒込病院、日本大学医学部附属板橋病院、練馬光が丘病院、神奈川県立こども医療センター、国立病院機構相模原病院、済生会横浜市東部病院、東海大学病院、日本鋼管病院、川崎市立川崎病院、横須賀市立うわまち病院、横浜市南部病院、横浜市立市民病院、長岡赤十字病院、

新潟県立新発田病院、新潟市民病院、信州大学病院、長野県立こども病院、長野市民病院、岐阜県総合医療センター、浜松医療センター、石川県立中央病院、国立病院機構金沢医療センター、福井大学病院、豊橋市民病院、名古屋市立大学病院、市立四日市病院、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院、京都第一赤十字病院、大阪府立母子保健総合医療センター、大阪労災病院、北野病院、近畿大学病院、JCHO 大阪病院、市立ひらかた病院、宝生会 PL 病院、姫路赤十字病院、兵庫県立尼崎総合医療センター、奈良県立医科大学病院、松江赤十字病院、岡山赤十字病院、岡山大学病院、川崎医科大学病院、日本鋼管福山病院、国立病院機構関門医療センター、香川大学病院、国立病院機構高知医療センター、九州大学病院、産業医科大学病院、福岡市立こども病院、福岡大学病院、長崎大学病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

吉良龍太郎（福岡市立こども病院小児神経科）、チョンピンフィー（福岡市立こども病院小児神経科）、森 壘（東京大学大学院放射線科医学講座）、奥村彰久（愛知医科大学医学部小児科）、鳥巢浩幸（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野）、安元佐和（福岡大学医学部医学教育推進講座）、多屋馨子（国立感染症研究所感染症疫学センター）