

2019年5月28日放送

急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルス D68

福岡市立こども病院 小児神経科
科長 吉良 龍太郎

急性発症の弛緩性運動麻痺は、ポリオウイルス感染によるポリオ(急性灰白髄炎)の代表的な臨床症状です。急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis: AFP)は、世界ポリオ根絶計画の中で提唱され、ポリオだけでなく非ポリオエンテロウイルスによるAFPやギラン・バレー症候群なども含む「急性に四肢の弛緩性運動麻痺を呈する疾患」の総称です。ポリオの標準的サーベイランスとして、15歳未満の全てのAFP症例の報告および病原体検査が多くの国・地域で行われています。

2012-2014年に米国において脊髄前角もしくは灰白質のMRI異常を伴うAFP症例が多発したため、米国疾病管理予防センター(CDC)は、ポリオ様疾患(polio-like illness)、前脊髄炎(anterior myelitis)、急性前角細胞疾患(acute anterior horn cell illness)などの名称を統一して、急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis: AFM)の名称を提唱しました。AFMは2015年に、①四肢の限局した部分の脱力を急に発症、②MRIで1脊髄分節以上に広がる主に灰白質に限局した脊髄病変、③髄液細胞増多と定義されました。

AFMの臨床的特徴を2015年の日本の調査を元にお示します。

患者の大半は幼児から学童で、発症年齢の中央値は4歳、少数ながら成人患者もいます。ほぼ全例に発熱、呼吸器症状、消化器症状などの先行または前駆症状があり、発熱から麻痺出現までの期間は3.5日程度です。

急性弛緩性麻痺 (Acute flaccid paralysis : AFP)

- 世界ポリオ根絶計画 (WHO) のなかで提唱された概念
- ポリオ、非ポリオエンテロウイルス、ギラン・バレー症候群などを含む
- ポリオの標準的サーベイランス: AFPサーベイランス

急性弛緩性脊髄炎 (Acute flaccid myelitis : AFM)

定義 (2015, 米国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)
 - ② MRIで主に灰白質に限局した脊髄病変 (1脊髄分節以上)
 - ③ 髄液細胞増多 (白血球数 $> 5/\mu\text{L}$)
- ①+②はconfirmed、①+③はprobable

運動麻痺はAFMの中核的な症状で定義に含まれるため、100%に認められます。麻痺の部位としては、上肢と下肢、罹患肢で1肢から4肢までさまざまです。また麻痺の程度も徒手筋力テストで0から4までさまざまで、同一個体内でも部位により麻痺の程度が異なります。7割の患者で麻痺は左右非対称です。運動麻痺は、急速に進行し、多くは48時間以内にピークに達します。麻痺した部位の腱反射は減弱または消失します。

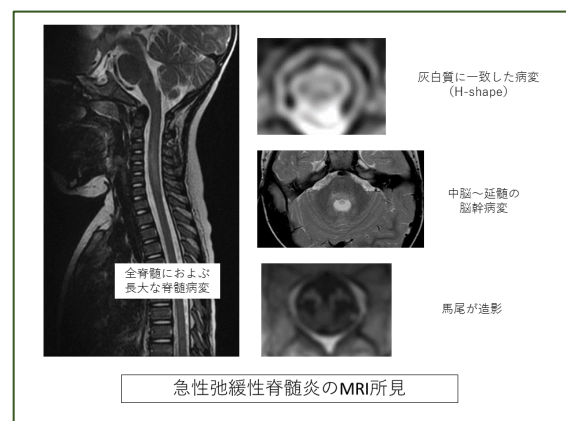
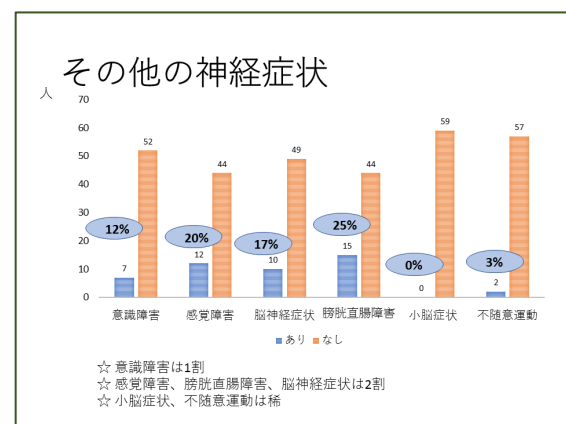
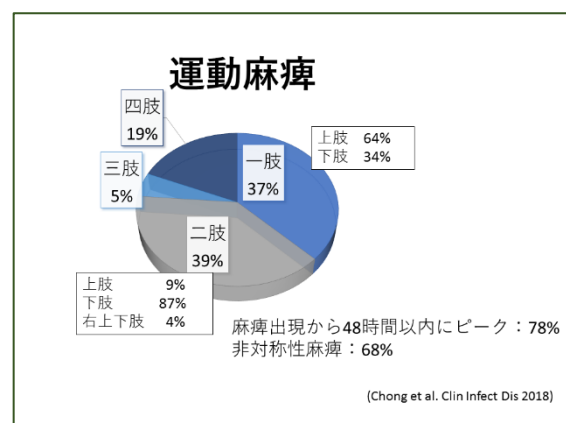
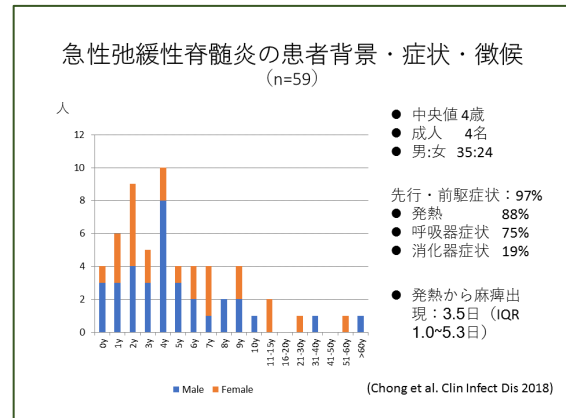
その他の神経症状として、意識障害を1割、感覚障害、膀胱直腸障害を2割の患者に認め、小脳症状、不随意運動は稀です。顔面麻痺、嚥下障害、複視、構音障害といった脳神経系の運動麻痺は、日本で2割ですが、ヨーロッパでは6割と報告されています。四肢麻痺を伴わない脳神経障害を呈す例の報告もあり、AFMのスペクトラムと考えられています。

AFMの診断には脊髄病変の存在を証明するためのMRIが必須です。典型的画像では、T2強調画像で高信号を呈する灰白質の長大な縦走病変と馬尾の造影効果が見られます。縦走病変の範囲は約半数の症例で全脊髄近くに及び、横断面では'H-shape'と呼ばれる灰白質に一致した病変が存在し、しばしば周囲の白質にも病変が及びます。縦走病変の部位や範囲と麻痺の分布が一致するとは限りません。

AFMが疑われる症例では、①発症後早期に頭部および全脊髄のMRI検査、②矢状断像だけでなく横断像の撮像、③造影を行うことが奨められます。脳MRIではしばしば脳幹病変を認め、脊髄から連続して延髄まで及ぶ例が多く、なかには橋、中脳まで広がる例があります。大脳や小脳に異常を認めることは稀です。

脳脊髄液検査では発症早期であればAFM患者のほぼ全てに単核球優位の白血球数増多があり、約2週間を過ぎると正常化します。半数近くで蛋白上昇も認められます。

急性期の治療として、静注免疫グロブリン投与、血漿交換、静注ステロイドの投与が行われま

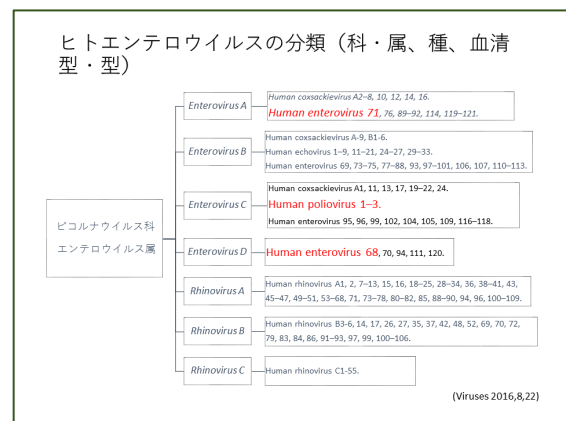
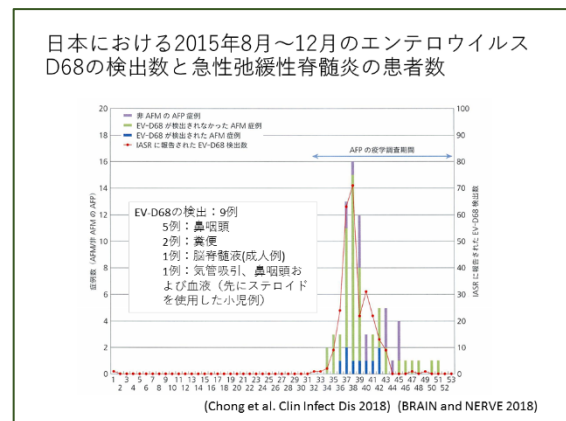
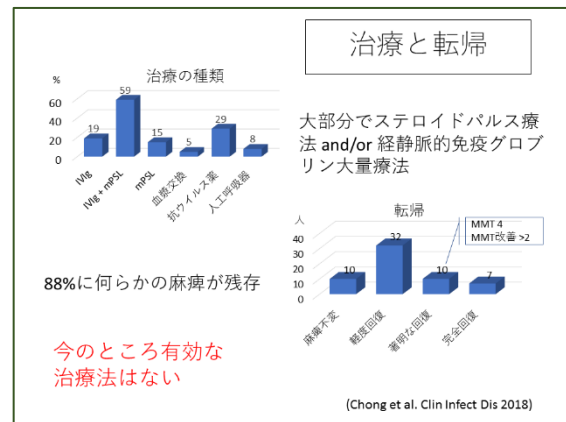


すが、これらが奏効するという事実は得られていません。ウイルスの感染実験によればステロイドの投与は麻痺を増悪させる可能性があります。予後予測因子の解析で治療の選択方法および開始時期は予後に影響を与えていませんし、視神経脊髄炎など他の免疫性疾患が否定できない場合は投与を検討して良いかと思われます。運動麻痺は改善するものの、6か月以降も多くの患者で様々な程度の筋力低下が残存します。回復期では神経移行術などの機能再建術が行われることもあります。

2015年の秋に日本においてAFMが多発した時期にちょうど一致して、エンテロウイルス D68 (EV-D68)による呼吸器感染症が流行し、実際にAFM患者の一部に、主に呼吸器検体からウイルスが検出されていました。同様のことが、前年の2014年に米国においても報告されています。AFMの脳脊髄液からウイルスが検出されることはほとんどなく、病理検体による脊髄内のウイルスの存在も確認されていないため、EV-D68の神経病原性が証明されたわけではありませんが、AFMとEV-D68の関連性が強く疑われています。

エンテロウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類され、ヒト疾患に關与するエンテロウイルスは *Enterovirus A~D* の4つの種に含まれる。ポリオウイルス 1, 2, 3 は、*Enterovirus C* に分類されます。非ポリオエンテロウイルスは、手足口病やヘルパンギーナのような一般的な急性熱性疾患などの原因ウイルスです。EV-A71は、ポリオに次いで神経病原性が確認されたエンテロウイルスです。EV-A71による手足口病の流行時に、乳幼児が脳炎あるいは脳幹脳炎を合併することがよく知られていますが、AFPの報告もあり、EV-A71はAFMの原因病原体のひとつと考えられます。エンテロウイルス以外では、神経病原性のあるフラビウイルス属のウエストナイルウイルスや日本脳炎ウイルスによるAFPが報告されています。

EV-D68は、*Enterovirus D*に分類され、他のエンテロウイルスとは異なる特徴があります。ウイルス培養の温度は33度の低温を好み、酸に対しても弱いため、EV-D68は主に呼吸器症状を起こし、時には重症の気管支喘息様症状の原因となります。他のエンテロウイルスが糞口感染するのに対し、EV-D68は接触、飛沫感染します。ウイルスは気道由来検体から検出されやすく、発症から7日以降になると検出されにくくなります。一般的なエンテロウイルスが感染から数週間程



度、糞便から検出されるのと対照的です。

EV-D68 は 1962 年に初めて検出され、2006 年頃から報告が増え始め、2010～2013 年は日本を含む各国で小流行があったと推測されます。2014 年秋に北米で流行、2015 年秋には日本の流行と続き、このあたりから世界的に広く検出されるようになっていきます。中国における横断的血清疫学研究では、1 歳児で 10%、15 歳児で 92%が中和抗体を保有していると報告されています。

2014年にAFMの名称が使用されるようになって以降、北米、日本、欧州各国、アルゼンチンなど世界各国から、EV-D68の流行期に発症した症例を中心に報告が相次いでいます。米国では2014年以降もAFMの調査と病原体検索が続けられており、2年おきに多発が見られています。我が国では、2018年5月から、15歳未満のAFPが感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となり、診断した場合は管轄の保健所に7日以内に届け出ることが義務づけられました。このAFPサーベイランス開始直後の夏頃から、AFP症例の報告が相次ぎ、最終的には139例が報告されました。現在、詳細な調査が行われているところですが、一部の症例からEV-D68が検出されており、2018年にも2015年と同様の現象が起きたと推測されています。このようにEV-D68はAFMの原因の一部と考えられますが、EV-D68の非流行期にもAFMは発生し、患者の半数は積極的な病原体検索にもかかわらず決定的な病原体が同定されないため、未だAFMの原因は“不明”とされています。今後の病因・病態の解明が待たれます。

エンテロウイルスD68 (EV-D68) の特徴

Species	エンテロウイルス					ライノウイルス
	Enterovirus A	Enterovirus A/D	Enterovirus C	Enterovirus D	Rhinovirus A/C	
Serotype/Type	EV-A71	多くのEV (特にEV70)	Poliovirus 1-3	EV-D68	100以上	
最適増殖温度	37°C	37°C	37°C	33°C	33°C	
安定性	pH3.0で安定	pH3.0で安定	pH3.0で安定	pH3.0で不安定	pH3.0で不安定	
宿主受容体	SCAR82 PSGL-1	CAR, ICAM-1 DAF	hPVR	シアル酸 ICAM-2?	ICAM-1, LDL6, CDHR3	
検出部位	鼻粘膜 唾液	鼻涙	糞便	鼻粘膜	鼻粘膜	
主なヒト疾患	手足口病 急性脳炎	無菌性髄膜炎	ポリオ	呼吸器疾患 脊髄炎	呼吸器疾患	

- 1962年米国で初めて検出
- Enterovirus Dに属する一本鎖プラス鎖RNAウイルス
- エンテロウイルス一般が腸管親和性を示すのに対し、眼抵抗性なく、至適増殖温度33°Cと気道親和性を示し、ライノウイルスに類似した生物学的性質
- 米国、欧州、アジア諸国で広く検出



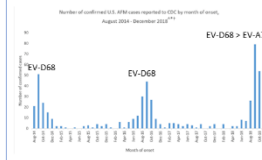
This photo shows an electron micrograph of a single particle of EV-D68, showing the characteristic icosahedral structure of the virus. Image source: Cynthia S. Goldsmith and Yinying Zhang, CDC

日本

- 2015年に急性弛緩性脊髄炎が多発
- 2018年5月1日から15歳未満の急性弛緩性麻痺 (AFP) が感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患に
- 2018年5-12月で139例

USA

- 2014, 2016, 2018年に急性弛緩性脊髄炎が多発



- 2014年以降、急性弛緩性脊髄炎は世界的に報告
- 半数以上は病原体不明

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>