

症例報告

二相性の運動麻痺をきたしたワクチン関連麻痺性ポリオ
(Vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) の 38 歳男性例

大石真莉子 川井 元晴 小笠原淳一 古賀 道明 神田 隆*

要旨：症例は 38 歳男性である。実子のポリオ生ワクチン経口投与の 1 カ月後に左上肢と右下肢の筋力低下が出現した。同部位の針筋電図で異常所見なく、筋力低下は一旦自然軽快したが針筋電図の 2 週間後に再増悪した。MRI では頸髄前角と腰髄前根に T₂ 高信号域があり、ペア血清で抗ポリオ 2 型中和抗体価の有意な上昇をみとめたためワクチン関連麻痺性ポリオ (VAPP) と診断した。γグロブリン大量静注療法を施行したが筋力改善はなかった。VAPP は通常一相性の経過をたどるが、本例はポリオウイルスの曝露期間中に施行した針筋電図による骨格筋障害がウイルスの感染経路を活性化したため、被検筋を中心とした二相性の症状増悪をきたしたと考えられた。

(臨床神経 2012;52:744-749)

Key words：ワクチン関連麻痺性ポリオ，二相性，弱毒経口ポリオ生ワクチン，針筋電図

はじめに

ワクチン関連麻痺性ポリオ (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) は弱毒経口ポリオ生ワクチン (OPV) の接種者あるいは接触者に脊髄前角障害による麻痺が生じる疾患である。接種者では約 370 万人に 1 人、接触者では約 440 万人に 1 人の頻度で発症するとされ非常にまれな病態である¹⁾。VAPP は筋肉注射や外科的処置により骨格筋障害をおこすことでポリオウイルス (poliovirus, PV) 感染の神経系経路を活性化させるため、その発症頻度を有意に増加させる^{2)~4)}。また、VAPP をふくめ PV 感染による脊髄炎では運動麻痺は通常一相性の経過を呈するとされている。われわれは、実子の OPV 服用後に二相性の運動麻痺を呈した VAPP 症例を報告する。

症 例

患者：38 歳，男性

主訴：左上肢，右下肢筋力低下

既往歴：特記事項なし。幼少児期に OPV をふくめすべてのワクチン接種歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010 年 4 月上旬に実子が予防接種のため第 1 回目の OPV を内服した。その約 3 週間後には患者本人が水痘、ムンプスワクチンを左上腕に筋注された。患者本人のワクチン接種の約 3 日後から 38℃ 台の発熱が出現し、5 日間程度で

自然解熱した。解熱 5 日後の 5 月上旬から左上肢と右下肢の筋力低下が出現し、5 月中旬当科を受診した。筋力は左上肢、右下肢で徒手筋力テスト (MMT) 4 程度の低下があり腱反射は正常であった。末梢神経伝導検査 (NCS) では、左正中、尺骨神経で F 波の出現率が 50% に低下し、右脛骨神経の F 波は導出不能であった。左上腕二頭筋、三角筋、第一背側骨間筋、右外側広筋で施行した針筋電図検査では異常はなかった。このため外来で経過観察とし、5 月下旬には筋力が MMT5 程度まで自然回復した。6 月上旬から左上肢と右下肢を中心とした筋力低下がふたたび出現し、歩行困難となったため当科入院となった。

入院時現症：身長 168cm，体重 69kg，体温 36.6℃，脈拍 94/分，血圧 136/94mmHg。一般身体所見に異常なし。神経学的所見では意識清明であり脳神経に異常はなかった。運動系では、筋緊張が四肢で弛緩しており、左上肢で MMT 1，右上肢で 4，右下肢で 1~2，左下肢で 4 の低下をみとめた。握力は、当科初診時とくらべ右側で 40kg から 17kg，左側で 20kg から 10kg と低下していた。筋肉注射を施行された左上腕にいちじるしい筋萎縮をみとめたほか、右下腿優位の四肢筋萎縮をみとめた。起立歩行は不可能であった。腱反射は左上肢・右下肢で低下し、病的反射は陰性であった。感覚系、小脳系、自律神経系に異常はなかった。

検査所見：末梢血・血液生化学に異常なく、CRP は正常であった。脳脊髄液は淡黄色透明で、初圧 160mmH₂O，蛋白 332 mg/dl，糖 63mg/dl (同時血糖 95mg/dl)，細胞数 17/mm³ (単核球 100%)，IgG index 0.78 であった。頸椎造影 MRI では、第 5 頸椎椎体レベルの左前角を中心に両側前角に造影効

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]
山口大学大学院医学系研究科神経内科学
(受付日：2011 年 12 月 22 日)

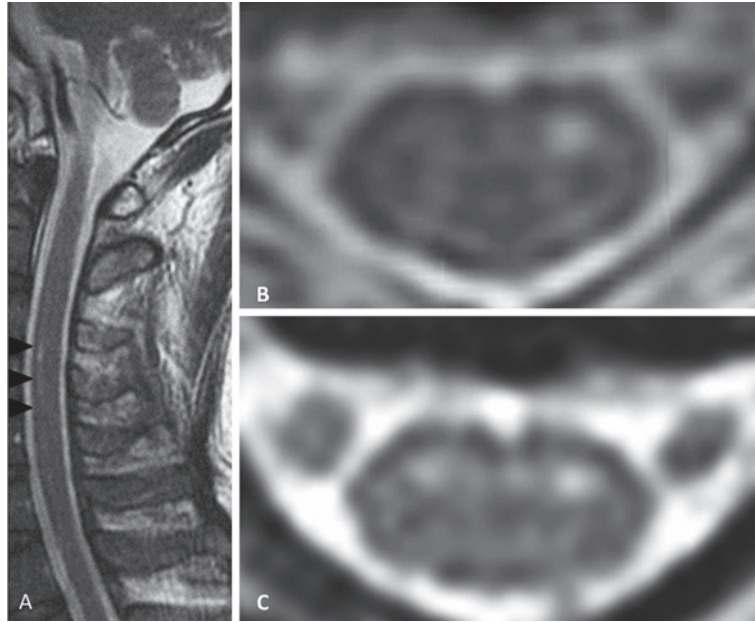


Fig. 1 Cervical MRI of the patient.

- (A) T₂ weighted sagittal image (1.5T; TR 4,000ms TE 106ms) showed linear, consecutive high signal at C3-C6 (arrowheads).
- (B) T₂ weighted axial image (1.5T; TR 4,000ms TE 106ms) showed a high intensity area in the left anterior horn of C5 level.
- (C) T₂ weighted axial image (1.5T; TR 4,000ms TE 106ms) showed a high intensity spots in the bi-lateral anterior horn at C6.

果をともなった T₂強調画像での高信号域を左側優位にみとめた (Fig. 1)。腰椎造影 MRI では、第 12 胸椎椎体レベル以下で脊髄前根を主体に強い造影効果がみられた (Fig. 2)。

NCS では左正中神経、左尺骨神経で F 波出現率の著明な低下があり、左正中神経、右脛骨神経の複合筋活動電位の振幅がいずれも正常下限であった。針筋電図検査では、初診時にみられなかった安静時自発電位の出現をみとめ、高振幅運動単位電位が多数出現していた。初診時 8 倍であった血清抗 PV2 型中和抗体価は、約 5 週間後には 64 倍と有意に上昇していた。患者の血中・便中の直接 PV-RNA PCR は 2 回施行したがいずれも陰性であった。患者の便検体の PV 培養と分離も 2 回試みたが陰性であった。また、水痘ウイルス、ムンプスウイルスの抗 IgM 抗体、抗 IgG 抗体を各々初診時と入院時に測定したが陰性であった。

入院後経過 (Fig. 3)：神経学的所見、電気生理学的検査、MRI 所見から病変部位として脊髄前角を強くうたがいが、4 月上旬に実子が OPV 内服をおこなっていたこと、これまで患者自身に OPV 内服の既往がなかったことから VAPP の可能性が強くうたがわれた。血中、便中 PV-RNA PCR はいずれも陰性であり PV 感染を直接証明できなかったが、ペア血清での抗 PV2 型中和抗体価の有意な上昇から PV の最近の感染が強く示唆され、臨床症状とこれらの検査結果から VAPP と診断した。水痘ウイルス、ムンプスウイルスは抗 IgM 抗体が陰性であり、直接感染の可能性はきわめて低いと考えられ

た。

入院 3 週間後には左上腕二頭筋、右前脛骨筋の MMT が 1 から 2 へ改善したが、脳脊髄液中の蛋白と細胞数の上昇があり IgG index も高値であったため、炎症は残存し髄腔内での免疫応答が持続している可能性が強く考えられた。一方、血清、脳脊髄液中の PV-RNA PCR が入院 3 週間後も陰性であり、髄腔内の PV の感染が持続している可能性はきわめて低いと判断し、文書による同意をえたうえで、 γ グロブリン大量静注療法 (IVIg：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 27.5g/日、5 日間投与) を入院第 33 日目に施行したが、投与後 35 日までの筋力に明らかな改善はなかった。2010 年 8 月にリハビリテーション目的で他院へ転院した。発症から約 5 カ月後の MMT は、左上肢、右下肢で 4、右上肢と左下肢では 5 と回復し、補装具を装着して歩行可能となった。

考 察

脊髄前角炎を主体とする急性弛緩性麻痺をきたす疾患は、PV に代表されるエンテロウイルス属のウイルス感染症の他、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなどがある。本例では非対称性の麻痺や臨床経過からギラン・バレー症候群は否定的で、横断性脊髄炎も長経路徴候がないため可能性は低い。悪性リンパ腫は、一旦自然軽快した臨床経過や血清学的所見から可能性は低く、サル

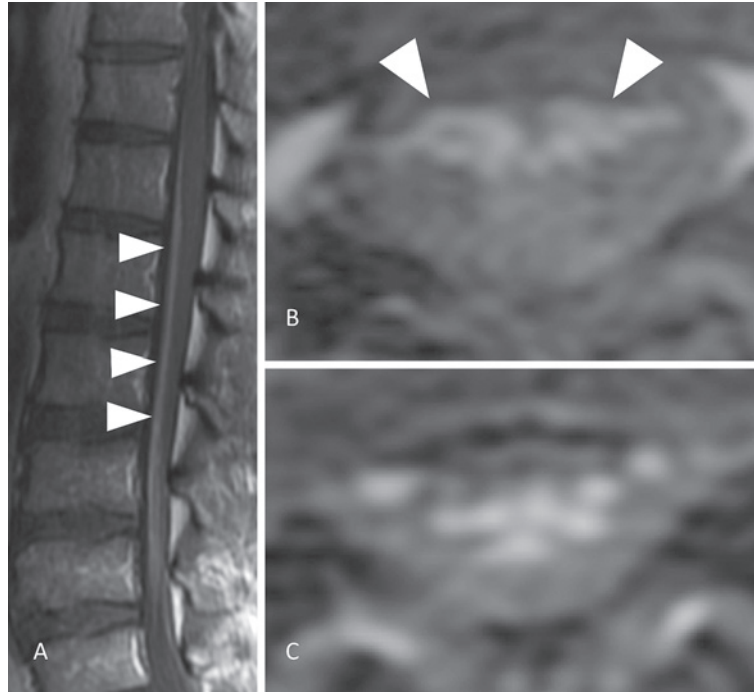


Fig. 2 Lumbar MRI of the patient.

- (A) Gadolinium-enhanced T₁ weighted sagittal image (1.5T; TR 550ms, TE 11.1ms) showed the enhancement of ventral nerves of lumbar spine (arrowheads).
 (B) Gadolinium-enhanced T₁ weighted axial image at Th12 (1.5T; TR 550ms, TE 11.1ms) showed enhancement of the ventral nerves (arrowheads).
 (C) Gadolinium-enhanced T₁ weighted axial image at L4 (1.5T; TR 550ms, TE 11.1ms) showed enhancement of the ventral nerves of cauda equina.

コイドーシスは病変が脊髄前角のみに限定されている点や血液生化学所見からも可能性は低いと考えられた。通常、本症例のような成人男性ではVAPPの発症頻度はきわめて低いが、母親からの病歴聴取と母子手帳の記載からOPV服用の既往が無かったことを確認し、さらに実子がOPVを服用し患者自身が実子の糞便と接触する機会が多く感染しやすい環境にあったこと、またペア血清での抗PV2型中和抗体の上昇からVAPPと診断した。OPV服用の初期に抗体価が上昇することが多いとされるのは1, 2, 3型のうち2型である。本症例でも、ペア血清で抗PV2型中和抗体のみが上昇していた事実はVAPPの診断根拠としてきわめて重要な意味があると考えられた。

また、VAPP19例の報告^{5)~19)}では、運動麻痺は単麻痺から四肢麻痺まで様々であるが、本例と同様の交代性麻痺を2例にみとめVAPPの特徴の一つと考えられた (Table 1)。

PVが神経系に到達する分子機構として主として二つの経路が考えられている²⁾³⁾²⁰⁾。経口的に摂取されたPVが腸管内で増殖した後、血中へ侵入してウイルス血症を生じる。ウイルスは血液脳関門を通過して中枢神経系へ侵入し、脊髄前角の運動神経細胞に感染し脱落させ四肢に麻痺を生じさせる。これが第一の経路である。また第二の経路は、逆行性軸索輸送を経由するneural pathwayであり、PVが筋肉から前角細胞へ直接侵入する。Ohkaらによると、神経終末のシナプス表面に

存在するヒトポリオウイルス受容体 (hPVR) 細胞外領域にPVが結合し、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれウイルス含有小胞を形成する²⁾。そこにダイニンが結合し、ウイルス含有小胞が神経終末シナプス側から神経細胞体側へ微小管に沿って逆行性輸送される。また、最近ではhPVRに非依存的な神経経路も存在することが明らかになっている^{2)20)~22)}。

一方、StrebelらはOPV内服後1カ月以内の筋肉注射手技がVAPP発症の危険性を高めることを疫学調査から報告している⁴⁾。VAPPを発症した小児31人中27人(87%)がポリオワクチン接種後から30日以内に1回以上の筋肉注射の既往があり、オッズ比でみたVAPPの発症率は筋注回数が2~9回の児童で27倍、10回以上の児童で182倍といちじるしく上昇していた⁴⁾。また筋肉傷害部位から麻痺が出現することや、傷害部位で症状がより強いことが動物実験で示されている²⁾²¹⁾。これら一連の報告はPV感染が主としてneural pathwayを介しておこなわれることを示唆している。本症例でも2回の筋注によりVAPPの発症確率が上昇し、さらに筋注を施行した左上肢の麻痺と筋萎縮がいちじるしかったことは、逆行性軸索輸送を介した脊髄前角細胞への感染による神経経路活性化のためと考えられた。右下肢筋がより強く侵されたことは偶発的であったと推測するが、大腿直筋への針筋電図処置によりneural pathwayをふたたび活性化しより強い筋

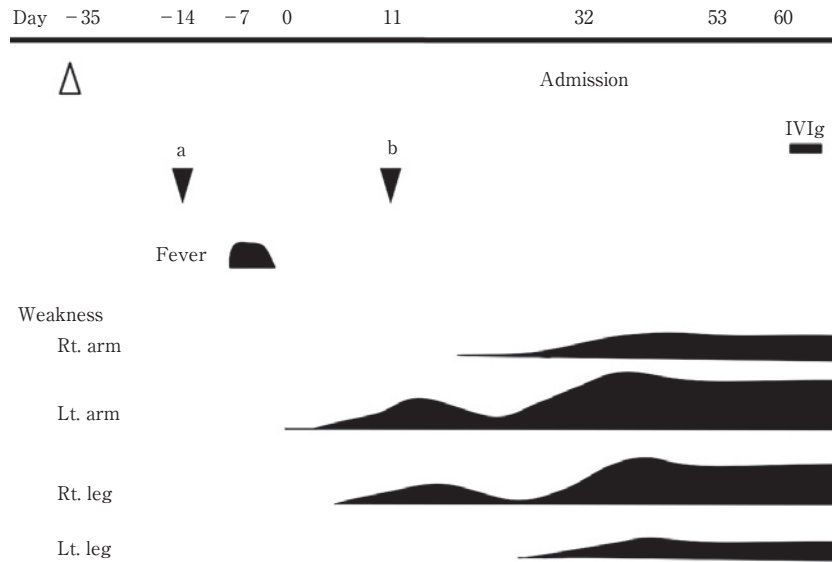


Fig. 3 The clinical course of the patient.

The open triangle indicates the oral polio vaccination of patient's son, and the inverted closed triangles show the medical interventions which may have injured the skeletal muscle of the patient: i.m. vaccination into left triceps muscle (a) and needle EMG at the left triceps and vastus lateralis muscles (b). Second exacerbation of muscle weakness was noted after needle EMG.

Table 1 Distribution of paralysis in VAPP.

Case	Age	Sex	Paralysis	Ref. No.
1	8m	M	lt. arm	5
2	4m	M	lt. leg	6
3	4m	M	lt. leg	7
4	27y	M	lt. leg	8
5	36y	M	rt. leg	9
6	4m	F	rt. leg	10
7	7m	M	rt. leg	11
8	7m	M	rt. leg	12
9	3m	M	rt. leg and neck	5
10	3m	F	b. legs and lt. arm	13
11	7m	M	b. legs and trunk	14
12	1y4m	F	b. legs and respiratory m.	15
13	9w	M	tetraplegia	16
14	6m	M	tetraplegia	17
15	6m	M	tetraplegia	18
16	10y	F	tetraplegia	19
17	34y	M	tetraplegia	19
18	3m	F	lt. arm and rt. leg	13
19	5m	M	rt. arm and lt. leg	5
This case	38y	M	lt. arm and rt. leg	

rt: right, lt: left, b: both, m: muscle

力低下を再出現させた可能性が高い。また、頸椎 MRI T₂強調画像で筋注部位の神経支配に一致する左 C5 領域の前角がもっとも顕著な高信号域を示していたことは、発症機序を示唆する所見と考えられる。腰椎 MRI で前根の造影効果をもとめた点も、前角細胞からの炎症所見が波及した状態を捉えたものと考えられる。

通常 VAPP の運動麻痺は一相性の経過をたどるとされ²³⁾,

本例のように二相性の運動麻痺を呈した報告はない。その理由として初回の症状出現時に施行した針筋電図処置で骨格筋傷害を生じ、逆行性軸索輸送による PV の脊髓前角細胞へのアクセスをふたたび許した可能性がある。一般に OPV 接種後の児の便中に PV が排泄される期間は少なくとも 3 カ月とされている。本例では 5 月上旬までの間、持続的に PV に暴露されることで感染機会が維持され、2 回目の VAPP の発症をきたし二相性の運動麻痺を生じた可能性があると考えられた。

VAPP をふくめた PV 感染症に対する有効な治療法は確立されていない。本症例では、脳脊髄液中の蛋白、細胞数、IgG index の上昇をみとめたため、炎症は残存し髄腔内での抗体が産生されている可能性が強く考えられた。また脳脊髄液中の PV-RNA PCR が陰性で、PV の直接感染の可能性はきわめて低いと考え、炎症性サイトカインネットワークの抑制や補体活性化抑制作用²⁴⁾による抗炎症効果を期待して IVIg を投与したが麻痺の改善はなかった。

VAPP はよく知られている OPV の副反応の一つであるが、感染初期の筋肉注射や筋肉への侵襲的処置による発症率の増加についてはあまり注目されていない。VAPP は社会生活をふくめ多大な障害をおよぼすため、針筋電図などの筋線維に侵襲を加える検査や筋注処置をおこなう際には、OPV 服用の既往や 1 カ月以内の OPV 内服者が家族内にいるかどうかを聴取する必要があると考えられる。本邦では、2012 年度から不活化ポリオワクチン (IPV) の導入が決定されたが、未だに多くの自治体では OPV が使用されている。先進諸国ではすでにより安全で VAPP 発症リスクのない IPV が使用されている²⁵⁾。OPV の簡便性よりも VAPP 発症による患者

の不利益の方が大きいと考えられ、早急な IPV の導入が望まれる。

本症例の概要は第 89 回日本神経学会中国四国地方会で発表した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

※なお本論文採択後 2012 年 9 月 1 日から IPV が導入された。

文 献

- 1) Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-model analysis of the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:100-103.
- 2) Ohka S, Yang WX, Terada E, et al. Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. *Virology* 1998;250:67-75.
- 3) Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. *J Infect Dis* 1992;166:747-752.
- 4) Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine-a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 1995;332:500-506.
- 5) Korsun N, Kojouharova M, Vladimirova N, et al. Three cases of paralytic poliomyelitis associated with type 3 vaccine poliovirus strains in Bulgaria. *J Med Virol* 2009;81:1661-1667.
- 6) Edwards EA, Grant CC, Huang QS, et al. A case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Paediatr Child Health* 2000;36:408-411.
- 7) Kim SJ, Kim SH, Jee YM, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report of flaccid monoparesis after oral polio vaccine. *J Korean Med Sci* 2007;22:362-364.
- 8) Tate CA, Johnson GD. Case report: acute vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Muscle Nerve* 1997;20:253-254.
- 9) Okuda B, Uetani E, Okamoto K. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis caused by contact infection. *Intern Med* 2006;45:373-375.
- 10) Mertens T, Schürmann W, Kruppenbacher J, et al. Problems of live virus vaccine-associated poliomyelitis a paralytic case with isolation of all three poliovirus types. *Med Microbiol Immunol* 1983;172:13-21.
- 11) Parvaneh N, Shahmahmoudi S, Tabatabai H, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a patient with MHC class II deficiency. *J Clin Virol* 2007;39:145-148.
- 12) Higashigawa M, Maegawa K, Honma H, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant with perianal abscesses. *J Infect Chemother* 2010;16:356-359.
- 13) Cruickshank JG, Orme RL, Haas L, et al. Two cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis linked in time and place. *Lancet* 1984;2:804-806.
- 14) Asahina N, Matsunami Y, Sueda K, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a non-immunocompromised infant. *Pediatr Int* 2010;52:838-841.
- 15) Ferraz-Filho JR, Torres US, Oliveira EP, et al. MRI findings in an infant with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Pediatr Radiol* 2010;40:138-140.
- 16) Bosley AR, Speirs G, Markham NI. Provocation poliomyelitis: vaccine associated paralytic poliomyelitis related to a rectal abscess in an infant. *J Infect* 2003;47:82-84.
- 17) Wright PF, Hatch MH, Kasselberg AG, et al. Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 1977;91:408-412.
- 18) Paz JA, Vallada MG, Marques SN, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report of domiciliary transmission. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55:101-104.
- 19) Arlazoroff A, Bleicher Z, Klein C, et al. Vaccine-associated contact paralytic poliomyelitis with atypical neurological presentation. *Acta Neurol Scand* 1987;76:210-214.
- 20) 大岡静衣. ポリオウイルスの体内伝播機構解析. *ウイルス* 2009;59:107-114.
- 21) Gromeier M, Wimmer E. Mechanism of injury-provoked poliomyelitis. *J Virol* 1998;72:5056-5060.
- 22) Ohka S, Matsuda N, Tohyama K, et al. Receptor (CD155)-dependent endocytosis of poliovirus and retrograde axonal transport of the endosome. *J Virol* 2004;78:7186-7198.
- 23) Lacey BW. The natural history of poliomyelitis. *Lancet* 1949;1:849-859.
- 24) Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158:2-13.
- 25) Khan MM. Economics of polio vaccination in the post-eradication era: should OPV-using countries adopt IPV? *Vaccine* 2008;26:2034-2040.

Abstract**Vaccine-associated paralytic poliomyelitis showing biphasic motor paresis**

Mariko Oishi, M.D., Motoharu Kawai, M.D., Jun-ichi Ogasawara, M.D.,

Michiaki Koga, M.D. and Takashi Kanda, M.D.

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report a 38-year-old man with vaccine associated paralytic poliomyelitis(VAPP) which showed unusual biphasic worsening. The patient developed mild paresis of left upper and right lower extremities, five weeks after the oral poliovirus vaccination of patient's son and two weeks after the intramuscular injection of mumps/ varicella vaccine in the left triceps muscle for himself. Needle electromyography (EMG) of his left arm and right leg was not remarkable, and the weakness recovered almost completely in three weeks. However, four weeks after the needle EMG, severe weakness and muscle atrophy of the four extremities, accentuated at the left arm and right leg, developed again. Cervical MRI showed gadolinium-enhanced, T₂ high-signal intensity area in the left C4-C6 anterior horn, most prominent at the height of C5 spine. Significant elevation of serum anti-poliomyelitis type 2 neutralizing antibody confirmed the diagnosis of VAPP. Immunomodulatory treatment, intravenous immunoglobulin (IVIg), did not improve weakness. We consider that the second clinical worsening of this patient was provoked by the needle EMG performed just after the first exacerbation, which injured the skeletal muscles and might have enhanced the retrograde transport of poliovirus via neural pathway.

(Clin Neurol 2012;52:744-749)

Key words: Vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP), biphasic, oral poliovirus vaccine, needle electromyography (EMG)
