

症例報告

継続的な呼吸管理を要した急性弛緩性脊髄炎の7歳女児例

松尾 欣哉¹⁾²⁾ 古賀 道明²⁾ 白石 昌弘³⁾
 長谷川真成³⁾ 神田 隆²⁾ 福迫 俊弘^{1)*}

要旨：2014年秋に北米でエンテロウイルス D68 (EV-D68) の流行と一致して急性弛緩性麻痺の報告が多発したことを受け、急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis; AFM) という概念が提唱された。AFM は本邦でも小児科領域から報告されているが、脳神経内科医における認知度は未だ高くない。本症例は喘息様症状の後に約5日の経過で呼吸筋を含む全身の弛緩性麻痺をきたした7歳女児例である。当初急性軸索型ニューロパチーが疑われたが、その後の検査で AFM と診断した。EV-D68 は検出されなかった。継続的な呼吸管理を要した重症 AFM の報告は少なく、神経学的予後を含めて報告する。

(臨床神経 2019;59:579-583)

Key words：急性弛緩性脊髄炎, 急性弛緩性麻痺, エンテロウイルス D68, 呼吸筋麻痺,

はじめに

急性弛緩性麻痺は急性に四肢の弛緩性麻痺をきたす疾患の総称で、過去にはポリオがその原因の大半を占めていた¹⁾。しかし、ポリオ根絶宣言が出された現在の本邦においては、代わりに Guillain-Barré 症候群や重症筋無力症、横断性脊髄炎などが主な原因疾患となっている²⁾。2014年8月以降、北米において原因不明の急性弛緩性麻痺をきたす小児の報告が多発し、同時期に流行していたエンテロウイルス D68 (EV-D68) との関連が疑われた³⁾。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、症例の蓄積と病因の究明のため、①四肢の限局した部分の脱力を急に発症する、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脳脊髄液細胞数増多 (白血球数 >5/μl)、を満たす疾患を新たに急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis; AFM) と定義し、急性弛緩性麻痺をきたす他の疾患と区別している⁴⁾。今回、喘息様症状の後に呼吸筋を含む全身の弛緩性麻痺をきたした AFM の7歳女児例を報告する。ウイルス DNA は検出できなかったが、臨床経過は既報告の EV-D68 関連 AFM と酷似していた。継続的な呼吸管理を要した重症 AFM の詳細な報告は少なく、中期的な回復過程を含めて報告する。

症 例

症例：7歳、女児

主訴：四肢麻痺、呼吸筋麻痺

既往歴：感冒時に喘鳴が出現することがあった。不活化ポリオワクチン4回接種済み。

家族歴：周囲の流行歴なし 内服薬：なし。

現病歴：2018年8月中旬から咳嗽、発熱、嘔吐が出現し近医小児科で対症療法を受けていた。6日後(第1病日)に右頸部痛と右上肢の動かしにくさを訴えたため、独歩で当院夜間救急外来を受診した。受診時の経皮的動脈血酸素飽和度は91%(室内気)と低く、努力様呼吸で喘鳴と湿性ラ音があり、感染を契機にした気管支喘息の増悪と診断され小児科に入院した。プロカテロール吸入とメチルプレドニゾロン160mg/日(1mg/kg/回1日4回)、CTRX 2g/日の点滴を開始したが、入院翌日の深夜に顔面の動かしにくさを訴え、歩行や端座位保持が困難となった。同日早朝に呼びかけに反応がなく、四肢の硬直はなかったが、歯を食いしばり体を反るような様子から痙攣と判断しジアゼパムを投与した。その後、高炭酸ガス血症をとまなう呼吸不全をきたしたため人工呼吸器管理を開始し集中治療室へ入室した。第4病日からweaningを開始し、呼名への反応や瞬目による意思疎通は可能になったものの、四肢の動きや自発呼吸がみられないため神経筋疾患を疑い、第5病日に脳神経内科へ紹介となった。

*Corresponding author: 山口県立総合医療センター神経内科 [〒747-8511 山口県防府市大字大崎 10077 番地]

¹⁾ 山口県立総合医療センター神経内科

²⁾ 山口大学大学院医学系研究科脳神経内科学

³⁾ 山口県立総合医療センター小児科

(Received May 7, 2019; Accepted June 11, 2019; Published online in J-STAGE on August 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001319

Table 1 Results of nerve conduction study.

	MCS			F wave		SCS		
	CMAP DL (ms)	CMAP ampl (mV) distal/proximal	MCV (m/s)	Latency (ms)	Frequency	SNAP PL (ms)	SNAP ampl (μV)	SCV (m/s)
Day 10								
Lt Median	NE	NE	NE	NE	NE	3.0	28	63.0
Lt Ulnar	3.8	0.1/0.1	69.1	NE	NE	2.7	36	69.3
Lt Tibial	5.2	38.7/34.3	40.4	42.1	(2/16)			
Lt Sural						2.4	14	58.3
Day 17								
Lt Ulnar	NE	NE	NE	NE	NE	2.8	36	69.4
Lt Tibial	3	4.0/3.9	44.6	43.0	(16/16)			
Lt Sural						2.5	14	57.5

MCS = motor conduction study; SCS = sensory conduction study; DL = distal latency; CMAP = compound muscle action potential; ampl = amplitude; MCV = motor nerve conduction velocity; SNAP = sensory nerve action potential; PL = peak latency; SCV = sensory nerve conduction velocity; Lt = left; NE = not evoked.

脳神経内科紹介時現症:身長 142 cm (+4.5 SD), 体重 46 kg (+3.0 SD). 体温 36.8°C, 血圧 126/82 mmHg, 脈拍 112 回/分整, 経口気管内挿管中. 色素沈着や乳房の発達はなし. 神経学的所見:瞬目で疎通性良好. 瞳孔や対光反射は正常で眼球運動に制限なく, 高度な末梢性両側顔面神経麻痺が左優位にあり左目は完全閉眼不能. 開口は可能だが口角挙上はできず, 咳嗽反射や嚥下運動, 頸部の動きは全くみられなかった. 右足関節と両側足趾のみわずかに動かせるが, 四肢は弛緩し腱反射は消失, 病的反射はなかった. 感覚系(触覚, 温痛覚, 位置覚)は正常で自律神経障害はなかった. 検査所見:赤血球数 $541 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血小板数 $44.7 \times 10^4/\mu\text{l}$, 白血球数 $1.57 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 0.10 mg/dl, 肝腎機能に異常なく, CK は正常で, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルス, 風疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, 溶連菌, マイコプラズマについてはいずれも急性感染を示唆する所見はなく, 抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA の上昇はなかった. 脳脊髄液中の細胞数は上昇していたが ($22/\mu\text{l}$ [単核球 100%]), 蛋白や糖は正常で, アンギオテンシン転換酵素, 可溶性インターロイキン-2 受容体の上昇はなかった. 第 5 病日に右上下肢で施行した運動神経伝導検査では, 正中神経の複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) は導出不能で, 尺骨神経の CMAP 振幅は著明に低下していたが遠位潜時は正常で伝導速度は保たれていた (Table 1). 感覚神経伝導検査は全ての被検神経で正常であった. 全身 CT では腫瘍やリンパ節腫大はなく, 第 5 病日の頭部 MRI では橋被蓋から延髄背側にかけて淡い FLAIR 高信号がみられた (Fig. 1A, B).

臨床経過:運動神経に選択的な急性軸索障害が想定され, 軸索型 Guillain-Barré 症候群である急性運動性軸索型ニューロパチー (acute motor axonal neuropathy; AMAN) を疑った. 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg: 400 mg/kg/日 5 日間) を施行し, 開始 3 日目から右膝関節が動くようになり上肢の腱

反射もわずかながら出現した. しかし, AMAN で高頻度に検出される抗糖脂質抗体はいずれも陰性であり, 他の急性軸索型ニューロパチーの原因としてサルコイドニューロパチーなどを念頭に第 11 病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 mg/日 3 日間) を追加したが, さらなる症状の改善はなかった. 経過中, 強い両下肢痛の訴えがありアセトアミノフェン点滴などで対応した. 第 12 病日に再検した運動神経伝導検査では, 尺骨神経の CMAP は導出不能となり, 脛骨神経の CMAP 振幅も低下していたが, 脛骨神経の F 波の導出率は改善していた (Table 1). 自発呼吸の出現はみられず, 第 15 病日に気管切開を施行した. 病歴と症状, 橋被蓋部の異常信号から AFM を疑い, 第 19 病日に脊椎造影 MRI を施行し, 頸髄から腰髄にかけ前角に一致した, 造影効果を伴わない T_2 WI 高信号がみられたことから AFM と診断した (Fig. 1C~F). 馬尾の前根には全て造影効果がみられたが, 当初みられていた脳幹部の T_2 WI 高信号は消失し, 脳神経に造影効果はみられなかった. 国内サーベイランスに従い, 保健所を介して第 5 病日の気管内吸引検体, 血清, 尿, 糞便を国立感染症研究所に提出した. ウイルス DNA の polymerase chain reaction の結果からヒトヘルペスウイルス 7 型とヒトパレコウイルス 1 型が検出されたが, EV-D68 やエンテロウイルス A71, ポリオウイルスは検出されなかった. 本症例は同年齢の平均を大きく上回る体格で, 骨年齢は RUS (radius, ulna and short bones) 法で 10 歳 7 ヶ月と骨成熟促進がみられたことから早発思春期が疑われた. ただし性成熟促進症状はなく, 卵胞刺激ホルモン 0.40 mIU/ml, 黄体形成ホルモン <0.07 mIU/ml, エストラジオール <10.0 pg/ml と低値で, 甲状腺機能低下や成長ホルモン上昇は認めなかった. その後顔面神経麻痺はゆるやかに改善傾向を示し, 第 50 病日の時点で両口角は挙上不良ながらも読唇での会話やストローでの吸引が可能となった. 発症から約 6 ヶ月経過した現在, 眼輪筋にしわは寄るが左睫毛徴候陽性で, 口角挙上は良好, 軟口蓋の挙上は不良で,

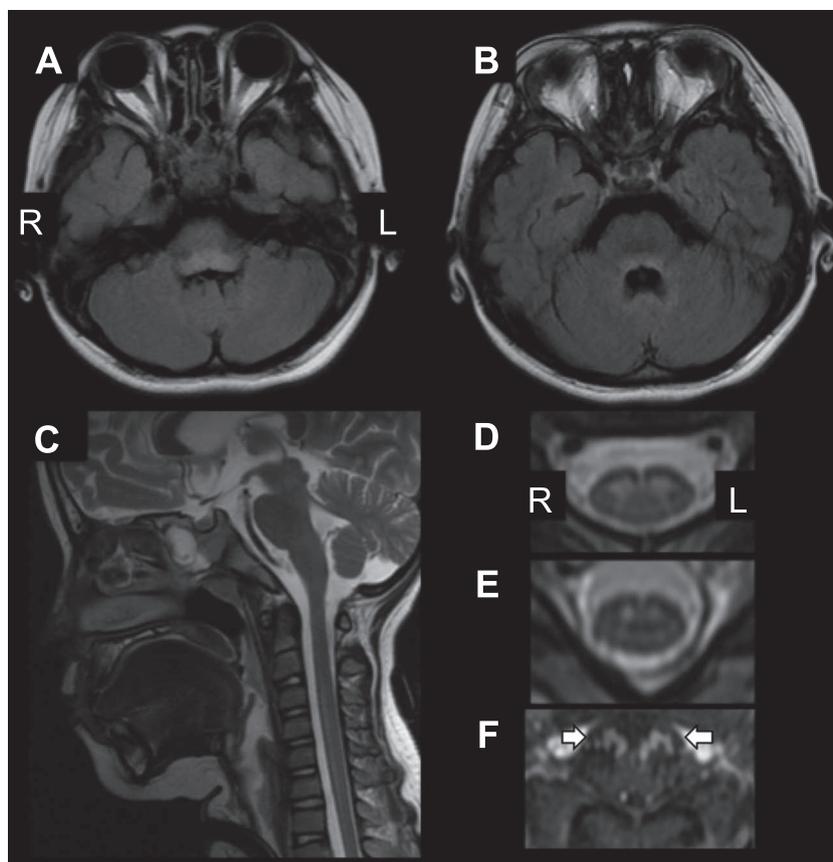


Fig. 1 MRI findings.

FLAIR on day 5 show high intensity signals in the dorsal pons (A, B). Sagittal (C) and axial (D, E) T₂-weighted sequences at day 19 demonstrate long hyperintensity lesion located at anterior horns. Ventral roots of cauda equine were prominently enhanced (F: arrow). R = right side; L = left side.

液体の吸引は可能だが嚥下はできないため胃瘻を増設している。上肢は弛緩麻痺を示し全ての筋が徒手筋力検査で0であり、下肢は腸腰筋(右/左)3/0、大腿四頭筋2/2-、ハムストリングス4/3、前脛骨筋5/4、腓腹筋5/4+、母趾伸筋5/3と改善したが自発呼吸はみられていない。読唇と瞬目、右足趾によるタブレット端末操作でコミュニケーションを行い、人工呼吸器を装着したまま自宅への退院に向けて環境調整を行っている。

考 察

喘息発作後に生じるポリオ様の急性弛緩性麻痺はこれまでHopkins症候群という稀な疾患として知られていたが⁵⁾、2014年8月以降、類似の報告が急増しており、AFMと再定義され注目を集めている。本邦でも2015年8~12月に小児科を中心にAFM症例のサーベイランスが行われ59例が報告された⁶⁾。AFMの原因病原体として複数のウイルスが想定されているが、EV-D68感染とAFMの流行曲線には他のウイルスにみられない強い相関(相関係数0.91)があることから、EV-D68がAFM発症に関与している可能性が非常に高い⁶⁾。本邦でも発症

当時の2018年8月から11月にかけて、EV-D68の検出は148件報告されており、夏から秋にかけての流行が確認されている⁷⁾。疫学的にはAFMとの関連が強く示唆されているが、AFM症例における本ウイルスの検出感度は低く、本邦のAFM59例のうちEV-D68のDNAが検出されたのは9例にすぎない。本症例は第10病日に検体を採取しているが、ウイルスは発症後速やかに排泄されて発症7日以降はEV-D68の検出感度がさらに下がるため³⁾、早期に本症を疑い迅速で確実な検体採取が必要である。本症例で検出されたヒトヘルペスウイルス7型とヒトパレコウイルス1型についてはこれまでAFMの報告はなく、健常人の検体から検出されることもあることから常在していた可能性が高い。また、本症例では思春期早発症が疑われたが、これまで思春期早発症と急性弛緩性脊髄炎の合併の報告はない。

本症例では初回の末梢神経伝導検査で、上肢の運動神経に著明な軸索障害の所見を認めたことを根拠に、鑑別の重点をAMANなどの末梢神経障害に置いたことが診断を遅らせた。しかし、当初みられた運動神経伝導検査の結果は前角細胞死に伴うワーラー変性による所見として矛盾せず、実際にHovdenら⁸⁾は、EV-D68関連脊髄炎症例で発症4日後に正中

神経の CMAP 振幅が著明に低下していたことを報告している。本症例では、脳脊髄液の細胞数が上昇していることや、上肢と下肢で末梢神経伝導検査所見に大きな乖離があることなど、当初から AMAN として非典型であり、初診時から本症を鑑別に挙げる必要があった。AFM 発症年齢の中央値は CDC の報告で 7.1 歳⁹⁾、本邦では 4.4 歳だが、稀ながら成人発症 (7%) も報告されている⁶⁾。脳神経内科医からの報告は極めて少なく、広く認知されているとは言い難い状況である。本例のように脳神経内科医が対応する場合が想定されたため、小児科医だけでなく脳神経内科医も AFM について熟知しておく必要がある。

CDC の報告⁹⁾では、AFM の基礎疾患として気管支喘息があり (10%)、発熱 (64%)、呼吸器症状 (81%) が先行する。先行症状から麻痺発症までの中央値は 5 日 (範囲 0~18 日) で、急性の経過で症状が完成する。脳神経障害は 28% に合併し、顔面神経麻痺や嚥下障害の合併が多く、感覚異常の合併は 21% だが四肢の痛みは約半数にみられた。痙攣も報告されており、本症例の歯を食いしばるような動きは痙攣であった可能性がある。AFM の画像的特徴として、発症 1 週間以内では、灰白質、白質を含めた脊髄内全体の淡く広範な T₂WI 高信号を呈する¹⁰⁾。2 週間以上経過した亜急性期には次第に異常信号が前角に限局し、脊髄前根の様な造影効果がみられる点は本症例と一致している。本症例でみられた橋被蓋部の異常信号は AFM で高頻度に見られる所見で、診断の契機として注目すべき所見である¹¹⁾。頭部 MRI で脳幹に異常信号を呈した 22 例の AFM のうち 4 例で異常信号部位に一致した VII, IX, X, XI, XII などの脳神経障害を呈しており¹⁰⁾、本症例で見られた顔面、咽頭、喉頭の高度な筋力低下も脳神経核障害の関与が想定される。ただし AFM において脳神経自体の造影効果も報告されており、本症例では MRI の異常信号が消失した後も高度な嚥下機能低下が残存したことから併せて考えると、脳神経レベルでの障害であった可能性もある。AFM に対する有効な治療法は定まっていないが IVIg やステロイドパルス療法が選択されることが多く、本症例では IVIg 開始直後にわずかな症状の改善がみられた。長期予後への効果については今後の検討課題である。

AFM の重症度は様々で、本邦の報告では四肢麻痺にまで至ったのは 19% で他は部分麻痺である。また本邦での人工呼吸器の使用頻度は喘息による呼吸不全のための短期使用例も含めて 8% と北米の報告と比較して頻度はやや低い。AFM は突然重篤な弛緩性麻痺をきたすため患者とその家族の不安は非常に大きい。本症例のような重症例の詳細な経過はこれ

まで報告がない。本症例では観察し得た 6 ヶ月間の中で発症から約 4 ヶ月程度まで下肢を中心に僅かずつではあるが筋力の回復がみられた。現時点で有効な治療法は確立されておらず、前角障害をきたすことから神経学的予後は決してよいとは言えないが、過去の症例報告からある程度の予後予測し具体的な説明をしながら患者と家族の心理・社会的サポートを行うことが重要である。今後、病態の解明と予防・治療法の開発のために症例の蓄積とさらなる検討が期待される。

※著者全員に本論文に関連し、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。

文 献

- 1) 山本悌司, 遠藤一博. 二類感染症 ポリオ. 日本臨牀 2007;65:60-68.
- 2) 吉良龍太郎. エンテロウイルス D68 感染症に関連する神経疾患. 臨床とウイルス 2016;44:107-111.
- 3) 吉良龍太郎. 急性弛緩性脊髄炎. Brain Nerve 2018;70:99-111.
- 4) Standardized case definition for acute flaccid myelitis [Internet]. Atlanta: Council of State and Territorial Epidemiologists [cited March 1, 2019]. Available from: <https://c.ymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/2017PS/2017PSFinal/17-ID-01.pdf>
- 5) Hopkins IJ. A new syndrome: poliomyelitis-like illness associated with acute asthma in childhood. Aust Paediatr J 1974;10:273-276.
- 6) Chong PF, Kira R, Mori H, et al. Clinical features of acute flaccid myelitis temporally associated with an enterovirus D68 outbreak: results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August-December 2015. Clin Infect Dis 2018;66:653-664.
- 7) 病原微生物検出情報 [Internet]. 東京: 国立感染症研究所; 2019 Jun 7. [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data59j.pdf>
- 8) Hovden IA, Pfeiffer HC. Electrodiagnostic findings in acute flaccid myelitis related to enterovirus D68. Muscle Nerve 2015; 52:909-910.
- 9) Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM. Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014: results of nationwide surveillance. Clin Infect Dis 2016;63:737-745.
- 10) Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO, et al. Clinical subpopulations in a sample of North American children diagnosed with acute flaccid myelitis, 2012-2016. JAMA Pediatr 2019;173:134-139.
- 11) Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. AJNR Am J Neuroradiol 2015;36:245-250.

Abstract**A case of severe acute flaccid myelitis requiring continuous mechanical ventilation**

Kinya Matsuo, M.D.¹⁾²⁾, Michiaki Koga, M.D.²⁾, Masahiro Shiraishi, M.D.³⁾,
Masanari Hasegawa, M.D.³⁾, Takashi Kanda, M.D.²⁾ and Toshihiro Fukusako, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

²⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

Many cases of acute flaccid paralysis occurred during an enterovirus D68 (EV-D68) outbreak in North America in the fall of 2014, and this epidemic has been newly defined as a distinct disease entity named acute flaccid myelitis (AFM). This disease entity is relatively popular among pediatricians, whereas it remains little-known among neurologists in Japan. We reported a 7-year-old girl with AFM, in whom severe limb weakness and respiratory failure developed five days after appearance of respiratory symptoms. Clinical features of our case were mimicked by those of acute axonal motor neuropathy at early stage of the disease, and this resulted in delayed diagnosis of AFM. DNA of EV-D68 was not detected. There are few reported cases of severe AFM, in which artificial ventilation is needed for a long time including both acute and recovery phases of the illness, and functional prognosis of AFM is discussed by literature.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:579-583)

Key words: acute flaccid paralysis, acute flaccid myelitis, enterovirus D68, respiratory failure
