

急性弛緩性麻痺を認める疾患の サーベイランス・診断・検査・治療 に関する手引き

第3版

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

「急性弛緩性麻痺等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因
及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究」研究班

令和7(2025)年3月

目次

はじめに	1
参考文献	2
執筆者一覧	3
診断・届出のフローチャート（最初にこの内容をご確認ください）	4
1 急性弛緩性麻痺（AFP）および急性弛緩性脊髄炎（AFM）の説明	5
2 急性弛緩性麻痺（AFP）を認める疾患の鑑別	8
3 急性弛緩性麻痺（AFP）の症例定義・届出票	12
4 急性弛緩性麻痺（AFP）サーベイランスとウイルス学的診断	19
5 急性弛緩性麻痺（AFP）の病原体検査のために必要な検体採取・保存・輸送方法	23
6 急性弛緩性麻痺（AFP）・急性弛緩性脊髄炎（AFM）の実験室診断	28
7 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の患者背景・症状・徴候	35
8 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の検査	40
9 急性弛緩性脊髄炎（AFM）における画像検査	42
10 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の電気生理学的検査	47
11 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の治療	49
12 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の転帰・予後	51

はじめに

2014年に北米で急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: AFM) 症例が多発したのに引き続き、翌2015年秋、日本でも急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis: AFP) 症状を認める症例が多発しました。当時、日本ではAFPサーベイランスが実施されていなかったので、集団発生の全体像を速やかに把握し、迅速な対策に繋げるために、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環で全国調査が実施されました (一次調査)。その結果、2015年8～12月に成人を含めて全国から100例を超えるAFP症例が報告されました。一次調査では、詳しい臨床症状や検査所見、治療方法、予後に関する情報が得られませんでした。そこで、国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」承認後に、本研究班の前身である研究班「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 (研究代表者：多屋馨子)」で詳細な臨床・疫学調査を実施しました (二次調査)。また、行政検査として全国の地方衛生研究所あるいは国立感染症研究所で病原体検索が実施されました。

その後、2018年秋に再び、AFP症例の多発が国内で発生しました。本研究班では、緊急の全国調査を実施するとともに、2015年に発症した急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 症例との比較検討ならびに2015年に発症した症例の長期予後調査を行いました。調査結果の詳細については、次項の参考文献にまとめていますのでご参照下さい。

また、2021年9月30日には「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)」の届出票が改訂され、世界保健機関 (WHO) のポリオ対策の観点から、急性弛緩性麻痺を認めた症例の便検体は全例を国立感染症研究所に送付して、検査を実施することになりました。また、エンテロウイルス D68 (EV-D68)、エンテロウイルス A71 (EV-A71) 等のエンテロウイルスを含めた病原体検査も重要であることから「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)」の届出票に「血液」「髄液」「呼吸器由来検体」「便検体1回目」「便検体2回目」及びその他が記載されました。

本研究班での成果をもとに、厚生労働省、国立感染症研究所、地方衛生研究所等と連携して、2025年3月に手引き第2版を改訂し、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き第3版」を作成いたしました。本手引き第3版では、2025年4月から国立感染症研究所は国立国際医療研究センターと統合されて国立健康危機管理研究機構 (Japan Institute for Health Security: JIHS) が設立されることから、JIHS 国立感染症研究所と記載いたしました。

本手引きが国内のAFPサーベイランス・診断・検査・治療の一助となることを期待いたします。

令和7(2025)年3月

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

「急性弛緩性麻痺等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究」

研究代表者 多屋 馨子

参考文献

1. Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K, for the Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. 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.* 66 (5) :653-664, 2018.
2. Okumura A, Mori H, Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev.* 41 (5) :443-451, 2019.
3. Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K. Description of restrictively defined acute flaccid myelitis. *JAMA Pediatr.* 173 (7) :702, 2019.
4. Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Zuzan T, Inoue M. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting. *IDCases.* 17: e00549, 2019.
5. Chong PF, Yoshida T, Yuasa S, Mori H, Tanaka-Taya K, Kira R. Acute flaccid myelitis with neuroradiological finding of brachial plexus swelling. *Pediatr neurol.* 109:85-88, 2020.
6. Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K; AFM study group. Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis. *Pediatr neurol.* 116:14-19, 2021.
7. Murphy OC, Messacar K, Benson L, Bove R, Carpenter JL, Crawford T, Dean J, DeBiasi R, Desai J, Elrick MJ, Farias-Moeller R, Gombolay GY, Greenberg B, Harmelink M, Hong S, Hopkins SE, Oleszek J, Otten C, Sadowsky CL, Schreiner TL, Thakur KT, Van Haren K, Carballo CM, Chong PF, Fall A, Gowda VK, Helfferich J, Kira R, Lim M, Lopez EL, Wells EM, Yeh EA, Pardo CA; AFM working group. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet.* 397 (10271) :334-346, 2021.
8. Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Sato T, Kimura J, Ohga S, Tanaka-Taya K, Kira R, for the acute flaccid myelitis collaborative study investigators : Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. *Clinical neurophysiology.* 132 (10) :2456-2463, 2021.
9. Arita M. and Iwai-Itamochi M.: High-throughput analysis of anti-poliovirus neutralization antibody titre in human serum by the pseudovirus neutralization test. *Scientific reports.* 12:16074, 2022.
10. Snider CJ, Boualam L, Tallis G, Takashima Y, Abeyasinghe R, Lo YR, Grabovac V, Avagyan T, Aslam SK, Eltayeb AO, Aung KD, Wang X, Shrestha A, Ante-Orozco C, Silva MWT, Lapastora-Sucaldito N, Apostol LNG, Jikal MBH, Miraj W, Lodhi F, Kim HJ, Rusli N, Thorley BR, Kaye MB, Nishimura Y, Arita M, Sani JAM, Rundi C, Feldon K. Concurrent outbreaks of circulating vaccine-derived poliovirus types 1 and 2 affecting the Republic of the Philippines and Malaysia, 2019-2021. *Vaccine.* S0264-410X (22)00145-1, 2022.
11. Minami Kikuchi Ueno, Kouichi Kitamura, Yorihiro Nishimura and Minetaro Arita. Evaluation of Direct Detection Protocols for Poliovirus from Stool Samples of Acute Flaccid Paralysis Patients. *Viruses.* 15:2113, 2023.
12. 千葉紘子、大竹正悟、池上千晶、島田智恵、砂川富正、新橋玲子、高梨さやか、神谷 元、AFP サーベイランスチーム：感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ 2018 年第 18 週～2023 年第 13 週（2023 年 5 月 10 日時点）*IASR.* 44: 123-125, 2023.
13. 多屋 馨子 . 臨床医のための神経病理 再入門 エンテロウイルス D68 関連急性弛緩性脊髄炎 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* .41(9): 1122-1124, 2023.
14. 豊倉いつみ、佐野貴子、櫻木淳一、チョンピンフィー、森 壱、鳥巢浩幸、奥村彰久、吉良龍太郎、多屋馨子 . 急性弛緩性麻痺に関する全国実態の一次調査 . *日本小児科学会雑誌* . 129(1): 44-47, 2025.

執筆者一覧（五十音順）2025年3月現在

有田 峰太郎	国立感染症研究所 ウイルス第二部 第二室 室長
大屋 日登美	神奈川県衛生研究所 微生物部 部長
奥村 彰久	愛知医科大学 医学部 小児科学講座 教授
吉良 龍太郎	福岡市立こども病院 副院長・小児神経科 科長
佐野 貴子	神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員
四宮 博人	愛媛県立衛生環境研究所 所長
島田 智恵	国立感染症研究所 実地疫学研究センター 第一室 室長
関戸 晴子	神奈川県衛生研究所 企画情報部 部長
高梨 さやか	国立感染症研究所 感染症疫学センター 第八室 室長
高橋 健一郎	国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター 主任研究官
多屋 馨子	神奈川県衛生研究所 所長
チョン ピンフィー	九州大学病院 小児科 助教
鳥巢 浩幸	福岡歯科大学 総合医学講座 小児科学分野 教授
花岡 希	国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター 主任研究官
細矢 光亮	福島県立医科大学 周産期・小児地域医療支援講座 教授
森 壱	自治医科大学 医学部 放射線医学講座 教授
八代 将登	岡山大学病院 小児科 客員研究員

執筆担当

診断・届出のフローチャート（最初にこの内容をご確認ください）（多屋）

1. 急性弛緩性麻痺（AFP）および急性弛緩性脊髄炎（AFM）の説明（細矢、八代）
2. 急性弛緩性麻痺（AFP）を認める疾患の鑑別（鳥巢）
3. 急性弛緩性麻痺（AFP）の症例定義・届出票（高梨、島田、厚生労働省）
4. 急性弛緩性麻痺（AFP）サーベイランスとウイルス学的診断（有田、四宮、花岡）
5. 急性弛緩性麻痺（AFP）の病原体検査のために必要な検体採取・保存・輸送方法（佐野、大屋、関戸、有田、多屋）
6. 急性弛緩性麻痺（AFP）、急性弛緩性脊髄炎（AFM）の実験室診断（有田、花岡、高橋）
7. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の患者背景・症状・徴候（吉良）
8. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の検査（吉良）
9. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）における画像検査（奥村、森）
10. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の電気生理学的検査（鳥巢）
11. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の治療（チョン）
12. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の転帰・予後（チョン）

診断・届出のフローチャート 急性弛緩性麻痺を認める症例

渡航歴・予防接種歴を含めた詳細な病歴聴取、神経学的診察、血液検査、髄液検査、脳及び全脊髄 MRI（矢状断、横断、ガドリニウム造影を含む）、電気生理学的検査（運動・感覚神経伝導検査と F 波検査を患側と健側の両方で実施）が必要である。
救急の現場では、脊髄圧迫による急性ミエロパチーを鑑別し、毒物や薬物についても検討する必要がある。

診断時の年齢が 15 歳未満で、感染症法に基づく感染症発生動向調査で 5 類感染症全数把握疾患である「急性弛緩性麻痺」の届出基準（12 頁）を満たした場合は、診断後 7 日以内に管轄の保健所に届出を行う（13 頁）。ただし、急性灰白髄炎（ポリオ）との鑑別のため、診断後速やかに病原体検査のための検体を採取し、検査結果を待つことなく、出来るだけ速やかに管轄の保健所へ届出が必要である。（届出票：13 頁）

急性弛緩性麻痺を起こす疾患は多数あり、届出基準（12 頁）の臨床的特徴に記載されているポリオ様麻痺、急性弛緩性脊髄炎、急性脳脊髄炎、急性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、急性横断性脊髄炎、Hopkins 症候群等が含まれる。可能な限り、届出票（13 頁）の空欄に臨床診断名を記載する。

感染症のまん延の防止や原因究明に重要と考えられる下記の様な情報がある場合は、できるだけ届出票（13 頁）の空欄に記載する。

- 例 1 GBS を疑っており、*Campylobacter jejuni* が便から検出されている。
- 例 2 数日前から発熱、喘鳴を認め、急激に四肢の麻痺を発症した。エンテロウイルス D68（EV-D68）による急性弛緩性脊髄炎を疑っている。
- 例 3 0 歳児で、便秘、対光反射の減弱、瞳孔散大から、乳児ボツリヌス症を疑っており、迅速な検査が必要である。
- 例 4 保育園児であり、通園中の同じ保育所に同様の急性弛緩性麻痺症状を認める児がいる。
- 例 5 野生株ポリオ流行国への渡航歴がある友人と数日間を過ごす。友人は発熱、感冒症状を訴えていた。
- 例 6 麻痺発症 5 日前に、海外で経口生ポリオワクチンを接種した。等

1 週間以内（急性期：麻痺発症後できるだけ早期、麻痺初発日が望ましい）の 4 点セットを採取し、マイナス 70℃以下に凍結保管（各検体 2 つ以上に分注）する。なお、採取後速やかに（検体採取後 2～3 日以内に）保健所（地方衛生研究所）に送付することができる場合は、凍結することなく冷蔵で送付する。

検体の種類：4 点セット（23 頁）

- 1) 便（発症後できるだけ速やかに 1 回目採取、24 時間以上の間隔をあけて、2 回目採取。排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液 1mL 程度）
- 2) 呼吸器由来検体*（鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭吸引液、下気道由来検体など：可能であれば複数）

*必ず鼻咽頭由来の検体を採取し、加えて可能な限り下気道由来の検体も採取する。その際、気管内挿管されている場合は、気管内吸引液でよい。

- 3) 血液（抗凝固剤 EDTA 加血）：採取後 2 日以内に、末梢血単核球と血漿成分に分けられる場合は、分けることが望ましい。分けることができない場合は、冷蔵で 3 日以内に検査実施機関に搬送。4 日以上になる場合は凍結し、全血溶血サンプルでも可。

- 4) 髄液

急性期と回復期（発症後 2 週間以降）のペア血清

なお、ヒト免疫グロブリン製剤を投与する場合は、投与前、投与後 1, 3, 6 か月：数値の動きを見る上で参考になる場合があるので、製剤の種類とロット番号を控えておく。

直ちに急性灰白髄炎（ポリオ）との鑑別が必要なため、発症後できるだけ速やかに、24 時間以上の間隔をあけ 2 回採取した便あるいは直腸ぬぐい液を、管轄の保健所に相談の上、地方衛生研究所を通して国立健康危機管理研究機構：Japan Institute for Health Security (JIHS)、以下、JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部に提出する（15 頁）。EV-D68、EV-A71 をはじめとするエンテロウイルス属等についての検査も重要であることから、これらについては地方衛生研究所等で実施し、急性弛緩性麻痺を認める可能性のある病原体について検討する。検討については管轄の保健所と相談するが、急性期検体の確保が重要となる。

届出後の病原体検査によりポリオウイルス又はボツリヌス毒素が検出され、急性灰白髄炎（ポリオ）又はボツリヌス症と診断された場合は、「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く。）」の届出を取り下げ、改めて「急性灰白髄炎」又は「ボツリヌス症」の届出を行う。全例についてボツリヌスの検査をする必要はない。

1 急性弛緩性麻痺 (AFP) および急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の説明

- ・急性弛緩性麻痺 (AFP) は急性に四肢の弛緩性運動麻痺を呈する疾患の総称である。
- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) は AFP の一つであり、エンテロウイルス D68 (EV-D68) の流行期に多発した急性脊髄炎による弛緩性麻痺を検知するために提唱された概念である。
- ・AFM では MRI 検査にて脊髄前角炎を示唆する所見を認める。
- ・AFM では起因病原体の種類を問わない。

I 急性弛緩性麻痺 (AFP : Acute Flaccid Paralysis)

急性弛緩性麻痺 (AFP : Acute Flaccid Paralysis) ^{1) 2)} は、世界ポリオ根絶計画 ³⁾ のなかで提唱された概念で、「急性に四肢の弛緩性運動麻痺を呈する疾患」の総称である。AFP は脊髄前角細胞より末梢側、すなわち脊髄・末梢神経・神経筋接合部・筋の何れかに、あるいはその幾つかに病変を有する。脊髄前角細胞を病変の主座とするポリオは AFP の代表的な疾患である。現在本邦においてポリオは根絶されているため、AFP の原因としてはギラン・バレー症候群、重症筋無力症、横断性脊髄炎などがあるが、ポリオウイルス以外のエンテロウイルスも稀ながら急性脊髄炎による AFP を起こす。手足口病で知られるエンテロウイルス A71 (EV-A71) や 2015 年に本邦で流行したエンテロウイルス D68 (EV-D68) はその代表である (図 1) ⁴⁾。

図1 急性弛緩性麻痺 (AFP) と急性弛緩性脊髄炎 (AFM)



II 急性弛緩性脊髄炎 (AFM : Acute Flaccid Myelitis)

急性弛緩性脊髄炎 (AFM: Acute Flaccid Myelitis) は 2014 年に米国でエンテロウイルス D68 (EV-D68) 感染症流行と同時期に発生したポリオ様麻痺の多発を受け、AFP との混乱を避けるため提唱され、当初は以下の通りに定義された。

- 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 $> 5 / \mu L$)
- ①+②は「確定」、①+③は「疑い」とする

2015年の本邦の流行では、上記の症例定義にしたがい58例がAFMと診断され、本邦におけるEV-D68関連AFMの詳細が解析・報告された^{5), 6), 7)}。

当時の日本は、WHO西太平洋地域の国々の中で唯一AFPサーベイランスを実施していない国であった。2015年のAFMの多発もあり、2018年5月(第18週)から感染症法に基づく感染症発生動向調査の一環で「急性弛緩性麻痺(急性灰白髄炎を除く)」が5類感染症全数把握疾患となり、15歳未満のAFP(ギラン・バレー症候群を含む)が疑われた場合には、7日以内に管轄の保健所に届出することが全ての医師に義務付けられた。

日本におけるAFPとしての届出に必要な要件(3つすべてを満たすもの)

- ① 15歳未満
- ② 急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が24時間以上消失しなかった者
- ③ 明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと

米国CDCにおけるAFMの症例定義は以下の通りである(2024年9月25日現在)⁸⁾。(表1)

以下の何れかの基準を満たす症例は当局に報告すること

- ① 臨床基準(1肢以上の急性弛緩性麻痺)と検査/画像診断基準(MRIにおける少なくとも一部の灰白質病変を含む1脊椎分節以上に広がる脊髄病変、および他の明らかな疾患の否定)の両者を満たす者
- ② 死亡診断書にAFMが死因または死因の1つと記載されている者
- ③ 主に脊髄前角に炎症が関与していることを示す組織病理学的証拠を含む剖検所見がある者

米国CDCの示す症例定義は、特定の疾患のデータ収集を標準化するためのものであり、症例をAFMと診断するためのものではない。症例定義が更新され、死後に特定されたAFMの可能性のある症例を報告するようになった。

なお、米国CDCに報告された症例は症例確認基準により次のように分類されている。

確定(confirmed)例(以下の①、②を満たす、または③を満たす)

- ① 臨床基準(1肢以上の急性弛緩性麻痺があり、他の明らかな疾患が否定される)
- ② 確証的な(confirmatory)画像所見(MRIで灰白質優位の1脊椎分節以上の脊髄病変で、他の疾患による脊髄病変を除外*)
- ③ 1つ以上の脊椎分節にまたがる脊髄前角に炎症が及んでいる組織病理学的所見を含む剖検所見

高度疑い(probable)例(以下の①、②を満たす)

- ① 臨床基準(1肢以上の急性弛緩性麻痺があり、他の明らかな疾患が否定される)
- ② 推定の根拠となる(presumptive)画像所見(MRIで灰白質を含むが優位ではない脊髄病変で、他の疾患による脊髄病変を除外*)

疑い(suspected)例(以下の①、②、③を満たす)

- ① 臨床基準(1肢以上の急性弛緩性麻痺があり、他の明らかな疾患が否定される)
- ② 支持する(supportive)画像所見(MRIで少なくとも一部の灰白質病変を含む1脊椎分節以上の脊髄病変で、他の疾患による脊髄病変を除外*)
- ③ ConfirmedあるいはProbableとする十分な情報がない

*悪性腫瘍、血管障害、または解剖学的異常に起因すると診断された脊髄灰白質病変は除外

確定例の定義が拡大され、死亡して MRI は施行されなかったが剖検で脊髄炎が確認された症例を含めることができるようになった。

AFP 症例が多発した 2015 年と 2018 年には、主に急性呼吸器疾患の症例から EV-D68 が多数検出されていた。EV-D68 流行期に発症した AFM では EV-D68 の関与が強く疑われるが、実際の AFM 症例からの EV-D68 検出率は高くない。EV-D68 関連 AFM の神経症状は呼吸器症状回復後に現れるため、麻痺出現時では EV-D68 検出率は低くなる。2015 年の AFP 症例の多発以降、本邦での AFP サーベイランスは強化されたが、依然として原因病原体が判明しない症例が多い。AFP を認めたら AFM を疑い適切な検体採取を行う必要がある。同時に、正確な診断と治療のために速やかに神経内科（または小児神経科）へ相談することが望ましい。

表 1 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の蓋然性分類

	臨床基準※ ¹	画像所見	他疾患の否定
確定例	○	○※ ²	○
高度疑い例	○	△※ ³	○
疑い例	○	△※ ⁴	不明

※ 1：1 肢以上の急性弛緩性脱力

※ 2：MRI にて灰白質病変が優位の 1 脊髓分節以上の脊髄病変を認める場合

※ 3：MRI にて灰白質所見を認めるが優位ではない場合

※ 4：MRI にて少なくとも一部の灰白質病変を含む 1 脊椎分節以上の脊髄病変を認める場合

（※ 2, 3, 4：悪性腫瘍、血管障害、または解剖学的異常と診断される脊髄灰白質病変は除外）

文献

1. World Health Organization. Manual for immunization programme managers on activities related to polio eradication. March 1989, Geneva, WHO, Switzerland.
2. Quadros CAD, et al. Eradication of poliomyelitis: Progress in the Americas. *Pediatr Infect Dis J* 10: 222-229, 1991.
3. World Health Assembly. Global eradication of polio myelitis by the year 2000. Geneva : World Health Organization, 1988 (Re+solution WHA41, 28) .
4. 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* 44 (3) :107-111,2016.
5. 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* 66: 653-664, 2018
6. Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K: Description of restrictively defined acute flaccid myelitis. *JAMA Pediatr* 173: 702, 2019
7. Okumura A, Mori H, Fee Chong P et al: Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev* 41: 443-451, 2019
8. Centers for Disease Control and Prevention: Acute flaccid myelitis (AFM) https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/php/reporting-patient/case-definitions.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/hcp/case-definitions.html (2024 年 9 月 25 日アクセス)

2 急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める疾患の鑑別

- ・急性弛緩性麻痺 (AFP) を呈する疾患は多岐にわたるが、急性弛緩性脊髄炎 (AFM)、ギラン・バレー症候群、脱髄疾患に伴う脊髄炎がその多くを占める。
- ・AFP を呈する疾患の鑑別は、推定される病変部位と病態を手がかりに行う。
- ・病変部位と病態の推定には、詳細な病歴聴取と神経学的診察、脳脊髄 MRI、髄液検査、電気生理学的検査が有用である。
- ・MRI 検査は、脳と全脊髄で行い、ガドリニウム造影も併せて実施する。
- ・電気生理学的検査は、運動・感覚神経伝導検査と F 波検査を罹患肢だけでなく健側肢も併せて実施する。
- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) は末梢神経障害を伴うことがあるため、非典型的なギラン・バレー症候群と診断される症例では AFM との鑑別を慎重に行う必要がある。AFM は様々な病原体による脊髄炎が含まれると考えられ、ポリオウイルスによる脊髄炎を鑑別することは公衆衛生上重要である。

1) 急性弛緩性麻痺 (AFP) を呈する疾患

急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める疾患は多岐にわたるため、病変部位と病態によって分類して理解するのが一般的である (表 2)。弛緩性運動麻痺を起こしうる解剖学的部位は、脊髄 (特に前角細胞)、神経根、末梢神経、神経筋接合部、筋肉である。また、病態は、感染、免疫介在性、薬物・中毒、代謝性、血管性、外傷・圧迫、腫瘍などがある。

AFP を呈する主な疾患は、急性弛緩性脊髄炎 (AFM)、ギラン・バレー症候群、脱髄疾患に伴う脊髄炎である。2015 年 8 ~ 12 月の全国調査では、59 例の急性弛緩性脊髄炎 (AFM)¹⁾ に加えて、7 例のギラン・バレー症候群、4 例の急性脳炎、3 例の脊髄梗塞、1 例の急性散在性脳脊髄炎、1 例の急性小脳失調、1 例の乳児ボツリヌス症が認められた。また、9 例の身体症状症 (機能性身体症状) も含まれていた。

2) 鑑別の進め方

AFP を呈する疾患の鑑別は推定される病変部位と病態を手がかりに行う。病変部位と病態の推定には、詳細な病歴聴取 (発熱の有無、麻痺の経過など)、神経学的評価、脳脊髄 MRI・髄液検査・電気生理学的検査を中心とした検査が必要である。なお、MRI 検査は、脳と全脊髄で行い、ガドリニウム造影も併せて実施する。電気生理学的検査では、運動・感覚神経伝導検査と F 波検査を罹患肢だけでなく健側肢に対しても実施する。

実際には脊髄 MRI と電気生理学的検査で病変部位の絞り込みを行い、病歴と髄液検査結果で病態を推定しながら、適宜検査を追加して鑑別を進める。なお、救急の現場では、最初に脊髄圧迫による急性ミエロパチーを鑑別し、毒物や薬物についても検討する必要がある。疾患鑑別のための評価アルゴリズムを図に示す (図 2)。

3) 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) について (表 3)

AFM は、症候と検査所見によって定義された疾患概念である。米国 CDC における AFM の症例定義では、MRI 検査で特徴的な脊髄病変を認める AFP 症例を基本にして AFM を定義している (6 項参照)。ただし、発症早期の AFM 患者の MRI では脊髄病変の評価が困難な場合がある。初回 MRI 検査で明らかな脊髄病変を認めない場合でも髄液細胞増多を認める症例は AFM の可能性を考慮し、後日再評価を行うことが望ましい。また、AFM は軸索型末梢運動神経障害を伴うことがあるため、非典型的な軸索型ギラン・バレー症候群と診断される症例では、脊髄 MRI の再検査を行い、AFM との鑑別を慎重に行う必要がある。さらに、AFM と診断される症例で、意識障害、けいれん発作、感覚異常、視神経炎を呈する場合は、脱髄疾患に伴う脊髄

炎との鑑別を慎重に行う必要がある。具体的には、髄液中オリゴクローナルバンド、血中抗アクアポリン 4 抗体、抗 MOG 抗体 (保険未収載) を測定することが考えられる。なお、AFM には様々な病原体による脊髄炎が含まれると考えられ、ポリオウイルスによる脊髄炎の鑑別のために必ず 24 時間以上あけて 2 回の便検体からのウイルス分離・同定を行う (28 頁参照)。

表 2 急性弛緩性麻痺を呈する主な疾患の病変と病態

主病変	病態	主な疾患
脊髄	外傷・圧迫	外傷性脊髄損傷、硬膜外膿瘍・血腫、脊髄腫瘍
	血管性	前脊髄動脈梗塞
	炎症 (感染・免疫介在性)	横断性脊髄炎、脱髄性疾患 (急性散在性脳脊髄炎、視神経脊髄炎関連疾患を含む) に伴う脊髄炎、急性弛緩性脊髄炎 (ポリオ、非ポリオエンテロウイルス脊髄炎を含む)、ポリオ生ワクチン関連麻痺、日本脳炎
神経根末梢神経	免疫介在性	ギラン・バレー症候群
	薬物・中毒・代謝性	ポルフィリン症、鉛、ヒ素、タリウム、コルヒチン、アミノグリコシド系薬剤、植物毒
	感染	狂犬病、ライム病、ジフテリア
	外傷	外傷性神経炎
神経筋接合部	免疫介在性	重症筋無力症
	薬物・中毒	有機リン酸塩、ヘビ毒、フグ毒、貝毒
	感染	ボツリヌス症、破傷風
	電解質異常	高マグネシウム血症
筋肉	感染	ウイルス性筋炎
	免疫介在性	皮膚筋炎・多発性筋炎
	電解質異常	低 K 血症、低リン血症
	その他	周期性四肢麻痺、横紋筋融解症
その他	心因性	身体症状症 (機能的な身体症状)

(文献 2,3,4 を参考に作成)

※なお、四肢の弛緩性麻痺に加えて、瞳孔散大、眼瞼下垂、便秘等の症状が認められた場合は、ボツリヌス症も鑑別に入れて、便からのボツリヌス毒素の検出について保健所に相談する。

図2 急性弛緩性麻痺の鑑別

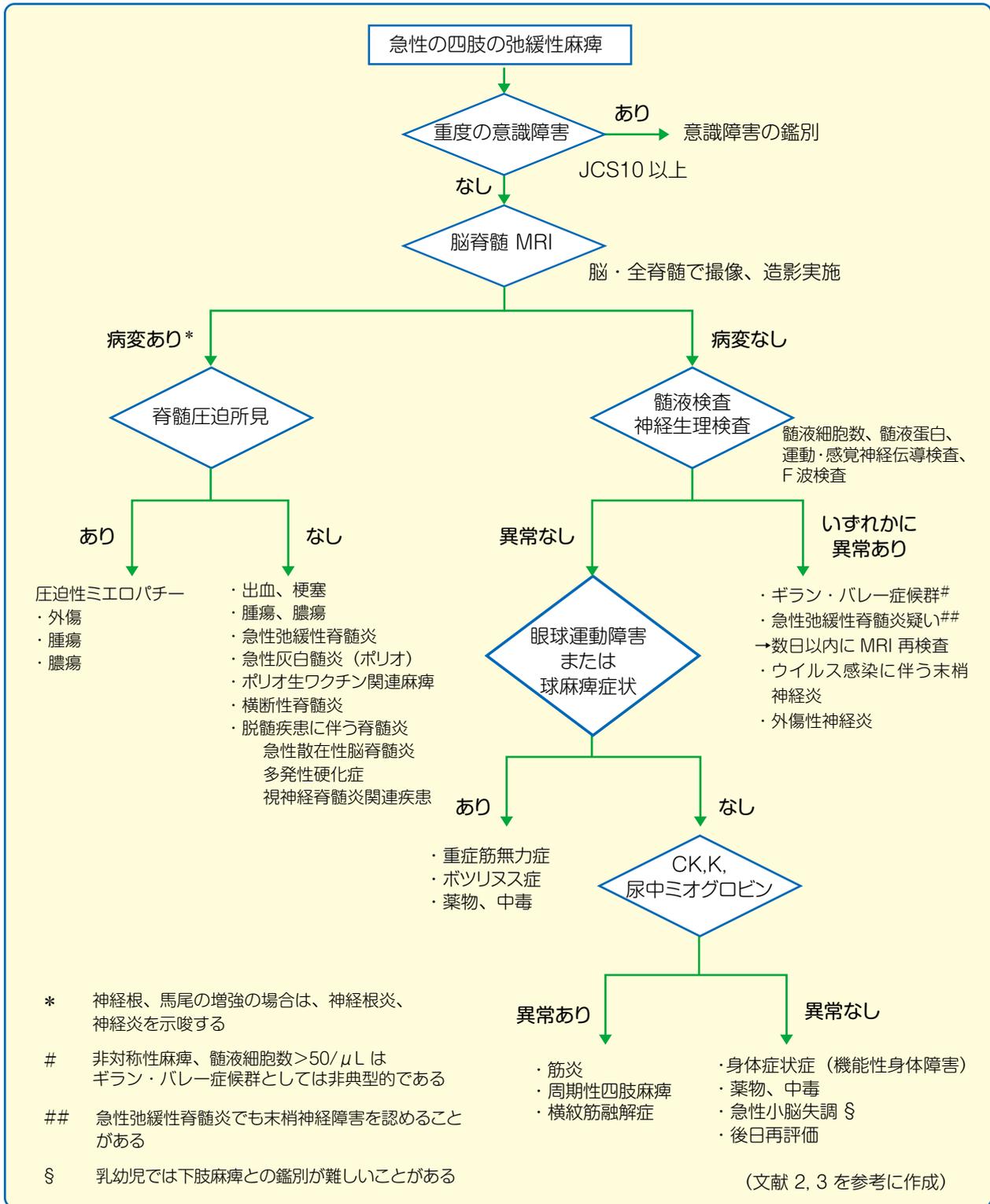


表 3 AFP を呈する主要疾患の鑑別

	急性弛緩性脊髄炎	ギラン・バレー症候群	脱髄疾患に伴う脊髄炎
先行感染	－	＋（気道・消化器系）	±
前駆症状	＋（発熱、気道症状）	－	±（発熱）
麻痺の進行速度	時間単位～日単位	日単位～週単位	日単位～週単位
麻痺のパターン	非対称性、上肢>下肢	対称性、上行性	様々
顔面麻痺球麻痺	±	±	±
呼吸不全	±	±	±
しびれ・感覚異常	±	＋（AMAN を除く）	＋
レベルのある感覚障害	－	－	±
意識障害・変容	－	－	±（ADEM など）
膀胱直腸障害	±	±	＋
関連症状・疾患	頭痛、頸部痛、 神経障害性疼痛	神経障害性疼痛	視神経炎 脳炎、発作
脊髄 MRI	境界不明瞭な 灰白質優位の病変 ±神経根増強	正常 ±神経根増強	様々 典型例は境界明瞭で造影 される白質優位の病変
脳脊髄液	軽度～中等度細胞増多	蛋白上昇	軽度～中等度細胞増多
病原体検索	便・血液・髄液・呼吸器 由来検体（参照 23 頁）	便培養、病原体遺伝子パ ネル検査（消化管・呼吸 器）	臨床症状をもとに実施
他の有用な検査	筋電図、神経伝導検査	筋電図、神経伝導検査、 抗ガングリオシド抗体	血清：抗 MOG 抗体、抗 アクアポリン 4 抗体 髄液：オリゴクローナル バンド

AMAN: acute motor axonal neuropathy, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis, MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein.

（文献 5 を参考に作成）

文献

1. Chong PF, 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 66 (5) :653-664, 2018 .
2. Marx A, et al. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiologic reviews 22:298-316, 2000.
3. Singhi SC, et al. Approach to a child with acute flaccid paralysis. Indian J pediatr 79:1351-1357, 2012.
4. Bitnun A, Yeh EA. Acute flaccid paralysis and enteroviral infections. Curr infect Dis Rep 20 (9) :34, 2018.
5. Murphy OC, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. Lancet 397 (10271) :334-346, 2021.

3 急性弛緩性麻痺 (AFP) の症例定義・届出票

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）第 12 条第 1 項に基づき、急性弛緩性麻痺は 5 類感染症に位置づけられ、急性弛緩性麻痺の患者を診断した医師は、都道府県知事等に対して 7 日以内に届け出を義務づけている。

1) 定義

ウイルスなどの種々の病原体の感染により弛緩性の運動麻痺症状を呈する感染症である。

2) 臨床的特徴

多くは何らかの先行感染を伴い、手足や呼吸筋などに筋緊張の低下、筋力低下、深部腱反射の減弱ないし消失、筋萎縮などの急性の弛緩性の運動麻痺症状を呈する。

発症機序が同一ではないが、同様の症状を呈するポリオ様麻痺、急性弛緩性脊髄炎、急性脳脊髄炎、急性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、急性横断性脊髄炎、Hopkins 症候群等もここには含まれる。

3) 届出基準

① 患者（確定例）

医師は、(2) の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性弛緩性麻痺が疑われ、かつ、(4) 届出に必要な要件を満たすと診断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を 7 日以内に行わなければならない。

② 感染症死亡者の死体

医師は、(2) の臨床的特徴を有する者の死体を検案した結果、症状や所見から、急性弛緩性麻痺が疑われ、かつ、(4) の届出のために必要な要件を満たすと判断した場合には、法第 12 条第 1 項の規定による届出を 7 日以内に行わなければならない。

4) 届出に必要な要件（3 つすべてを満たすもの）

ア	15 歳未満
イ	急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が 24 時間以上消失しなかった者
ウ	明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと

1. 急性灰白髄炎との鑑別のため、診断後速やかに病原体検査のための検体を採取し、検査結果を待つことなく、出来るだけ速やかに管轄の保健所へ急性弛緩性麻痺の届出をしていただきますようお願いします。
 2. 届出後、病原体検査により急性灰白髄炎と診断された場合については、届出の取り下げ等にご協力いただきますようお願いします。
 3. 届出後、病原体検査によりポリオウイルス以外の病原体が検出された場合は、追加での記載にご協力いただきますようお願いします。

別記様式 5-4

急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く。）発生届

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第6項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 令和 年 月 日

医師の氏名 _____
 従事する病院・診療所の名称 _____
 上記病院・診療所の所在地（※） _____
 電話番号（※）（ ） - _____
 （※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載）

1 診断（検案）した者（死体）の類型
・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体

2 性別	3 診断時の年齢（0歳は月齢）
男・女	歳（ か月）

病 型		11 感染原因・感染経路・感染地域等	
1) 病原体（ 2) 病原体不明		②感染地域（確定・推定）	
4 症状・所見	<ul style="list-style-type: none"> ・弛緩性麻痺 左上肢・右上肢・左下肢・右下肢・呼吸筋・顔面・他（ ） ・深部腱反射低下 ・膀胱直腸障害 ・瞳孔散大 ・筋萎縮・筋肉痛・頭痛・髄液蛋白質増加 ・髄液細胞数増加・発熱・喘鳴・咳・鼻汁 ・下痢・嘔吐・便秘・腹痛・意識障害・感覚障害 ・小脳症状・不随意運動・脊髄の画像異常所見 ・その他（ ） 	1 日本国内（ 都道府県 市区町村） 2 国外（ 国 詳細地域 ） ③ポリオ含有ワクチン接種歴 1 回目有（ か月）・無・不明 ワクチンの種類（生・IPV・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明） 2 回目有（ か月）・無・不明 ワクチンの種類（生・IPV・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明） 3 回目有（ か月）・無・不明 ワクチンの種類（生・IPV・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明） 4 回目有（ 歳）・無・不明 ワクチンの種類（生・IPV・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明） その他：海外でポリオ含有ワクチンの接種歴がある場合（生・IPV 含有ワクチン・不明） 接種年月日（H・R 年 月 日・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）	
5 診断方法	<ul style="list-style-type: none"> ・次の①～③の全ての要件を満たすことを確認 ①15歳未満 ②急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が24時間以上消失しなかった者 ③明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと 	④検査の実施	<ul style="list-style-type: none"> ・血液（採取： 月 日）結果： _____ ・髄液（採取： 月 日）結果： _____ ・呼吸器由来検体（内容： _____） （採取： 月 日）結果： _____ ・便検査1回目（採取： 月 日）結果： _____ ・便検査2回目（採取： 月 日）結果： _____ ・その他（詳細 _____） （採取： 月 日）結果： _____
6 初診年月日	令和 年 月 日		
7 診断（検案（※））年月日	令和 年 月 日		
8 感染したと推定される年月日	令和 年 月 日		
9 発病年月日（*）	令和 年 月 日		
10 死亡年月日（※）	令和 年 月 日		
11 感染原因・感染経路・感染地域等			
①感染原因・感染経路（確定・推定）			
1 飛沫・飛沫核感染（感染源の種類・状況： _____）			
2 接触感染（接触した人・物の種類・状況： _____）			
3 経口感染（飲食物の種類・状況： _____）			
4 その他（ _____）			

（1, 2, 4, 11 欄は該当する番号等を○で囲み、3, 6 から 10 欄は年齢、年月日を記入すること。

（※）欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。

（*）欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。

4, 11 欄は、該当するものすべてを記載すること。）

【備考】

- ・「9 発症年月日」は弛緩性麻痺の発症日を記載すること。
- ・「急性弛緩性麻痺」の届出に合致する症例は検体提出が必須となる。

ポリオウイルスを含む AFP 検査の検体受理・検査・報告について

【医療機関】

<検体送付について>

- ・急性弛緩性麻痺 (AFP) 患者を診察・診断
- ・急性期検体の採取
(便検体 1 回目・便検体 2 回目 (1 回目から 24 時間以上の間隔をあける)*、呼吸器由来検体*、血液、髄液)
 - ※便検体、呼吸器由来検体は本手引き (23 頁:5 急性弛緩性麻痺 (AFP) の病原体検査のために必要な検体採取、保存、輸送方法) を参照し、積極的に採取する
 - ※急性期の検体は急性弛緩性麻痺発症後、可能な限り早期に、遅くとも 14 日以内に採取すること
- ・感染症法に基づく届出 (届出に必要な要件に合致することを確認)
 - ※届出時は、発生届の「11 感染原因・感染経路・感染地域等」欄の「④検査の実施」に記載 (結果は空欄可: 判明後の結果は保健所において入力可)
- ・管轄の保健所への検体の送付
 - ※急性弛緩性麻痺の届出基準に該当する症例は、ポリオ以外の鑑別診断が想定されている場合も、全例必ず便検査 2 回 (PCR でなく WHO 標準法での検査) を実施し、ポリオの除外を行う必要がある

<結果判定後>

- ・保健所または、地方衛生研究所・JIHS 国立感染症研究所から送付された結果の確認
- ・自施設において実施した病原体検査については、結果判明後、管轄の保健所に報告
- ・ポリオウイルスが検出された場合は、管轄の保健所へ 2 類感染症急性灰白髄炎の届出、5 類感染症急性弛緩性麻痺の届出の取下げを行う

【保健所】

<検体受理から検査機関への検体送付について>

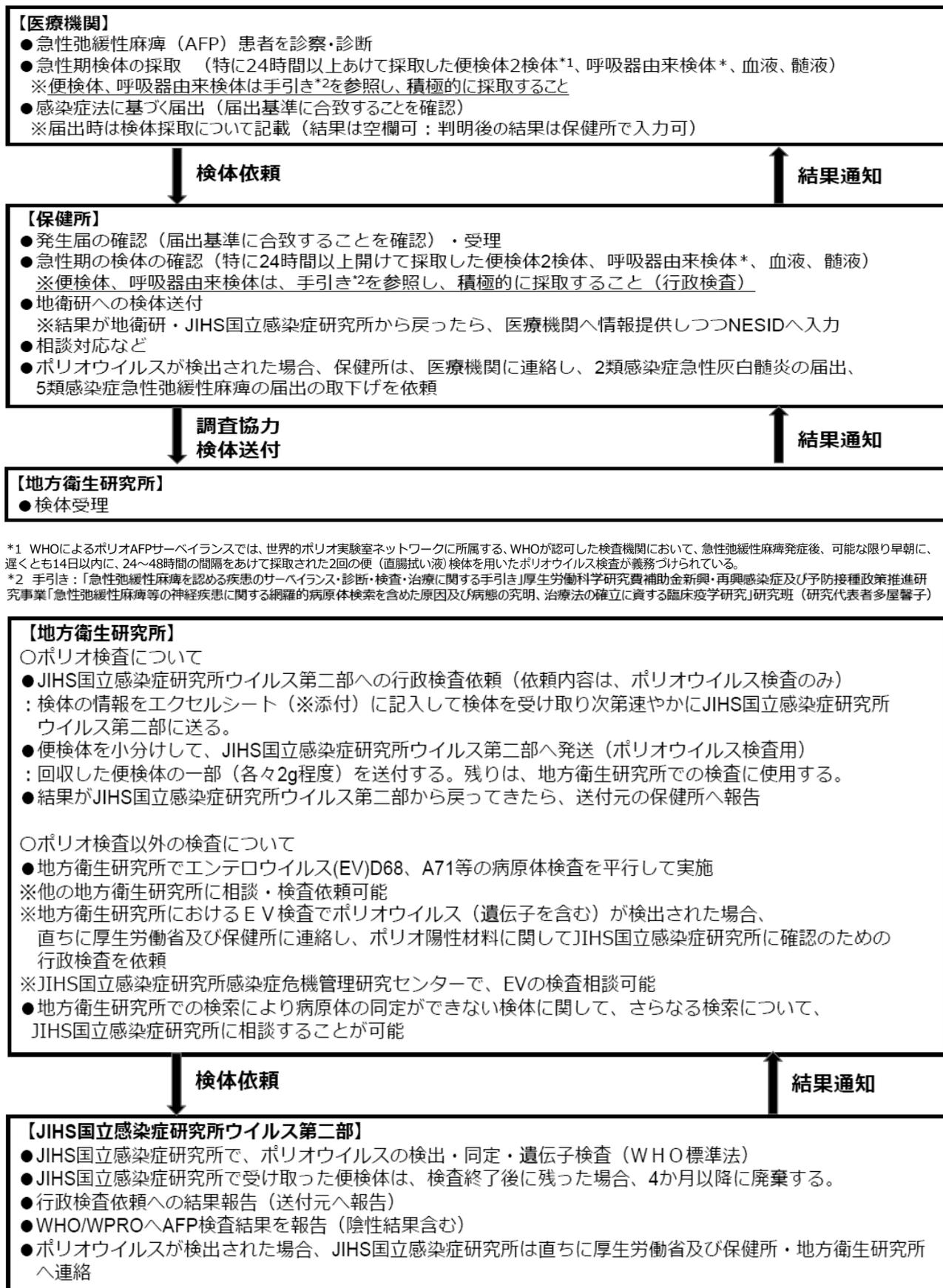
- ・医療機関からの発生届の確認 (届出に必要な要件に合致することを確認)・受理
- ・医療機関からの急性期検体の確認 (便検査 1 回目・便検体 2 回目、呼吸器由来検体、血液、髄液) 23 頁:5 急性弛緩性麻痺 (AFP) の病原体検査のために必要な検体採取、保存、輸送方法を参照
 - ※急性期の検体は急性弛緩性麻痺発症後、可能な限り早期に、遅くとも 14 日以内に採取すること
 - ※便検査 2 回を実施できないには、求めに応じて「急性弛緩性麻痺症例 60 日後追跡報告書」の提出が必要となる
- ・地方衛生研究所への検体送付
- ・感染原因・感染経路・感染地域等、現在の症状・所見の確認など積極的疫学調査や医療機関からの相談対応
- ・JIHS 国立感染症研究所感染症疫学センターに相談可

<結果判定後>

- ・地方衛生研究所・JIHS 国立感染症研究所または医療機関において実施した病原体検査の結果を受理後、感染症サーベイランスシステム (NESID) へ検査結果を入力
- ・ポリオウイルスが検出された場合、保健所は医療機関に対して、2 類感染症急性灰白髄炎の届出、5 類感染症急性弛緩性麻痺の届出の取下げを依頼するとともに、迅速に積極的疫学調査を実施
- ・ポリオウイルスに関する検査結果を含めて、地方衛生研究所・JIHS 国立感染症研究所において実施された病原体検査の結果が送付されたのち、検体送付元の医療機関に報告 (結果判明後は、発生届の検査実施の結果 (空欄) を保健所において入力可)

<参考：手引き第2版から引用改変>

ポリオウイルスを含むAFP検査における医療機関からJIHS国立感染症研究所までの検体受け取り・検査・報告の流れ
(別添)



【急性弛緩性麻痺症例 60 日後追跡報告書について】

WHO の「ポリオ根絶戦略 2022-2026」において、ポリオの根絶を目指す観点から、当該患者全員に対してポリオに罹患しているか否かの検査（WHO 標準法による便検査 2 回）を実施のうえ、ポリオが発生していないことを確認するよう求められている。そのため、急性弛緩性麻痺を発症した患者を把握し、感染症法第 12 条第 1 項に基づき届出のあった急性弛緩性麻痺の症例について、2024 年に発行された WHO の「Global guidance for conducting acute flaccid paralysis (AFP) surveillance in the context of poliovirus eradication (ポリオウイルス根絶状況下での急性弛緩性麻痺 (AFP) サーベイランスの実施に関するグローバルガイダンス)」(<https://www.who.int/publications/b/58135>) に基づき、ポリオウイルスによる急性弛緩性麻痺が否定できない場合は、個別に評価を行い、ポリオの疑いがあるか否かの分類決定を行う体制が整備された（急性弛緩性麻痺症例の評価に関する専門検討会：NPEC）。この届出症例の分類決定のために必要な情報について、JHS 国立感染症研究所から求めがあった場合は、積極的疫学調査で収集した情報を別紙「急性弛緩性麻痺症例 60 日後追跡報告書」を用いて、法第 15 条第 13 項に基づき、JHS 国立感染症研究所に提供すること。

別紙

急性弛緩性麻痺症例60日後追跡報告書

基本情報

1	担当保健所		担当課	
	連絡日時	年 月 日 時	連絡方法	<input type="checkbox"/> 面接 <input type="checkbox"/> 電話 <input type="checkbox"/> その他()
2	回答者	<input type="checkbox"/> 医療機関（担当医・主治医など） <input type="checkbox"/> 家族・保護者（本人との関係：)		
3	感染症発生動向調査システム報告 ID		4	患者居住地保健所名
5	国内におけるポリオワクチン接種歴： <input type="checkbox"/> 0 回 <input type="checkbox"/> 1 回 <input type="checkbox"/> 2 回 <input type="checkbox"/> 3 回 <input type="checkbox"/> 4 回 <input type="checkbox"/> 5 回			
	海外におけるポリオワクチン接種歴： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ <input type="checkbox"/> 不活化ワクチン <input type="checkbox"/> 生ワクチン、接種日： 年 月 日 接種国（)			
	発症前約 3 か月における同居家族等の生ワクチン接種歴： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 続柄（)、接種日： 年 月 日 接種国（)			

診断及び検査等（発症日から起算し、60 日から 90 日後の診断や検査の所見）

6	急性弛緩性麻痺の発症日：	最終診断名：
7	MRI 検査の実施： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（撮影部位：脊髄（ <input type="checkbox"/> 造影あり、 <input type="checkbox"/> 造影なし）、 <input type="checkbox"/> 頭部	
	画像所見	
8	電気生理学的検査の実施： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
	運動神経伝導検査所見：	
	感覚神経伝導検査所見： F 波所見：	
9	髄液検査の実施： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（細胞数増多： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有、その他所見（)	

10	微生物学的検査：記載のスペースが足りない場合、次頁へ追記をお願いします。					
	ウイルス検査の実施					
	□無 □有 結果：	検査実施機関：	検査方法：	検体：	検体採取日：	
	□無 □有 結果：	検査実施機関：	検査方法：	検体：	検体採取日：	
	細菌検査の実施					
□無 □有 結果：	検査実施機関：	検査方法：	検体：	検体採取日：		
□無 □有 結果：	検査実施機関：	検査方法：	検体：	検体採取日：		
11	自己抗体等のその他の検査結果					

追跡時情報（発症日から起算し、60日から90日後）

12	医療機関名：	担当医：	診察日： 年 月 日	電話番号：	
	追跡時の経過	□残存麻痺あり（上肢（□右・□左） 下肢（□右・□左）） □残存麻痺なし □既に死亡			
		運動麻痺の経過：□改善傾向 □増悪傾向 □不変			
		異常感覚の有無：□無 □有			
		感覚障害の有無：□無 □有			
追跡時に認めた麻痺以外の症状や身体所見					
その他の専門検討会における病型決定（ポリオとの鑑別）に資すると考えられる症例の情報					

検査を実施した結果等についての追記：

ウイルス検査の実施

結果： 検査実施機関： 検査方法： 検体： 検体採取日：

細菌検査の実施

結果： 検査実施機関： 検査方法： 検体： 検体採取日：

4 急性弛緩性麻痺 (AFP) サーベイランスとウイルス学的診断

- ・急性弛緩性麻痺 (AFP) は、2 類感染症である急性灰白髄炎 (ポリオ) の典型的な症状であるが、非ポリオエンテロウイルス等様々な要因が AFP 発症に関与しうる。
- ・AFP サーベイランスでは、2 類感染症の原因ウイルスであるポリオウイルスと、非ポリオエンテロウイルス (特にエンテロウイルス D68) を主な検査対象とする。
- ・急性期の便検体 (2 回)、呼吸器由来検体、血液、髄液を採取・保存する。

急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis; AFP) は、ポリオ様急性弛緩性麻痺、急性弛緩性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等、多様な臨床症状を示す疾患の総称であり、感染症以外の原因も含め、様々な要因が AFP 発症に関与しうる。本項ではそのうち、ウイルス学的病原体検査が必要とされる項目について、サーベイランスの背景と検体採取について概説する (病原体検査の詳細は別項)。

I ポリオ AFP サーベイランス

1) 世界ポリオ根絶計画における AFP サーベイランス

AFP は、ポリオウイルス感染による急性灰白髄炎 (ポリオ ; poliomyelitis) の典型的臨床症状であり、AFP サーベイランスおよび AFP 症例に由来する便検体の病原体検査は、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) を中心として進められている世界ポリオ根絶計画における標準的サーベイランスとして、世界的に確立した手法である。AFP サーベイランスに基づく、野生株ポリオウイルスあるいはワクチン由来ポリオウイルス (vaccine-derived poliovirus; VDPV) 伝播の迅速かつ正確な把握は、ワクチン追加接種等によるポリオウイルス伝播の効果的コントロールにとって不可欠である。

ポリオを対象とした AFP サーベイランスは、多くの国・地域で実施されているが、日本、欧米等先進国の一部では、ポリオ流行リスクの相対的な低さや、その国におけるサーベイランス体制整備の経緯等により、AFP サーベイランスが導入されていない国もある。日本における AFP サーベイランス導入にあたっては、世界的ポリオ AFP サーベイランスおよびポリオウイルス検査体制と我が国のシステムに大きな齟齬が無いサーベイランスおよび検査体制を考慮した。また、日本における AFP サーベイランスでは、2 類感染症であるポリオと 5 類感染症であるポリオ以外の AFP との鑑別が重要となる。

2) ポリオを対象とした世界的 AFP サーベイランスの概要

WHO によるポリオ AFP サーベイランスでは、ギラン・バレー症候群を含む 15 歳未満の全ての AFP 患者、および、ポリオが疑われる全ての年齢の麻痺症例が報告および検査対象とされる。これらの疑い症例から、麻痺発症後出来るだけ速やかに (遅くとも 14 日以内)、24 ~ 48 時間の間隔をあけて、2 回便検体を採取する。世界的ポリオ実験室ネットワーク (Global Polio Laboratory Network) に所属する、WHO が認可した検査機関 (日本では JIHS 国立感染症研究所のみが該当) において、疑い例から採取された便検体のポリオウイルス検査を実施する。世界的ポリオ実験室ネットワークにおけるポリオウイルス検出・同定検査により、ポリオウイルスの検出、ポリオウイルスの血清型の型別、野生株、VDPV、および通常のワクチン株ポリオウイルスの同定、野生株・VDPV の塩基配列解析等が行われる。

AFP 症例に関する情報と検査結果は、速やかに WHO 地域事務局に報告する。AFP 症例の発生が無い場合にも定期的な報告を行う。AFP サーベイランスは、2018 年時点で、WHO 加盟 194 か国中 174 か国で

実施されており、WHO 西太平洋地域の 17 の国・地域において AFP サーベイランスを導入していないのは日本だけであったが、2018 年 5 月から日本でも感染症法に基づいて AFP サーベイランスが開始された。ポリオ AFP サーベイランスの質的検証の指標として、15 歳未満人口 10 万人あたり年間 1 人以上の非ポリオ AFP 症例の報告が目標として定められており、日本では年間 150 人程度の AFP 症例数が想定される。

3) 日本におけるポリオサーベイランス

我が国では、急性灰白髄炎（ポリオ）は感染症法による 2 類感染症に分類されており、診断した医師は直ちに保健所に届け出る必要がある。急性灰白髄炎の届出基準は、AFP を含む臨床症状だけでなく、ポリオウイルス分離・同定が必須なので、臨床症状からポリオ様疾患が疑われる場合は、海外では現在も使用されている生ポリオウイルスワクチンによる副反応症例も含め、発症後できるだけ速やかに適切な臨床検体（便、直腸拭い液、呼吸器由来検体、血液、髄液）を採取し、ウイルス分離同定により確定診断を行う必要がある。ポリオウイルスが検出されたポリオ疑い症例は、ワクチン株も含め、すべて 2 類感染症による報告対象となる。

地方衛生研究所等で実施している感染症法に基づく感染症発生動向調査により、感染性胃腸炎、手足口病、無菌性髄膜炎等の検体からポリオウイルス（遺伝子検出も含む）が検出された場合には、厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に速やかに連絡するとともに、WHO 認定ポリオウイルス検査機関である JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部に行政検査を依頼する。感染症流行予測調査事業による環境サーベイランス由来検体から、ポリオウイルスが検出された場合にも（遺伝子検出も含む）、厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課及び JIHS 国立感染症研究所感染症疫学センターに速やかに連絡するとともに、JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部に行政検査を依頼する。

このように、現在、我が国では、2 類感染症としての急性灰白髄炎症例の届出のみならず、感染発生動向調査や感染症流行予測調査等に由来するポリオウイルス検出等の補足的サーベイランスを組みあわせることにより、野生株ポリオウイルスおよび VDPV を検出・報告する体制が整備されている。

II ポリオウイルス以外のウイルスによる急性弛緩性麻痺

1) 非ポリオエンテロウイルスと AFP

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、ヒト疾患に関与するエンテロウイルス（ライノウイルスを除く）は *Enterovirus alphacoxsackie*, *Enterovirus betacoxsackie*, *Enterovirus coxsackiepol*, *Enterovirus deconjecti*（以前は *Enterovirus A ~ D* 種と命名されていた）の 4 つの種に含まれる。エンテロウイルスは、エンペロープを有しない比較的小型の RNA ウイルスであり、ウイルス粒子は、一本鎖ゲノム RNA を中心として、4 種類のカプシド蛋白質（VP1 ~ VP4）が規則正しく配置された正二十面体構造をとる。エンテロウイルス感染症の大きな特徴のひとつは、多くのエンテロウイルス型を反映した多様な病態にある。エンテロウイルスは、手足口病、無菌性髄膜炎のような一般的な急性熱性疾患、呼吸器感染症、さらには死亡例を含む重篤な中枢神経疾患の発症に、直接的あるいは間接的に関与しており、エンテロウイルス感染症の病態は、きわめて多様である。エンテロウイルスは、主として糞口感染あるいは経口感染・飛沫感染により伝播する。感染後、咽頭あるいは便からウイルスが検出され、その後、数週間程度、便からウイルスが検出される。しかし、呼吸器由来検体からの検出頻度が高いエンテロウイルス D68 (*Enterovirus D68*; EV-D68) や、眼の拭い液から検出されるエンテロウイルス D70 等、感染伝播経路が異なるエンテロウイルスにも留意する必要がある。

ポリオ AFP サーベイランスに由来する便検体からは、様々な型の非ポリオエンテロウイルス、あるいは、エンテロウイルス以外の多様なウイルスが検出される場合がある。多くのエンテロウイルスは不顕性感染お

よび発熱・発疹性疾患等の比較的軽症の感染症に関与し、健常児の便検体からも一定の割合でエンテロウイルスが検出されることから（地域・季節等により頻度は異なる）、非ポリオエンテロウイルス検出と AFP 発症の関連性については慎重な解釈が必要とされる。しかし、非ポリオエンテロウイルスの多くは、種や型により程度の差はあるものの、中枢神経病原性を有すると考えられており、無菌性髄膜炎、急性脳炎、脳幹脳炎、運動失調、神経原性肺水腫、ポリオ様 AFP 等、様々な中枢神経疾患への非ポリオエンテロウイルス感染の関与が報告されている。

2) エンテロウイルス A71 による AFP

手足口病は、口腔粘膜および四肢に現れる水疱性の発疹を特徴とし、小児および乳幼児に多く認められ、毎年、夏季を中心に流行を起こす。日本における手足口病の主要な原因ウイルスは、*Enterovirus alphacoxsackie*（以前の分類での *Enterovirus A*）に分類されるコクサッキーウイルス A16 およびエンテロウイルス A71（*Enterovirus A71*; EV-A71）であるが、2008 年以降、コクサッキーウイルス A6 による手足口病が増加している。1990 年代後半以降、マレーシア、台湾、中国、ベトナム等東アジア地域を中心に乳幼児の重症中枢神経合併症をともなう大規模な手足口病流行が多発し、公衆衛生上大きな問題となっている。手足口病流行時の重症例・死亡例の多くは、EV-A71 感染による中枢神経合併症によることが明らかにされている。急性脳炎と比較すると頻度は低いが、EV-A71 重症例流行時には、EV-A71 感染による AFP 症例の報告が認められる。我が国では、他のアジア諸国のような、多数の重症例・死亡例を伴う大規模手足口病流行は発生していないが、手足口病合併症として AFP 散発例が報告されている。

3) エンテロウイルス D68 感染症と急性弛緩性麻痺・脊髄炎（AFP・AFM）

EV-D68 は、*Enterovirus deconjecti*（以前の分類での *Enterovirus D*）に分類されるが、温度感受性や酸感受性等、ライノウイルスと類似したウイルス学的性状を有するユニークなエンテロウイルスである。米国では従来、EV-D68 検出の報告はまれであったが、2014 年 8 月以降、北米の広範な地域で EV-D68 感染症の流行が発生し、2014 年 8 月～2015 年 1 月にかけて、1,153 例の EV-D68 検出事例が報告された。EV-D68 流行と同時期に発生したポリオ様麻痺の多発を受け、米国では、四肢の脱力、MRI 脊髄病変等の指標による急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis; AFM）の症例定義を定めた。その結果、2014 年 8～12 月にかけて、120 例の AFM 症例が報告された。ウイルス検査を実施した 56 症例のうち、11 例の呼吸器検体から EV-D68 が検出されたが、髄液、便、血液からは、EV-D68 は、ほとんど検出されなかった。日本でも、2015 年 8 月以降、重症例を含む呼吸器感染症症例等からの EV-D68 検出事例の増加が報告され、EV-D68 検出数は 2015 年 9 月をピークに急増した。ほぼ同時期に、小児を中心とした AFP 症例の報告が相次ぎ、一部の麻痺症例から EV-D68 が検出された。そのため、厚生労働省は、2015 年 10 月 21 日付の事務連絡「急性弛緩性麻痺を認める症例の実態把握について」を発出し、積極的疫学調査の枠組みによる原因究明のための調査が行われた。

4) その他のウイルスと AFP

世界的な AFP サーベイランスでは、通常、ポリオウイルス検出を目的とした検体採取および検査が行われるため、他のウイルスが検出されることはあるものの、AFP 発症との関連性や頻度を評価することは多くの場合困難である。一方、ヘルペスウイルス（HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7 等）、フラビウイルス、アデノウイルス等、急性脳炎等重症中枢神経疾患に関与する多くのウイルスが、AFP 発症の原因ウイルスとして報告されている。とくに、フラビウイルスに属するウエストナイルウイルスおよび日本脳炎ウイルスによ

る重症中枢神経疾患において、ポリオと似た AFP 症状を呈する症例が報告されている。

Ⅲ AFP サーベイランスにおける検体採取の概要

WHO によるポリオ AFP サーベイランスとの整合性を考慮し、AFP 発症後できるだけ速やかに、24～48 時間の間隔をあけて 2 回便検体を採取する(表 4)。非ポリオエンテロウイルス検出に適した検体はウイルス型により異なるが、EV-A71 の場合には呼吸器由来検体および便、EV-D68 の場合、呼吸器由来検体からの検出率が比較的高い。髄液および血液検体からの EV-A71 および EV-D68 の検出率は低いが、検出された場合の診断的価値は高いので、発症時の髄液および血液の採取が推奨される。ポリオウイルス、非ポリオエンテロウイルス、その他病原体検査の可能性を考慮して、発症後できるだけ速やかに、便(2 回)、呼吸器由来検体、血液、髄液の 4 点セットの臨床検体を採取・保存する。検体採取時の汚染を避けるため、検体採取は無菌的に実施して検体相互の接触がないように留意する。

ポリオウイルスおよび EV-A71 による中枢神経疾患重症例では、頻度は高くないが死亡例が認められる。一方、EV-D68 の米国および日本における流行時に報告された急性弛緩性麻痺・脊髄炎(AFP・AFM)症例では、死亡例はほとんど報告されていない。死亡例に由来する剖検組織、とくに中枢神経組織からの感染性ウイルス、ウイルス遺伝子、ウイルス抗原の検出、および感染病理学的解析の診断的価値は極めて高いので、可能な限り、AFP 症例死亡例に由来する剖検組織の採取・保存を行うことが望ましい。

表 4 急性弛緩性麻痺症例に実施するウイルス検査方法と検査材料

検査方法	検査材料
<p>ポリオウイルス検査：便検体（2 回採取された便検体の各々 2g 程度）のみを用いたウイルス分離・同定検査</p> <p>非ポリオエンテロウイルス検査：便検体を含むその他の検体を用いた PCR 法等による遺伝子検査およびウイルス分離・同定検査</p>	<p>・発症後できるだけ速やかに、麻痺発症後数日以内（麻痺初発日が望ましい）の 4 点セット</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 便（発症後できるだけ速やかに、24 時間以上の間隔をあけて、2 回採取、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液） 2) 急性期呼吸器由来検体（鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭吸引液、下気道由来検体など、可能であれば複数）：必ず鼻咽頭（後鼻腔）由来の検体を採取し、加えて可能な限り下気道由来の検体も採取する。その際、気管内挿管されている場合は、気管内吸引液でよい。 3) 急性期の血液（EDTA 加血） 4) 髄液

5 急性弛緩性麻痺 (AFP) の病原体検査のために必要な検体採取、保存、輸送方法

- ・麻痺発症後数日以内（麻痺初発日が望ましい）の4点セットを採取する。
- ・4点セットは24時間以上あけて2回採取した便、急性期呼吸器由来検体、急性期の血液（EDTA加血）、髄液である。
- ・急性期と回復期のペア血清の保管も重要である。
- ・採取した検体を3日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3日以内に搬送できない場合にはマイナス70℃（難しい場合にはマイナス20℃以下）に小分けで凍結保存をしておくことが望ましい。
- ・検体の輸送にはバイオセーフティの観点から細心の注意が必要である。

I 検査のために必要な検体

患者（保護者）から検査に関するインフォームドコンセントを取った後、下記の4種類を確保する。すべて確保できない場合は出来るだけ多種の検体を確保する。

1) 採取検体の種類

- ① 麻痺発症後数日以内（麻痺初発日が望ましい、便検体は24時間以上の間隔をあけて2回採取）の4点セット
 - (1) 便（発症後できるだけ速やかに、24時間以上の間隔をあけて、2回採取、排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液1mL程度）
 - (2) 呼吸器由来検体（鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭吸引液、下気道由来検体など：可能であれば複数）
※必ず鼻咽頭由来の検体を採取し、加えて可能な限り下気道由来の検体も採取する。その際、気管内挿管されている場合は、気管内吸引液でよい。
 - (3) 血液（EDTA加血）
 - (4) 髄液
- ② 急性期と回復期のペア血清（ヒト免疫グロブリン製剤を投与する場合は、投与前、投与後1, 3, 6か月：中和抗体価や血液生化学数値の動きを見る上で参考になる場合があるので、製剤の種類とロット番号を控えておく。）

II 検体保管・輸送時の留意点

- ① 1次保管容器：血清保管チューブ（スクリューキャップチューブが望ましい。スクリューキャップチューブがない場合は、凍結保存・輸送の際に、蓋が開かないように厳重に密閉すること。）等を用い、検体採取日、検体の種類（検体採取部位）、各医療機関で照合可能な識別番号を記載。
- ② 各検体ともに小分け（できれば3個以上）し、3日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3日以内に搬送できない場合にはマイナス70℃以下に凍結保管する。マイナス70℃以下の冷凍庫がない場合は、マイナス20℃以下に保管する。家庭用冷凍庫の冷凍室は霜取り装置がついており保管には不適である。小分け後の各容器に入れる必要量（全血：各0.2mL以上、髄液：各0.2mL以上、便：各2g程度）を保管する。
- ③ すぐに検査部・検査（研究）機関に搬送可能な場合は、凍結せずに、冷蔵のまま速やかに搬送する。ただし、

長期間（4日以上）の冷蔵保存は不可である。

- ④ 凍結融解が繰り返された検体、長期間（4日以上）冷蔵保管された検体は、ウイルス分離・遺伝子検出が困難となるので、凍結融解を避ける。
- ⑤ 起因病原体としてウイルスが想定される場合、便と呼吸器由来検体に、細菌培養用の保存容器を使用してはならない（細菌用の容器に採取した検体からのウイルス検出は PCR・ウイルス分離ともに困難である）。また、エンテロウイルス等は乾燥に弱いので、綿棒の先端を保存液に浸す。
- ⑥ 保存液は、ウイルス保存用の容器が市販されているのであらかじめ準備しておくことと便利である。次世代シーケンサーによる網羅的な解析が可能である場合は、ウイルス保存液は生理食塩水の方が良い。

Ⅲ 検体の採取法、保存法

① 便

発症後できるだけ速やかに、24 時間以上の間隔をあけて、2 回採取する。排便が認められない場合は、直腸ぬぐい液 1mL 程度とする。便検体の量の目安は、2g 以上である。採取後、小分けにして密封し、3 日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3 日以内に搬送できない場合には直ちにマイナス 70℃ 以下に保存する。凍結した場合には、ドライアイス等と一緒に輸送する。



1 次容器
(必ずスクリューキャップチューブ)
を使用してください。

※スクリューキャップチューブがない場合は、凍結保存・搬送の際に、蓋が開かないように厳重に密封すること

- ② 呼吸器由来検体（鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭吸引液、下気道由来検体など：可能であれば複数）急性期が望ましく、必ず鼻咽頭由来の検体を採取し、加えて可能な限り下気道由来の検体も採取する。その際、気管内挿管されている場合は、気管内吸引液でよい。

※鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液：滅菌綿棒で鼻咽頭あるいは咽頭を十分にぬぐい、1mL の生理食塩水（あるいは PBS: Phosphate Buffered Saline、VTM: Virus Transport Medium ウイルス搬送用培地）を滅菌スピッツに入れて綿棒部分をよく攪拌する。スワブは綿球部分が乾燥しない様に棒部分を折って短くし、保存容器内に入れたままにする。密封して、3 日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3 日以内に搬送できない場合には直ちにマイナス 70℃ 以下に保存する。凍結した場合には、ドライアイス等と一緒に輸送する。次世代シーケンシング (NGS) 検査を実施する場合は、血清やキャリア蛋白が入った輸送培地に保管すると実施できないことがある。



注) 咽頭等をぬぐった後の綿棒は、細菌培養用の培地には絶対に入れないこと。ウイルス学的な検査が不可能となる。

③ 血液（EDTA 加血）

急性期が望ましく、可能な限り 2mL 以上採取する。採取後、小分けにして血清保管チューブ等に密封して、3 日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3 日以内に搬送できない場合には直ちにマイナス 70℃ 以下に保存する。凍結した場合には、ドライアイス等と一緒に輸送する。

※採取後 2 日以内に、遠心分離により末梢血単核球と血漿成分に分けられる場合は、分けることが望ましい。分けることができない場合は、冷蔵で 3 日以内に検査実施機関に搬送する。4 日以上になる場合は凍結する。凍結融解した全血溶血サンプルでも検査が可能である。

※血清：急性期と回復期のペアが望ましく、可能な限り 1mL 以上採取する。採血後、血清と血餅を遠心分離し、血清成分を小分けにして保管チューブ等に密封して、3 日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3 日以内に搬送できない場合には直ちにマイナス 70℃以下に保存する。凍結した場合には、ドライアイス等と一緒に搬送する。ヒト免疫グロブリン製剤を投与する場合は、投与前、投与後 1、3、6 か月：数値の動きを見る上で参考になる場合があるので、製剤の種類とロット番号を控えておく。



1 次容器
(必ずスクリーキャップチューブ)
を使用してください。

※スクリーキャップチューブがない場合は、凍結保存・搬送の際に、蓋が開かないように厳重に密封すること

④ 髄液

急性期が望ましく、可能な限り 1mL 以上（低年齢の場合は、最低、0.2mL）採取する。採取後、小分けにして血清保管チューブ等に密封して、3 日以内に検査施設へ搬送可能な場合には冷蔵保存、3 日以内に搬送できない場合には直ちにマイナス 70℃保存する。ドライアイス等と一緒に搬送する。



1 次容器
(必ずスクリーキャップチューブ)
を使用してください。

※スクリーキャップチューブがない場合は、凍結保存・搬送の際に、蓋が開かないように厳重に密封すること

<検体の採取方法>

	①便 (2 回採取)	②呼吸器由来検体	③血液	④髄液
採取方法 採取量	<ul style="list-style-type: none"> 親指大くらいの糞便量が入る空容器に採取 採便量は親指大くらい（採取できない場合は直腸拭い液でも可） 発症後速やかに、24 時間以上の間隔をあけて 2 回の便採取が必須 	<ul style="list-style-type: none"> ウイルス輸送用の液体培地入りの採取容器を使用する 指定の容器が手元がない場合は患部を拭った綿棒を空の滅菌スピッツ管に入れ、1mL 程度の生理食塩水を加える 	<ul style="list-style-type: none"> 抗凝固剤入り (EDTA) の採血管に 2mL 以上採取する 	<ul style="list-style-type: none"> 空の滅菌チューブ等に 1mL 以上（低年齢の場合は、最低、0.2mL）採取する
容器	親指大くらいの便が入る空容器→   ←直腸ぬぐい液の場合は、拭った綿棒を空のスピッツ管に入れ、1mL 程度の生理食塩水を加える。	患部を拭った綿棒を折り目で折って短くし液体培地の中に入れてそのままにすること 	抗凝固剤 (EDTA-2Na) あるいは EDTA-2K) 入り採血管 	滅菌チューブ・スピッツ管 (空容器) 
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> 細菌培養用の容器（寒天培地が入った採便管）に採取した検体では検査不可 	<ul style="list-style-type: none"> 細菌培養用の容器（寒天培地が入った採取容器）に採取した検体では検査不可 	<ul style="list-style-type: none"> ヘパリン採血管は PCR を阻害するため検査不可 	<ul style="list-style-type: none"> キャップから検体が漏れないように、スクリーキャップ容器に採取すること

IV 検体の輸送法：以下の内容は、JIHS 国立感染症研究所で行っている輸送法の 1 例です。

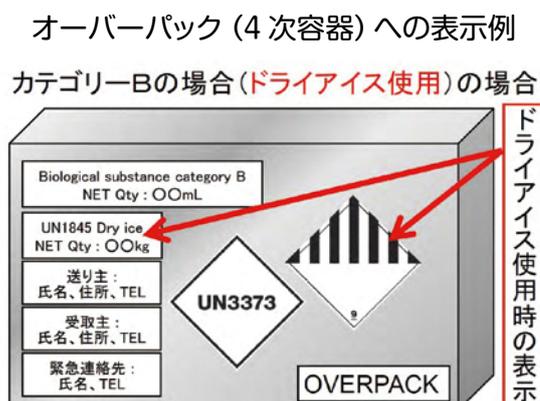
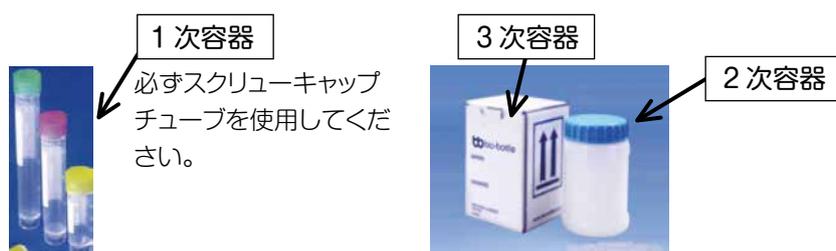
管轄の保健所および地方衛生研究所で調整のうえ、便検体の一部（最大 2g、これ以上の量を送付しない）（直腸ぬぐい液）を JIHS 国立感染症研究所に送付し、行政検査（ポリオウイルス検査）を依頼する。残りの便検体を含むその他の検体については、エンテロウイルス D68、エンテロウイルス A71 をはじめとするエンテロウイルス属、および、必要に応じて急性弛緩性麻痺を認める可能性のある病原体検査を、地方衛生研究所で検討する。なお、検討方法・内容については管轄の保健所と相談する。検討には急性期検体の凍結保管が重要となるため、原則として、マイナス 70℃以下に小分けで凍結保存をしておくことが望ましい。検体採取後 3 日以内に検体を送付できる場合は、検体は凍結せず冷蔵で保管し、冷蔵で輸送する。検体採取後 4 日以降に検体を送付する見込みの場合には、検体は冷凍で保管し、ドライアイスなどの保冷剤と共に冷蔵で輸送する。管轄保健所が窓口となる自治体が多い。2021 年 9 月 30 日の厚生労働省健康局結核感染症課長通知「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 12 条第 1 項及び第 14 条第 2 項に基づく届出の基準等について」の一部改正について（健感発 0930 第 1 号）」を参照。

< JIHS 国立感染症研究所への検体搬送に関する注意点 >

- ① 輸送前に、輸送内容、日時を JIHS 国立感染症研究所の担当部署と打ち合わせる。
(通常の宅急便は利用することができない。専門の輸送業者に依頼する。)
- ② 臨床サンプルは、カテゴリー B に該当する。
- ③ サンプルの輸送にはカテゴリー B 用の輸送容器を利用する必要がある。
- ④ カテゴリー B の輸送方法には、ゆうパックを利用する方法と、他の輸送業者（日本通運、近鉄ロジスティクス・システムズなど）を利用する方法がある。
- ⑤ 臨床サンプルの梱包方法は下記サイトを参考にする。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/biorisk-guidance/947-youkisb.html>

V 検体搬送用容器一覧



VI 梱包手順

梱包手順-1



1. 検体を1次容器に入れる。ふたの部分にパラフィルム等でシールする。
2. 2次容器（バイオボトル等）に1次容器に入れた検体を入れる。
2次容器中で1次容器が動かないよう詰め物および吸水シートを入れる。
3. 2次容器内にドライアイスを絶対に入れない。
➢（密閉されるため容器の爆発・破裂の危険がある。）
➢バイオボトル等の容器が十分冷えた状態で検体を入れる。
4. 蓋をしっかりと閉める。



梱包手順-2



1. 2次容器を3次容器に入れる。
2. 2次容器と3次容器の間にサンプル一覧表を入れる。
3. 蓋を閉める。



梱包手順-3



1. 3次容器を輸送箱に入れる。
2. 隙間にドライアイスを詰める。（約5キロのドライアイスが入る。）
3. 発泡スチロールの上蓋は閉める。蓋はテープ等で密封はしない。
4. 輸送箱のプラスチック段ボールの蓋を閉める。

6 急性弛緩性麻痺 (AFP)、急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の実験室診断

- ・臨床検体の無菌的採取が重要である。
- ・特にエンテロウイルス D68 で顕著であるが、発症から日数が経つとウイルスの検出が極めて困難になる。
- ・エンテロウイルス A71 は髄液からの検出が困難である。
- ・神経系感染症であるが、髄液のみではなく、4点セットを採取する。
- ・採取した検体を相互に接触させない。
- ・検体保存中に凍結融解が頻回に起こらないようにする。

※家庭用冷蔵庫は霜取り機能がついており、凍結融解が起こりやすいので避ける。

※採取時に複数の検体容器に分注して保管することで、汚染リスクを減じることができる。

AFP 症例由来検体のウイルス学的検査

I ポリオウイルス

AFP 症例に由来する便（直腸拭い液）検体からのポリオウイルス検査は、WHO 標準法（培養細胞によるポリオウイルス分離）により、JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部で実施する。便（直腸拭い液）検体が入手できない場合には、他の臨床検体（呼吸器由来検体、血液、髄液）からポリオウイルス検出を試みることも出来るが、24 時間以上の間隔をあけて 2 回採取した便検体の検査が基本となる。ポリオウイルスが検出された AFP 症例は、ワクチン株が検出された場合も含め、すべて 2 類感染症による届出対象となる。ポリオウイルス型内鑑別検査（ワクチン株ポリオウイルス、野生株・ワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus;VDPV）等の同定）については、WHO 認可ポリオウイルス検査機関である、JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部で実施する。JIHS 国立感染症研究所ウイルス第二部で実施した AFP 症例に由来するポリオウイルス同定結果は、速やかに、行政検査依頼元および厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に報告する。WHO 西太平洋地域事務局には、厚生労働省から報告する。

II 非ポリオエンテロウイルス

AFP (AFM) の起因病原体として多くの病原体が考えられるが、ここでは、ポリオウイルスを除くエンテロウイルスを中心とした検査法を示す。検体の採取時期が非常に重要であり、詳細は「5. 急性弛緩性麻痺 (AFP) の病原体検査のために必要な検体採取、保存、輸送方法」を参照のこと。以下に示した試薬等は反応性が良いことを著者らが確認した方法を示したものであり、それぞれの施設で用いている試薬・反応条件等を用いて同等の結果が得られることが確認できた場合は各施設で用いている試薬・反応条件を用いてよい。

【検査主体】

地方衛生研究所で実施可能な場合は、地方衛生研究所で実施する。不可能な場合は自治体を通じて JIHS 国立感染症研究所で行政依頼検査等として検査可能である。行政依頼検査をする場合、事務手続きは JIHS 国立感染症研究所・村山庁舎に、技術的質問は JIHS 国立感染症研究所感染症危機管理研究センター・戸山庁舎で相談可能である。

【ウイルス RNA の抽出】

凍結融解の回数が少ない検体から、市販のキット（QIAamp Viral RNA mini Kit (QIAGEN) など）を

用いて抽出する。抽出キットには 200 μ L 程度の検体が必要であることが多いため、臨床検体を小分けにする際は 1 本あたり 200 μ L 以上の量で分注されることが望ましい。NGS 解析などを実施する場合は、キャリア RNA は添加しない方がよい。その他詳細はキットの説明書に従う。

【cDNA の合成】

ゲノム DNA の除去と cDNA の合成用の試薬キット (ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover (TOYOBO)) を使用した場合について以下に示す。

【試薬の混合】

4 \times DN Master Mix 440 μ L に gDNA Remover 8.8 μ L を混合する。

【RNA 変性】

RNA を 65 $^{\circ}$ C 5 分インキュベートし、急冷する。

表 5 反応液組成【DNase 処理】

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	\times 1	\times
Nuclease-free Water			2.0	
4 \times DN Master Mix (gDNA Remover 添加済)	4 \times	1 \times	2.0	
Template RNA			4.0	
Total			8.0	

加熱急冷 37 $^{\circ}$ C 5min
4 $^{\circ}$ C 30sec

表 6 反応液組成【cDNA 合成】

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	\times 1	\times
5 \times RT Master Mix II	5 \times	1 \times	2.0	
DNase 処理 genome			8.0	
Total			10.0	

使用試薬 ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover
(TOYOBO) Code No. FSQ-301

反応条件 37 $^{\circ}$ C 15min
50 $^{\circ}$ C 5min
98 $^{\circ}$ C 5min
4 $^{\circ}$ C ∞

1) エンテロウイルス D68 (EV-D68)を含むエンテロウイルスに対する VP4-VP2-seminested RT-PCR 法 (文献2 改変)

この検査法は、JIHS 国立感染症研究所病原体診断マニュアルの5類感染症の「手足口病 病原体検査マニュアル」(<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HFMdis20230704.pdf>) (文献2) に記述されている。VP4 領域およびその後の VP2 部分領域を標的とする方法である。この方法では、EV-D68 に加えて、ライノウイルスを含む多くのエンテロウイルスが高感度に検出可能である (ただし、EV-A71 等一部のエンテロウイルスでは低感度であることに注意すること。文献2 付属の感度表を参照のこと)。

型を決定するためには、シーケンス解析が必要である。得られたシーケンスデータを、BLASTX 解析にかけて (核酸ではなく、アミノ酸を対象とした相同性検索解析である。核酸での相同性検索解析では、型が同定できないことに注意すること)、型を決定する。

【VP4-VP2 領域の PCR】

a. 酵素に PrimeSTAR GXL (TaKaRa) を使用した場合

表7 1st PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	$\times 1$	\times
RNase free dH ₂ O	-	-	31.0	
5x PrimeSTAR GXL Buffer	$\times 5$	$\times 1$	10.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F1 (P-2)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (OL68-1)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
PrimeSTAR GXL	1.25U/ μ L	1.25U/50 μ L	1.0	
Template cDNA	-	-	3.0	
Total	-	-	50.0	

表8 2nd PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	$\times 1$	\times
RNase free dH ₂ O	-	-	33.0	
5x PrimeSTAR GXL Buffer	$\times 5$	$\times 1$	10.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F2 (EVP4)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (OL68-1)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
PrimeSTAR GXL	1.25U/ μ L	1.25U/50 μ L	1.0	
1st PCR product	-	-	1.0	
Total	-	-	50.0	

使用プライマー

primer F1	P-2	5'-CCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAAT
primer F2	EVP4	5'-CTACTTTGGGTGTCCGTGTT
primer R	OL68-1	5'-GGTAAATTCCACCACCANCC

使用装置 サーマルサイクラー

反応条件	94°C	2min	} × 40 (2 nd PCR は 35 サイクル)
	98°C	10 sec	
	55°C	30 sec	
	68°C	45 sec	
	68°C	5min	
	4°C	∞	

増幅産物のサイズは、1st 約 708 bp, 2nd 約 611 bp (EV-D68, accession number LC107901) で、ライノウイルスの場合は、100bp 程度サイズが小さい。

b. 酵素に Ex-Taq Hot start version (TaKaRa) を使用した場合
(PrimeStar GXL を使用した方法よりも非特異バンドがでにくく、安価な検査法)

表 9 1st PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μL	
	試薬濃度	最終濃度	× 1	×
RNase free dH ₂ O	-	-	18.2	
10 x buffer	x10	x1	2.5	
dNTP mixture	2.5mM	200 μM each	2.0	
Primer F1 (P-2)	50 μM	0.2 μM	0.1	
Primer R (OL68-1)	50 μM	0.2 μM	0.1	
Ex Taq HS	5U/μL	0.5U/25 μL	0.1	
Template cDNA	-	-	2.0	
Total	-	-	25.0	

表 10 2nd PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μL	
	試薬濃度	最終濃度	× 1	×
RNase free dH ₂ O	-	-	18.7	
10 x buffer	× 10	× 1	2.5	
dNTP mixture	2.5mM	200 μM each	2.0	
Primer F2 (EVP4)	50 μM	0.2 μM	0.1	
Primer R (OL68-1)	50 μM	0.2 μM	0.1	
Ex Taq HS	5U/μL	0.5U/25 μL	0.1	
1st PCR product	-	-	1.5	
Total	-	-	25.0	

使用プライマー

primer F1	P-2	5'-CCTCCGGCCCCCTGAATGCGGCTAAT
primer F2	EVP4	5'-CTACTTTGGGTGTCCGTGTT
primer R	OL68-1	5'-GGTAAYTTCCACCACCANCC

使用装置 サーマルサイクラー

反応条件	94°C	5 min	} × 35 (1 st も 2 nd とともに 35 サイクル)
	94°C	15sec	
	55°C	30sec	
	72°C	45sec	
	72°C	4min	
	4°C	∞	

2) エンテロウイルス D68 (EV-D68) に特異的な RT-PCR 法

VP1 領域ではあるが変異の少ない領域を標的とする方法である。この方法では、一般のエンテロウイルスは検出できず、EV-D68 のみが検出可能である。ただし、型を決定するためには、シーケンス解析による検証が必要である。得られたシーケンスデータは、BLAST 解析にかけて、EV-D68 株と最も高い相同性を示すことを確認する。

【EV-D68 高感度検出 PCR】

a. 酵素に PrimeSTAR GXL (TaKaRa) を使用した場合 (文献 1 を改変)

表 11 1st PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	× 1	×
RNase free dH ₂ O	—	—	29.0	
5x PrimeSTAR GXL Buffer	x 5	x 1	10.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F1 (EVD68-F1)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (EVD68-R)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
PrimeSTAR GXL	1.25U/ μ L	1.25U/50 μ L	1.0	
Template cDNA	—	—	5.0	
Total	—	—	50.0	

表 12 2nd PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	$\times 1$	\times
RNase free dH ₂ O	—	—	33.0	
5x PrimeSTAR GXL Buffer	x5	x1	10.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F2 (EVD68-F2)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (EVD68-R)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
PrimeSTAR GroXL	1.25U/ μ L	1.25U/50 μ L	1.0	
1st PCR pduct	—	—	1.0	
Total	—	—	50.0	

Primer primer F1 EVD68-F1 5'-AATGCAGTTGAAACGGGGHGCCAA
 primer F2 EVD68-F2 5'-CAATGTTTGTRCCCACTGGTGC
 primer R EVD68-R 5'-CTVTCTCTATTGCCAATTATRGC

反応条件 94 $^{\circ}$ C 2 min
 98 $^{\circ}$ C 10 sec
 62 $^{\circ}$ C 1 min
 68 $^{\circ}$ C 1 min
 68 $^{\circ}$ C 7 min
 4 $^{\circ}$ C ∞

} $\times 35$

* 増幅サイズは 1st PCR でおよそ 780bp、2nd PCR でおよそ 420bp

b. 酵素に Ex-Taq Hot start version (TaKaRa) を使用した場合

表 13 1st PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	$\times 1$	\times
RNase free dH ₂ O	—	—	34.5	
10xbuffer	x10	x1	5.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F1 (EVD68-F1)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (EVD68-R)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Ex Taq HS	5U/ μ L	2.5U/50 μ L	0.5	
Template cDNA	—	—	5.0	
Total	—	—	50.0	

表 14 2nd PCR

試薬名	濃度		試薬使用量 μ L	
	試薬濃度	最終濃度	$\times 1$	\times
RNase free dH ₂ O	-	-	38.5	
10xbuffer	$\times 10$	$\times 1$	5.0	
dNTP mixture	2.5mM	200 μ M each	4.0	
Primer F2 (EVD68-F2)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Primer R (EVD68-R)	50 μ M	0.5 μ M	0.5	
Ex Taq HS	5U/ μ L	2.5U/50 μ L	0.5	
1st PCR product	-	-	1.0	
Total	-	-	50.0	

Primer primer F1 EVD68-F1 5'-AATGCAGTTGAAACGGGGHCAA
 primer F2 EVD68-F2 5'-CAATGTTTGTRCCCACTGGTGC
 primer R EVD68-R 5'-CTVTCTCTATTGCCAATTATRG

使用装置 サーマルサイクラー
 反応条件 94 $^{\circ}$ C 2 min
 94 $^{\circ}$ C 30 sec
 62 $^{\circ}$ C 1 min
 72 $^{\circ}$ C 1 min
 72 $^{\circ}$ C 7 min
 4 $^{\circ}$ C ∞

} $\times 35$

文献

1. 蕪木 康郎, 他. 臨床検体からのエンテロウイルス D68 型を特異的に検出・同定するためのプライマー開発と RT-Seminested PCR 条件の決定. 感染症学雑誌 . 91 (3) : 376-385, 2017.
2. 手足口病 病原体検査マニュアル <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HFMdis20230704.pdf> (2025-01-06 リンクを確認)
3. Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC, Cardoso MJ. A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. J Med Virol 82 (4) :649-57, 2010.

7 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の患者背景・症状・徴候

- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) は、幼児期から学童期の小児に、発熱、呼吸器症状などの先行症状に引き続き、四肢の運動麻痺で急に発症する。
- ・運動麻痺は、腱反射の減弱または消失を伴う弛緩性麻痺で、単麻痺から四肢麻痺まで、不全麻痺から完全麻痺まで様々であるが、左右差を伴うことが多く、大部分で数日以内にピークを迎える。脳神経系の運動麻痺として、球麻痺、顔面神経麻痺、外転神経麻痺を伴うことがある。
- ・AFM では膀胱直腸障害や感覚の異常を伴うこともあるが、運動麻痺に比べると頻度が少ない。

米国や日本においてエンテロウイルス D68 (EV-D68) が流行した年に多発した AFM を中心に調査が行われ、その臨床的特徴が明らかにされた (表 15)¹⁻³⁾。以下に AFM 患者の背景ならびに症状と徴候の概要を以下に示す⁴⁾。

1) 発症年齢・性別

幼児から学童が大半を占め、20 歳以下は 80-90% である。わずかに男児に多い。

2) 既往歴

気管支喘息の既往が 10-20% と最も多い。白血病 (CML)、治療中の全身性エリトマトーデス、後天性免疫不全症候群、心臓移植後など免疫不全状態が成人例を含め報告されている。

3) 前駆症状・先行疾患

85-95% と高率に発熱やウイルス性疾患による呼吸器症状、消化器症状などが先行する。多くの報告で発熱、呼吸器症状に比べて消化器症状は少ない。前駆症状から運動麻痺発症までの期間は数日である。

4) 運動麻痺 (図 3)

急性弛緩性麻痺やポリオ様麻痺と呼ばれる、急性発症の四肢や脳神経系の弛緩性の脱力・筋力低下・麻痺は、AFM の中核的な症状である。部位では患者の 85-95% が体肢に、20-60% が頸部・顔面・外眼筋・球筋に、30-70% が体幹に弛緩性麻痺を呈する。体肢の麻痺は上肢と下肢いずれにも起こり、これまでの報告では上肢に多い (60-85%)。罹患肢で 1 肢 (単麻痺) から 4 肢 (四肢麻痺) まで、麻痺の程度も徒手筋力テストで 0-4 (5 が正常) と様々で、同一個体内でも部位により麻痺の程度が異なる。同じ脊髄レベルでも近位筋よりも遠位筋の方が麻痺の程度は軽いことがある。麻痺は左右非対称が特徴的で 65-95% (発症時) の患者に見られる。運動麻痺は急速に進行し、48 時間以内に約 8 割の患者で、10 日以内には 100% で筋力は最下点に達する。

5) 腱反射の減弱・消失

95-100% の患者で麻痺した部位の筋緊張低下または腱反射の減弱・消失がある。

6) 感覚の異常

運動麻痺が中核症状であるのに対して、基本的にレベルを伴う他覚的感覚脱失は認めない。ただし 10-

20%では非特異的な感覚症状（錯感覚など）がある。神経障害性疼痛は頻繁に見られる。

7) 脳神経症状

約 30%に脳神経症状を認める。米国の報告では顔面麻痺（14%）、嚥下障害（12%）、複視（9%）、構音障害（7%）、顔面のしびれ（1%）とされ、主に脳神経系の運動麻痺である。上下肢の運動麻痺を伴わず麻痺が脳神経系に局限される例があり、脳幹病変を伴う急性脳神経機能異常（acute cranial nerve dysfunction with brainstem lesions on imaging：ACB）の病名で報告されている⁵⁾。

8) その他の神経症候

膀胱直腸障害は 5-40%に、発症時の頭痛または項部硬直は 12-60%に見られる。循環器系の自律神経障害は少ない（< 10%）。10-40%で人工呼吸管理が必要となる。EV-D68 流行年の調査では急性脳炎を示唆する精神状態の変化は少ない（10%）。

9) 病原体による臨床的特徴の違い

EV-D68 が流行した年に行われた AFM 調査でも実際に呼吸器由来検体から EV-D68 が検出される患者は 2 割程度である。AFM が多発した 2018 年の米国において呼吸器や糞便など何らかの検体から検出された病原体は EV-D68（34 例）に次いで EV-A71（12 例）が多く、それぞれの臨床的特徴が明らかされた³⁾。EV-A71 関連 AFM は EV-D68 関連と比較して以下の通りであった：前駆症状として発疹（手足口病）と易刺激性が多く、呼吸器症状が少ない、前駆症状から神経症状の発現までの時間が短い、神経症状としてミオクローヌスと運動失調の合併が多い、病原体検査で検出率が口咽頭と直腸で高く、鼻咽頭で低い、1-2 か月後に麻痺が完全回復していることが多く、入院期間が短い⁶⁾。EV-A71 の特徴として脳幹脳炎あるいは菱脳炎の合併が良く知られていることからこれらは理解できる。かつて流行したポリオウイルスによる灰白脳炎（ポリオ）では上肢よりも下肢に麻痺が生じやすいのに対して、EV-D68 関連 AFM では麻痺が上肢に多い。以上のように、AFM の中核的特徴である脊髄灰白質 MRI 病変を伴う急性弛緩性麻痺と髄液細胞増多を除けば、症候の出現頻度や重症度、検査所見や予後は病原体毎に異なる可能性がある。

表 15 急性弛緩性脊髄炎の臨床的特徴：日米における主要な 3 調査から¹⁻³⁾

	米国 2014 (CDC)	日本 2015 (多屋班)	米国 2018 (CDC)
症例数	120	59	238
性・年齢			
男性,%	59	59	58
年齢:中央値(範囲)	7.1(0~20)	4.4(0~71)	5.3(0.5~81.8)
既往歴,%			
気管支喘息	10	17	NR
免疫不全状態	2	0	NR
前駆症状,%			
発熱	64	88	77
呼吸器症状	81	75	80
消化器症状	NR	19	22
神経症状,%			
頭痛	NR	12	28
項部硬直	NR	12	16
四肢の痛み	51	15	34
精神状態の変化	11	12	11
神経学的所見,%			
四肢の脱力	100	100	100
上肢のみ	77	27	NR
下肢のみ	66	47	NR
1肢のみ罹患	NR	37	NR
2または3肢が罹患	NR	44	NR
3肢または片麻痺	18	8	NR
4肢とも罹患	25	19	NR
非対称性麻痺	47	68	68
感覚の異常	21	20	13
腱反射の減弱・消失	81	90	NR
脳神経麻痺	28	17	21
膀胱直腸障害	NR	27	12
検査所見,%			
髄液細胞増多 (白血球数の中央値, 範囲 / μ L)	81(44,0 ~ 664)	85(48,2 ~ 296)	87(94,6 ~ 814)
髄液蛋白増加 (初回検査で蛋白 >45mg/dl) (中央値, 範囲 mg/dl)	48(43,17 ~ 921)	46(41,15 ~ 264)	NR
髄液中に同定されたウイルス	2(1)	1(1)	9(2)

呼吸器検体で同定されたエンテロウイルス D68 (陽性数/検査された数)	20 (11/56)	18 (7/40)	17 (33/190)
呼吸器検体で同定された D68 以外のエンテロウイルス/ライノウイルス (陽性数/検査された数)	21 (12/56)	NR	31 (59/190)
画像所見,%			
脊髄 MRI で 2 椎体レベル以上の長さがある灰白質の T2 病変	96 (>1 椎体)	98 (>1 椎体)	100 (>1 椎体)
脊髄 MRI で神経根の造影	34	15	22
脳 MRI で脳幹病変	35	42	44
脳 MRI でテント上の病変	11	4	13
電気生理学的所見,%			
罹患肢の運動神経の所見	NR	82 (42/51)	NR
罹患肢の感覚神経の所見	NR	27 (8/30)	NR
治療/経過,%			
静注免疫グロブリン	73	78	57
血漿交換	15	5	13
静注ステロイド	54	75	57
抗ウイルス薬	NR	29	NR
治療の反応性	NR	12	NR
挿管/呼吸サポート	20	8	23
最終フォローアップ時における神経学的異常所見の持続 (持続している患者数/フォローアップできた患者数; フォローアップ期間の中央値)	84 (38/45;9 か月)	90 (52/58;8.6 か月)	NR
筋力がさらに悪化 (初期と比べて)	NR	0	NR
筋力は低下したまま	NR	17	NR
筋力が改善	NR	71	NR
筋力は完全に回復	NR	12	NR

2014 年の米国のデータは他で既に報告された症例を含む: CDPH の 24 例、CHCO の 9 例、PCH の 10 例

CDC (2014) = Centers for Disease Control and Prevention. Case definition: AFP with MRI lesions in the spinal cord largely restricted to gray matter in patients <21 years in the United States August 1, 2014–December 31, 2014.

CDPH = California Department of Public Health. Case definition: acute flaccid myelitis (AFP) with magnetic resonance imaging (MRI) lesion in gray matter of spinal cord or electrodiagnostic evidence of spinal motor neuron damage in California June 2012–July 2015.

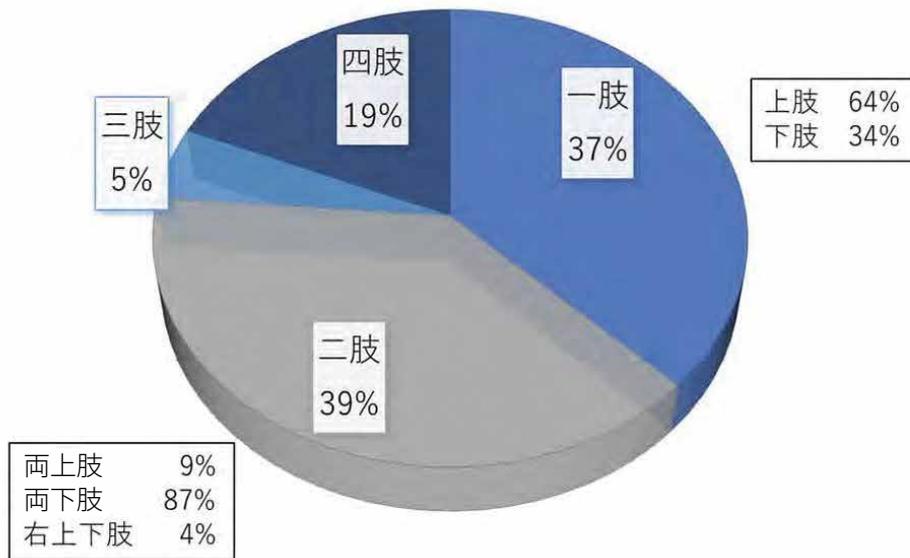
CHCO = Children's Hospital Colorado. Case definition: AFP and/or cranial nerve dysfunction with MRI lesions in the gray matter of the spinal cord or brainstem presenting to CHCO August 1, 2014–October 31, 2014.

PCH = Primary Children's Hospital. Case definition: AFP with MRI lesions in the spinal cord largely restricted to gray matter in patients <21 years presenting to PCH February 2014–January 2015.

CDC (2018) = Centers for Disease Control and Prevention. Case definition: AFP with MRI lesions in the spinal cord largely restricted to gray matter in patients in the United States January 2018–December 2018. Patients who had alternative diagnoses (e.g., transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, other myelopathy, or spinal stroke) were classified as non-AFM cases.

NR = not reported.

図3 運動麻痺の部位



(Chong PF, et al. Clin Infect Dis 2018)

文献

1. Sejvar JJ, et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014: Results of nationwide surveillance. Clin Infect Dis 63:737-745, 2016.
2. Chong PF, 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. 66:653-664, 2018.
3. Kidd S, et al. Vital Signs: Clinical Characteristics of Patients with Confirmed Acute Flaccid Myelitis, United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 69 (31) :1031-1038, 2020.
4. Murphy OC, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. Lancet. 397 (10271) :334-346, 2021.
5. Messacar K, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet 385:1662-1671, 2015.
6. Messacar K, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 20: 230-239, 2020.

8 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の検査

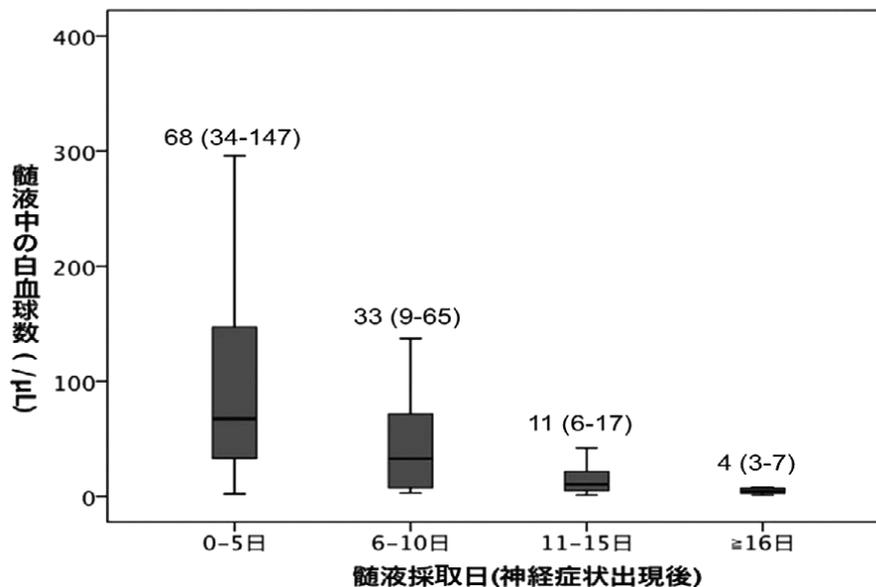
- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) では、ほぼ全例に髄液検査で単核球優位の白血球増多がみられる。ただし、細胞数が発症早期 (5 日以内) ほど高く、経時的に低下し、麻痺の発症から数週間後には正常化する。
- ・抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体と抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体は陰性であるが、抗糖脂質抗体が陽性となることがある。

画像検査 (9 項) ・電気生理学的検査 (10 項) ・微生物学的検査 (6 項) 以外の AFM に特徴的な検査所見を以下に示す。一般的な血液検査や尿検査で AFM に特徴的、特異的な所見は今のところない。

1) 髄液検査

85～95% (発症後 5 日以内) に軽度から中等度の髄液細胞数増多が認められる。ただし発症の非常に早期 (数時間以内) では正常のことがある¹⁾。日本の報告²⁾では麻痺症状出現から髄液検査までの日数で髄液細胞数は異なっており、0～5 日、6～10 日、11～15 日でそれぞれ中央値 68/μL (IQR34～147)、33 (IQR9～65)、11 (IQR6～17) と徐々に低下し、16 日以降では 4 (IQR3～7) と正常化した (図 4)。麻痺出現後 5 日以内に行われた髄液検査ではほぼ全例 (95%) で髄液細胞数増多が見られた。髄液細胞数が 1,000/μL を超えた症例はなかった。髄液細胞の分類は単核球 (リンパ球) 優位で、蛋白上昇 (>45mg/dL) は 46%、ミエリン塩基性蛋白の上昇 (>102pg/mL) は 9% の症例に、IgG インデックスの上昇 (>0.85) は 19% に見られた。一般的に髄液蛋白も軽度から中等度に上昇し、1000mg/dL に及ぶ例の報告がある。

図4 髄液採取日と髄液中の白血球数



(Chong PF, et al. Clin Infect Dis 2018)

2) 免疫学的検査

視神経脊髄炎やその他の急性脱髄性症候群で上昇することが知られている抗アクアポリン 4 (aquaporin4; AQP4) 抗体と抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) 抗体の陽性例は日本の AFM 調査では一例もなかった²⁾。急性脱髄性症候群の一部で

特に病初期において AFM の診断基準の主要項目を満たすことが報告されているが³⁾、cell-based assay で抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体の陽性例では AFM の代替診断、すなわちそれぞれ視神経脊髄炎や MOG 抗体関連疾患を考えるべきである。ギラン・バレー症候群やフィッシャー症候群で陽性となることが知られている抗糖脂質抗体のうち、抗 GM1-IgG 抗体と抗 GQ1b-IgG 抗体が陽性となることはないが、抗糖脂質抗体の網羅的検討²⁾を行うと、約半数の症例で何らかの抗体が陽性となる。ただし、共通の抗原は見出されていない。

文献

1. Murphy OC, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 397 (10271) :334-346, 2021.
2. Chong PF, 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*. 66:653-664, 2018.
3. Dubey D, et al. Clinical, radiologic, and prognostic features of myelitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *JAMA Neurol*. 76 (3) :301-309, 2019.

9 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) における画像検査

- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の診断には脊髄 MRI の撮像が重要である。
- ・発症後早期に頭部および全脊髄の MRI 検査を施行する。脊髄 MRI は矢状断像 (スライス厚 3mm 以下) だけでなく横断像も撮像する必要がある。
- ・ガドリニウム造影を施行することが望ましい。初回検査で増強効果を認めない場合は、数日以内に造影を含めた再検査を行うことが望ましい。
- ・AFM の脊髄 MRI 所見では、T2 強調像で高信号を呈する長大な縦走病変と馬尾の造影効果とが特徴的である。
- ・縦走病変の範囲と弛緩性麻痺の分布との間に乖離を認めることが稀でない。

AFM の診断には脊髄病変の存在を証明することが重要であり、脊髄 MRI が有用である。研究班では、2015 年 8 ～ 12 月および 2018 年 7 ～ 12 月のエンテロウイルス D68 (EV-D68) 流行期に発症した 15 歳未満の AFM の合計 98 例についてその脊髄および脳 MRI 所見を検討した。

麻痺の発症後の初回 MRI で全例に T2 強調像で高信号を示す縦走病変を認めた (図 5)。縦走病変の範囲は、全脊髄またはほぼ全脊髄 49 例、頸髄のみ 15 例、頸胸髄または胸髄のみ 8 例、胸腰髄 11 例、撮像が十分でないため特定できず 15 例であった。これらの結果から長大な縦走病変が AFM の特徴であると考えられた。また、AFM を疑う場合は、発症後早期に脊髄 MRI を撮像することにより診断の根拠を得ることができると考えられる。米国の報告でも、3 椎体レベル以上にわたる脊髄病変は 90 ～ 100% に認めたと記述されている^{1～4)}。撮像条件としては各施設の小児用のルーチン検査プロトコルで支障ないと思われるが、①頭部および全脊髄の MRI 検査、②頭部の T2 強調横断像を含める、③脊髄の T2 強調矢状断像 (スライス厚 3mm 以下) および T2 強調横断像、の全てを含むことが必要である。

髄内の病変局在は、灰白質 + 白質 66 例、灰白質のみ 25 例、評価困難 7 例であった。発症後早期の画像では、病変は左右対称性で、前角にやや明瞭である傾向はあるが広範で境界がやや不明瞭な病変を呈した (図 6)。発症から時間が経過するにつれて病変は前角に限局するようになり、しばしば左右差を認めるようになった (図 6)。このような経時的な画像所見の変化は、米国での EV-D68 流行期の AFM でも報告されており、AFM に共通した所見であると思われる^{5, 6)}。

ガドリニウム造影効果は麻痺の出現に数日程度遅れて出現する傾向を認めた (表 16)。麻痺出現後 0 ～ 2 日では、31 例中 16 例に造影効果を認めたのみであったが、麻痺出現後 3 日以降では造影効果が高率であった (図 7)。造影効果を認める部位は馬尾が多いが、一部の症例では脊髄の前根や脊髄実質にも造影効果を認めた。したがって、AFM を疑った場合には脊髄 MRI を撮像する際にガドリニウム造影を施行することが望ましい。初回の検査で造影効果を認めない場合でも、数日以内に造影を含めた再検査が望ましい。

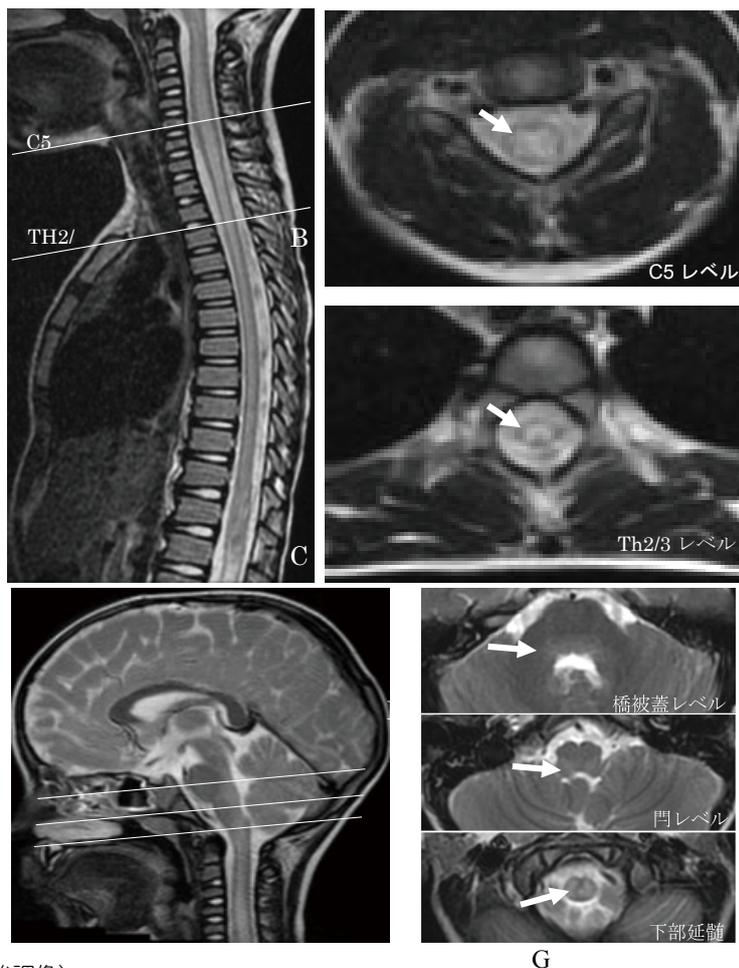
脳の MRI は 90 例で施行され、34 例に脊髄から連続する脳幹病変を認めた。脳幹病変の範囲は、延髄のみ 20 例、橋から延髄 10 例、中脳から延髄 4 例であった。米国の報告では脳幹病変の合併率は 35 ～ 75% であり、我々の調査結果と類似していた⁵⁾。

病変の範囲と麻痺の分布との関係を表 17 に示す。病変を全脊髄またはほぼ全脊髄に認めた 49 例では、15 例が四肢麻痺である一方で 13 例は単麻痺であった。このように、縦走病変の広がりや麻痺の分布の間には乖離を認めることが稀でなかった。しかし脊髄病変の上端より頭側の脊髄レベルに相当する範囲に麻痺を認めた症例はなかった。

髄内の病変分布と麻痺の分布との関係を表 18 に示す。灰白質と白質との両者に病変を認めた症例は、四肢麻痺から単麻痺まで様々な麻痺の分布を呈したが、灰白質のみの症例では四肢麻痺や三肢麻痺は少なかった。この結果は、髄内の病変分布が広範であるほど神経症状が重篤である可能性を示唆する。

長大な脊髄病変の鑑別診断には、横断性脊髄炎⁷⁾、視神経脊髄炎関連疾患^{8,9)}、SLE などの自己免疫疾患¹⁰⁾、脊髄梗塞^{11,12)} など多くの疾患が挙げられる。脊髄 MRI 所見は類似している点も多く、画像所見のみで鑑別をすることは必ずしも容易であるとは限らない。したがって、診断にあたっては画像所見のみならず、臨床症状やその時間経過、血液検査や電気生理学的検査の結果などを十分に検討し、総合的に判断しなければならない。AFM の原因となるウイルスは EV-D68 以外に、ポリオウイルス¹³⁾、エンテロウイルス A71 (EV-A71) などの非ポリオエンテロウイルス属^{14,15)}、ウエストナイルウイルス¹⁶⁾、水痘帯状疱疹ウイルス¹⁷⁾、EB ウイルス¹⁸⁾ などが挙げられる。これらのウイルスによる急性弛緩性麻痺の脊髄 MRI 所見は、EV-D68 と同様に長大な縦走病変を呈することが報告されている^{19,20)}。現時点では原因となったウイルスによって AFM の画像所見に明らかな相違があるという報告はない。したがって、総合的に AFM と診断した場合の病原ウイルスの同定には、ウイルス学的検査が必要である。AFM を疑った症例では、ウイルス学的検査のために便・呼吸器由来検体（鼻咽頭ぬぐい液、咽頭ぬぐい液、鼻咽頭吸引液、下気道由来検体、気管内吸引液等）・血液・髄液を発症後早期に採取し保存しておくことが重要である。

図 5 急性期の脊髄および頭部 MRI 所見（5 歳児、麻痺発症後 2 日）



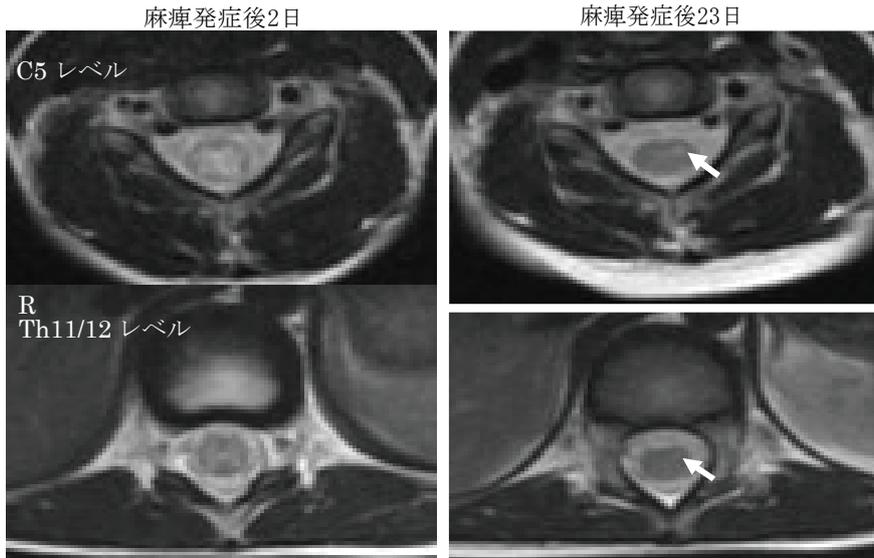
A～C. 脊髄 MRI (T2 強調像)

矢状断 (A) では、脳幹から仙髄まで連続した高信号を呈する病変を認める。水平断 (B・C) では、髄内の灰白質および白質に高信号を呈する病変を認める (矢印)。

D～G. 頭部 MRI (T2 強調像)

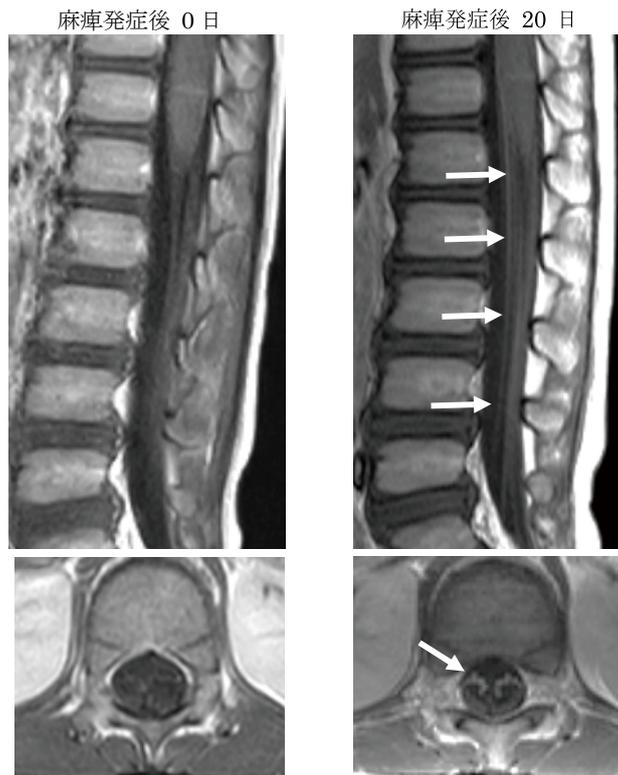
矢状断 (D) では、脊髄から連続した高信号を呈する病変を認める。水平断 (E～G) では灰白質に高信号を呈する病変を認める (矢印)。

図6 髄内病変の経時的変化 (5歳児、T2強調像)



麻痺発症後2日(左)では、両側に灰白質および白質に広範な高信号を呈する病変を認める。麻痺発症後23日(右)では、高信号を呈する病変は左の前角に局限している(矢印)。

図7 ガドリニウム造影効果の経時的変化 (4歳児、ガドリニウム造影T1強調像)



麻痺発症後0日(左)では、馬尾に造影効果を認めない。麻痺発症後20日(右)では、馬尾前根に造影効果を認める(矢印)。

表 16 ガドリニウム造影効果の経時的変化

麻痺出現からの日数	0-2日	3-6日	7-13日	14-20日	21-27日	28-55日
造影効果あり	16	19	24	18	14	19
造影効果なし	15	6	3	4	1	0

表 17 脊髄病変の範囲と麻痺の分布

	全脊髄または ほぼ全脊髄	頸髄のみ	頸胸髄または 胸髄のみ	胸腰髄	特定できず
四肢麻痺	15	3	2	1	3
三肢麻痺	4		1		
両上肢麻痺	5	2	1		1
両下肢麻痺	11	1	2	7	4
片麻痺	1				1
上肢単麻痺	9	8	2	1	3
下肢単麻痺	4	1		2	2

表 18 髄内の病変の分布と麻痺の分布

	灰白質+白質	灰白質のみ	特定できず
四肢麻痺	23	1	1
三肢麻痺	4	1	
両上肢麻痺	5	4	
両下肢麻痺	15	6	4
片麻痺	2		
上肢単麻痺	11	12	
下肢単麻痺	6	1	2

文献

1. Van Haren K, et al. Acute flaccid myelitis of unknown etiology in California, 2012-2015. JAMA 314:2663-2671, 2015.
2. Messacar K, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet 385:1662-1671, 2015.
3. Sejvar JJ, et al. Acute flaccid myelitis in the United States, August-December 2014: Results of nation-wide surveillance. Clin Infect Dis 63 (6) :737-745, 2016.
4. Nelson GR, et al. Recognition and management of acute flaccid myelitis in children. Pediatr Neurol 55:17-21, 2016.
5. Messacar K, et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015. Ann Neurol 80 (3) :326-38, 2016.
6. Maloney JA, et al. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. Am J Neuroradiol 36 (2) :245-50, 2015.
7. Absoud M, et al. Pediatric transverse myelitis. Neurology 87 (9 Suppl 2) :S46-52, 2016.
8. Kim HJ, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology 84 (11) :1165-73, 2015.
9. Lechner C, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87 (8) :897-905, 2016.

10. Kimura KY, et al. Systemic lupus erythematosus related transverse myelitis presenting longitudinal involvement of the spinal cord. *Intern Med* 41 (2) :156-6, 2002.
11. Weidauer S, et al. Magnetic resonance imaging and clinical features in acute and subacute myelopathies. *Clin Neuroradiol* 27 (4) :417-433, 2017.
12. AbdelRazek MA, et al. Fibrocartilaginous embolism: a comprehensive review of an under-studied cause of spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *J Spinal Cord Med* 39 (2) :146-54, 2016.
13. Cherry JD, et al. Enteroviruses, parechoviruses, and saffold viruses. In. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotes PJ, editors. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. seventh edition. Elsevier Saunders: Philadelphia: pp 2051-2109, 2014.
14. Huang CC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 341 (13) :936-42, 1999.
15. Ooi MH, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 9 (11) :1097-105, 2010.
16. Jeha LE, et al. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 61 (1) :55-9, 2003.
17. Wang Y, et al. Acute longitudinal and hemorrhagic myelitis caused by varicella-zoster virus in an immunocompetent adolescent. *Neurologist* 19 (4) :93-5, 2015.
18. Sanefuji M, et al. Epstein-Barr virus-associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child. *J Child Neurol* 23 (9) :1072-7, 2008.
19. Chen CY, et al. Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. *Am J Neuroradiol* 22 (1) :200-5, 2001.
20. DeVries AS, et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med* 364 (24) :2316-23, 2011.

10 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の電気生理学的検査

- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) では発症早期より罹患肢の運動神経障害を認める。
- ・運動神経伝導検査において、罹患肢では M 波の導出不能、または伝導速度の低下を伴わない M 波の振幅低下を高率に認める。また、F 波の出現頻度の低下を高率に認める。
- ・感覚神経伝導検査での異常は通常認めない。
- ・M 波異常は、発症早期に認められない場合でも、遅れて出現することもある。
- ・M 波と F 波は AFM の神経学的予後の予測因子として有用である。

1) 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 患者の電気生理学的特徴^{1,2)}

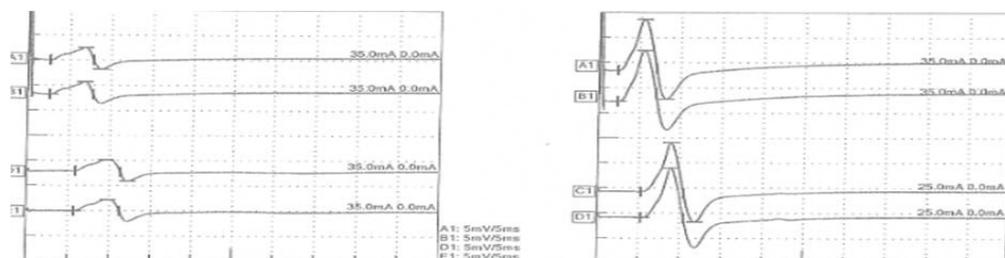
急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 患者では、罹患肢において感覚神経障害を伴わない運動神経単独の障害を高率に認める (図 8)。2015 年の全国調査では 14 病日以内の症例の 79% で、M 波の導出不能、または伝導速度の低下を伴わない M 波の振幅低下を認めた。また、罹患肢の F 波の出現頻度の低下を 78% に認めた。

14 病日以内の症例では、全例で M 波の振幅低下または F 波の異常を認め、両者の異常を 60% に認めた。この電気生理学的特徴は海外の症例でも認められる^{3,4,5)}。

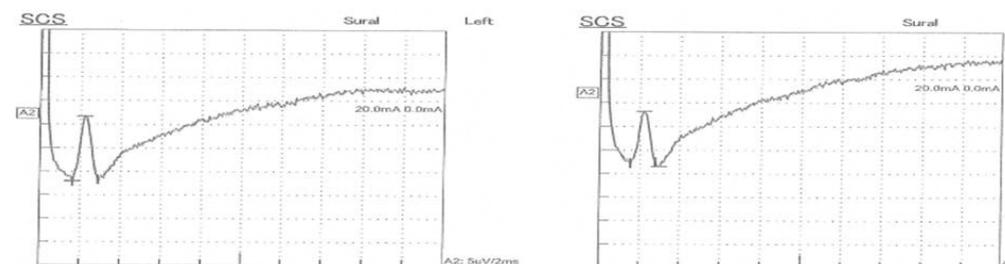
AFM 患者の針筋電図に関しては、全国調査で早期に実施されたものはなかった。海外では、針筋電図所見は神経原性変化を示す所見が報告されている^{4,5)}。また、全国調査での体性感覚誘発電位の実施例は 3 例であり、2 例で潜時の軽度延長が示された。

図8 急性弛緩性脊髄炎の電気生理学的検査結果 (1歳女児 10病日)

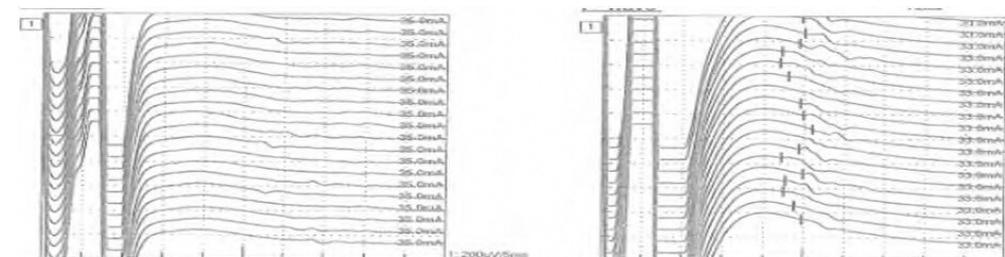
運動神経伝導検査 (脛骨神経)



感覚神経伝導検査 (腓骨神経)



F波 (脛骨神経)



患側

健側

2) 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 患者の電気生理学的検査の時期^{1,2)}

急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 患者では発症早期より電気生理学的所見の異常を認める。2015 年の全国調査では、7 病日以内の症例では F 波の異常を 86%、M 波の異常を 67%に認めた。ただし、7 病日以内の 21 例中 3 例で、F 波の異常を認めず、M 波の異常を認めており、両者の検査はともに行うことが望ましい。

M 波異常は F 波異常に遅れて出現することもある。全国調査では M 波の異常検出率は検査時期が遅くなるにつれて高くなり、M 波の振幅が経過中に低下した症例を認めた。このため、発症早期の電気生理学的検査で異常がない場合でも症状が進行する場合は、再検査を行うことが考慮される。

3) 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) 患者における電気生理学的検査の意義^{1,2)}

電気生理学的検査は、急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の鑑別診断を行う上で有用である。加えて F 波と M 波は AFM の神経学的予後の予測因子としても有用と考えられる。2015 年の全国調査では、「初回検査で F 波が正常である」ことは神経学的予後良好因子であった。一方、初回検査で M 波の異常を認めた肢は、有意に回復時の筋力が低いことが示された。F 波の異常は運動神経傷害の早期指標と考えられ、M 波の異常は運動神経軸索傷害の重症度の指標と考えられる。

文献

1. Chong PF, 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* 66 (5) :653-664, 2018.
2. Chong PF, et al. Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. *Clin Neurophysiol.* 132 (10) :2456-2463, 2021.
3. Olive G, et al. Acute flaccid weakness with myelopathy and peripheral nerve involvement in 2 children: Recent characterization of a previously observed phenomenon. *Eur J Paediatr Neurol* 20:948-952, 2016.
4. Hovden IA, et al. Electrodiagnostic findings in acute flaccid myelitis related to enterovirus D68. *Muscle Nerve* 52:909-10, 2015.
5. Messacar K, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 385:1662-71, 2015.

11 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の治療

- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) に対して、今のところ著効する特異的治療はなく、支持療法、対症療法を中心に行う。
- ・静注免疫グロブリンの投与は試みられてよい治療法である。

急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の運動麻痺は発症から急速に進み、数日以内にピークを迎えて、その後ゆっくり改善する。急性期は注意深くモニタリングの上で、支持療法、対症療法を中心とした全身管理を行いながら、特異的治療について検討する¹⁾。さらに早期にリハビリテーションを開始する。回復期にはリハビリテーションを継続し、長期後遺症に対するケアを行う。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る。手術のタイミングが重要となるため機会を逸しないようにする。

1) 特異的治療

前向き対照試験まで行われた AFM に対する特異的治療法はない。神経向性ウイルスの感染が AFM の原因である可能性があることから、抗ウイルスおよび免疫調節効果を期待して、静注免疫グロブリン投与が病初期にしばしば使用される (適応外使用)²⁾。日本国内の調査において、すべて解析対象の静注免疫グロブリン製剤はエンテロウイルス D68 (EV-D68) に対する中和抗体を含んでいることが報告されている³⁾。静注ステロイドと血漿浄化療法も免疫調節効果を期待して使用されることもあるが、利益と害のバランスに関して議論がある¹⁾。新生仔マウスへの EV-D68 の感染実験において、免疫グロブリンは麻痺を軽減しウイルス量を減らし、反対にデキサメサゾン麻痺を増悪させ、ウイルス量と死亡率を上げている⁴⁾。日本における AFM 症例の予後調査では、静注免疫グロブリンと静注ステロイドの使用はともに良くも悪くも予後に影響を与えていない^{2,5)}。視神経脊髄炎や MOG 抗体関連疾患などの免疫性脊髄炎が鑑別診断として残っている場合は、ステロイド大量パルス点滴療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法を検討しなければならない。

抗ウイルス効果が *in vitro* で示されているフルオキセチンは、AFM 患者を対象とした小規模コホート研究では有効性が示されなかった⁶⁾。新規治療として、抗ウイルス剤テラプレビルがマウスモデルで効果を示したこと⁷⁾ や、EV-D68 のワクチン開発⁸⁾ が注目されている。

2) 支持療法、対症療法

支持療法では呼吸管理が重要である。急性に筋力低下を来す他の疾患と同様に、AFM では呼吸筋の筋力低下により低換気が生じ、球麻痺や頸部の運動障害により気道確保が困難になる可能性がある。先行する感染症による気道症状があれば必要に応じて治療する。呼吸不全のリスクがある場合は、厳重なモニタリングを行い、集中治療施設がなければ高次医療機関への搬送が必要である。MRI などの検査時の鎮静は呼吸不全のリスクを高めるため、呼吸への影響の少ない、短時間作用型の薬剤を選択する。膀胱直腸障害に対して尿道カテーテル法や便秘の治療を、長期臥床に対して褥瘡や静脈血栓塞栓症の予防を行う。神経因性疼痛の治療も重要である。幼児では痛みが認識されにくいので注意深く観察する。

3) リハビリテーション

早期に理学療法、作業療法、言語療法を開始する¹⁾。患者と家族への心理的サポートを行う必要もある。

AFMのリハビリテーションに関するエビデンスは少ないので、脊髄損傷やギラン・バレー症候群で用いられる方法が参考となる。発達期における適切な機能的自立と代償装置の使用を促進するための短期的な目標、機能回復と筋骨格系合併症を防ぐための長期的な目標に向けて取り組む。装具、移動機器、支援技術、在宅ケアのニーズの必要性を調査し、学校や地域社会への復帰計画、心理社会的支援、こどもと家族のための教育を検討していく。近年、経皮的脊髄電気刺激やトレッドミル歩行練習の有用性が報告されたが⁹⁾、長期予後の情報は限られている。長期的には、関節拘縮、脊柱側弯症、肩または股関節の亜脱臼、上下肢長の左右差、骨塩密度の低下などの合併症を管理するため、専門領域へのコンサルテーションが必要となる場合がある。

4) 神経および腱移行術

AFMの発症から3か月以上経っても、罹患肢の回復が不十分な患者は、神経または腱移行術を検討する必要がある。神経移行術は、検討が遅れると、除神経期間が長くなり筋萎縮が進むので、機会を逃す可能性がある。治療経験がある医療機関は限られているが、上肢における神経および腱移行は、一部のセレクトされたAFM患者において有望な結果を示している¹⁰⁻¹²⁾。下肢の神経移行や横隔膜のペーシングも、結果に関するデータは少ないものの、一部の患者で考慮されることがある¹³⁾。

文献

1. Murphy OC, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 397 (10271) :334-346, 2021.
2. Chong PF, 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*. 66:653-664, 2018.
3. Yoshida K, et al. Neutralizing activity of intravenous immune globulin products against enterovirus D68 strains isolated in Japan. *BMC Infect Dis*. 23:481, 2023.
4. Hixon AM, Clarke P, Tyler KL. Evaluating treatment efficacy in a mouse model of enterovirus D68-associated paralytic myelitis. *J Infect Dis* 216:1245-1253, 2017.
5. Chong PF, et al. Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis. *Ped Neurol*. 116:14-19, 2021.
6. Messacar K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 92: e2118-e2126, 2019.
7. Frost J, et al. Telaprevir treatment reduces paralysis in a mouse model of enterovirus D68 acute flaccid myelitis. *J Virol*. 97: e0015623, 2023.
8. Senpuku K, et al. An inactivated whole-virion vaccine for Enterovirus D68 adjuvanted with CpG ODN or AddaVaxelicits potent protective immunity in mice. *Vaccine*. 42:2463-2474, 2024.
9. Neighbors E, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation enables recovery of walking in children with acute flaccid myelitis. *Children (Basel)* . 11: 1116, 2024.
10. Saltzman EB, et al. Nerve transfers for enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis: a case series. *Pediatr Neurol* 88:25-30, 2018.
11. Pino PA, et al. Early results of nerve transfers for restoring function in severe cases of acute flaccid myelitis. *Ann Neurol* 86: 607-615, 2019.
12. Doi K, et al. Surgical reconstruction for upper-extremity paralysis following acute flaccid myelitis. *JB JS Open Access* 4: e0030, 2019.
13. Rivera GS, et al. Nerve transfer surgery in acute flaccid myelitis: prognostic factors, long-term outcomes, comparison with natural history. *Pediatr Neurol*. 150:74-81, 2024.

12 急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の転帰・予後

- ・急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の患者の多くで、ある程度改善するものの、四肢の運動麻痺と筋萎縮が残存する。
- ・運動障害が残存しやすいのは、急性期最下点の徒手筋力テストスコアが低い、MRI 病変が脊髄前角に限局して残存する、麻痺肢である。
- ・四肢の運動麻痺は主に発症 6 か月以内に改善し、その後もゆっくり回復し、長期的には 1 ~ 2 肢の麻痺として持続することが多い。麻痺が残存する場合でも日常生活動作における障害レベルは発症後 3 年の時点で急性期と比べて明らかに改善する。

急性期に最下点となった筋力低下が数日から数週間続いた後に、四肢の運動麻痺はある程度の改善を示す。短期的転帰では 75 ~ 90% の患者で様々な程度の筋力低下が残存する (中央値 6 か月以上のフォローアップ期間)^{1~3)}。日本のデータでは、筋力の完全回復が 12%、著明な回復 (徒手筋力テスト (Manual Muscle Test; MMT) が 4 または MMT スコア 2 以上改善) は 17%、軽度の回復が 54%、回復不良 (麻痺不変) が 17% に見られた⁴⁾。遠位筋は近位筋に比べ筋力が回復しやすい。筋力の改善は主に 6 か月以内に見られるが、その後もさらに改善することもある。麻痺肢には著しい筋萎縮が見られる。一方、脳神経系の運動麻痺、膀胱直腸障害や意識障害、感覚障害といった他の神経症候は四肢麻痺に比べて回復しやすい。呼吸筋麻痺のために長期に人工呼吸器に依存する例はごくわずかである。AFM に関連して検出されたウイルス病原体によって重症度や予後が異なる可能性があり、エンテロウイルス D68 では不良である⁴⁾。カナダからの報告でも、エンテロウイルスが検出された AFM 症例は、非検出例と比較して神経学的予後が悪いという観察結果が得られている⁵⁾。

転帰を予測する因子をフォローアップ 6 か月の回復期 MMT スコアを元に麻痺肢毎に検討すると、運動障害が残存しやすいのは、急性期の最下点 MMT スコアが低い、MRI 病変が (麻痺肢に対応する) 脊髄前角に限局して回復期に残存する、麻痺肢であった⁶⁾。早期の治療 (ステロイド、免疫グロブリン) の有無は転帰に影響しなかった^{7,8)}。運動神経伝導検査では急性期の M 波の振幅が回復期 MMT と関連していた⁶⁾。

長期的な運動麻痺の転帰や障害レベルに関するデータはほとんど得られていない。2015 年に日本で発症した小児 AFM の 55 例のうち 3 年後に追跡可能であった 33 例を対象とした調査では、フォローアップ期間 6 か月から 3 年までの間に 27% がさらに改善して麻痺肢が減り、多くは 1 ~ 2 肢の麻痺となった⁷⁾。また日常生活動作における障害レベルの評価に用いた Barthel Index スコア (範囲 0 ~ 100) は急性期と比べ慢性期 (3 年後) で有意に上昇し (P < 0.001; 中央値差 [95% 信頼区間]、53 [40 ~ 63])、運動麻痺が残存する患者でも障害レベルは改善していた。

文献

1. Yea C, et al: Longitudinal outcomes in the 2014 acute flaccid paralysis cluster in Canada. J Child Neurol 32:301-307, 2017.
2. Martin JA, et al: Outcomes of Colorado children with acute flaccid myelitis at 1 year. Neurology 89:129-137, 2017.
3. van Haren K, et al: Acute flaccid myelitis of unknown etiology in California, 2012-2015. JAMA 314:2663-2671, 2015.
4. Chong PF, 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. 66:653-664, 2018.
5. Yea C, et al: Association of outcomes in acute flaccid myelitis with identification of enterovirus at presentation; a

Canadian, nationwide, longitudinal study. *Lancet Child Adolesc Health*. 4:828-836, 2020.

6. Chong PF, et al. Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. *Clin Neurophysiol*. 132:2456-2463, 2021.
7. Chong PF, et al. Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis. *Pediatr Neurol*. 116:14-19, 2021.
8. Greemberg B, et al. Acute flaccid myelitis: long-term outcomes recorded in the CAPTURE study compared with pediatric transverse myelitis. *BMJ Neurol Open*. 3:e000127, 2021.6. Chong PF, et al. Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis. *Pediatr Neurol*. 116:14-19, 2021.

