

発熱, 頭痛, 髄膜刺激徴候を伴わず下位脳神経麻痺を呈した 水痘・帯状疱疹ウイルス感染症

村上 圭秀1)2)3)* 神﨑 和紀1)3)4) 梶本 賀義1)5) 伊東 秀文3)

要旨: 髄膜炎症状がなく下位脳神経麻痺を呈した水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus,以下 VZV と略記)感染症を経験した. 症例 1 は第 IX, X 脳神経障害を, 症例 2 は第 IX, X, XI 脳神経障害を認めた. 脳脊髄液検査で細胞数の上昇を認めたが蛋白は正常で,VZV-DNA PCR 検査は陰性だった. 血清 VZV 抗体価の上昇を認め,VZV 再活性化による下位脳神経麻痺と診断した. 下位脳神経麻痺を伴う VZV 感染症はまれながら報告されており,咽頭麻痺や嗄声の原因として VZV 再活性化の可能性を考慮に入れることが重要である. 髄膜炎症状がなく脳脊髄液の蛋白が正常な症例で VZV-DNA PCR 検査が陰性となることが多く,血清学的検査の併用が有用である.

Key words: 水痘・帯状疱疹ウイルス, 下位脳神経麻痺, 髄膜炎, 髄液細胞数増多, ポリメラーゼ連鎖反応

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus,以下 VZV と略記)の再活性化による脳神経麻痺は,耳介部から外耳道にかけての発疹,末梢性顔面神経麻痺,難聴・めまいを 3 徴とする Ramsay Hunt 症候群がよく知られており,下位の脳神経麻痺を合併することがある¹⁾.しかしながら,下位脳神経麻痺を単独で呈する症例は少なく,早期診断が困難であることが多い²⁾.

VZV 中枢神経感染症の診断において、近年では Polymerase Chain Reaction (PCR) 法で脳脊髄液中の VZV-Deoxyribonucleic Acid (DNA) の検出が可能になり、臨床現場で広く利用されている³)。一方で、髄膜炎症状や脳脊髄液の所見と PCR 検査の関連性について指摘した報告は少なく⁴、どのような症例で VZV-DNA PCR 検査が陰性となる可能性が高いのかは明らかにされていない。

今回我々は、発熱、頭痛、髄膜刺激徴候を伴わず下位脳神 経麻痺を呈した VZV 感染症を 2 例経験したので報告する. 症例提示

症例 1:35 歳,女性

主訴:咽頭痛,嗄声,嚥下困難感

既往歴:特記事項なし. 家族歴:特記事項なし.

現病歴: X-16 日に咽頭痛, X-11 日に嗄声と嚥下困難感が出現した. X-5 日に固形物の飲み込みが困難となった. X-1 日に当院耳鼻咽喉科を受診し, 左声帯麻痺, 喉頭蓋と左披裂喉頭蓋ひだに粘膜疹 (Fig. 1A) を認めたことからヘルペス感染症を疑われ, アシクロビル (ACV) 750 mg/日を開始された. X日に当科紹介となった.

一般身体所見: 身長 154 cm, 体重 48 kg. 血圧 109/69 mmHg, 脈拍 86/分 (整), 体温 36.7°C. その他, 特記すべき異常所見を認めなかった.

神経学的所見:意識は清明. 嗄声あり. 左軟口蓋の挙上は 不良で, 左咽頭反射の低下, カーテン徴候を認めた. 四肢の 運動と感覚, 腱反射, 小脳機能に異常所見はなく, 髄膜刺激 徴候を認めなかった.

検査所見:血液検査で白血球 4,000/μl, C-reactive protein (CRP) 0.06 mg/dl. 脳脊髄液検査で蛋白 33 mg/dl, 細胞数

(Received November 10, 2022; Accepted February 1, 2023; Published online in J-STAGE on March 29, 2023) 臨床神経 2023;63:225-230

^{*}Corresponding author: 和歌山県立医科大学脳神経内科〔〒 641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811 番地 1〕

¹⁾ 和歌山労災病院脳神経内科

²⁾ 新宮市立医療センター脳神経内科

³⁾ 和歌山県立医科大学脳神経内科

⁴⁾ たぶせ在宅クリニック

⁵⁾ 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院内科

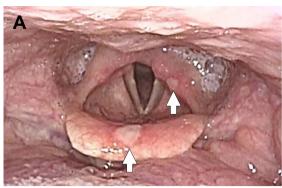




Fig. 1 There were mucosal eruptions in the larynx on admission (A: Case 1, B: Case 2).

94/µl (単核球 99%), 糖 71 mg/dl. VZV 抗体価は Enzyme immunoassay (EIA) 法で血清 IgM 1.44 (陽性判定基準 1.21 以上), IgG 128 以上 (陽性判定基準 4.0 以上), 脳脊髄液 IgM 0.68, IgG 10.5 で, 脳脊髄液の VZV-DNA PCR 検査は陰性であった. 頭部単純 CT で頸静脈孔付近に異常を認めず, 頭部単純 MRI で脳幹に異常信号を認めなかった.

臨床経過:喉頭に粘膜疹があり、神経学的には左舌咽・迷走神経麻痺を認め、血清 VZV-IgM と VZV-IgG、脳脊髄液 VZV-IgG が上昇していたことから、 VZV の再活性化による第 IX、X 脳神経麻痺と診断した. X 日よりメチルプレドニゾロン1,000 mg/日を3 日間投与し、ACV を 1,500 mg/日に増量して14 日間投与した.治療開始後に咽頭痛と粘膜疹は速やかに消失し、X+7 日に発症前と同様の食事が可能となった. X+13日に自宅退院となった. X+20日の時点でごく軽度の嗄声は残存していたが、嚥下困難感は消失していた.

症例 2:59 歳, 女性

主訴:咽頭痛,嗄声,左肩が挙がりにくい

既往歴:特記事項なし. 家族歴:特記事項なし.

現病歴: Y-5 日に咽頭痛を自覚し、近医でセフトリアキソンを投与された。Y-3 日に当院耳鼻咽喉科を受診し、左声帯麻痺と左喉頭に粘膜疹(Fig. 1B)を認め、同日から ACV750 mg/日とヒドロコルチゾン(<math>100 mg/日を3 日間)を開始された。Y 日に当科紹介となった。

一般身体所見: 身長 153 cm,体重 49 kg.血圧 147/97 mmHg,脈拍 67/分(整),体温 37.2°C. その他,特記すべき異常所見を認めなかった.

神経学的所見:意識は清明. 嗄声あり. 左軟口蓋の拳上不良, カーテン徴候を認め, 左僧帽筋の MMT は 4 であった. 胸鎖乳突筋の筋力低下を認めなかった. 四肢の運動と感覚, 腱反射, 小脳機能に異常所見はなく, 髄膜刺激徴候を認めなかった.

検査所見:血液検査で白血球 $6,500/\mu$, CRP 0.28 mg/dl. 脳脊髄液検査で蛋白 41 mg/dl, 細胞数 $51/\mu$ l (単核球 98%), 糖 53 mg/dl. VZV 抗体価は EIA 法で血清 IgM 8.33, IgG 97.4, 脳

脊髄液 IgM と IgG は未測定で、脳脊髄液の VZV-DNA PCR 検査は陰性であった. 頭部単純 CT で頸静脈孔付近に異常を認めず、頭部単純 MRI で脳幹に異常信号を認めなかった.

臨床経過: 喉頭に粘膜疹があり、神経学的には左舌咽・迷走・副神経麻痺を認め、血清 VZV-IgM と VZV-IgG が上昇していたことから、VZV 再活性化による第 IX、X、XI 脳神経麻痺と診断した. Y 日より ACV を 1,500 mg/日に増量して 14 日間投与した. 治療開始後に粘膜疹は速やかに消失し咽頭痛も改善傾向となったが、経口摂取は困難であったため経管栄養を行った. Y+14 日より嚥下調整食を開始し、Y+22 日に自宅退院となった。Y+120 日の時点で嚥下困難感は残存しており、食事形態の調整が必要であった. 左僧帽筋の筋力低下も残存していた.

考 察

今回我々は、発熱、頭痛、髄膜刺激徴候を伴わず下位脳神経麻痺を呈した VZV 感染症の 2 症例を報告した.2 症例の共通点として、第 IX、X 脳神経麻痺を認めたこと、発熱と頭痛がなく他覚的にも髄膜刺激徴候を認めなかったこと、脳脊髄液検査で単核球優位の細胞数上昇を認めたものの蛋白は基準値内で VZV-DNA の PCR 検査が陰性であったこと、VZV 抗体価の測定が VZV 再活性化の診断に有用であったことが挙げられる.一方で、症例 2 では第 XI 脳神経麻痺を合併していたこと,発症 4 ヶ月の時点で嚥下障害が残存していたことが相違点であった.

VZV 感染症に伴う下位脳神経麻痺は、帯状疱疹の合併症としては比較的まれとされている。神経症状を呈した VZV 感染症 282 例の報告では、脳炎症例の 1 例で第 VII, IX, X, XII 脳神経障害の合併を認めたが、単独で下位脳神経麻痺を呈した症例はなかった⁵⁾. 一方で、宮本らは耳鼻咽喉科で第 X 脳神経障害の確定診断に至った 10 症例のうち 5 例が VZV の再活性化によるものであったと報告した⁶⁾. この 5 例はいずれも口腔、咽頭、喉頭に粘膜疹を認めておらず、頸静脈孔腫瘍、延髄外側症候群、自己免疫性末梢神経炎などが鑑別疾患として挙がるが、血清学的検査の結果から VZV の再活性化が示さ

Table 1 Previously reported and our cases of VZV infection with lower cranial polyneuropathy.

Author (Year) Ref	Ref	Age	Sex	Lesion	Fever	Headache	Fever Headache Meningeal Signs	Cell (/μl)	Cell (/μl) Protein (mg/dl) VZV-DNA	VZV-DNA	Antiviral drug
Ferreira J (2018)	6	92	M	IX, X, XI	ı	+	I	9	MNL	ı	Oral ACV 4,000 mg/day
Jia F (2022)	12	64	M	IX, X, XI, XII, C2	I	I	I	63	ND	I	IV ACV 10 mg/kg every 8 hour for 7 days
Irioka T (2007)	13	48	ഥ	IX, X	I	I	I	27	WNL	I	IV ACV 1,500 mg/day for 7 days VACV 3,000 mg/day for 3 days
Yaguchi H (2006)	14	09	ഥ	IX, X	I	I	I	9.7	48	I	IV ACV 1,500 mg/days for 7 days
Yaguchi H (2006)	15	99	ഥ	IX, X	I	I	I	41	36	I	IV ACV 750 mg/day for 7 days
Taniguchi D (2015)	7	62	ഥ	IX, X, XI, XII	+	+	+	202	87	+	IV ACV 1,000 mg/day for 12 days
Kawabe K (2008)	10	40	M	IX, X, XI	+	+	I	221	92	+	VACV 3,000 mg/day
Ono A (2017)	16	36	M	IX, X	I	I	I	73	48	+	IV ACV 1,500 mg/days for 14 days
Hosokawa T (2016)	17	64	ഥ	IX, X, XI, XII	I	+	I	312	138	+	VACV 1,000 mg/day
Mantero V (2014)	18	77	ഥ	IX, X	+	I	I	92	83	+	IV ACV 10 mg/kg every 8 hour for 3 weeks
Murata KY (2010)	19	21	M	IX, X	+	+	+	218	26	+	IV ACV 750 mg/day for 14 days
Our Case 1		35	[_	IX, X	Ι	I	I	94	33	I	IV ACV 1,500 mg/day for 14 days
Our Case 2		29	দ	IX, X, XI	ı	I	I	51	41	Ι	IV ACV 1,500 mg/day for 14 days

Ref; Reference, VZV; varicella-zoster virus, DNA; deoxyribonucleic acid, ND; not described, WNL; within normal limit, IX; glossopharyngeal nerve, X; vagus nerve, XI; accessory nerve, XII; hypoglossal nerve, C2; cervical spinal nerve 2, ACV; acyclovir, VACV; valacyclovir, IV; intravenous.

れた、本報告で提示した2 症例のように、咽頭痛と喉頭の粘膜疹を伴っている場合においては、下位脳神経麻痺の原因として VZV の再活性化を想起することは容易であるかもしれない.

VZV による脳神経障害の機序として、神経に対する直接障害と、炎症の波及と浮腫による間接障害の両者が考えられている⁷⁾. 剖検例において迷走神経の神経節から VZV-DNA が検出されており⁸⁾, 迷走神経障害は VZV の再活性化による神経への直接障害で生じる可能性がある. 一方で、VZV の再活性化により Vernet 症候群を呈した症例では、頸静脈孔に隣接した脳神経に MRI で造影効果を認めており、解剖学的絞扼部位において迷走神経の炎症が舌咽神経と副神経に波及した可能性が指摘されている^{9)~11)}. 自験例 2 例はいずれも造影 MRI を施行されていなかったが、造影 MRI を施行することによって症例 1 と症例 2 の神経障害の機序や予後の違いを考察できた可能性がある.

第 VII, VIII 脳神経障害を伴わず下位脳神経麻痺を呈した VZV 感染症の既報告を PubMed, J-STAGE, Google Scholar で 検索し、脳脊髄液で VZV-DNA PCR 検査が施行された既報告 11 例7/9/10/12/~19) と自験例 2 例を Table 1 にまとめた。13 例の 平均年齢は54.5歳, 男性が5例, 女性が8例であり, 全例で 脳脊髄液の細胞数増加を認めた. 脳脊髄液から VZV-DNA が 検出されなかった7症例(自験例1,2および文献9,12~ 15) では、病態は末梢神経炎であると考えられるため、発 熱、頭痛、髄膜刺激徴候のいずれかを認めた症例は1例のみ で、脳脊髄液の蛋白について記載のあった6例中5例で基準 値内(45 mg/dl以下)であった. 一方, 脳脊髄液から VZV-DNA が検出された6症例(文献7,10,16~19)では,5例 で発熱, 頭痛, 髄膜刺激徴候のいずれかを認め, 全例で脳脊 髄液の蛋白は上昇していた. 神経症状を伴わない帯状疱疹に おいても半数以上で脳脊髄液の細胞数上昇を認め、これは VZV 再活性化に対する髄膜の反応 (meningismus) と考えら れている20). 髄膜刺激徴候がなく脳脊髄液の細胞数上昇を示 す症例(自験例1,2および文献9,12,13,15)が増悪する と症候性の髄膜炎(文献 7.10.17~19)を発症し、その結 果として脳脊髄液の蛋白が上昇する. 文献 16 は脳脊髄液の VZV-DNA PCR が陽性であったが、コピー数は基準値をわず かに超える程度(300 copies/ml;基準値 100 copies/ml 未満) で, 髄膜炎症状はなく脳脊髄液の蛋白はほぼ基準値で, meningismus と髄膜炎の中間に位置する病態と考えられた. このように髄膜刺激徴候がなく脳脊髄液の細胞数上昇を示す 症例では髄膜炎には至っていないものの、髄膜炎に準じた量 の ACV を投与することで髄膜炎への進展を抑制できる可能 性がある. 既報告 13 例のうち, 髄膜刺激徴候がなく VZV-DNA PCR が陰性であっても、髄膜炎に準じた量の ACV を投与し ている症例もあり (Table 1), 我々の経験した2症例につい ても髄膜炎に準じて ACV 1,500 mg/日の点滴治療を 14 日間 行った. 以上より, 発熱, 頭痛, 髄膜刺激徴候を認めず脳脊 髄液の蛋白が正常の症例では脳脊髄液の VZV-DNA PCR 検査 が陰性となる可能性が高く、血清学的検査も合わせて正確な 診断を行い、治療することが重要と考えられる.

ウイルス量は再活性化から7日前後でピークアウトするた め、VZV-DNA PCR 検査を施行する時期によって結果が偽陰 性となることがある21). 神経症状を呈した帯状疱疹における 脳脊髄液 PCR 検査の陽性率は、皮膚症状の出現から7日以内 で 61.5%、7 日以降で 25%と、発症から時間が経過すると陽 性率が低下する²²⁾.一方で、VZV 再活性化の指標として血清 学的検査も用いられているが、脳脊髄液の VZV-IgG の陽性率 は皮膚症状の出現から7日以内で0%,7日以降で25%と, 早期診断という観点では有用ではない、本報告の症例1は発 症 17 日目, 症例 2 は発症 6 日目に脳脊髄液検査を施行して VZV-DNA の PCR 検査を提出しており、いずれも結果は陰性 であった、PCR 検査が陰性であった理由として、症例1では すでに脳脊髄液中のウイルス量がピークアウトしていたこと, 症例2では脳脊髄液検査3日前より抗ウイルス薬が開始され ておりウイルス量が低下していた影響もあると推察された. VZV-DNA の PCR 検査が陰性であっても VZV の再活性化を否 定する根拠にはならず、皮疹や粘膜疹を認めるなど VZV の再 活性化が疑われる場合には抗ウイルス薬の投与を継続し、発 症から 2~4 週間後に VZV 抗体価を測定して確定診断するこ とが望ましいと考えられる.

また、VZV に対する髄腔内抗体産生を早期に証明する指標として、抗体価指数(脳脊髄液中ウイルス特異抗体価/血清ウイルス特異抗体価)/(脳脊髄液中 IgG/血清 IgG)が有用であるとされている 23)。本報告の症例 1 では血清 VZV-IgG が定量上限値を超えていたため、症例 2 では脳脊髄液の VZV-IgG が測定されていなかったため、抗体価指数を求めることができなかったが、脳脊髄液の VZV-IgG が設けては抗体価指数による髄腔内抗体産生の評価が正確な診断、治療につながる可能性があると考えらえる。

結 語

今回我々は、髄膜刺激徴候を伴わず下位脳神経麻痺を呈した VZV 感染症 2 例を経験した. 下位脳神経麻痺の原因として VZV の再活性化を考え、脳脊髄液の PCR 検査に加えて血清学的検査を行うことが正確な診断に寄与すると考えられる.

※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

- Gunbey HP, Kutlar G, Aslan K, et al. Magnetic resonance imaging evidence of varicella zoster virus polyneuropathy: involvement of the glossopharyngeal and vagus nerves associated with Ramsay Hunt syndrome. J Craniofac Surg 2016;27:721-723.
- Nisa L, Landis BN, Giger R, et al. Pharyngolaryngeal involvement by varicella-zoster virus. J Voice 2013;27:636-641.
- Echevarria JM, Casas I, Tenorio A, et al. Detection of varicellazoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from

- patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. J Med Virol 1994;43:331-335.
- Levy M, Hentgen V, Marque-Juillet S, et al. Prognostic value of VZV PCR in cerebrospinal fluid in neurological manifestations of varicella. Arch Pediatr 2015;22:491-497.
- Skripuletz T, Pars K, Schulte A, et al. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study. BMC Infect Dis 2018;18:238.
- 6) 宮本 真,宮田恵里,岩井 大ら、当科における迷走神経麻痺10症例の検討、喉頭2017:29:90-93.
- 7) 谷口大祐, 中原登志樹, 中島 翔ら. 水疱を伴わない帯状疱 疹 (zoster sine herpete) による下位脳神経障害に対して抗ウイルス薬とステロイド併用療法が著効した1例. 臨床神経 2015:55:932-935.
- 8) Gilden DH, Gesser R, Smith J, et al. Presence of VZV and HSV-1 DNA in human nodose and celiac ganglia. Virus Genes 2001;23:145-147.
- Ferreira J, Franco A, Teodoro T, et al. Vernet syndrome resulting from varicella zoster virus infection-a very rare clinical presentation of a common viral infection. J Neurovirol 2018:24:379-381.
- Kawabe K, Sekine T, Murata K, et al. A case of Vernet syndrome with varicella zoster virus infection. J Neurol Sci 2008:270:209-210.
- Adachi M. A case of varicella zoster virus polyneuropathy: involvement of the glossopharyngeal and vagus nerves mimicking a tumor. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1743-1745.
- 12) Jia F, Ting ER, Ahn JH, et al. Varicella zoster-associated progressive lower cranial and upper cervical polyneuropathy: a case report. J Med Case Rep 2022;16:313.
- 13) Irioka T, Ohta K, Machida A, et al. Vagus nerve palsy caused by varicella zoster virus infection without rash. J Neurol 2007; 254:1750-1751.

- 14) 谷口 洋, 藤島一郎, 前田広士ら. 耳痛で発症し臨床経過から zoster sine herpete が疑われた舌咽迷走神経麻痺の 1 例. 耳鼻 2006;52:S71-S76.
- 15) 谷口 洋, 久富 護, 関根 威ら. 耳介擦過液の PCR 法が 診断に有効であった zoster sine herpete による舌咽迷走神経 麻痺の 1 例. 臨床神経 2006;46:668-670.
- 16) 大野あゆみ,石川晴美,櫛田 幸ら.舌咽・迷走神経麻痺を 呈し髄膜炎症状を認めなかった水痘・帯状疱疹ウイルス性髄 膜炎の一例.Neuroinfection 2017;22:174-178.
- 17) 細川隆史, 中嶋秀人, 塚原彰弘ら. 耳痛・咽頭痛で発症した zoster sine herpete による多発下位脳神経障害の1 例. 臨床 神経 2016:56:702-704.
- 18) Mantero V, Rigamonti A, Valentini S, et al. Isolated acute dysphagia due to varicella-zoster virus. J Clin Virol 2014;59: 268-269.
- 19) Murata KY, Miwa H, Kondo T. Polyneuritis cranialis caused by varicella zoster virus in the absence of rash. Neurology 2010;74:85-86.
- Gold E. Serologic and virus-isolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection. N Engl J Med 1966;274: 181-185.
- Aizawa H, Ohtani F, Furuta Y, et al. Variable patterns of varicella-zoster virus reactivation in Ramsay Hunt syndrome. J Med Virol 2004;74:355-360.
- 22) Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, et al. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77: 938-942.
- 23) 犬飼 晃, 片山泰司, 見城昌邦ら. 抗体価指数による髄腔内 抗体産生の評価が病因診断確定に有用であった zoster sine herpete に伴う脊髄炎の1 例. 臨床神経 2010;50:634-640.

Abstract

Varicella-zoster virus infection with concomitant lower cranial polyneuropathy in the absence of fever, headache and meningeal signs

Keishu Murakami, M.D.¹⁾²⁾³⁾, Kazunori Kanzaki, M.D.¹⁾³⁾⁴⁾, Yoshinori Kajimoto, M.D.¹⁾⁵⁾ and Hidefumi Ito, M.D., Ph.D.³⁾

1) Department of Neurology, Wakayama Rosai Hospital

²⁾ Department of Neurology, Shingu Municipal Medical Center

3) Department of Neurology, Wakayama Medical University

4) Tabuse Home Clinic

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University Kihoku Hospital

We present varicella-zoster virus (VZV) infection with concomitant lower cranial polyneuropathy in the absence of meningeal symptoms. Physical examination showed involvement of cranial nerves IX and X in Case 1 and of cranial nerves IX, X, and XI in Case 2. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed mild lymphocytic pleocytosis, normal protein levels, and absence of VZV-DNA based on polymerase chain reaction (PCR) analysis. Serum anti-VZV antibody testing showed positive results in both cases, which confirmed the diagnosis of VZV infection. VZV infection accompanied by lower cranial polyneuropathy is rare; therefore, it is important to consider VZV reactivation as an etiopathogenetic contributor to pharyngeal palsy and hoarseness. We emphasize the importance of serological analysis for precise diagnosis in VZV infection with multiple lower cranial nerve palsies because the VZV-DNA PCR test may show negative results in patients without meningitis symptoms or in those with normal CSF protein levels.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:225-230)

Key words: varicella-zoster virus, lower cranial polyneuropathy, meningitis, meningismus, polymerase chain reaction