



水痘が神経症状後に出現した水痘・帯状疱疹ウイルス横断性脊髄炎 および馬尾症候群

島津 匠生^{1)2)*} 安富 大悟¹⁾ 伊藤 規絵¹⁾
千葉 進¹⁾ 南部 明民³⁾

要旨：症例は74歳男性である。下肢の脱力および排尿困難を発症し、3日後に全身の水疱が出現した。脊椎MRIではTh12～L1レベルの髄内および馬尾に造影効果を認めた。血清および脳脊髄液中の水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus, 以下VZVと略記）-IgG抗体価の著明な上昇があり、また脳脊髄液中のVZV-IgM産生を認めた。VZV横断性脊髄炎・馬尾症候群とそれに続発した水痘と診断し、抗ウイルス薬およびステロイドを投与した。2ヶ月後に筋力低下や排尿障害はほぼ完全に回復した。本症例では神経節に潜伏していたVZVが再活性化して横断性脊髄炎を発症し、その後血流を介して全身に播種することで水痘を発症したと示唆された。

Key words：水痘・帯状疱疹ウイルス、水痘、再罹患、横断性脊髄炎、馬尾症候群

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus, 以下VZVと略記）は幼小児期に初感染し水痘として発症する。その後、加齢などにより免疫機能が低下し、神経節に潜伏していたVZVが再活性化することで帯状疱疹を発症する。VZVの初感染後に終生免疫が獲得されるため、水痘の再発は稀とされている。

またVZVの感染により髄膜炎、脳炎、横断性脊髄炎、神経根炎、多発神経炎など様々な神経障害を発症することがある¹⁾。横断性脊髄炎は稀な合併症であり、免疫正常者が発症する場合は帯状疱疹の出現後、同じデルマトームのレベルに脊髄炎を発症することが多い²⁾。そのため横断性脊髄炎の原因がVZVだと特定することは比較的容易である。

今回我々は、加齢以外に免疫が低下する要因のない高齢者が横断性脊髄炎および馬尾症候群を発症し、後に水痘が出現した1例を経験した。我々が調べる限り、このような症例の報告は過去に認めず、その発症機序について考察を加えて報告する。

症 例

症例：74歳男性

主訴：右下肢の脱力および感覚障害、排尿困難

既往歴：過去の水痘罹患歴は不明。免疫不全を示唆する病歴はなし。

生活歴：最近の幼児との接触歴はなし。VZVに対する予防接種歴はなし。

現病歴：発症初日、微熱および倦怠感を自覚した。発症5日後、発熱、右下肢の脱力、排尿困難が出現した。発症6日後、他院に入院し、尿道カテーテルが留置された。発症8日後、全身に水疱が出現し、右下肢優位の不全麻痺と両下肢の感覚障害が出現した。同日よりアシクロビル750mg/日の静注投与が開始され、加えて免疫グロブリン製剤2.5g/日の投与が2日間行われた。その後解熱したが、神経症状は持続した。発症15日後、診断および治療のため当院に転院した。

一般身体所見（発症15日後）：意識清明。バイタルサインは異常なし。全身に紅暈および痂皮を伴う小水疱が点在していたが、帯状の皮疹はなく、皮疹に沿った神経痛はなかった（Fig. 1）。

神経学的所見（発症15日後）：徒手筋力テストでは、右下肢で腸腰筋4、大腿四頭筋3、ハムストリング2、前脛骨筋

*Corresponding author: 手稲家庭医療クリニック〔〒006-0812 札幌市手稲区前田2条10丁目1-10〕

¹⁾ 札幌西円山病院神経内科

²⁾ 手稲家庭医療クリニック

³⁾ 中田泌尿器科病院

(Received December 28, 2022; Accepted July 12, 2023; Published online in J-STAGE on September 30, 2023)

臨床神経 2023;63:637-642

doi: 10.5692/clinicalneurology-001833

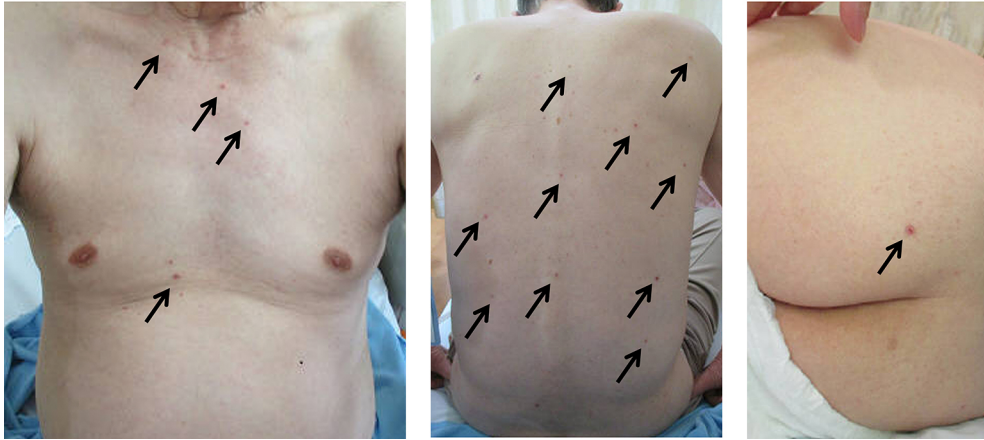


Fig. 1 Skin lesions 1 week after the initial appearance of rash.
Generalized vesicular rash mixed with crusting (arrows) is visible on the head, torso, and extremities.

1, 下腿三頭筋 1, 長母趾伸筋 1 で, 左下肢全体は 4 に低下していた。腱反射は下肢で消失し, Babinski 反射は両側とも陽性だった。触覚は右側 L2 レベル以下および左側 S3~5 レベルで低下していた。痛覚は右側 L2 レベル以下で低下し, 左側は低下していなかった。振動覚は両側内果と右側膝蓋骨で消失していた。尿閉, 便秘, 勃起不全の自律神経症状があった。肛門括約筋のトーンスは低下していた。

検査所見: 血算・一般生化学・尿所見に異常なし。前医での免疫グロブリン製剤投与後の血清学的検査(発症 15 日後)では, VZV-IgM (EIA 法) 1.05 (基準値 0.8 未満), VZV-IgG (EIA 法) 128 以上 (基準値 2.0 未満), herpes simplex virus (HSV) -IgM 陰性, HSV-IgG 118.7 (基準値 2.0 未満), cytomegalovirus (CMV) -IgM 陰性, CMV-IgG 157.5 AU/ml (基準値 6.0 未満), human immunodeficiency virus (HIV) 抗体陰性, human T-cell leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) 抗体 (PA 法) 陰性であり, とりわけ VZV-IgG の上昇が際立った。抗 aquaporin4 (AQP4) 抗体 (EIA 法) と抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体 (Live CBA 法) は陰性だった。脳脊髄液検査(発症 18 日後)では, 外観は軽度黄色調で細胞数 129/ μ l (単核球 96%, 多形核球 4%, 正常値 0~5), 蛋白定量 169 mg/dl (正常値 10~40), 糖定量 69 mg/dl (正常値 40~70), オリゴクローナルバンド陽性, VZV-IgM 1.42 (基準値 0.8 未満), VZV-IgG 12.8 以上 (基準値 0.2 未満), HSV-IgM 陰性, HSV-IgG 8.38 (基準値 0.2 未満), VZV PCR 陰性だった。血清 IgM は血液脳関門を通過しないことから, 脳脊髄液中の VZV-IgM は髄腔内産生と示唆された。下肢体性感覚誘発電位(発症 20 日後)では, 左脛骨神経刺激で N7 の遅延があり, 右側では導出不良であった。頭部 MRI では明らかな病変を認めなかったが, 脊椎 MRI (発症 15 日後)では Th12-L1 レベルの髄内に T₁ 強調画像で低信号, T₂ 強調画像で高信号, 造影 T₁ 強調画像では造影増強を認めた。また造影増強は馬尾全体にも見られた (Fig. 2)。

以上の経過および所見より, 水痘および VZV 横断性脊髄

炎・馬尾症候群と診断した。また血液中の VZV-IgG 抗体価は, 前医で投与された免疫グロブリン製剤中の抗体価を加味しても著明に上昇(ブースター効果)していたことから, VZV の初感染ではないと判明した³⁾。

治療はアシクロビル (10 mg/kg 8 時間毎静注, 途中で腎機能低下のため減量, 計 25 日間), ステロイド (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日静注, 3 日間, その後内服に切り替えて計 9 ヶ月かけて漸減・中止) の投与を行った (Fig. 3)。入院後, 数日で下肢の筋力低下は改善がみられ, 発症 60 日後に徒手筋力テストでは両下肢とも 5 まで改善した。感覚障害については, 発症 30 日後に尿意が出現し間欠的導尿に変更した。発症 60 日後, 振動覚は右内果で 6 秒, 左内果で 10 秒まで改善した。排便は 2 日に 1 回程度まで改善したが, 元来あった勃起不全は悪化し改善はなかった。発症 64 日後に自立歩行で退院し, 発症 70 日後に自排尿となった。発症 3 ヶ月後の脊椎 MRI では脊髄炎を発症した部位の萎縮がみられた。造影 T₁ 強調画像における造影増強部位は縮小しながらも持続し, 発症 11 ヶ月後も軽度残存していたが, 発症 21 ヶ月後に消失を確認した (Fig. 4)。

考 察

水痘は再発が稀な疾患と考えられてきたが, 近年水痘を発症する高齢者の報告が散見されており, 全水痘のうち 0.1~0.45% が高齢者に発症している⁴⁾⁵⁾。高齢者の水痘は軽症が多いが, 肺炎, 髄膜炎, 脳炎の合併や死亡例がいくつか報告されている⁶⁾。我々は VZV 脊髄炎に出現した皮疹という観点で過去の報告を調べてみたが, その多くが帯状疱疹であり, 稀に皮疹が出現しない例もあった²⁾。非高齢者が水痘を発症し脊髄炎を合併した報告⁷⁾⁸⁾ は存在するが, 我々が調べる限り, 高齢者が水痘および横断性脊髄炎・馬尾症候群を発症した症例報告は認めなかった。

更に本症例は入院中およびその後約 2 年間のフォローにお

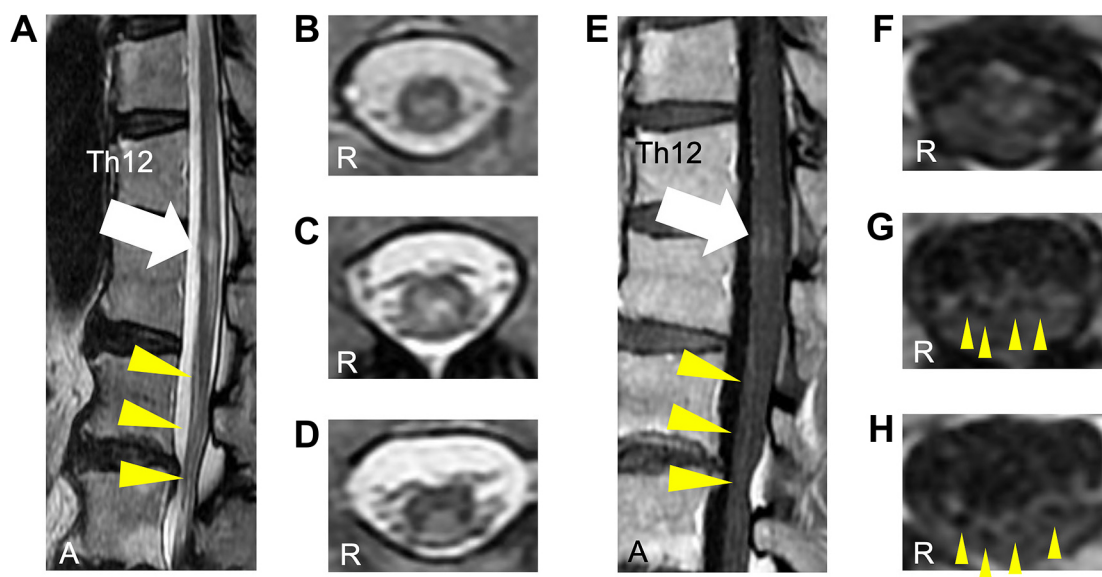


Fig. 2 Spinal magnetic resonance imaging findings on day 15.

(A) Sagittal T₂-weighted image shows hyperintense lesions at the Th12–L1 level of the spinal cord (arrow) and cauda equina (arrowheads). (B–D) Axial T₂-weighted images show intramedullary hyperintense lesions at the levels of Th12 (B), Th12/L1 (C), and L1 (D). (E) Sagittal gadolinium-enhanced T₁-weighted image shows enhancement at the Th12–L1 level of the spinal cord (arrow) and cauda equina (arrowheads). (F–H) Axial gadolinium-enhanced T₁-weighted images show enhancement at the Th12–L1 level of the spinal cord (F) and at the L2 (G) and L3 (H) levels of the cauda equina (arrowheads).

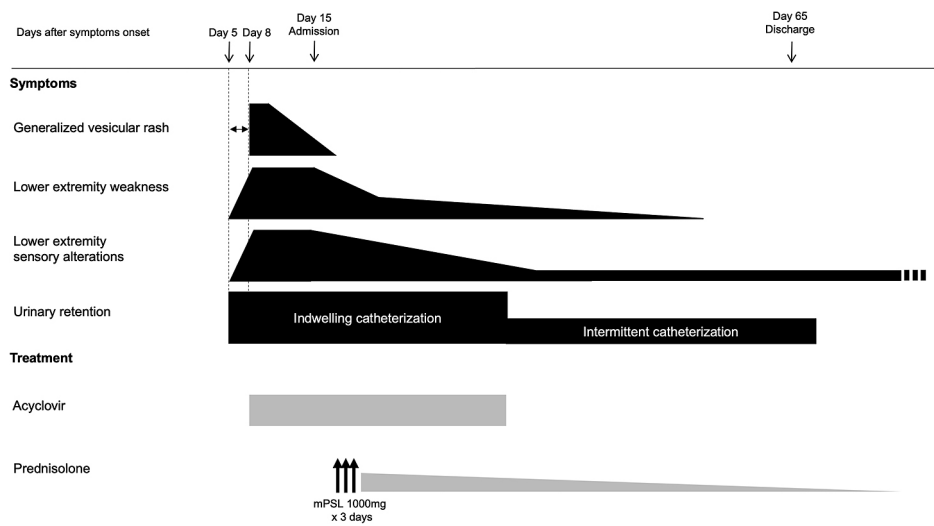


Fig. 3 Clinical course of the patient.

Symptoms: Generalized vesicular rash appeared 3 days after the onset of muscle weakness, sensory alterations, and bladder dysfunction. With medical treatment, the lower-extremity weakness rapidly improved, and the patient could walk without any assistance at the time of discharge. Mild sensory alterations persisted. The patient regained the urge to urinate 1 month later and could spontaneously urinate 2 months later. **Treatment:** Following the diagnosis of varicella-zoster virus infection in the referring hospital, intravenous acyclovir at a dose of 10 mg/kg thrice daily, with dose adjustment for impairment in renal function when necessary, was administered for 25 days. In our hospital, the patient was further treated with steroid pulse therapy (1,000 mg/day intravenous methylprednisolone) for 3 days, followed by oral prednisolone (20 mg/day). Prednisolone was gradually tapered and discontinued 9 months later. mPSL, methylprednisolone.

いて、免疫不全を示唆する疾患や検査所見は認めず、加齢以外に免疫が低下する要因はないと判断した。VZV 横断性脊髄炎の典型的な臨床経過では、带状疱疹の出現後に横断性脊髄

炎を発症する。非典型的な臨床経過では、带状疱疹が出現しない場合や横断性脊髄炎の発症後に带状疱疹が出現する場合があるが、先行研究によると免疫正常者の7割以上は典型的











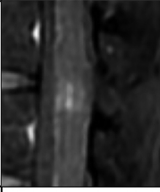

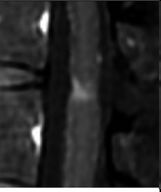

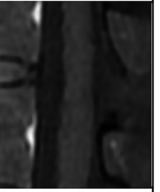
	Day 15	Day 25	Day 96	Day 334	Day 644
T2WI Sagittal					
Size	Enlargement	Enlargement	Atrophy	Atrophy	Atrophy
T2WI Axial					
	High	High	High	High	High
Gd enhanced T1WI Sagittal					
Enhancement	+	+	+	+	-

Fig. 4 Time course of the magnetic resonance imaging findings.

Sagittal T₂-weighted images show enlargement of the spinal cord at the site of myelitis on days 15 and 25 and atrophy at the same level on days 96, 334, and 644. Axial T₂-weighted images at the Th12/L1 level show intramedullary hyperintense lesions until day 644. Sagittal gadolinium-enhanced T₁-weighted images also show enhancement in the spinal cord until day 334, and the enhancement disappeared on day 644. T₁WI, T₁-weighted image; T₂WI, T₂-weighted image.

な臨床経過を辿ることが示されている²⁾。我々が調べる限り、免疫状態に関わらず横断性脊髄炎の発症後に水痘が出現したとの報告は認めなかった。日常の診療で横断性脊髄炎を疑う患者に遭遇した場合、その原因疾患として感染症、全身性炎症性疾患、多巣性中枢神経系疾患など様々な鑑別疾患を想起しなければならない。VZV 中枢神経感染症の診断には脳脊髄液中のウイルス抗体検査と PCR 検査が有用との報告がある⁹⁾。本症例のように発症から時間が経過すると PCR 検査の検出率が低下することが知られており、PCR 検査のみではなく抗体検査を行うことが強く勧められている⁹⁾。またエビデンスに基づく治療法はまだ確立されていないが、アシクロピルの有効性を示す報告¹⁰⁾¹¹⁾があり、早期投与が望ましいと示唆されている。非典型的な経過を辿った横断性脊髄炎の原因を特定することは容易ではないが、VZV の可能性を念頭に置き早期の診断および治療を行うべきである。

本症例の発症機序として、ウイルスが神経節で再活性化することで、まず横断性脊髄炎・馬尾症候群を発症し、その後血流に乗り全身に拡がることで水痘が出現したと示唆された。VZV は初感染時、飛沫を介して鼻咽頭リンパ組織から侵入し、血流に乗り全身に拡がる¹²⁾¹³⁾。発疹の出現後、小水疱中に存在するウイルスが皮膚の神経終末に感染し、感覚神経を逆行性に進み、生涯に渡り神経節に潜伏すると仮定されている^{13)~16)}。感染を終了させるためには VZV に特異的な細胞性

免疫の獲得が必要であり、これが VZV の再活性化を制御するために重要な役割を果たす¹⁷⁾。VZV の再活性化が制御できないと、VZV は神経節から感覚神経を順行性に進み、デルマトームに沿って帯状に皮膚に感染することで帯状疱疹を発症する^{18)~20)}。また血管炎を伴う、あるいは伴わない炎症が脊髄に波及すると脊髄炎を発症する²¹⁾。本症例では病理学的検査を行っておらず不明だが、剖検例では VZV の感染を示唆する Cowdry A 型封入体を脊髄細胞内に認めたとの報告²⁾がある。また帯状疱疹に続発した抗 AQP4 抗体陽性脊髄炎²²⁾や抗 MOG 抗体陽性脊髄炎²³⁾の報告があるが、本症例は両抗体とも陰性であり、かつステロイド内服の中止後も再燃がないことから、これらの疾患は否定的であった。しばらく脊髄の造影増強が持続したが、T₁強調画像で低信号を認めていたことから、グリオシスを形成し時間とともに瘢痕を残して改善したと示唆された。高齢者の水痘は通常、神経節内に潜伏していた VZV が再活性化して T 細胞に感染し、血流を介して全身に播種することで発症すると考えられている。VZV の再感染は極めて稀であり、再活性化との鑑別にはウイルスの DNA 鑑定を行う必要があるが、施行は難しく現実的ではない。本症例では先に横断性脊髄炎・馬尾症候群を発症し、その後水痘が出現した経過を考慮すると、VZV の再感染ではなく VZV の再活性化によりこれらの病態が惹起されたと示唆された。

近年、原因は不明だが世界中で带状疱疹の罹患率が増加している^{24)~27)}。また加齢とともに VZV に特異的な細胞性免疫は低下するため^{24)25)28)~30)}、高齢化が進む我が国では今後、带状疱疹のみならず高齢者の水痘も増える可能性が高い。横断性脊髄炎を診療する場合、本症例のように後から皮疹が出現することがあるため、その原因として VZV の可能性を念頭に置くべきである。VZV の再活性化により、带状疱疹後に横断性脊髄炎を発症している例が多いにもかかわらず、なぜ本症例では横断性脊髄炎を発症した後に水痘が出現したかは不明である。今後、高齢者における水痘および VZV 横断性脊髄炎・馬尾症候群の病態が検討される必要がある。

本報告の要旨は、第 110 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988;108:221-237.
- 2) Hung CH, Chang KH, Kuo HC, et al. Features of varicella zoster virus myelitis and dependence on immune status. *J Neurol Sci* 2012;318:19-24.
- 3) 木花 光. 水痘再感染. *臨床皮膚科* 2004;58:44-47.
- 4) 立花隆夫, 入江浩之, ノノ名晶美ら. 高齢者水痘. *皮膚病診療* 2016;38:279-282.
- 5) 漆畑修. 带状疱疹. 玉置邦彦編. 最新皮膚科学大系, 第 15 巻. 東京: 中山書店; 2003. p. 33-41.
- 6) 大原香子. 高齢者に発症した水痘の 1 例: 最近 15 年間の症例のまとめ. *皮膚科の臨床* 2018;60:451-455.
- 7) Chauhan A, Mittal S, Sasmal G. Post varicella zoster acute transverse myelitis. *J Assoc Physicians India* 2018;66:103.
- 8) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, et al. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology* 1994;44:1818-1823.
- 9) Gilden DH, Bennett JL, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus. *J Neurol Sci* 1998;159:140-144.
- 10) Silva SM, Mark AS, Gilden DH, et al. Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases. *Neurology* 1996;47:929-931.
- 11) 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 herpette にともなう脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2010;50:634-640.
- 12) Ku CC, Besser J, Abendroth A, et al. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 2005;79:2651-2658.
- 13) Ku CC, Padilla JA, Grose C, et al. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol* 2002;76:11425-11433.
- 14) Kennedy PG, Grinfeld E, Gow JW. Latent varicella-zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4658-4662.
- 15) Levin MJ, Cai GY, Manchak MD, et al. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia. *J Virol* 2003;77:6979-6987.
- 16) Gershon AA, Chen J, Gershon MD. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infections in isolated enteric neurons. *J Infect Dis* 2008;197:S61-S65.
- 17) Weinberg A, Levin MJ. VZV T-cell mediated immunity. In: Abendroth A, Arvin AM, Moffat JF, editors. *Varicella-Zoster Virus (Current Topics in Microbiology and Immunology)*. 2010 ed. Berlin: Springer; 2010. p. 341.
- 18) Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45(12 Suppl 8):S41-S46.
- 19) Cohrs RJ, Gilden DH. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia. *J Virol* 2007;81:2950-2956.
- 20) Depledge DP, Ouwendijk WJD, Sadaoka T, et al. A spliced latency-associated VZV transcript maps antisense to the viral transactivator gene 61. *Nat Commun* 2018;9:1167.
- 21) Lyons JL. Myelopathy associated with microorganisms. *Continuum (Minneapolis)* 2015 Feb;21(1 Spinal Cord Disorders):100-120.
- 22) 須田真千子, 堤内路子, 上坂義和ら. 带状疱疹に続発し発汗過多を呈し, 抗アクアポリン 4 抗体陽性を示した脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2017;57:26-28.
- 23) 志賀裕二, 上村鉄兵, 下江 豊ら. 長軸に長い脊髄病変を示した抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性の水痘・带状疱疹ウイルス脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2017;57:579-583.
- 24) Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-1349.
- 25) Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
- 26) Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among Veterans. *Clin Infect Dis* 2010;50:1000-1005.
- 27) Kawai K, Yawn BP, Wollan P, et al. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis* 2016;63:221-226.
- 28) Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32:1481-1486.
- 29) Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis* 2010;201:1024-1030.
- 30) Burke BL, Steele RW, Beard OW, et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982 Feb;142(2):291-293.

Abstract**Transverse myelitis and cauda equina syndrome followed by varicella in a patient with varicella-zoster virus infection**

Takumi Shimazu, M.D.¹⁾²⁾, Daigo Yasutomi, M.D.¹⁾, Norie Ito, M.D., Ph.D.¹⁾,
Susumu Chiba, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akihito Nambu, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sapporo Nishimaruyama Hospital

²⁾ Teine Family Medicine Clinic

³⁾ Nakata Urology Hospital

A 74-year-old man was admitted to our hospital with complaints of weakness in the lower extremities, urinary retention for 10 days, and generalized vesicular rash for 7 days. Spinal magnetic resonance imaging showed contrast enhancement at the Th12–L1 level of the spinal cord and cauda equina. Serum and cerebrospinal fluid varicella-zoster virus (VZV)-immunoglobulin (Ig) G antibody titers were markedly elevated, and VZV-IgM was detected in cerebrospinal fluid. The patient was diagnosed with VZV transverse myelitis and cauda equina syndrome with subsequent varicella and was treated with acyclovir and prednisolone. Two months later, muscle weakness, and dysuria had almost completely resolved. We hypothesize that latent VZV in the ganglia reactivated and caused transverse myelitis, which subsequently spread to the body via the bloodstream, resulting in the development of varicella.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:637-642)

Key words: varicella-zoster virus, varicella, recurrence, transverse myelitis, cauda equina syndrome
