

症例報告

右側の眼球運動障害と高度中大脳動脈狭窄を合併した 眼神経帯状疱疹の長期観察例

村松 倫子^{1)2)*} 林 広美¹⁾²⁾ 岸谷 融¹⁾²⁾
三浦 豊章¹⁾ 新井 良和³⁾⁴⁾ 小林 康孝¹⁾

要旨：症例は68歳男性。右眼神経帯状疱疹の加療2ヵ月後、右眼の眼球運動障害、右瞳孔散大あり。髄液中単核球・蛋白上昇、帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus; VZV)-IgM 陽性、頭部MRIで右基底核に無症候性の新鮮小梗塞、MRAで右中大脳動脈に高度狭窄をみとめた。その後、脳梗塞再発。髄液検査に変化なくVZV髄膜炎と診断、アシクロビルとプレドニゾロン、アスピリンで左手指脱力・右眼瞼下垂・右眼球運動障害は改善、加療継続し1年後に右中大脳動脈狭窄も改善した。眼神経帯状疱疹後の眼球運動障害・脳血管障害はVZVの血管への直接感染や炎症波及が原因とされる。脳動脈狭窄に対する長期加療が、脳梗塞発症リスクを軽減すると考えた。

(臨床神経 2015;55:406-411)

Key words：眼神経帯状疱疹、眼球運動障害、中大脳動脈高度狭窄、脳梗塞、ステロイド

はじめに

眼神経(三叉神経第1枝)領域の帯状疱疹ウイルス感染は、失明のリスクが高く厳重な管理が必要であることは、よく知られている。また、同領域の帯状疱疹では、眼球運動障害や、瞳孔異常などをきたすこともある。

さらに、眼神経帯状疱疹後、数週間から数ヵ月ののちに、片麻痺や失語をきたした症例の報告も散見される^{1)~3)}。

今回、われわれは、眼神経帯状疱疹後2ヵ月で眼球運動障害を発症し、その後2度の脳梗塞をきたしたが、加療を継続することで動脈狭窄および脳血流が改善した症例を経験したので、文献的考察をふくめ報告する。

症 例

患者：68歳、男性

主訴：複視

既往歴：高血圧(ARB内服加療中、コントロール良好)。糖尿病・高脂血症なし。

嗜好歴：喫煙・飲酒なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008年12月初旬に右眼表面痛をとまう右眼神

経領域の帯状疱疹をきたし、当院皮膚科に入院した。アシクロビル250mg×3/日を6日間点滴投与され、皮膚病変は改善傾向となった。この時右眼瞼下垂をみとめた。2009年1月、時折右眼に羞明を感じるがあった。2009年2月上旬、右角膜潰瘍に対し当院眼科にて加療中に、右眼の眼球運動障害を指摘され当科初診となった。

入院時現症：一般所見は、身長160cm、体重48kg、BMI19.2kg/m²、体温36.8°C、血圧130/86mmHg、脈拍70/分・整、SpO₂99%(room air)。心音・呼吸音に異常なく腹部所見も異常をみとめなかった。右前額部に暗赤色、治癒傾向の皮疹をみとめた。眼瞼腫脹・眼瞼突出はみとめられなかった。

神経学的所見では、右眼の視力低下、右直接・間接対光反射消失、右眼瞼下垂、右瞳孔散大をみとめた。右眼球運動は全方向に重度に障害されており、右眼は輻輳反射も消失していた(Fig. 1A)。右眼痛はみとめなかった。右眼神経領域に感覚鈍麻をみとめた。その他には異常はみとめられなかった。以上より、右海綿静脈洞部での動眼・滑車・外転神経の障害がうたがわれた。

検査所見：Hb11.6g/dlと軽度の貧血をみとめた以外に、血算・凝固・生化学などに異常はみとめなかった。帯状疱疹ウイルスの血清IgMは弱陽性であった。蛋白分画に異常はなく、甲状腺機能はTSH1.9μIU/ml、free T32.8pg/ml、free T4

*Corresponding author: 福井総合病院リハビリテーション科・神経内科 [〒910-8561 福井県福井市江上町第58号16番地1]

¹⁾ 福井総合病院リハビリテーション科・神経内科

²⁾ 福井大学医学部附属病院神経内科

³⁾ 福井大学脳脊髄神経外科

⁴⁾ 市立敦賀病院脳神経外科

(受付日：2014年9月2日)

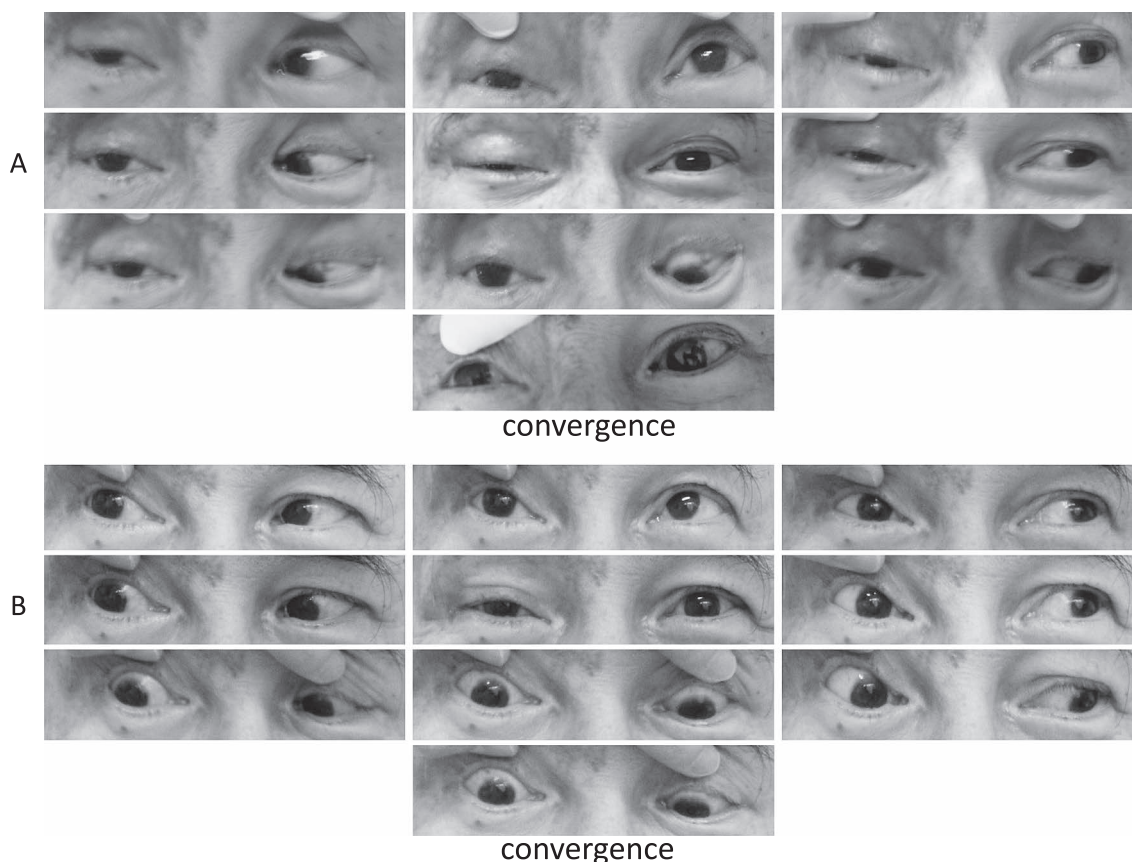


Fig. 1 Eye movement at 2 month and 5 months after onset.

A: Photographs showing eye movements of the patient at the first visit to our department. These were obtained 2 months after onset of the rash induced by varicella zoster virus (VZV). Patient had right-sided ptosis and complete right-sided ophthalmoplegia. B: Photographs showing eye movements 5 months after the onset of the rash induced by VZV. Patient has right-sided ptosis and incomplete upward gaze and downward gaze. Lateral movements of the right eye are completely restored.

1.2 ng/dl と正常範囲内, ビタミン B1 は 28.1 ng/ml と正常範囲内, 抗核抗体や抗カルジオリピン抗体, ANCA など膠原病マーカーは陰性であった. 髄液検査では, 15/μl と軽度の単核球の上昇および 56.7 mg/dl と蛋白の上昇をみとめた. 髄液中の帯状疱疹ウイルス IgM は弱陽性であったが, 帯状疱疹ウイルスの PCR は陰性であった. 頸動脈エコーでは, 両側内頸動脈分岐部に中等度のプラークをみとめたが, 流速に異常はみとめなかった. 初診時の頭部造影 MRI では, 右外眼筋・海綿静脈洞に造影効果はみとめなかった. 拡散強調画像・FLAIR 画像にて右内包後脚付近に高信号をみとめ, MRA では, 右中大脳動脈 M1 に高度狭窄をみとめた (Fig. 2).

経過 (Fig. 3) : MRI でみとめられた右内包後脚付近の高信号は無症候性の新鮮脳梗塞と判断し, アスピリンの内服を開始した. 経過観察中の 2009 年 3 月上旬, 突然, 左第 1~2 指の脱力を生じ再受診した. 頭部 MRI では, 右頭頂葉皮質に新鮮梗塞をみとめた. MRA は前回と変化なく, 髄液検査では, 帯状疱疹発症から数ヵ月経過しているにもかかわらず, 単核球 40/μl, 蛋白 55.9 mg/dl と軽度上昇は続いていたが, 帯状疱疹ウイルスの PCR は陰性であった.

持続的に髄液中の細胞数増多と蛋白上昇をみとめ, 帯状疱疹ウイルスの髄液内持続再活性化の可能性を考え, アシクロビルおよびプレドニゾロンの投与を開始した. その後数日で, 左手指脱力の軽快, 右眼瞼下垂の改善傾向をみとめた. 右眼の眼球運動障害も改善傾向であったが, 右瞳孔散大は改善をみとめなかった. O₂-gas PET 検査では, アセタゾラミド負荷による血管反応性は, 右側でも正常域内であったが左右差をみとめ, 右側の安静時の脳血流 (cerebral blood flow; CBF) は有意に低下していた.

帯状疱疹発症 5 ヶ月後, 右眼の眼球運動は左右方向は改善傾向で上下方向へ制限をみとめた. 右眼瞼下垂は持続していた (Fig. 1B). 髄液検査では, 蛋白は 48.3 mg/dl と高値を示すものの, 細胞数は正常化し, 髄液中の帯状疱疹ウイルス IgM も陰性化した. プレドニゾロンは漸減した. 1 年後, 右眼の眼球運動は, わずかに上下方向へ制限が残るがほぼ正常化した. 視力は帯状疱疹ウイルスによる角膜炎のため指数弁にとどまった. 右眼瞼下垂はわずかに残存していた. 髄液検査では, 細胞数は正常化し, 帯状疱疹ウイルス IgM は陰性化したままであった. 頭部 MRI では, 新しい脳梗塞病変はみとめら

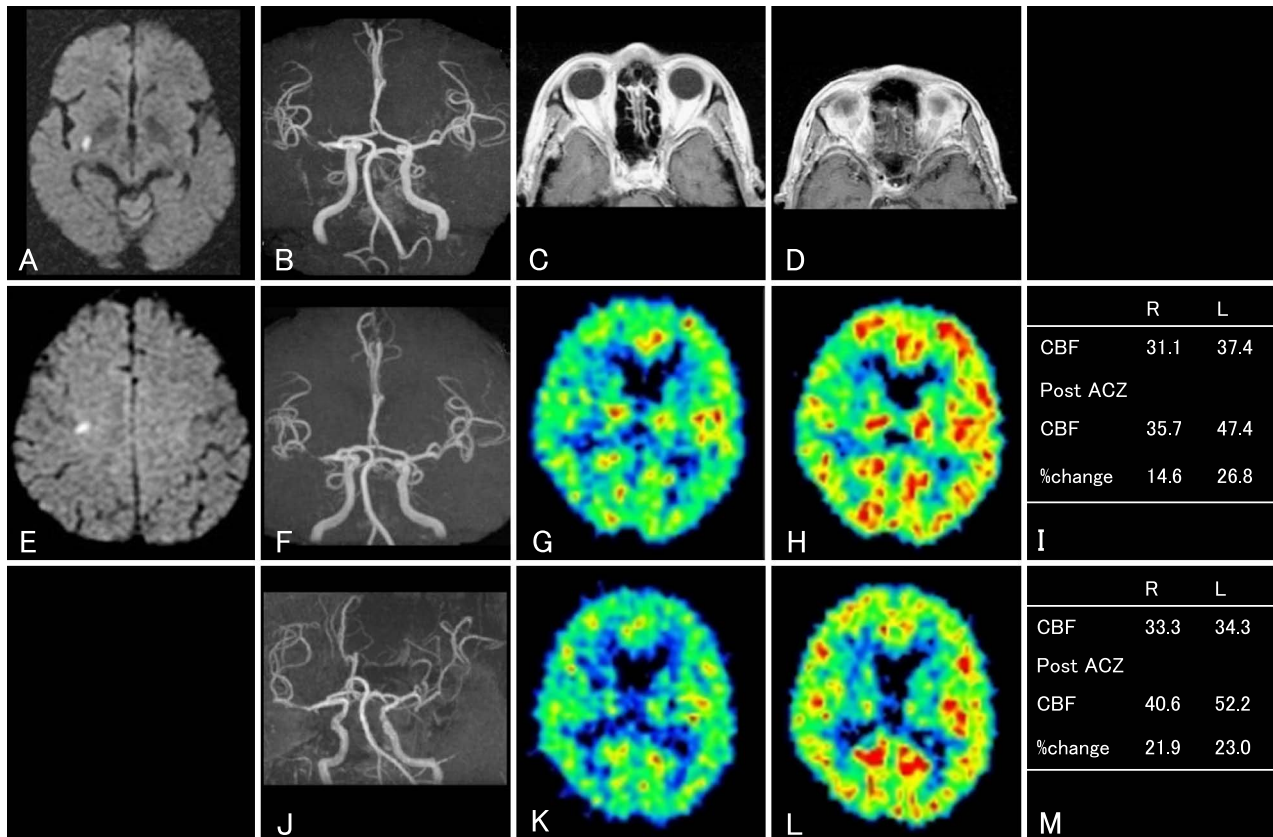


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) and brain O_2 -gas positron emission tomography (PET) imaging.

Brain MR images (A–D) obtained 2 months after onset of the rash induced by varicella zoster virus (VZV). Diffusion weighted imaging (DWI) (1.5 T; TR 10,000 ms, TE 104.5 ms, b value = 1,000 s/mm²) (A) shows a small fresh infarction near posterior limb of internal capsule. Magnetic resonance angiography (MRA) (1.5 T; TR 22 ms, TE 3.3 ms) (B) shows the severe stenosis of the M1 segment of the middle cerebral artery (MCA). T₂ weighted image (T₂WI) (axial, TR 4,016 ms, TE 98.8 ms) shows no abnormal intensity (not shown). T₂WI and gadolinium enhanced T₁ weighted imaging (1.5 T; axial, TR 400 ms, TE 10.0 ms) (C, D) show no abnormal intensity and contrast effects on the extraocular muscles or the cavernous sinus. Brain MRI (E and F) and PET findings (G to J) 3 months after onset of the rash induced by VZV. DWI (1.5 T; TR 10,000 ms, TE 104.5 ms, b value = 1,000 s/mm²) (E) shows a new small fresh infarction on right parietal cortex. MRA (1.5 T; TR 22 ms, TE 3.3 ms) (F) still shows severe stenosis of the M1 segment of the right MCA. On ¹⁵O-gas PET, baseline cerebral blood flow (CBF) (G) is normal in both hemispheres, but after acetazolamide administration (H), CBF does not increase enough in the right hemisphere. Cerebral vascular reactivity is within the normal range on both sides, but it is lesser in the right hemisphere than in the left hemisphere. MRA (J) and PET findings (K to M) 1 year after onset of the rash induced by VZV. Stenosis of the M1 segment of the right MCA on MRA (1.5 T; TR 22 ms, TE 3.3 ms) (J) has resolved, and PET findings have also normalized.

れず、MRAでは右中大脳動脈M1の狭窄部位は軽度の改善をみとめた。O₂-gas PET検査では、右大脳半球の安静時CBFの改善をみとめた。アセタゾラミド負荷による血管反応性は正常で左右差は消失していた。

考 察

1. 眼球運動障害について

带状疱疹後の眼球運動障害については、眼神経带状疱疹では、眼筋麻痺は3~29%にみられている^{4)~6)}。眼瞼腫脹・眼瞼下垂のため、発症後2~4週して診断されることが多いとされる⁴⁾が、動眼・滑車・外転神経は、海綿静脈洞・上眼窩裂・

眼窩先端部において、隣接する眼神経からの炎症の波及や、海綿静脈洞の静脈炎⁵⁾により障害を受けると考えられている。また、(毛様体神経節における)眼神経と動眼神経間の交通枝を介してウイルスが伝播、栄養血管の炎症による虚血、外眼筋へウイルスが直接浸潤などの機序も考えられている⁵⁾。

本症例でも、眼部带状疱疹発症後1ヵ月たってから眼球運動障害に気づかれている。これは、急性期の眼瞼腫脹、その後の眼瞼下垂により発見が遅れたものである。この症例では、最終的に角膜炎のため、視力は指数弁と回復しなかったが、眼球運動は上下方向への軽度の制限以外は改善した。症状の改善は、抗ウイルス薬およびステロイドの投与後に徐々にみとめられたこと、全方向性の眼球運動障害であったことから、

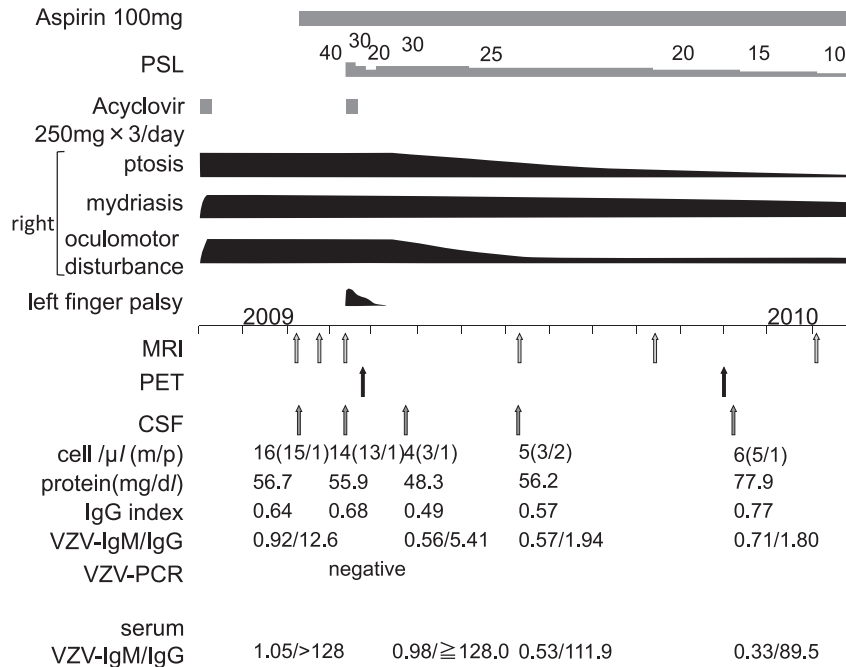


Fig. 3 Clinical course of the present case.

The right-sided herpes zoster ophthalmoplegia and pleocytosis improved after steroid treatment. PSL: prednisolone, PET: positron emission tomography, CSF: cerebrospinal fluid, VZV: varicella zoster virus, IgM: immunoglobulin M, IgG: immunoglobulin G, PCR: polymerase chain reaction.

海綿静脈洞・上眼窩裂・眼窩先端部において、隣接する眼神経からの炎症の波及が、今回の症状発症機序としてもっともうたがわしかった。

2. 脳血管障害について

帯状疱疹後の脳血管障害については、眼神経帯状疱疹後におこることが多く、脳梗塞発症時期は、帯状疱疹後、数日から数ヶ月とされている⁷⁾⁸⁾。狭窄血管は前大脳動脈(A1・A2)、中大脳動脈(M1)が多く⁷⁾、その機序として、三叉神経節や三叉神経求心性線維を経由したウイルスの直接浸潤⁹⁾や局所の免疫活性¹⁾などが考えられている。本症例はM1遠位の血管狭窄であり、この点では過去の報告とは食い違う。しかしながら、大血管のみより小血管との混在した病変を持つものが多いという報告¹⁰⁾もある。解剖学的には上頸神経節から始まる内頸動脈神経叢は海綿静脈洞を通り脳内の血管に分布するので、前方循環を担う脳血管の遠位にまで病変が波及する可能性はある。本症例では、髄液中の細胞数増加、帯状疱疹ウイルス-IgM陽性が続いたことから、神経から逆行性進行したウイルスの直接浸潤がもっとも考えられる。

帯状疱疹ウイルス感染による眼球運動障害出現後の脳血管障害の報告例としては、高齢者が多く⁴⁾、眼部帯状疱疹出現から片麻痺出現までの期間は1週間から1.5ヶ月である。中大脳動脈M1の狭窄が多く、髄液細胞数・蛋白ともに上昇している例が多い²⁾³⁾¹¹⁾。本症例は68歳と高齢者であり、帯状疱疹発症後2ヶ月目で当科受診時、すでに無症候性の脳梗塞

および右中大脳動脈M1に高度狭窄をみとめており、発症3ヶ月後には新規の脳梗塞を発症した。このことから、眼神経帯状疱疹後には、脳梗塞発症の危険性を考慮したうえで、その予防もふくめた治療を検討する必要がある。

3. 治療について

既報告における治療はアシクロビルにステロイド併用^{11)~14)}、抗血小板薬¹⁵⁾を併用した例などさまざまである。本症例では、当初脳梗塞に対しアスピリンを処方したが、ウイルスに対してはアシクロビルなどの投与をおこなわなかった。二度目の脳梗塞の後、アシクロビル、ステロイド、抗血小板薬を併用してからは、脳梗塞の再発はみとめなかった。アシクロビル・ステロイドおよび抗血小板薬の併用が、さらなる脳梗塞の再発を予防したと考えられ、積極的に加療することの重要性がうかがわれる。

既報告では、血管画像が経時的に撮影されているものは少ない。その多くは1ヶ月程度の経過に過ぎず、血管炎の改善については一致をみない¹³⁾¹⁶⁾。本症例では、短期的には血管狭窄の改善をみとめなかったが、12ヶ月後には、血管の狭窄は改善傾向となり、PETにてアセタゾラミド負荷後の脳血流や血管反応性の左右差も改善した。右中大脳動脈M1の狭窄の改善には、ステロイドの長期内服による抗炎症効果が考えられた。

おわりに

眼神経帯状疱疹では、眼球運動障害や脳梗塞を合併することがあり、注意が必要である。眼球運動障害と脳梗塞発症の間隔が数ヶ月にわたる例がある⁹⁾¹⁷⁾ことから、慎重な長期の経過観察が必要と考えられる。また、脳動脈に狭窄をみとめても、加療を継続することで狭窄を改善できる可能性があり、脳梗塞発症のリスクを軽減するために重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 124 回日本神経学会東海北陸地方会 (2009 年 6 月 27 日, 名古屋) で発表した。

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

文 献

- 1) Kuroiwa Y, Furukawa T. Hemispheric infarction after herpes zoster ophthalmicus: computerized tomography and angiography. *Neurology* 1981;31:1030-1032.
- 2) Gasperetti C, Song SK. Contralateral hemiparesis following herpes zoster ophthalmicus. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1985;48:338-341.
- 3) Sung KB, Kim SH, Kim JH, et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis. *J Korean Med Sci* 1988; 2:79-82.
- 4) 瀬川文徳. 水痘 - 帯状疱疹ウイルスと脳血管障害. *神経内科* 2007;66:437-445.
- 5) Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmics: natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;2:S3-12.
- 6) 佐藤里奈, 山田麻里, 玉井一司. 眼部帯状疱疹に続発した全眼筋麻痺. *臨眼* 2008;62:1279-1283.
- 7) 柿沼 進, 森松光紀. 帯状ヘルペスによる脳血管障害. *神経内科* 1996;45:490-495.
- 8) 黒岩義之. Post-herpetic contralateral hemiplegia. *神経内科* 2007;66:460-463.
- 9) Gilden DH, Lipton HL, Wolf JS, et al. Two patients with unusual forms of Varicella-Zoster Virus vasculopathy. *N Engl J Med* 2002;19:1500-1503.
- 10) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70:853-860.
- 11) Shin HM, Lew H, Yun YS. A case of complete ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus. *Korean J Ophthalmol* 2005;4: 302-304.
- 12) 青田典子, 平原和久, 早川和人ら. 眼窩先端部症候群を伴った眼部帯状疱疹の 1 例. *臨皮* 2008;3:220-223.
- 13) 野宮 環, 城倉 健, 工藤洋祐ら. 眼神経帯状疱疹後片麻痺例における浅側頭動脈生検所見. *神経内科* 2008;68:472-476.
- 14) Menkes DB, Bishara SN, Corbett AJ. Hemispheric infarction after herpes zoster ophthalmicus. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1983;46:786-788.
- 15) Gjerstad L, Nyberg-Hansen R, Bjørland O, et al. Herpes zoster ophthalmicus with cerebral angiitis and reduced cerebral blood flow. *Acta Neurol Scand* 1986;74:460-466.
- 16) Okanishi T, Kondo A, Inoue T, et al. Bilateral middle cerebral artery infarctions following mild varicella infection: a case report. *Brain Dev* 2009;31:86-89.
- 17) Tojo K, Onozawa T, Toyohara K, et al. Herpes zoster ophthalmicus with delayed contralateral hemiparesis. *Jpn J Med* 1990;1:99-103.

Abstract**A long-term follow up of right ophthalmoplegia and severe right middle cerebral artery stenosis with right herpes zoster ophthalmics: a case report**

Tomoko Muramatsu, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Hiromi Hayashi, M.D.¹⁾²⁾, Toru Kishitani, M.D.¹⁾²⁾,
Toyoaki Miura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshikazu Arai, M.D., Ph.D.³⁾⁴⁾ and Yasutaka Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Rehabilitation and Neurology, Fukui General Hospital

²⁾Second Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

³⁾Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

⁴⁾Neurosurgery, Municipal Tsuruga Hospital

Here we report a case of a 68-year-old man with severe stenosis of the right middle cerebral artery (MCA) following herpes zoster ophthalmicus. He presented with right-sided ptosis and ophthalmoplegia 2 months after herpes zoster ophthalmicus. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed monocytosis, increased protein levels, and positivity for herpes zoster virus immunoglobulin M (IgM). Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a small asymptomatic infarct in the right basal ganglia and severe stenosis of the right MCA (M1 segment). One month later, he presented with muscle weakness of the fingers of the left hand. Repeat CSF analysis revealed similar abnormalities to the previous analysis, and MRI showed a new small infarct in the right-sided motor area corresponding to the left fingers. He was treated with acyclovir (750 mg/day), prednisolone (1 mg/kg/day), and aspirin (100 mg/day). O₂-gas positron emission tomography (PET) revealed decreased cerebral blood flow (CBF) after acetazolamide injection and normal cerebral vascular reactivity (CVR). He was on continuous treatment with prednisolone and aspirin for 1 year. The muscle weakness of the fingers of the left hand and right-sided ophthalmoplegia improved, and magnetic resonance angiography revealed considerable decrease in the stenosis of the right middle cerebral artery. CBF before and after acetazolamide injection and CVR on O₂-gas PET also normalized. These results suggested that long-term treatment may prevent subsequent infarcts following herpes zoster ophthalmics.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:406-411)

Key words: herpes zoster ophthalmicus, ophthalmoplegia, severe middle cerebral artery stenosis, cerebral infarction, steroid therapy
