

症例報告

皮疹に1週間先行して頭痛と複視が出現した眼部帯状疱疹の1例

太田 智大^{1)*} 山崎 峰雄¹⁾ 戸田 諭補¹⁾
 小澤 明子¹⁾ 木村 和美²⁾

要旨：症例は66歳男性。頭痛・眼痛に続き、複視も出現し入院。左眼に外転麻痺、眼球突出を認め、Tolosa-Hunt症候群を疑いメチルプレドニゾロン1g×3日で加療したが改善無し。造影MRI、髄液、IgG4、ANCAなどは異常を認めず、HbA1c 9.2と糖尿病を認めた。発症1週間後から、鼻背に帯状疱疹が出現し角膜病変を伴った。眼部帯状疱疹と診断し、アシクロビル15mg/kgを開始、プレドニゾロン1mg/kgから漸減した。眼痛・皮疹は速やかに改善、眼球運動は数ヶ月で徐々に改善した。眼部帯状疱疹で複視が皮疹に先行することは稀である。未治療糖尿病と強力なステロイド治療が、皮疹の出現を抑制していた可能性を推測した。

(臨床神経 2017;57:163-167)

Key words：眼部帯状疱疹、複視、眼球運動障害、眼痛、角膜炎

はじめに

眼痛・頭痛・複視を主訴に来院し、当初 Tolosa-Hunt 症候群を疑い加療するも、経過中に三叉神経第1枝領域に帯状疱疹が出現した症例を経験した。同部の帯状疱疹は、眼部帯状疱疹と呼ばれ、角膜炎・眼球突出にくわえて、外眼筋麻痺を伴うことがあることは知られているが、通常は神経症状に先行、もしくは同時に帯状疱疹がみられる。今回、発症から1週間後に皮疹が出現した稀な症例を経験したため、ここに報告する。

症 例

症例：66歳、男性

主訴：複視、眼痛、頭痛

既往歴：糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2015年7月某日、左こめかみの痛みが出現。発症第2日目から複視が出現し、眼痛・頭痛が悪化。発症第3日目に他院眼科を受診し、発症第4日目に当院脳外科を紹介受診。頭部MRIにて脳動脈瘤や海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻は否定的であり、Tolosa-Hunt症候群の疑いで神経内科に紹介され、精査加療目的にて入院となった。

飲酒：ビール350cc/日程度。

喫煙：なし。

アレルギー：特記事項なし。

内服：amlodipine 5 mg, telmisartan 80 mg, trichlormethiazide 1 mg。

一般身体所見：身長166 cm, 体重83 kg, 体温36.5°C, 血圧145/80 mmHg, 脈拍68/min・整, 左眼球結膜に充血あり, 左眼に軽度眼球突出の疑い。

神経所見：意識清明、瞳孔径・対光反射正常、左外転-4、左眼瞼はやや浮腫状、顔面の感覚障害無く、その他の脳神経所見に異常なし。運動麻痺なし、感覚障害は下肢内果で振動覚軽度低下。失調なし、病的反射なし、深部反射はアキレス腱で低下あり。立位・歩行は正常。

画像検査：外来で撮影された頭部単純MRI・MRAでは特記異常を認めず。

入院後経過：左外転麻痺から、左外転神経麻痺が考えられた。眼瞼はやや浮腫状で軽度眼瞼下垂のようにも見えたが、外転障害以外の眼球運動障害は認めず内眼筋の障害も無く、動眼神経障害による眼瞼下垂ではなく、何らかの原因による浮腫状の変化と考えられた。眼痛・頭痛を伴っていたが、入院時に脳神経外科で撮影された頭部単純MRI・MRAでは脳動脈瘤や海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻は否定的で、単純撮影で水平断のみの評価であり、海綿静脈洞部の肉芽腫性変化の有無は評価困難であった。入院時の採血・髄液検査 (Table 1) では、糖尿病を認め、単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルスの既感染を示す結果であった。有意な炎症反応も認めず。ANCAやIgG4は陰性でありWegener肉芽腫やIgG4関連肥厚

*Corresponding author: 日本医科大学千葉北総病院神経内科 [〒270-1613 千葉県印西市鎌苅1715]

¹⁾ 日本医科大学千葉北総病院神経・脳血管内科

²⁾ 日本医科大学付属病院神経・脳血管内科

(Received October 14, 2016; Accepted February 4, 2017; Published online in J-STAGE on March 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000972

Table 1 Findings on admission.

Laboratory data				Examination of cerebrospinal fluid	
AST	21 IU/dl	WBC	8,600/ μ l	Cell	3/ μ l
ALT	36 IU/dl	RBC	505×10^4 / μ l	Protein	39 mg/dl
LDH	169 IU/dl	HGB	15.9 g/dl	Glucose	128 mg/dl
CK	61 IU/dl	HCT	44.2%	Cl	118 mEq/dl
TP	7.1 IU/dl	PLT	43.9×10^4 / μ l		
Na	133 mEq/dl	HSV-IgG	33.5	HSV-IgG	0.34
K	3.8 mEq/dl	HSV-IgM	0.17	HSV-IgM	0.07
Cl	94 mEq/dl	VZV-IgG	9.2	VZV-IgG	0.05
BUN	19.5 mg/dl	VZV-IgM	0.15	VZV-IgM	0.12
Cre	0.69 mg/dl	Anti-nuclear antibody	(—)		
CRP	0.11 mg/dl	Anti-SS-A antibody	(—)		
ACE	9.7 U/l	Anti-SS-B antibody	(—)		
Glu	248 mg/dl	Anti-ds-DNA antibody	(—)		
HbA1c	9.2%	MPO-ANCA	(—)		
THS	1.42 μ g/dl	PR3-ANCA	(—)		
FT4	1.03 μ g/dl	IgG4	22 mg/dl		

Abbreviations; HSV, herpes simplex virus. VZV, varicella zoster virus.

性硬膜炎は積極的には疑えなかった。髄液検査では、細胞増多や蛋白上昇を認めなかった。アキレス腱反射低下および下肢振動覚低下は、無治療の糖尿病によるものと考えた。以上より、Tolosa-Hunt 症候群を考え加療開始した。

入院当日より、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day のパルス療法を3日間行った。また、あわせて強化インスリン療法を行い血糖コントロールに努めた。眼痛・頭痛・複視の改善は全く認めず、反応性は不良であった。しかし、その時点では他に強く疑われる疾患もなかったため、入院第4日目よりプレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg に切り替え加療を継続した。入院第4日目に撮影した造影頭部 MRI では、海綿静脈洞・上眼窩裂に軟部組織病変を検出できず、ステロイド反応性不良と合わせて、Tolosa-Hunt 症候群は否定的と考えた。

入院第4日目(発症第8日目)の夜から、鼻背～鼻尖部を中心に、三叉神経第1枝領域に急速に帯状疱疹の皮疹が出現した (Fig. 1)。そのため、眼部帯状疱疹とそれに伴う眼筋麻痺と診断し、アシクロビル (ACV) 15 mg/kg を開始し、PSL は 1 mg/kg から漸減した。同時に眼科受診にて帯状疱疹に伴う角膜炎・角膜潰瘍と診断された。またペア血清にて、帯状疱疹ウイルス抗体価4倍以上の有意な上昇を認めた (varicella zoster virus (VZV)-IgM 入院第1日目 0.15 → 入院第7日目 36 → 入院第14日目 1.28, VZV-IgG 入院第1日目 9.2 → 入院第7日目 128 以上 → 入院第14日目 128 以上。ともに EIA 価)。ACV 投与後から、眼痛・頭痛は速やかに消失し皮疹も消退、他覚的な眼球運動障害も徐々に改善した。ACV は2週間投与して終了、PSL も漸減終了とした。外転障害・複視共に残存して

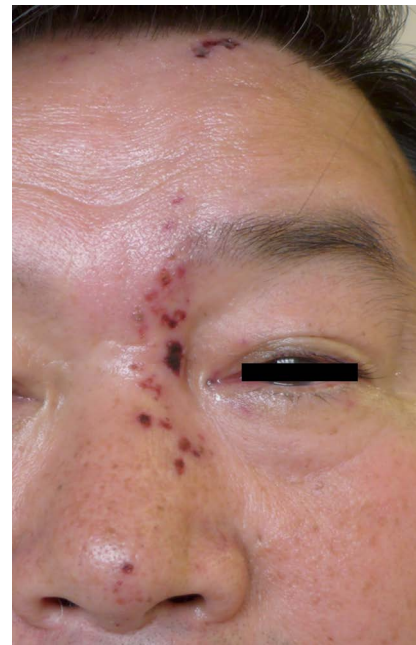


Fig. 1 This is the photograph which we took on the sixth hospitalization day.

Herpes zoster appears on dorsum nasi, Hutchinson's sign is positive.

いたが、眼痛・皮疹は改善し、全身状態も良好であったため退院とした。発症約7週間の外来受診では、皮疹や眼痛の再燃は無いものの、新たに内転・上下転の眼球運動障害も加

わった。この際に眼瞼下垂は観察されなかったが、内眼筋障害の有無は確認を怠っており不明である。眼部帯状疱疹から数週遅れて眼球運動障害が発生することがあることは知られており、再燃・再発ではないと考え経過観察とした。その後半年の外來フォロー中に、対座法での眼球運動障害は消失し、複視も上・下方視でわずかに残存するのみで改善した。

考 察

三叉神経第1枝（眼神経）領域の帯状疱疹は眼部帯状疱疹と呼ばれ、帯状疱疹ウイルスの同神経での再活性化によって起こる¹⁾。眼部帯状疱疹は、帯状疱疹の中で10~25%を占め、約50~90%で眼病変を認める^{1)~3)}。眼病変としては、角膜炎(76.2%)、虹彩炎・ぶどう膜炎(46.6%)、結膜炎(35.4%)、強膜炎(10.6%)、眼瞼浮腫、眼圧上昇などが認められる⁴⁾⁵⁾。約10%の症例で外眼筋麻痺が出現し、動眼神経、外転神経、滑車神経の順の頻度であるが、複数の神経が同時に障害を受けることもある⁴⁾。中枢内感染もきたし得り、髄膜炎の原因ウイルスとしてはエンテロウイルス、単純ヘルペスウイルスに次いで3番目に多い⁶⁾。鼻背~鼻尖部にかけて皮疹が見られた場合、Hutchinson's signと呼ばれ、眼病変の発症頻度が2倍になるため重要な所見である¹⁾。これは三叉神経第1枝の分枝の鼻毛様体神経が、鼻から眼にかけて分布しており、同神経を介して炎症が波及するためとされている⁷⁾。

本症例でもHutchinson's signは陽性で、角膜炎・外眼筋麻痺を伴っており、眼部帯状疱疹の症例として典型的であると考えられた。本症例の特徴的な点は、眼痛・複視が皮疹に1週間先行したことであるが、これは後に考察する。

眼部帯状疱疹の治療としては、通常の帯状疱疹と同様に抗ウイルス薬による治療が行われる。抗ウイルス薬による治療を72時間以内に始めることで、眼病変と帯状疱疹後神経痛の合併を有意に減らすことができる¹⁾。また、外眼筋麻痺を伴った場合は、ステロイド治療もあわせて行われることが多い²⁾。Ramsay-Hunt症候群の治療においては、メタアナリシスで抗ウイルス薬とステロイドの併用療法がもっとも奏効率が高いとされており⁸⁾、眼部帯状疱疹とそれに伴う外眼筋麻痺でも有効性が期待できる。本症例でも結果としては、抗ウイルス薬とステロイド薬の併用となった。帯状疱疹の出現が遅かったため、発症から治療開始まで1週以上経過しているが、抗ウイルス薬開始後に症状は劇的に改善しており、診断後は速やかな治療開始が望ましい。また眼部帯状疱疹は角膜炎・虹彩炎・強膜炎などを伴うことが多く、眼科医への紹介による眼に対する治療は、視覚障害予後において重要である¹⁾。眼に対する治療としては、ステロイド点眼薬、散瞳薬、抗ウイルス薬などが用いられる¹⁾⁷⁾。

眼部帯状疱疹の永続的な後遺症としては、外眼筋麻痺、慢性眼性炎症、視力の喪失、疼痛の可能性がある¹⁾²⁾⁷⁾。外眼筋麻痺は、通常は一過性で6ヵ月以内に寛解することが多いが、残存することもある¹⁾²⁾。眼症状は急性の症状以外にも、皮疹の沈静化以降にウイルスに対する免疫応答が関与する角膜実

質の炎症が見られる場合があり、皮疹消退後も眼科的な経過観察が必要である⁷⁾。

外眼筋麻痺の発生時期であるが、皮疹出現後または同時に出現することが多いが、先行することもある¹⁾²⁾。眼部帯状疱疹20症例のまとめ²⁾では、角膜・ぶどう膜・強膜といった眼球病変や、眼球突出の頻度が高いことが指摘されており、本症例と共通していた。しかし、皮疹に神経症状が先行したのは1例で、2日先行したのみであった。本症例では最終的には皮疹が出現したが、皮疹を伴わずにVZVによる神経障害を起こす無疹性帯状疱疹といった病態がある。無疹性帯状疱疹ではAIDS罹患症例、免疫抑制剤内服症例などの報告が多く⁹⁾、免疫能低下状態では再活性化されたウイルスに対する免疫学的反応を起こしにくいいため皮膚症状が現れにくいという考えがある¹⁰⁾。本症例では、比較的高度の未治療糖尿病に加えて強力なステロイド治療により、免疫応答が抑制され、皮疹の出現が1週間も遅れたのではないかと推察する。

また未解決の問題として、外眼筋麻痺の発症機序が不明である点が挙げられる。外眼筋麻痺が、ウイルスの直接障害によるものなのかウイルスに対する免疫応答なのか、また筋原性なのか神経原性なのか未解決の問題である²⁾とされている。外眼筋麻痺の発生時期は、皮疹と同時期から帯状疱疹が沈静化した数週後の発生まで様々であり、症例毎に直接障害や免疫応答といった別の機序で起きている可能性がある。また、VZVの広がりを19例の剖検で追跡した報告¹¹⁾で、VZVの抗原やDNAが認められたのは、中枢神経系では三叉神経核・脳幹・脳室上衣下の血管、末梢では後根神経節・罹患領域の末梢神経や筋内神経、更にVZVによる筋炎も認めたとされており、神経原性と筋原性の両者ともにきたしうることを示唆している。一方で、帯状疱疹における四肢・体幹の運動麻痺を起こす症例では、MRIでの異常信号が前根にとどまるもの¹²⁾¹³⁾、脊髄前角に及ぶもの¹⁴⁾¹⁵⁾、脊髄炎を呈するもの¹⁶⁾¹⁷⁾など症例によって様々であるが、MRIで捉えられた病変に対応した神経症状をきたすことから、神経原性の麻痺と考えられている。

本症例では当初外転麻痺が出現し、数週遅れて内転・上下転麻痺が出現している。当初の外転麻痺は三叉神経第1枝領域の疼痛発症の翌日から認めており、免疫応答よりも、VZVによる直接障害が疑われる。また外転のみ単独で完全麻痺をきたしており、眼窩内の炎症に伴うものよりも、外転神経麻痺がより考えやすい。VZVによる脊髄炎の病理報告¹⁸⁾では、病変は該当の神経節に最も強く、脊髄内では水平性に前角・前根、前・側索へ、更に垂直方向にも進展するとされている。本症例では、VZVが三叉神経節より垂直性に進展し外転神経を障害したのではないかと考えるが推測の域を出ない。数週遅れて出現した内転・上下転麻痺に関しては、完全に帯状疱疹が沈静化した後の出現であり、免疫応答による麻痺と考えられるが、神経原性なのか筋原性なのか不明である。このようなことを考えると、眼部帯状疱疹における外眼筋麻痺は、症例ごとに機序が異なる可能性や複数の機序が複合的に関わっている可能性がある。

結 語

複視・眼痛が皮疹に1週間先行して出現した，眼部帯状疱疹の1例を経験した．通常，眼部帯状疱疹では神経症状に先行して皮疹が見られ，その場合の診断は容易である．しかし，神経症状が皮疹出現に先行することがあり，類似の症状を呈する患者では眼部帯状疱疹も念頭に置き，精査・加療を進めることが重要である．

本報告の要旨は，第215回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し，会長推薦演題に選ばれた．

※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) Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002;66:1723-1732.
- 2) Sanjay S, Chan EW, Gopal L, et al. Complete unilateral ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus. *J Neuroophthalmol* 2009;29:325-337.
- 3) Adam RS, Vale N, Bona MD, et al. Triaging herpes zoster ophthalmicus patients in the emergency department; do all patients require referral? *Acad Emerg Med* 2010;17:1183-1188.
- 4) Marsh RJ, Cooper M. Ophthalmic herpes zoster. *Eye* 1993;7:350-370.
- 5) Yawn BP, Wollan PM, St Sauver JL, et al. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc* 2013;88:562-570.
- 6) Becerra JCL, Sieber R, Martinetti G, et al. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. *Int J Infect Dis* 2013;17:e529-534.
- 7) 日本眼感染症学会 感染性角膜炎診療ガイドライン作成委員会. 感染性角膜炎診療ガイドライン第2版. *日眼会誌* 2013;117:467-509.
- 8) de Ru JA, van Benthem PP. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. *Otol Neurotol* 2011;32:852-855.
- 9) Gray F, Belec L, Lescs MC, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1994;117:987-999.
- 10) 濱田真宏, 森川 貴, 山崎大輔ら. 無疹性帯状疱疹に伴う脊髄炎を生じた血液透析患者の1例. *透析会誌* 2016;49:297-303.
- 11) Schmidbauer M, Budka H, Pilz P, et al. Presence, distribution and spread of productive varicella zoster virus infection in nervous tissues. *Brain* 1992;115:383-398.
- 12) Yoshioka M, Kurita Y, Hashimoto M, et al. A case of segmental zoster paresis with enhanced anterior and posterior spinal roots on MRI. *J Neurol* 2012;259:574-575.
- 13) 李 徳哲, 黒木浩史, 濱中秀昭ら. 帯状疱疹に合併したC5運動麻痺の1例. *整形外科と災害外科* 2012;61:497-499.
- 14) Hanakawa T, Hashimoto S, Kawamura J, et al. Magnetic resonance imaging in a patient with segmental zoster paresis. *Neurology* 1997;49:631-632.
- 15) Haanpaa M, Hakkinen V, Nurmikko T. Motor involvement in acute herpes zoster. *Muscle Nerve* 1997;20:1433-1438.
- 16) Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-645.
- 17) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, et al. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology* 1994;44:1818-1823.
- 18) Devinsky O, Cho ES, Petito CK, et al. Herpes zoster myelitis. *Brain* 1991;114:1181-1196.

Abstract**A case of herpes zoster ophthalmicus preceded one week by diplopia and ophthalmalgia**

Tomohiro Ota, M.D.¹⁾, Mineo Yamazaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Yusuke Toda, M.D., Ph.D.¹⁾,
Akiko Ozawa, M.D.¹⁾ and Kazumi Kimura, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurological Science, Chiba Hokusoh Hospital, Nippon Medical School

²⁾Department of Neurological Science, Nippon Medical School Hospital

A 66-year-old man presented with headache and ophthalmalgia. Diplopia developed, and he was hospitalized. The left eye had abducent paralysis and proptosis. We diagnosed him with Tolosa-Hunt syndrome and administered methylprednisolone at 1 g/day for 3 days. However, the patient did not respond to treatment. No abnormality was found on his MRI or cerebrospinal fluid examination. Tests showed his serum immunoglobulin G4 and antineutrophil cytoplasmic antibody titers were within normal limits. He also had untreated diabetes mellitus (HbA1c 9.2). One week after first presenting with symptoms, herpes zoster appeared on the patient's dorsum nasi, followed by keratitis and a corneal ulcer. Herpes zoster ophthalmicus with ophthalmoplegia was diagnosed. We began treatment with acyclovir (15 mg/kg) and prednisolone (1 mg/kg, decreased gradually). Ophthalmalgia and the eruption improved immediately. The eye movement disorder improved gradually over several months. It is rare that diplopia appears prior to cingulate eruption of herpes zoster ophthalmicus. We speculated that onset of the eruption was inhibited by strong steroid therapy and untreated diabetes mellitus.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:163-167)

Key words: herpes zoster ophthalmicus, diplopia, eye movement disorders, ophthalmalgia, keratitis
