

成人無菌性髄膜炎の臨床的検討（第3報） —水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎 11 例について—

竹島 慎一¹⁾²⁾ 志賀 裕二¹⁾ 姫野 隆洋¹⁾ 立山 佳祐¹⁾³⁾
上村 鉄兵¹⁾⁴⁾ 河野 龍平¹⁾ 竹丸 誠¹⁾ 竹下 潤¹⁾
下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：2004年～2016年で成人無菌性髄膜炎 437 例中，水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）髄膜炎は 11 例（52.7 ± 14.9 歳，すべて男性），頻度は 2.5% であった。夏～秋に多く地区の水痘の流行と鏡像的であった。9 例は髄液中 VZV-DNA 陽性，2 例は VZV-IgG 抗体価指数 2 以上で診断した。発症 7 日頃までは前者，以後は後者が有用であった。8 例は帯状疱疹が先行，1 例は髄膜炎が先行，2 例は皮疹を認めなかった。2 例は B 型肝炎キャリアー，1 例はインフルエンザワクチン注射後，1 例がステロイド内服中であった。神経合併は三叉神経痛，顔面神経麻痺，舌咽神経痛，Elsberg 症候群など認め重症化する症例もあった。

（臨床神経 2017;57:492-498）

Key words：成人無菌性髄膜炎，水痘・帯状疱疹ウイルス，VZV-DNA，抗体価指数，合併症

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）は，ヒトの扁桃，眼球粘膜などから感染し，周辺リンパ節で増殖し，4～6 日で 1 次ウイルス血症を起こす。その後，肝臓や脾臓で増殖し 2 次ウイルス血症となり，全身の皮膚で小水疱形成する水痘を発症する。初感染後は，知覚神経節（三叉神経節，脊髄後根神経節）に潜伏感染し，加齢，悪性腫瘍など宿主の免疫力低下で再活性化し，知覚神経に沿った皮膚領域に帯状疱疹（herpes zoster; HZ）を発症する¹⁾²⁾。水痘は冬から春にかけて小児を中心に毎年流行し，20 人前後が死亡している。一方，HZ は 50 代以降に増加し高齢者に多く発症するが，季節は冬に少なく夏に増加し水痘の流行とは鏡像関係にある³⁾。VZV 感染による神経系合併症は，脳炎，髄膜炎，脊髄炎，脳神経障害，Ramsay-Hunt 症候群（RHS），視神経炎，血管炎，三叉神経痛，ヘルペス後神経痛など多彩である¹⁾²⁾。VZV の再活性化は，免疫力低下を背景にすることから，特に中枢神経系への合併症は，重篤化することがある。VZV は成人の無菌性髄膜炎（aseptic meningitis; AM）の原因ウイルスであるが，本邦では症例報告は散見されるが，まとまった報告はなくその頻度や実態は不明な点が多い。我々は AM の中

から VZV 髄膜炎（VZV meningitis; VM）の症例を抽出し，臨床の特徴や問題点を検討した。

対象および方法

対象は 2004 年 1 月から 2016 年 12 月までの 13 年間で経験した成人（15 歳以上）AM の症例で，起因ウイルスが VZV の髄膜炎に関して，年齢，性差，臨床症状，HZ の皮疹の有無，神経合併症，発症要因の背景，検査所見，髄液所見の経過などを後方的に検討した。VM の診断は，臨床徴候，髄液中の VZV 遺伝子 DNA（RT-PCR 法），血清および髄液の IgG および IgM VZV 抗体を酵素免疫測定法（EIA）で測定し，髄液 IgG および IgM 抗体値，VZV 抗体価指数（V-index）：（髄液 VZV IgG 抗体価/血清 VZV IgG 抗体価）/（髄液 IgG/血清 IgG），VZV 抗体価比（V-ratio）：血清 VZV IgG 抗体価/髄液 VZV IgG 抗体価などを参考にした。またこれら抗体値の時間的推移および診断的評価を検討した。さらに，患者居住地区である福山市の水痘の感染動向との関係を検討した。尚，本研究は脳神経センター太田記念病院，倫理委員会の承認を 2017 年 1 月 30 日に得ている（承認番号 135）。

*Corresponding author: 脳神経センター太田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター太田記念病院脳神経内科

²⁾ 現：昭和大学医学部リハビリテーション医学講座

³⁾ 現：広島市民病院

⁴⁾ 現：国立循環器病センター

（Received May 11, 2017; Accepted June 2, 2017; Published online in J-STAGE on August 11, 2017）

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001054

結 果

1) 発症頻度, 季節性

当院の2004年から2013年までの成人AM症例数はすでに報告したが⁴⁾, その後の2014年は22例, 2015年29例, 2016年26例であり, 13年間では437症例, 男性249例(57.0%), 女性188例(43.0%)であった。そのうち11例(年齢52.7 ± 14.9歳, すべて男性)をVMと診断した(Table 1)。13年間の全AM症例に対するVMの頻度は2.5%であり, この期間にVZV脳炎を1例, VZV脊髄炎を2例経験した(未報告)。発症時期は, 7例が6月から10月の夏季から秋季に, 3例は1月~2月の冬季, 1例は5月であった。発症年度は2010年が2例, 2013年5例, 2014年1例, 2016年3例で年により頻度の差を認めた。福山市保健所保健予防課による小児科定点観察による水痘感染動向の2006年から2016年の報告では⁵⁾, 毎年夏場には水痘感染が減少し, 秋から増加し冬場にかけて患者数が多い(Fig. 1)。HZの発症は, 水痘の流行とは逆相関が認められているが, 今回のVMの発症もこの現象の反映が推測された。2013年に多発した理由は不明である。水痘ワクチンは, 本邦ではこれまで希望者への任意接種であったが, 2014年10月から定期接種化された。福山市でもその効果が見られ, 2016年の発症は2009年の10%以下にまで減少している(Fig. 1)。

2) 症例

HZは, 宿主の免疫力低下などを背景に発症するため, 各症例の病歴が重要であり, 短く紹介する。治療は全症例で入院後アシクロビル(ACV)投与を行ない軽快退院した。

① 59歳男性。入院2週間前から左顔面のしびれ感と疼痛があった。5日前に当院受診し, 三叉神経痛と診断し, 鎮痛薬で経過観察。3日前から左後頭部痛と発熱, 左鼻翼に水疱が発現し, 近医でHZと診断された。強度の頭痛で当院入院。B型肝炎キャリアーである。

② 84歳男性。入院4日前にインフルエンザワクチン注射を受けた。2日前から食欲低下, 左臀部の疼痛, 発熱あり近医でHZと診断された。頭痛改善せず, 当院入院。10年前腰椎ヘルニア, 4年前事故で背部打撲。髄液蛋白810 mg/dlと著明な上昇を示し, MRIでT11レベルに硬膜癒着および腰椎椎間板に多発膨隆像, 脊椎管狭窄, また脊髄表面と硬膜内側面に異常造影効果を認めた。臀部から大腿に皮疹とびらんが強く, 髄液VZV-DNA陽性であるので, 髄膜炎は確実であるが, 外傷やヘルニアの影響以外, 排尿障害も認められ, 仙骨神経領域の神経根炎が合併してElsberg症候群を呈したと推測した。臀部の筋萎縮も認め, 49日間の入院を要した。

③ 43歳男性。入院4日前から右後頭部痛出現。発熱と顔面神経麻痺で入院。B型肝炎キャリアーである。ACVとプレドニゾロン(PSL)併用を行なった。

④ 56歳男性。1週間前に左上腕部に皮疹出現し, 近医でHZの診断。入院前日から頭痛が強度となり入院。

⑤ 33歳男性。1週間前から頭痛出現。鎮痛薬を服用したが, 各種鎮痛薬で効果なく入院。皮疹認めず, zoster sine herpetteの症例である。髄液所見の改善が遅延した。

⑥ 57歳男性。8日前から左耳後部, 頭頂部に疼痛出現。発熱, 水疱があり近医でHZの診断, 頭痛が強度で紹介入院。

⑦ 51歳男性。2週間前から体調を崩し, 10日前から耳痛と嚙下痛が出現, 耳鼻科に入院した。左耳介部, 咽頭破裂部に水疱形成を認め, ACVとPSL併用の治療を受けるが, 頭痛および顔面神経麻痺出現し, 髄膜炎疑いで当院へ転院した。髄液所見は軽度であったが嚙下痛が強く舌咽神経痛の合併も認めた。

⑧ 41歳男性。4日前より頭痛, 発熱, 当院受診し髄膜炎と診断した。しかし, 本人は医師で, 自宅での加療を希望され帰宅した。頭痛が強くなり, 左胸部にHZを認め, 再受診し入院。

⑨ 66歳男性。入院前日から左耳周辺の疼痛と食欲不振あり,

Table 1 Clinical characteristics of adult varicella zoster virus meningitis.

Case	Age	Sex	Onset	Fever	H.ache	N/V	N.stiff	Rash (shingles)			Neurol. Complications	Past history, others (risks)	Hosp. days	
								+/-	side	location				
1	59	M	2010.6	38.8	+	-	-	+	L	face	+	trigeminal neuralgia	HBV carrier	17
2	84	M	2010.10	39.8	+	-	-	+	L	clunus	+	Elsberg synd.	4 days after injection of infl. vaccine	49
3	43	M	2013.1	37.1	+	-	-	+	R	head	+	R-H synd.	HBV carrier	13
4	56	M	2013.5	36.1	+	-	-	+	L	upper L	+			15
5	33	M	2013.6	37.1	+	+	-	-	-	-	-		zoster sine herpette	18
6	57	M	2013.9	37.2	+	+	-	+	L	head	+			16
7	51	M	2013.10	37.1	+	-	-	+	L	ear	+	R-H synd. GP neuralgia	dysphagia+, odynophagia+	16
8	41	M	2014.6	36.3	+	+	±	+	L	chest	+			12
9	66	M	2016.2	36.3	+	+	-	+	L	ear~face	+	trigeminal neuralgia	chronic urticaria, on 5 mg of PSL	14
10	56	M	2016.2	37.2	+	-	-	+	L	abdomen	+			9
11	34	M	2016.10	37.3	+	+	-	-	-	-	-		zoster sine herpette	10

H.ache; headache, N/V; nausea and vomiting, N.stiff; neck stiffness, Neurol; neurological, Synd.; syndrome, R-H synd.; Ramsay Hunt syndrome, GP; glossopharyngeal, HBV; hepatitis B virus.

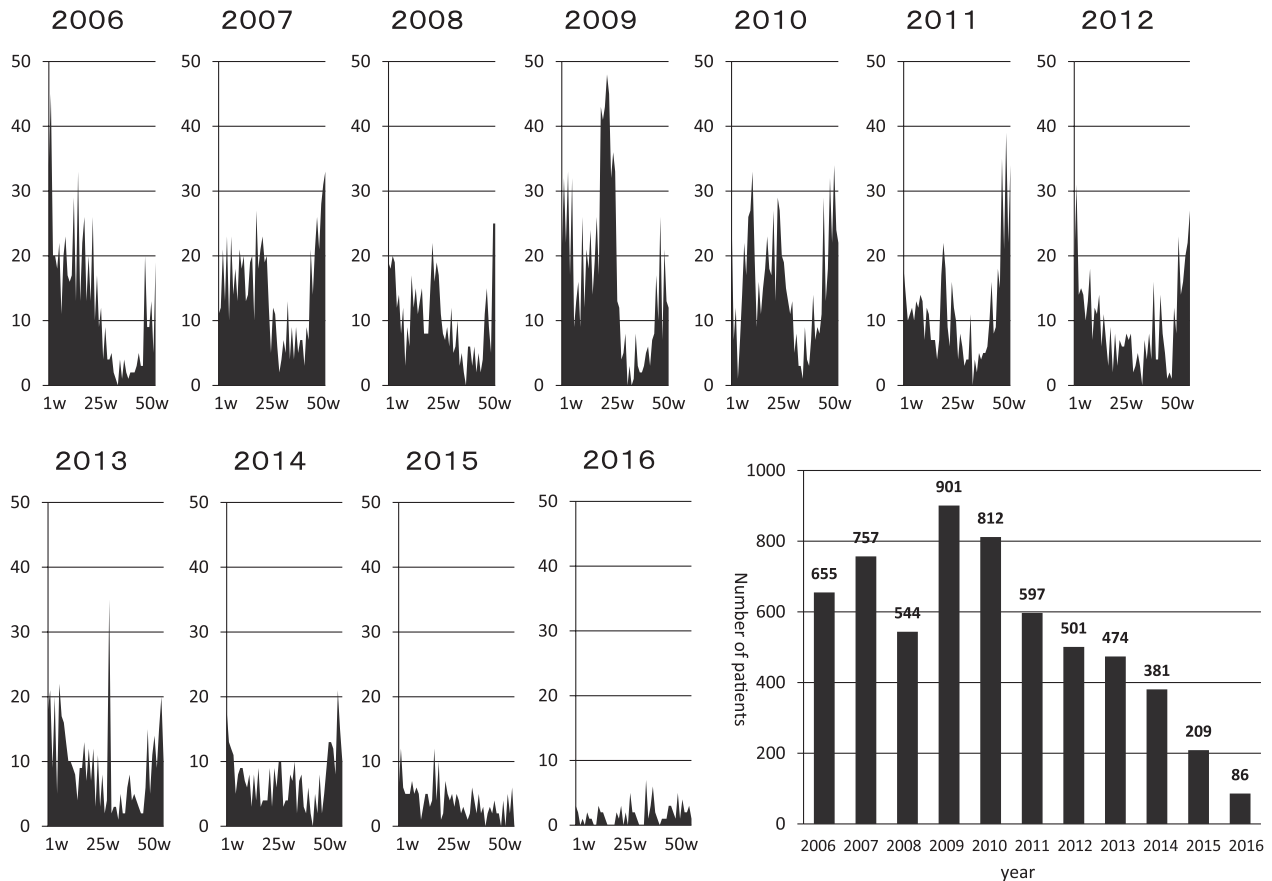


Fig. 1 Chickenpox patients in Fukuyama city (from Infectious Diseases Weekly Report).

耳鼻科へ入院。頭全体の強い頭痛と左下半の顔面の発疹疼痛あり、当院へ紹介入院。三叉神経第2, 3枝領域のHZを認めた。2年前から慢性じんま疹でPSL 5 mgを持続内服している。

- ⑩ 56歳男性。4日前から左側腹部の疼痛と皮疹で、皮膚科受診しHZと診断。頭痛と発熱で、当院紹介入院。
- ⑪ 34歳男性。7日前から頭痛あり、2日前から頭痛増強し入院。皮疹認めず、zoster sine herpetteの症例である。

3) 臨床症状

入院時発熱 ($37^{\circ}\text{C} <$) は8例 (72.7%)、頭痛は11例全例 (100%)、吐気・嘔吐は5例 (45.5%)、軽度の項部硬直を1例 (9.1%) に認めた。髄膜炎の発症に先行してHZの皮疹を8例 (82%) に認め、急性帯状疱疹疼痛を呈した。1例は髄膜炎が先行しその後皮疹を認めた (症例8)。皮疹の出現部位は、三叉神経領域、側頭部、耳介部、体幹部、臀部など様々で好発部位はなかったが、頸部以上が多かった。症例7は舌咽神経痛も合併し嚥下時の疼痛が強く、症例2は臀部から大腿の皮疹で、排尿困難が生じElsberg症候群と筋萎縮を認め重症であった。RHSを2例 (1例は舌咽神経痛の合併重複例) に認めた。発症要因の背景では、2例にB型肝炎のキャリアー、1例はインフルエンザワクチンの注射の4日後に発症、1例は2年間PSL 5 mg/日内服していた。皮疹のないzoster

sine herpetteを2例認めた。入院期間は、症例2が49日間であったが、他の患者10例の平均は14日間であった。

4) 検査所見 (Table 2)

入院時の末梢血白血球増加 ($> 8,950/\mu\text{l}$) を示す症例はなく平均 $6,183 \pm 1,721$ 、CRP増加 ($> 0.30 \text{ mg/dl}$) は5例に認め、平均 $0.42 \pm 0.46 \text{ mg/dl}$ であった。その他、一般検査では特に著明な異常所見は認めなかった。入院時髄液所見は、蛋白増加 ($> 40 \text{ mg/dl}$) を9例に認めた。症例2は 810 mg/dl と著明な上昇を示したが、神経根障害の合併が推測された。症例2を除いた10例の髄液蛋白は平均 $74.8 \pm 45.5 \text{ mg/dl}$ 、糖 $54.9 \pm 12.3 \text{ mg/dl}$ 、細胞増多はすべての症例で認め、平均 $611 \pm 636/\text{mm}^3$ であり、多核球 $12.0 \pm 11.1\%$ 、リンパ球は $86.6 \pm 11.0\%$ で優位であった。複数回髄液検査を行なった症例で、経時的に蛋白と細胞数の低下し、リンパ球の割合が増加することが確認された。症例2では、この傾向が緩徐で、入院1ヶ月でもリンパ球は80%であった。症例5の髄液所見は動揺したが、臨床症状の悪化は認めなかった。

5) VZV-DNA および抗VZV抗体値 (Table 3)

VZV-DNA陽性による確定診断は9例である。発症から2~7日以内の髄液での陽性が7例で、8日 (症例6) でも可能であった。しかし、一方7日 (症例4)、10日 (症例7) の髄液

Table 2 Laboratory findings of adult varicella zoster virus meningitis.

Case	WBC/ μ l	CRP mg/dl	CSF	Protein mg/dl	Sugar mg/dl	CLLs/3	Poly%	Ly%
1	3,720	1.40	① 4ds	44	52	54	18.5	81.5
			② 20ds	40	59	28	14.3	85.7
2	8,180	0.54	① 2ds	810	70	2,895	14	86
			② 10ds	350	96	468	16	84
			③ 29ds	174	68	130	20	80
3	6,050	0.04	① 4ds	59	50	968	8	88
			② 10ds	23	74	464	2	98
4	6,240	0.54	① 8ds	54	55	483	1.5	96
5	7,790	0.02	① 6ds	108	50	1,120	0	99
			② 12ds	120	47	915	0.7	99.3
			③ 19ds	80	55	369	0	100
			④ 25ds	83	52	108	18	82
6	5,600	0.05	① 8ds	104	39	440	19	78
7	8,100	0.13	① 10ds	26	80	63	21	79
8	5,180	0.22	② 4ds	170	51	1,990	0	98
9	8,150	0.99	① 2ds	42	71	44	17.2	82.8
10	3,400	0.66	① 7ds	35	58	65	32.3	66.2
			② 11ds	58	56	22	5	95
11	5,610	0.02	① 4ds	106	43	885	2.5	97.5
			② 9ds	52	48	517	1	99

ds; days, CLLs; cells, Poly; polynuclear cells, Ly; lymphocytes.

Table 3 Immunological characteristics related varicella zoster virus infection.

Case	Serum		CSF			CSF		VZV-IgG ratio		VZV-IgG Index	VZV-DNA		
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	VZV-IgG ratio	VZV-IgG Index					
1	① 3ds		+++	128 <	① 4ds	-	0.20	+	4.97	25.8 <	/	+	
2	① 2ds	-	0.35	+++	128	① 2ds	-	0.53	+	9.99	12.8	/	-
	② 15ds	-	0.60	+++	128	② 10ds	-	0.82	+	12.8	10.0	/	/
						③ 29ds	-	0.30	+	12.8		/	+
3	① 4ds	-	0.57	++	17.1	① 4ds	-	0.16	±	0.20	85.5	/	+
	② 11ds	-	0.57	+++	128 <	② 11ds	-	0.38	+	8.07	15.9 <	/	/
4	① 7ds			+++	128	① 7ds	-	0.17	+	4.29	29.8	10.8	-
5						① 6ds	-	0.71	+	0.41			+
6	① 8ds	-	0.26	++	34.2	① 8ds	-	0.43	±	0.32	107	/	+
7	① 10ds	+	2.08	+++	128	① 10ds	-	0.28	+	1.91	67 <	4.7	-
8	① 4ds	-	0.36	++	12.7	① 4ds	-	0.25	±	0.30	42		+
9	① 2ds	+	3.95	+++	128 <	① 2ds							+
	② 24ds	+	2.85	+++	128 <								
10	① 4ds	+	6.85	+++	128 <	① 4ds	-	0.39	+	0.45	284 <	0.95	+
	② 11ds		5.27	+++	128 <	② 11ds	±	1.16	+	7.2	17.8 <	/	
11	① 4ds	-	0.26	++	19.4	① 4ds	-	0.59	+	0.70		/	+

IgM; anti-varicella zoster virus IgM antibody, IgG; anti-varicella zoster virus IgG antibody, VZV; varicella zoster virus, ds; days.

で陰性であったが、臨床症状と V-Index で確定できた。よって発症から 1 週間経過した症例では、診断には両検査を考慮する必要がある。症例 2 は 2 日目の髄液は陰性で、29 日目には陽性であった。症状も皮疹も重症であり、発症 2 日目の髄液ですでに IgG 抗体価も高値であった。VZV の再感染や持続感染などの機序も考えたが、全身の皮疹、水疱などは認めず、ウイルスの陽性化が遅延した理由は不明である。血清 IgG 抗体価は全例で ++ 以上の高値で、3 例で IgM が + であった。髄液 VZV 抗体による感染の診断は、IgM は ± が 1 例のみで感度は悪く、IgG の 2 以上は 5 例で発症の後期に認められたが、やはり感度は良好とは言えなかった。V-ratio の 20 以下は 1 例で、2 例は 20 以下の可能性があるが血清 IgG が高値 128 < と判定された場合、正確な比率を出せない難点があり感度も良好ではなかった。VZV-DNA が陰性の場合、V-Index が有用であるが、今回の検討では後方視的検討であるため、DNA が陽性の症例で、血清や髄液の IgG の未測定の場合が多く、検討できたのは 3 例のみであった。

6) 再活性・再感染

髄膜炎の発症が、VZV の再活性か再感染に関しては、発症早期から VZV IgG 抗体価が高値を示す時には再感染とする考えもあり⁶⁾、症例 1, 2, 9, 10 は、発症 2~4 日目から 128 倍以上を示し、抗体価からは VZV の再感染も疑われる。しかし、全身の水疱など再感染の特徴は認めなかった。現在、VZV の潜伏・再活性化の確立した実験モデルはなく、再感染の確定的な定義も確立しておらず、再感染と判断することは困難であった。

考 察

成人 AM の症例の中から 11 例の VM を診断することができた。VM の患者年齢 (平均 52.7 歳) は我々が報告したエンテロウイルス髄膜炎 (27.0 歳) やムンプス髄膜炎 (29.8 歳) に比較して⁴⁾⁷⁾、高齢者が多くすべて男性であった。高齢で細胞性免疫が低下すること以外に、核家族化が進み家庭内での水痘の不顕性感染によるブースター効果が 40 代以降に得られにくいなども関与すると思われた¹⁾²⁾⁸⁾。髄膜刺激症状は他の AM とはさほど異なる点はなく、頸部硬直は 1 例に軽度認める程度であった。神経合併症を呈する症例が多く、免疫力低下の症例では、時に重症化するので注意を要する。今回の症例の VZV 再活性化の背景は、B 型肝炎キャリアー、インフルエンザワクチン注射後、長期の PSL 服用が認められたが、7 例は特に背景となる臨床的事項は認めず、通常成人に発症していた。8 症例は HZ 後に髄膜炎が発症、1 例は髄膜炎が先行、2 症例は皮疹を認めず、いわゆる zoster sine herpete に合併した髄膜炎であった。

近年、VZV 中枢神経感染神経症の診断は、脳脊髄液で PCR 法により VZV-DNA の検出が可能となり⁹⁾、臨床的に広く応用されるようになった。しかし、陰性の場合 VZV に対する抗体価の有意な変動が有用である¹⁰⁾¹¹⁾。皮膚症状の出現から 7~

10 日以内では PCR による DNA 陽性率は 61.5%~100%、抗体価の陽性率は 0~40%、それ以降では PCR の陽性率は 25~44.4%、抗体価の陽性率は 83~100%である¹²⁾¹³⁾。すなわち発症から時間が経過すれば PCR の陽性率は低下し抗体価による陽性率は上昇する。また VZV 再活性化では髄液中 PCR 陽性率は 9~28%と低い¹⁴⁾¹⁵⁾。VZV-DNA が陰性で、しかも抗体価の変動からも診断確定しない場合、VZV に対する髄腔内抗体産生を証明することが診断に有用とされ、V-Index が 1.5 ないし 2.0 以上であれば髄腔内での抗体産生を示し診断が可能である⁹⁾¹⁶⁾。今回の症例 11 例では VZV-DNA 陽性による確定診断は 9 例である。2 例は陰性であったが、臨床症状と V-Index で確定できた。発症から 1 週間経過した症例では、VZV-DNA と V-Index の両検査を考慮することが確定診断には重要である。その他、髄液中の VZV IgM 抗体、IgG 抗体の変動、V-ratio は診断には感度は良好とは言えなかった。

成人 VM の頻度に関しての報告では、最近では髄液中 VZV-DNA の陽性で診断した報告が多い。スペイン¹⁷⁾¹⁸⁾、スウェーデン¹⁹⁾、スイス²⁰⁾、ノルウェー²¹⁾、フランス²²⁾、アメリカ²³⁾ などから報告されているが、0.4%~13%など頻度は様々であり、数値の出し方にしても同一方法ではない。フィンランドから 2006 年 Kupila らが、成人 144 例で詳細に検討し、66% でウイルスを同定し、8%が VM と報告している²⁴⁾。2013 年の de Ory らの報告はスペインでの 17 施設の共同研究で、前方視的に 581 例を検討し、340 例の髄膜炎で、ウイルスを同定できたのは 194 例であり、エンテロウイルスが 76.8%、VZV が 10.3% (20 例)としている²⁵⁾。しかし、症例の年齢構成は 15 歳以下が 163 例を含んでおり、成人 AV での正確な頻度ではない。いずれにしろ、我々の今回の VM の頻度は 2.5% であり、従来の報告より少ない。Koskiniemi らは VZV 感染の 174 症例を検討し、皮疹を伴った髄膜炎症例は 7 例に対して、皮疹を認めない髄膜炎症例は 17 例と報告している²⁶⁾。今回の 11 例中 2 例が無疹性であったが、VZV 関連の髄膜炎は皮疹を伴わないことが多いとの指摘もあり⁸⁾。今後は前方視的に、発症からの日時を考慮し、VZV-DNA 検査と V-Index を検討する必要がある。特に高齢者では VM の可能性が高いことを充分考える必要がある。

VM の季節性に関しては、HZ が夏から秋に発症頻度が高いことが、皮膚科の大規模な Miyazaki study で報告された³⁾。今回の VM も同様の季節性を示した。水痘は冬から春に流行し夏に減少するが、福山市の水痘も同様傾向であった (Fig. 1)。HZ は水痘とは鏡像関係であるが³⁾、HZ の発症は水痘患者との接触でのブースター効果により抑制され、水痘患者が減少した時期に HZ の発症が増加すると考えられている。

水痘はワクチン接種により予防可能である。1995 年にワクチン定期接種を開始した米国では、水痘患者は著明に減少し²⁷⁾、その後水痘患者の減少によるブースター効果の減弱で、ワクチン接種後でも罹患する症例が増加し²⁸⁾、2006 年からワクチン 2 回接種が行なわれ、水痘関連死が著明に減少している²⁹⁾。本邦でも 2014 年 10 月から、水痘ワクチンを任意接種から定期接種へ変更した。以降水痘感染の減少を認めており、

福山市では2016年には年間発症数が約10%にまで減少した(Fig. 1)。今後、本邦でも水痘患者が著明に減少することが期待される。一方、ワクチン接種による自然罹患率の低下に伴いブースター効果を得られず、HZが増加する可能性があり今後注視する必要がある。

謝辞：統計学的検討などの研究支援を頂いた脳神経センター大田記念病院、社会医療法人祥和会付属福山脳血管医学研究所 福嶋朋子氏、また福山市の水痘患者の推移に関する資料をいただいた福山市保健所保健予防課に深謝いたします。

本論文の要旨は、第20回神経感染症学会総会(2015年10月)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、団体はいずれも有りません。

文 献

- Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-1028.
- Toyama N, Shiraki K, member of the society of the Miyazaki prefecture dermatologist. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009; 81:2053-2058.
- 竹島慎一, 音成秀一郎, 姫野隆洋ら. 成人無菌性髄膜炎の臨床的検討—流行性と起因ウイルスの同定. *臨床神経* 2014;54: 791-797.
- 福山市保険予防課. 五類感染症の発生状況[Internet]. 福山市: 福山市保険予防課; 2017 Mar. [cited 2017 Apr 20]. Available from: <http://www.city.fukuyama.hiroshima.jp/soshiki/hokenyobo/1881.html>.
- 木花光. 水痘再感染. *臨床 (増刊号)* 2004;58:44-47.
- 竹島慎一, 吉本武史, 志賀裕二ら. 成人無菌性髄膜炎の臨床的検討 (第2報) —ムンプス髄膜炎13例について—. *臨床神経* 2015;55:630-636.
- 森 康子. 水痘带状疱疹ウイルスの潜伏感染, 再活性化と病態. *化学療法*の領域 2010;26:1188-1195.
- Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991;37:1153-1160.
- 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.
- 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.
- 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.
- Echevarría JM, Casas I, Tenorio A, et al. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1994;43:331-335.
- Nisa L, Landis BN, Giger R, et al. Pharyngolaryngeal involvement by varicella-zoster virus. *J Voice*. 2013;27:636-641.
- Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology* 2007;68:1069-1073.
- Martínez-Martín P, García-Sáiz A, Rapún JL, et al. Intrathecal synthesis of IgG antibodies to varicella-zoster virus in two cases of acute aseptic meningitis syndrome with no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1985;16:201-209.
- Chamizo FJ, Gilarranz R, Hernández M, et al. Central nervous system infections caused by varicella-zoster virus. *J Neurovirol* 2016;22:529-532.
- Arruti M, Piñeiro LD, Salicio Y, et al. Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007–2014). *J Neurovirol Advance Publication*, 2017; <http://doi.org/10.1007/s13365-017-0519-y>.
- Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system—Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* 2015;71:281-293.
- Becerra JC, 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.
- Mørch K, Fylkesnes SI, Haukenes G. Meningitis associated with reactivation of varicella-zoster virus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:2871-2873.
- Hausfater P, Fillet AM, Rozenberg F, et al. Prevalence of viral infection markers by polymerase chain reaction amplification and interferon-alpha measurements among patients undergoing lumbar puncture in an emergency department. *J Med Virol* 2004;73:137-146.
- Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, et al. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection* 2016;44:337-345.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
- de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol* 2013;85:554-562.
- Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002;25:293-301.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611.
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356: 1121-1129.
- Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics* 2011;128:214-220.

Abstract

**Clinical, epidemiological and etiological studies of adult aseptic meningitis:
Report of 11 cases with varicella zoster virus meningitis**

Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾²⁾, Yuji Shiga, M.D.¹⁾, Takahiro Himeno, M.D.¹⁾,
Keisuke Tachiyama, M.D.¹⁾³⁾, Teppei Kamimura, M.D.¹⁾⁴⁾, Ryuhei Kono, M.D.¹⁾,
Makoto Takemaru, M.D.¹⁾, Jun Takeshita, M.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾
and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital

²⁾Present address: Department of Rehabilitation Medicine, Showa University School of Medicine

³⁾Present address: Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

⁴⁾Present address: National Central and Cardiovascular Center

We treated 11 cases (52.7 ± 14.9 years, all male) with varicella zoster virus (VZV) meningitis and 437 cases with adult aseptic meningitis from 2004 to 2016. The incidence rate of adult VZV meningitis in the cases with aseptic meningitis was 2.5%. Herpes zoster infections are reported to have occurred frequently in summer and autumn. VZV meningitis also occurred frequently in the similar seasons, in our patients. The diagnoses were confirmed in 9 cases with positive VZV-DNA in the cerebrospinal fluid and in 2 cases with high VZV-IgG indexes (> 2.0). For diagnosis confirmation, the former test was useful for cases within a week of disease onset, and the latter index was useful for cases after a week of disease onset. Zoster preceded the meningitis in 8 cases, while the meningitis preceded zoster in 1 case, and 2 cases did not have zoster (zoster sine herpette). Two patients were carriers of the hepatitis B virus, 1 patient was administered an influenza vaccine 4 days before the onset of meningitis, and 1 patient was orally administered prednisolone for 2 years, for treatment. Their immunological activities might have been suppressed. The neurological complications included trigeminal neuralgia, facial palsy (Ramsay Hunt syndrome), glossopharyngeal neuralgia, and Elsberg syndrome. Because the diseases in some patients can become severe, they require careful treatment.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:492-498)

Key words: adult aseptic meningitis, VZV-virus, VZV-DNA, VZV-IgG index, complication
