

皮質下出血を繰り返し、水痘・帯状疱疹ウイルス髄膜炎合併後に急速に悪化した症例：水痘・帯状疱疹ウイルス血管症の関与に関して

竹下 潤¹⁾ 野村 栄一¹⁾ 竹丸 誠¹⁾
 姫野 隆洋¹⁾ 下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は75歳の男性である。認知症、生活習慣病で治療中であるが、左頭頂葉皮質下出血および左後頭葉の小梗塞を発症した。脳アミロイドアンギオパチー（CAA）と思われる皮質下の微小血腫と脳血管に多発性血管狭窄も認められた。入院6日目に臀部に帯状疱疹を発症し、脳脊髄液中水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）-DNAが陽性で、VZV髄膜炎を併発した。その後、左前頭葉および右頭頂葉の皮質下出血が短期間で多発し、入院18日目に死亡した。VZV髄膜炎後、急速に悪化した要因は、脳動脈硬化や皮質下の微小血腫とVZV血管症が関与した可能性が推測された。VZV血管症とCAAとの関連は今後検討する必要がある。

（臨床神経 2018;58:245-248）

Key words：水痘・帯状疱疹ウイルス血管症、脳アミロイドアンギオパチー、皮質下出血、出血リスク、動脈硬化症

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）は、初感染後神経節に潜伏感染し、宿主の免疫力低下などで再活性化し、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす¹⁾。近年、VZVが血管炎を引き起こし、多種の脳卒中の発症に関与することが示され、虚血性脳梗塞、動脈瘤、動脈解離、脳出血やくも膜下出血のリスクと報告されている^{2)~4)}。GidenらはVZVの脳病変は血管炎を主座とするVZV vasculopathy (VZV-V)とする病態であると提唱し、その概念はさらに広がっている^{2)~4)}。今回、VZV感染後に多発性の皮質下出血を短期間に発症し死に至った症例を経験した。VZV-Vの関与が示唆されたので報告する。

症 例

症例：75歳の男性

既往歴：70歳から糖尿病（DM）、高血圧、高脂血症。72歳で認知症。74歳で肺癌の切除手術をうけた。現病歴：2017年3月下旬。午前1時頃、トイレの前で転倒し、起きれず救急入院した。発症前には感染症を思わず発熱や頭痛は認めていない。内服薬：アトルバスタチン、シタグリプテン、メトホルミン、グリメピリド、アムロジピン、カンデサルタン、ガラランタミン、抑肝散、ゾルピデム。入院時現症：身長163cm、

体重49.2kg、体温37.4°C、血圧155/83mmHg、脈拍98/分、心房細動など不整脈なし、貧血なし。胸・腹部に異常所見なし。神経学的所見：意識障害JCS1-3、脳神経は眼球運動、対光反射は正常で、右視野障害を認めた。顔面麻痺認めず、構音障害もなし。右半身不全運動麻痺と右上肢の感覚鈍麻を認める。腱反射は左右差なく、病的反射も認めず。運動失調や不随意運動も認めず。項部硬直など髄膜刺激徴候なし。入院時検査：末梢血異常なし、生化学検査ではHbA1c7.5%以外は正常。CRP0.02正常、凝固系も異常なし。画像検査：頭部CT及びMRI検査で左中心後回付近に皮質下出血を認め、左後頭葉に急性期の小梗塞巣も認めた。両側後頭葉には石灰化を伴った陳旧性梗塞巣も認められた（Fig.1）。

臨床経過：降圧を中心に保存的治療を行ない、血圧は120~140/80~60mmHgで良好なコントロールであった。入院6日目に右臀部に水疱が出現し、帯状疱疹が明らかになった。脳脊髄液（CSF）検査で蛋白155mg/dL、糖115mg/dL、細胞数68/μL（単核球91%、多形核球7%）で、細胞、蛋白の増加を認めた。ウイルス学的検査は、血清VZV IgG128、VZV IgM5.03が高値で、CSF VZV IgG0.88、VZV IgM0.07で、CSFのVZV-DNAが陽性（PCR法）であった。VZV髄膜炎が明らかとなったため、降圧療法に加え、アシクロビル1,500mg/日の点滴治療を開始した。入院7日目に左前頭葉に新たな皮質下出血を認めた。また両側大脳皮質下や小脳などに脳アミロイドアンギオパチー（CAA）を思わせる微小血腫が多発して

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町三丁目6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

(Received January 24, 2018; Accepted February 26, 2018; Published online in J-STAGE on March 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001144

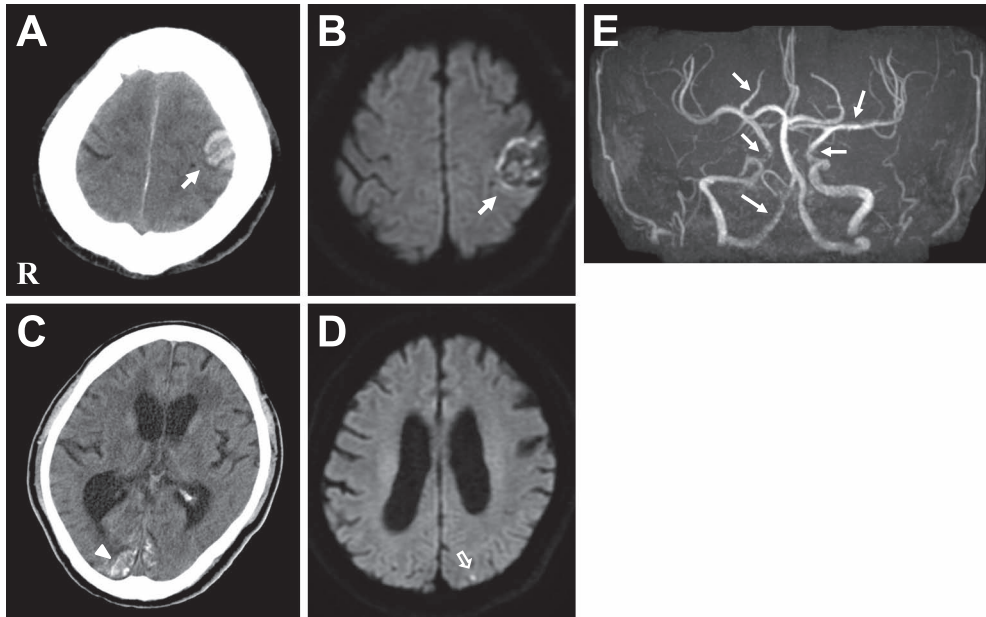


Fig. 1 Brain CT and MRI on the admission.

Brain CT shows a lobar intracerebral hemorrhage in the left parietal lobe and old infarct lesions with calcification in bilateral occipital lobes (A, C). DWI shows a lobar intracerebral hemorrhage in the left parietal and a new small infarct in the left occipital lobe (B, D). MRA showed several arterial narrowing in middle cerebral arteries, posterior cerebral arteries, vertebral arteries, internal carotid arteries (E, arrows) MRI (1.5 T, axis, diffusion weighted image TR 5,245 ms, TE 85.8 ms) arrows; lobar intracerebral hemorrhage, arrowhead; old infarct lesions with calcification. white margined arrow; a new infarct lesion.

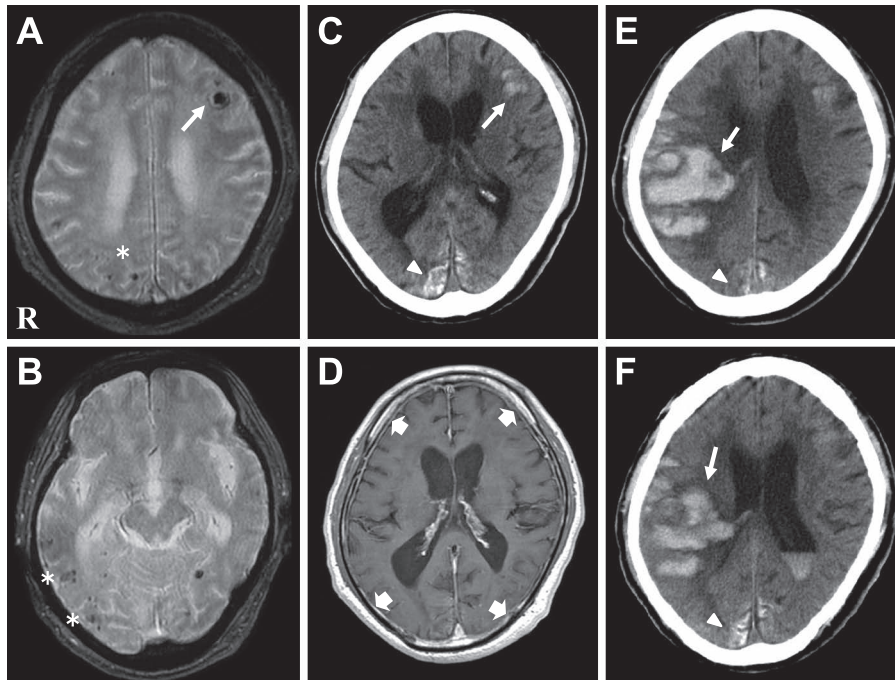


Fig. 2 Brain CT and MRI after the admission.

On day 7, a new lobar intracerebral hemorrhage was recognized in the left frontal lobe (arrows, A, C). T_2^* MRI (1.5 T, axis, T_2^* weighted image, TR 733 ms, TE 20 ms) showed many microbleeds (stars) in the subcortical areas (A, B). Gadolinium-enhanced T_1 weighted imaging (1.5 T, axis, TR 583 ms, TE 11 ms) showed the enhanced meninges due to meningitis. On day 10, a new additional lobar intracerebral hemorrhage occurred in the right parietal lobe (arrow, E, F). On day 12, the hematoma perforated to the ventricle (F). Arrowheads; old infarct lesions with calcification. Bold arrows; enhanced meninges.

いた。肺癌の転移の可能性も考えガドリニウム造影を行なったが、転移は認めず、髄膜炎による造影効果を認めた (Fig. 2)。MRA では、両側内頸動脈サイホン部や椎骨動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などに多数の狭窄を認めた。動脈壁の造影効果は認めず血管炎を示す所見は認めなかった。血管狭窄は動脈硬化性の変化と思われた。入院 10 日目に意識レベルが低下し、右前頭葉から頭頂葉にかけてさらに新しい広範な皮質下出血を認め、その後脳室偏位および血腫の脳室穿破が認められ、入院 18 日目に死の転帰となった。

考 察

本症例は、左頭頂葉皮質下出血と右後頭葉の小梗塞で発症し、入院 6 日目に帯状疱疹が認められ、VZV 髄膜炎を併発した。また新たに左前頭葉、右頭頂葉に短期間に次々に皮質下出血を発症し、死亡した症例である。VZV 感染後に多発性に皮質下出血がおこり、急速に悪化した。CAA や DM、高血圧、高脂血症などによる脳血管の脆弱性に加えて、VZV-V の病態の関与が推測された。

VZV 感染後の脳卒中発症の機序に関しては、VZV が血管壁に侵入し、細胞に感染して血管の閉塞や破裂の確率を高めることや、VZV の感染が炎症を亢進させ、動脈プラークの破裂を引き起こし、脳卒中を誘発するなどが推測されている⁴⁾。動物モデルが確立されていないため、ヒトの VZV-V 症例の血管で研究がなされている。VZV が実際に血管壁に侵入している事実は、脳動脈平滑筋にウイルス粒子が電顕で認められ⁵⁾、ウイルス抗原が免疫学的に血管の中膜に証明され⁶⁾⁷⁾、PCR でも認められている¹⁾⁸⁾。帯状疱疹罹患後の脳卒中発症のリスクに関しては、帯状疱疹後 1~4 週に脳卒中を発症するリスクは、対象群と比べ 1.63 倍、5~22 週では 1.42 倍、また眼神経領域の病変に限ると 1~4 週では 1.82 倍、5~22 週では 3.38 倍に有意に増加すると報告されている⁹⁾。さらに、他のリスク要因が加わればそのリスクはさらに高まる。

VZV-V は脳血管の large vessel も small vessel ともに傷害するとされ¹⁾、特に後者は small vessel multifocal vasculopathy と呼ばれ、血管病変は皮質と灰白質の境界領域に多いことが報告されている¹⁾¹⁰⁾。本症例で認められた微小血腫は CAA に特徴とされる皮質直下に集簇していた。これは VZV-V での血管病変の好発部位と一致しており、本症例で帯状疱疹感染後、血管病変が急速に進行し皮質下出血が多発した加速要因と推

測した。CAA は VZV-V における脳卒中のリスク、特に皮質下出血のリスクを高める要因として重要ではないかと想定され、今後 VZV-V と CAA との関連は検討すべき課題と思われた。

本論文の要旨は、第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会 (2017 年 10 月) で発表した。

謝辞：脳画像所見に対して貴重なご意見をいただいた脳神経センター太田記念病院放射線科、田中朗雄先生に深謝いたします。

※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) 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.
- 2) Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-740.
- 3) Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:407.
- 4) Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:16.
- 5) Doyle PW, Gibson G, Dolman CL. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia: identification of cause. *Ann Neurol* 1983;14:84-85.
- 6) Eidelberg D, Sotrel A, Horoupian DS, et al. Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. *Ann Neurol* 1986;19:7-14.
- 7) Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology* 2011;77:364-370.
- 8) Melanson M, Chalk C, Georgevich L, et al. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996;47:569-570.
- 9) Langan SM, Minassian C, Smeeth L, et al. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-1503.
- 10) Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. The protean manifestations of varicella-zoster virus vasculopathy. *J Neurovirol* 2002;8 Suppl 2:75-79.

Abstract**Rapidly deteriorated lobar intracerebral hemorrhages:
possible association of varicella zoster virus-vasculopathy**

Jun Takeshita, M.D.¹⁾, Eiichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Makoto Takemaru, M.D.¹⁾,
Takahiro Himeno, 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

A 75-year-old man having dementia and lifestyle related diseases developed a lobar intracerebral hemorrhage (LICH) in the left parietal and a small cerebellar infarction in the left occipital lobe. Many micro bleeds (MB) due to cerebral amyloid angiopathy (CAA) in the subcortical areas and multiple vascular stenosis were also found by MRI and MRA. He developed herpes zoster in his buttocks on day 6 of hospitalization and complicated with varicella zoster virus (VZV) meningitis with positive for VZV-DNA in the cerebrospinal fluid. Subsequently, LICHs occurred in the left frontal lobe and in the right parietal lobe for a short period of time and died on the day 18. We speculated that the repeating hemorrhages was primarily caused by VZV vasculopathy and additionally the subcortical MBs increased the hemorrhagic risk. The relationship between VZV vasculopathy and CAA should be studied in the future.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:245-248)

Key words: varicella zoster virus vasculopathy, cerebral amyloid angiopathy, lobar intracerebral hemorrhage, hemorrhagic risk, atherosclerosis
