

症例報告

早期からの抗ウイルス剤とステロイドの併用療法が有効であった 無疹性帯状疱疹関連急性脊髄炎の1例

加藤 弘之^{1)*} 村上 丈伸¹⁾ 田尻 佑喜¹⁾ 花島 律子²⁾

要旨：症例は79歳男性。SLEにてステロイド剤・免疫抑制剤を内服中。右前胸部から背部にかけて皮疹を伴わない疼痛を自覚した。次第に排便・排尿困難、歩行困難となり入院となった。痙性対麻痺、右胸部～背部の痛みと下位胸髄以下の感覚障害、膀胱直腸障害を認めた。髄液所見上、単核球優位の細胞増多と髄液糖血糖比低下を認め、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus; VZV)-IgG 抗体価指数が89.8と高値であった。無疹性帯状疱疹関連急性脊髄炎と判断し、第2病日より抗ウイルス剤とステロイドパルスの併用療法を開始したところ、神経症状と髄液所見が著明に改善した。VZV 脊髄炎では壊死性脊髄炎を来しうるため、早期から積極的に介入すべきである。

(臨床神経 2020;60:485-488)

Key words：水痘・帯状疱疹ウイルス、無疹性帯状疱疹、無疹性帯状疱疹関連急性脊髄炎、VZV-IgG 抗体価指数、体性感覚誘発電位

はじめに

無疹性帯状疱疹 (zoster sine herpete; ZSH) とは皮膚症候を伴わない、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) による神経障害のことであり、AIDS 罹患症例や免疫抑制剤内服症例など、免疫低下状態の患者でみられることが多いとされる¹⁾。今回、我々は ZSH 関連急性脊髄炎と診断し、早期からの積極的な治療介入により良好な転帰が得られた症例を経験した。診断に VZV-IgG 抗体価指数が有益であった。VZV 脊髄炎は治療が遅れると壊死性脊髄炎を発症することがあるため、早期からの治療が重要であることから、本症例を報告する。

症 例

症例：79歳、男性

主訴：下肢筋力低下、排尿・排便困難

既往歴：全身性エリトマトーデス、ループス腎症、帯状疱疹 (顔面)。

現病歴：上記既往歴にてプレドニゾロン 3 mg、ミゾリビン 150 mg を内服加療中であった。来院1週間前より右前胸部～背部にかけてビリビリとした疼痛を自覚したが、皮疹は認められなかった。数日後、排尿・排便困難を自覚した。来院日

当日に自力で歩行困難となったため、当院へ救急搬送され、入院となった。

入院時現症：一般身体所見：体温 37.0°C。血圧 170/116 mmHg、脈拍 116 回/分。SpO₂ 97% (自発呼吸、室内気)。その他特記すべき異常なし。疼痛部位に皮膚病変を認めなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系に異常所見なし。運動系は、徒手筋力試験で両上肢は 5、両下肢で 0～1 と著明な筋力低下を認めた。上肢腱反射は正常だったが、両下肢腱反射は亢進し、Babinski 徴候は両側陽性であり痙性対麻痺を呈していた。感覚系では、右前胸部から背部 (Th3～Th6 レベル) の疼痛、下腹部～両下肢の温痛覚低下、両足外果の振動覚低下がみられた。髄膜刺激徴候は認めなかった。便秘と排尿困難を認めた。

入院時検査所見：血液検査では CRP 5.85 mg/dl と炎症反応の軽度上昇を認めたが、WBC 7,960/μl、Plt 25 × 10⁴/μl と正常範囲であった。肝機能、電解質は異常なく、HbA1c も 6.1% とコントロール良好であった。Cr 1.73 mg/dl (CCr 22.81 ml/min) と腎機能障害を認めた。ACE は 6.4 U/l で正常範囲、抗アクアポリン (aquaporin; AQP) 4 抗体は陰性であった。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体と抗 DNA 抗体は陰性であったが、抗核抗体は 160 倍 (均質型) であった。尿検査は異常なかった。髄液検査では初圧 140 mmH₂O、外観は無色透明で細胞数

*Corresponding author: 鳥取県立厚生病院脳神経内科 [〒 682-0804 鳥取県倉吉市東昭和町 150]

¹⁾ 鳥取県立厚生病院脳神経内科

²⁾ 鳥取大学医学部脳神経内科学

(Received February 5, 2020; Accepted March 2, 2020; Published online in J-STAGE on June 13, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001426

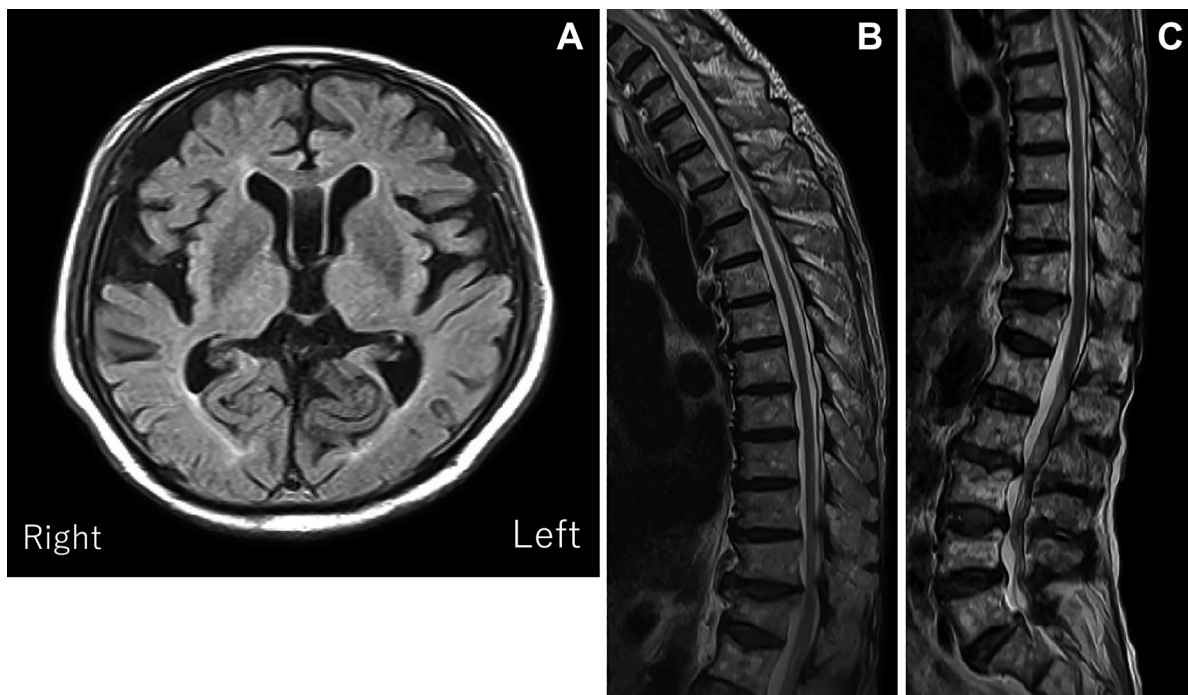


Fig. 1 Brain, thoracic and lumbar spinal cord MRI on admission.

(A) Axial brain MR FLAIR image (1.5 T TR/TE = 150/12), (B) sagittal thoracic MR T_2 -weighted image (1.5 T TR/TE = 3,500/100), and (C) sagittal lumbar MR T_2 -weighted image (1.5 T TR/TE = 2,800/80) demonstrated no abnormal findings.

90/ μ l (単核球 70%, 多形核球 30%), 蛋白 107.40 mg/dl と高値であり, 糖は 58 mg/dl (血糖 174 mg/dl) で髄液糖血糖比 0.33 と低下していた. オリゴクローナルバンド陰性, ミエリン塩基性蛋白は異常なかった. 髄液細菌培養は陰性であり, 髄液中の HSV-DNA (PCR 法) と VZV-DNA (PCR 法) は陰性であった. VZV に対する抗体価 (EIA) は IgM 0, IgG 37.3 であり, 髄液中抗体産生を示す VZV-IgG 抗体価指数 (脳脊髄液中 VZV-IgG/血清 VZV-IgG) / (脳脊髄中 IgG/血清 IgG) が 89.8 (正常 2.0 以下) と高値を認めた. 体幹部 CT では両側水腎症と膀胱拡張を認めた. 頭部および全脊髄単純・造影 MRI (Fig. 1) は異常所見を認めなかった. 右後脛骨神経刺激による下肢体性感覚誘発電位では, 中枢感覚伝導時間を示す脊髄後角起源の N21 と一次体性感覚野起源の P38 との潜時差は 29 ms (正常 21.8 ms 以下) と著明な延長を認めた (Fig. 2).

入院後経過: 通常の帯状疱疹で認められるような皮疹を認めなかったが, 病歴や診察所見から ZSH 関連急性脊髄炎の可能性を考慮して, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g/日を 3 日間, 2 クール) に抗ウイルス剤 (腎機能低下を認めたため, 減量投与: アシクロビル 250 mg/日を 7 日間) を併用したところ, 下肢筋力や感覚障害が次第に改善した. 第 6 病日には座位が取れるようになり, 第 8 病日には膀胱・直腸障害が完治した. 第 2 病日に測定した VZV-IgG 抗体価指数は第 10 病日に 89.8 と判明し, これは我々の ZSH 関連急性脊髄炎を支持する結果であった. 点滴加療後はアメナメビル (400 mg/日, 7 日間) とプレドニゾン 30 mg/日の内服

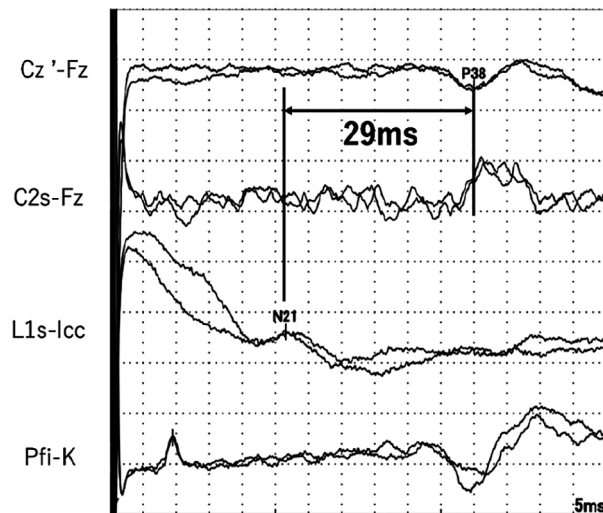


Fig. 2 Tibial nerve somatosensory evoked potentials.

The peripheral components had a normal latency, but the cortical latency of P38 was delayed. Central sensory conduction time was abnormally prolonged.

加療を行い, プレドニゾンは徐々に漸減した. 並行してリハビリテーションを行い, 第 14 病日には歩行器使用にて歩行可能となった. 第 16 病日にフォローした髄液検査でも細胞数 6/ μ l (単核球 100%, 多形核球 0%), 蛋白 97.6 mg/dl, 糖

は65 mg/dl (血糖124 mg/dl)と改善を認め、髄液糖血糖比は0.52, VZV-IgG抗体価指数は0.08と正常化した。第27病日に独歩退院となった。

考 察

VZVの初感染によって引き起こされる発疹症である水痘は通常、小児期に発症する。一方でVZVの潜伏感染からの再活性化による区域性、片側性の神経痛を伴った発疹症である帯状疱疹は、長年経過してから発症することが多い。帯状疱疹の典型的な所見は、片側性の1-3分節の隣接するデルマトームに限局性に分布する小水泡性の皮疹である。皮膚症候を伴わないものも存在し、ZSHとして知られており²⁾、AIDS罹患例や免疫抑制剤内服例など、免疫機能が低下した患者での報告が多い¹⁾。

帯状疱疹の皮膚所見は特徴的であるため、通常、診断は臨床診察で下されることが多いが、本例では皮疹が見られず、右前胸部～背部にかけてビリビリとした疼痛を認めるのみであった。免疫機能抑制状態が示唆される病歴からZSHを想定した上で、神経学的所見より脊髄性障害の存在を診断し、ZSH関連急性脊髄炎の可能性を考えるに至った。またステロイドパルス療法を開始する時点から積極的に抗ウイルス剤を併用することで、VZVの再活性化を抑制することができた。抗ウイルス剤は、帯状疱疹の重症度の低下と期間の短縮に有用であるが¹⁾³⁾、腎機能障害を発症しないように注意しながら使用しなければならない。本例ではループス腎症による腎機能障害を伴っていたため、アシクロピルの減量投与を選択した。VZV脊髄炎は治療が遅れると、壊死性脊髄炎を発症し、症状が固定してしまうことがあるため⁴⁾、早期からの積極的な治療が望ましい。

本例では髄液中VZV-DNA (PCR法)は陰性であったが、血液・髄液中のVZV-IgG抗体価が上昇していた。またVZV-IgG抗体価指数は2以上で、VZVによる中枢神経感染に対する髄腔内での抗体産生を示すとされている^{5)~7)}。本例でも第2病日に測定したVZV-IgG抗体価指数が89.8と非常に高値であり、ZSH関連急性脊髄炎の診断を支持した。本例では補体は測定できていないが、白血球数や血小板数は正常範囲内であり、抗DNA抗体は陰性であった。また、既往のSLEを示唆する抗核抗体(均質型)以外、シェーグレン症候群を含めた膠原病関連の自己抗体は陰性であったため、SLEの活動度も低く、その他膠原病が脊髄炎に関与した可能性は低いと考えられた。また、抗AQP4抗体陽性あるいは抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)抗体陽性の脊髄炎が、VZV再活性化を契機に生じたという症例報告があるが⁸⁾⁹⁾、本例では抗AQP4抗体は陰性であった。抗MOG抗体は測定できていないものの、本例は臨床経過・VZV-IgG抗体価指数の変動より、脊髄炎の原因はVZVであると考えられた。ZSHの中枢感染症において、脳脊髄液からのPCRによるVZV-DNAの検出とVZV特異抗体の検出を比較した報告では、発症10日以内では抗体陽性率は

100%に対してPCR法での陽性率は43%であった¹⁰⁾。発症からの時間経過が長くなると、PCR法でのVZV-DNAの陽性率が低下するという報告もあり¹⁰⁾¹¹⁾、VZVによる中枢神経感染症を疑う際には、PCR検査に加えて抗体価検査も同時に行い、VZV-IgG抗体価指数を利用するべきである。また本例では治療によってVZV-IgG抗体価指数が0.08と著明な改善を認めたため、治療効果判定にも用いることができると考えられる。

VZVによる脊髄炎は1~2%と非常に稀である¹²⁾。本症例は、MRIでは病変部は描出できなかったものの、下肢SEPにて中枢感覚伝導時間の著明な延長を認め、神経学的診察所見を支持した。神経疾患を診療するうえで、MRIをはじめとする画像検査は大変有用であるが、本例のように画像検査ではとらえきれない機能的障害を評価するうえで、神経生理検査は重要である。

今回、我々は丁寧な病歴聴取と神経学的所見からZSH関連急性脊髄炎を念頭に置き、早い段階より治療介入して良好な転帰が得られた症例を経験した。またVZV-DNA (PCR法)は陰性であったものの、VZV-IgG抗体価指数によってVZVの中枢神経感染を支持する結果が得られた。免疫機能を制御する薬剤が次々と市場に出回る昨今では、日常診療においてZSHを留意しつつ、神経徴候を認める場合には早期から積極的に治療介入するべきである。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 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.
- 2) Gilden DH, Wright RR, Schneck SA, et al. Zoster sine herpete, a clinical variant. *Ann Neurol* 1994;35:530-533.
- 3) Silva SM, Mark AS, Gilden DH, et al. Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases. *Neurology* 1996;47:929-931.
- 4) Cullis PA, Cushing R. Herpes zoster myelitis treated with vidarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:94.
- 5) 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 herpete にともなう脊髄炎の1例. *臨床神経* 2010;50:634-640.
- 6) Martinez-Martin P, Garcia-Saiz A, Rapun 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.
- 7) Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific anti-bodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991;37:1153-1160.
- 8) 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・帯状疱疹ウイルス脊髄炎の一例. *臨床神経* 2017;57:579-583.

- 9) 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一例. 臨床神経 2017;57:26-28.
- 10) Echevarria JM, Casas I, Tenorio A, et al. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebro-spinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. J Med Virol 1994;43:331-335.
- 11) 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.
- 12) Johnson R, Milbourn PE. Central nervous system manifestation of chickenpox. Can Med Assoc J 1970;102:831.

Abstract

Successful early treatment with acyclovir and corticosteroids for acute myelitis associated with zoster sine herpete: a case report

Hiroyuki Kato, M.D.¹⁾, Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuki Tajiri, M.D.¹⁾ and
Ritsuko Hanajima, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Tottori Prefectural Kousei Hospital

²⁾ Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

A 79-year-old man presented with chest and back pain on the right side but with no cutaneous lesions. He had received oral corticosteroids and immunosuppressants for systemic lupus erythematosus. He had spastic paraplegia, sensory disturbance in the lower limbs, and dysfunction of the bladder and bowel. He showed mononuclear-dominant pleocytosis and elevated proteins in the cerebrospinal fluid (CSF), and a decreased CSF/blood glucose ratio. Although polymerase chain reaction techniques found no varicella-zoster virus (VZV) DNA, VZV IgG antibodies were elevated in both the serum and CSF, and the VZV IgG index was dramatically elevated. MRI revealed no lesions in the brain or spine. However, somatosensory evoked potentials in the tibial nerve showed abnormal prolongation of the central sensory conduction time. We diagnosed the patient with acute myelitis associated with zoster sine herpete (ZSH). He received acyclovir and intravenous methylprednisolone pulse therapy in the early stage, and his symptoms and CSF findings completely recovered. We conclude that acute myelitis associated with ZSH should be treated as soon as possible because VZV infection may induce necrotizing myelitis if the treatment is delayed.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:485-488)

Key words: varicella zoster virus, zoster sine herpete, acute myelitis associated with zoster sine herpete, varicella zoster virus antibody index, somatosensory evoked potentials
