

症例報告

水痘・帯状疱疹ウイルス感染によるブドウ膜炎を契機に
神経ベーチェット病を発症したと考えられた1例

岡本 直己¹⁾ 小川 暢弘^{1)*} 北村 彰浩¹⁾
 山川 勇¹⁾ 金 一暁¹⁾ 漆谷 真¹⁾

要旨：症例は69歳男性。持続する発熱、関節痛、視力障害を主訴に受診した。再発性口腔内アフタに加え、前房水水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus, 以下VZVと略記）PCR陽性の両側ブドウ膜炎を認めた。神経症候は明らかでなかったが、髄液単核球増多、脳MRIで皮質下白質、基底核、小脳に造影病変を認め、ステロイド治療が著効した。本例はVZV感染症との鑑別が問題となったが、髄液VZV-PCR陰性、HLA-B51陽性であり、ステロイドの効果と併せ急性型神経ベーチェット病（neuro-Behcet's disease, 以下NBDと略記）と診断した。NBDの発症機序は未だ不明であるが、VZV感染が本疾患発症の契機となった可能性を示唆する貴重な例と考え報告する。

（臨床神経 2021;61:640-645）

Key words：水痘・帯状疱疹ウイルス、神経ベーチェット病、ブドウ膜炎、再発性口腔内アフタ

はじめに

ベーチェット病（Behcet's disease, 以下BDと略記）は再発性口腔内アフタ、外陰部潰瘍、ブドウ膜炎、皮膚症状を主とし急性炎症発作を繰り返す疾患である¹⁾。障害臓器の特徴により、腸管型、血管型、神経型の特殊型があり、これらは適切な治療を行わなければ予後不良となるため、早期の診断および治療が重要である。神経ベーチェット病（neuro-Behcet's disease, 以下NBDと略記）は、BDの特殊型で最も重篤な合併症の一つであり、BD患者の10~20%に脳炎や髄膜炎などの神経症状を呈するとされる¹⁾。NBDは急性型と慢性進行型に大別され、病型により治療戦略が異なる²⁾。一般的に急性型ではステロイドを主軸とした治療が第一選択となるが、慢性型では再発・進行抑制を目的とした免疫抑制剤や分子標的薬が標準治療となる²⁾。両者は病態生理が異なり、acute on chronicとして合併もおこりえるため³⁾、NBDを疑った場合、病型および治療法の十分な検討が必要である。

NBDの病因は未だ不明であるが、感染、自己免疫、遺伝素因などの多元的機序が想定されている⁴⁾。特に感染については、微生物抗原とヒト蛋白との高い相同性による自己免疫反応と推定され、例として単純ヘルペスウイルスや口腔内連鎖球菌とBDの関連が示唆されている⁵⁾⁶⁾。今回、我々は前房水の水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus, 以下VZV

と略記）PCRが陽性の両側ブドウ膜炎と同時期に、発熱、関節痛、再発性口腔内アフタ、神経病変を呈しNBDの診断基準を満たした症例を経験した。本例は、VZV感染を契機に急性型NBDを発症したと考えられ、NBDの病因を考察するうえで貴重と考えられたため報告する。

症 例

症例：69歳、男性

主訴：発熱、関節痛、視力障害

既往歴：難聴（ストレプトマイシンによる副作用）、34歳で心房細動。

内服歴：タムスロシン 0.2 mg、フェキシフェナジン 60 mg。

家族歴・生活歴：母、兄に脳梗塞。類症認めず。喫煙なし、飲酒3単位/日。

現病歴：X-21日から発熱、頭痛、肘・膝の関節痛が出現し、改善しないためX-7日に他院へ入院した。入院後、両側の急速な視力低下が出現し、眼科にて両側ブドウ膜炎を指摘され、精査のためX日に当院へ転院となった。

当院入院時現症：身長：176 cm、体重：63 kg、体温：37.5℃、脈拍：88/分、血圧：110/65 mmHg、SpO₂：97%。一般身体所見は、関節痛があり口腔内、舌に潰瘍を認めた（Fig. 1A, B）。皮疹、針反応、陰部潰瘍、表在リンパ節腫脹は認め

*Corresponding author: 滋賀医科大学内科学講座脳神経内科〔〒525-2192 大津市瀬田月輪町〕

¹⁾ 滋賀医科大学内科学講座脳神経内科

(Received April 2, 2021; Accepted April 27, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001625

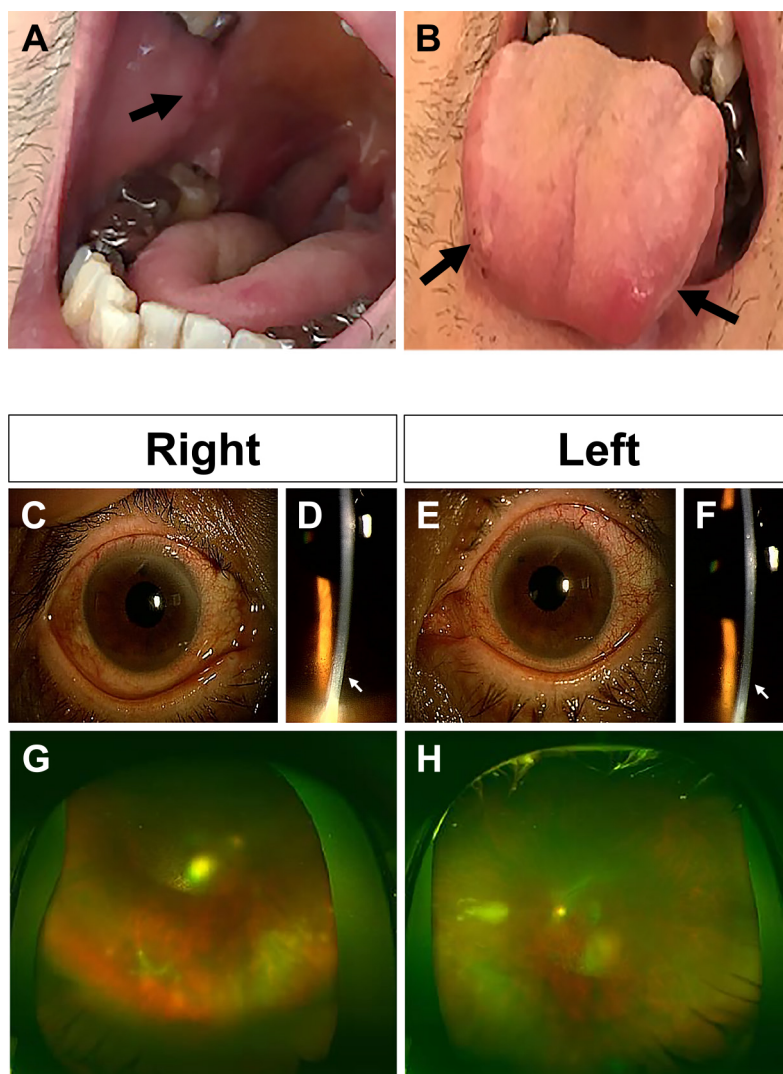


Fig. 1 Findings of physical examination on admission.

(A and B) Oral findings. Multiple aphthous stomatitides were present in the patient's (A) buccal mucosa and (B) tongue (black arrows). (C–H) Bilateral iris, slit-lamp microscope (upper panel), and fundus (lower panel) photographs on admission. Bilateral active uveitis with acute retinal necrosis. (C and D): Conjunctival hyperemia was present. (E and F): Inflammatory cells, corona flare, and keratic precipitate (white arrows) were observed in anterior chambers by slit-lamp microscope. (G and H): Moderate vitreous opacity and acute retinal necrosis without intraretinal hemorrhage were observed. Fig. 1 is published with patient's permission.

ず、その他の異常はなかった。神経学的所見では、意識清明で髄膜刺激症状なく、既往の難聴、視力が両側指数弁、左右瞳孔の散大、対光反射が右消失、左で鈍であった以外の異常はなかった。眼科所見では両側眼球結膜充血、前房の細胞増多を認めたが、前房蓄膿は認めなかった (Fig. 1 C–F)。硝子体混濁を認め、急性網膜壊死を伴う両側ブドウ膜炎と診断された (Fig. 1 G, H)。

血液・生化学検査：WBC: 4,700/ μ l, RBC: 353 $\times$ 10⁴/ μ l, Plt: 16.3 $\times$ 10⁴/ μ l, ESR 6.0 mm/h, CRP 0.02 mg/dl, PT 12.4 秒 (PT-INR 1.05), APTT 23.9 秒 (APTT-C 28.2), D-dimer 1.9 μ g/ml, 肝・腎機能検査に特記事項なし, PR3-ANCA および MPO-ANCA 陰性, ACE 11.7 IU/l (8.3–21.4 IU/l), リゾチー

ム 3.7 μ g/ml (5.0–10.0 μ g/ml), HLA 型判定は B51 陽性であった。

髄液検査：初圧 11 cmH₂O, 外観無色透明, 日光微塵あり, 細胞数 105/ μ l (単核球 99%), 蛋白 16 mg/dl, 糖 53 mg/dl (血清糖: 127 mg/dl), IgG index 0.97, ADA 9.6 IU/l, オリゴクローナルバンド (OCB) 陽性であった。

細菌培養, ウイルス学的検査：左前房水 VZV-PCR 陽性, 髄液では単純ヘルペス (herpes simplex virus, 以下 HSV と略記) IgG (EIA) 2.0 未満であったが, VZV IgG (EIA) が 128.0 (基準: 0.0–1.9) と上昇を認めた。髄液 PCR では HSV, VZV ともに陰性であった。血清 β -D グルカン <6.0 pg/ml, 結核菌特異的インターフェロン γ 産生能 (ELISPOT) は陰性であっ

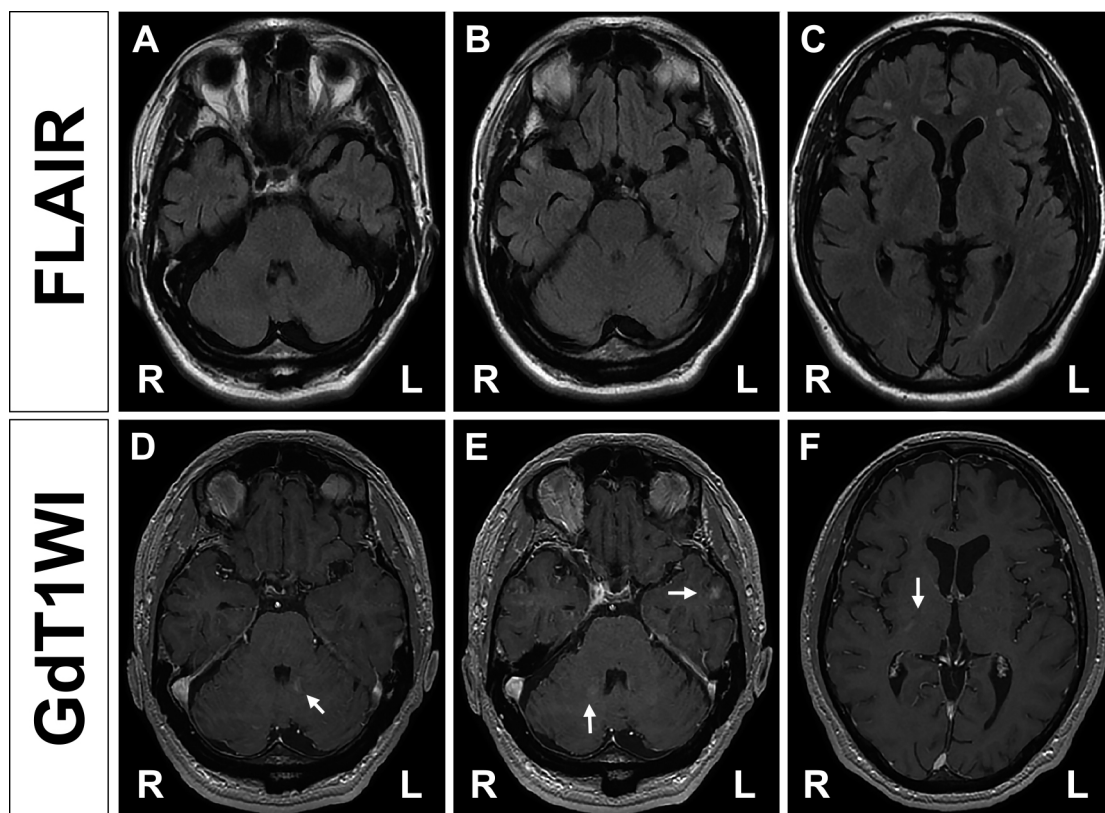


Fig. 2 MRI on admission.

(A–C) Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) images were not significant. TE = 127.0 msec, TR = 8,000 msec. On gadolinium contrast-enhanced T₁ weighted images, the lesions with amorphous and pathy enhancement (arrow) were present in (C, D) the subcortical white matter of the cerebellar, (B) left temporal lobe, and (C) basal ganglia of the right hemisphere. TE = 5.2 msec TR = 11.69 msec.

た。血液・髄液培養ともに抗酸菌を含め陰性であった。

画像所見：胸腹部 CT に特記事項はなかった。頭部 MRI では単純画像で異常を認めなかったが、Gd 造影では、右側大脳基底核、小脳 左側頭葉皮質下に斑状造影効果を認めた (Fig. 2)。

臨床経過 (Fig. 3)：持続する発熱、ブドウ膜炎、関節痛、口腔内アフタ、髄液異常、神経病変を認めたことから NBD を疑った。急性型 NBD と考え、メチルプレドニゾロン 1 g/day を 3 日間投与し、以降、PSL 30 mg から漸減を行った。ただし、亜急性の経過で髄液糖の低下を伴っていたため、真菌性、結核性を含む感染性髄膜脳炎の可能性は否定しえず、各種結果が判明するまで、抗結核薬、セフトリアキソン (CTRX) 2 g/day、アシクロビル 10 mg/kg/day を併用した。また、急性網膜壊死に対しアスピリンを投与した。

治療開始数日で髄液 ADA は 9.6 IU/l から 4.5 IU/l へ速やかに減少したため、初回髄液の ADA は高値であったが、結核感染とすれば改善が速やかであり、また、ELISPOT 陰性、培養検査陰性と併せ結核感染を否定した。各種結果を受け、抗結核薬、CTRX は終了した。ブドウ膜炎、脳病変、髄液異常は NBD または VZV 感染の可能性が残り、PSL を継続し、抗ウイルス薬を 1 か月間投与した。初期治療の後、視力を含め

た臨床症状および MRI 造影病変は速やかに改善したが、口腔内アフタは再燃を認めた。さらに髄液異常は遷延し、髄液中の interleukin 6 (IL-6) 高値が持続した。再発性口腔内アフタの存在、髄液 IL-6 持続高値から NBD を強く疑い PSL を慎重に減量した。慢性進行型 NBD の合併がないことを症状、髄液 IL-6 値にて確認し、全経過 6 ヶ月で治療を終了した。発症 6 ヶ月、1 年後の MRI にても新規病巣、脳萎縮の進行はなかった。

考 察

本例は破壊性網膜壊死を伴う両側性ブドウ膜炎を呈し、明らかな神経症状はなかったが、髄液単核球増多および脳実質に MRI 造影病変を認めた。また、発熱、ブドウ膜炎、再発性口腔内アフタ、関節炎、神経病変があり厚生労働省による BD 診断基準⁷⁾の不全型に合致し、さらに NBD 診断ガイドライン⁸⁾における急性型 NBD の基準を満たした。いずれの臨床症状もステロイド治療が奏効した。本例のブドウ膜炎は、前房水の VZV-PCR が陽性であり、眼科的には VZV によると診断されたが、両側同時の発症であり、BD として病態への関与も想定された。さらに、特徴的な臨床症状に加え髄液 VZV-

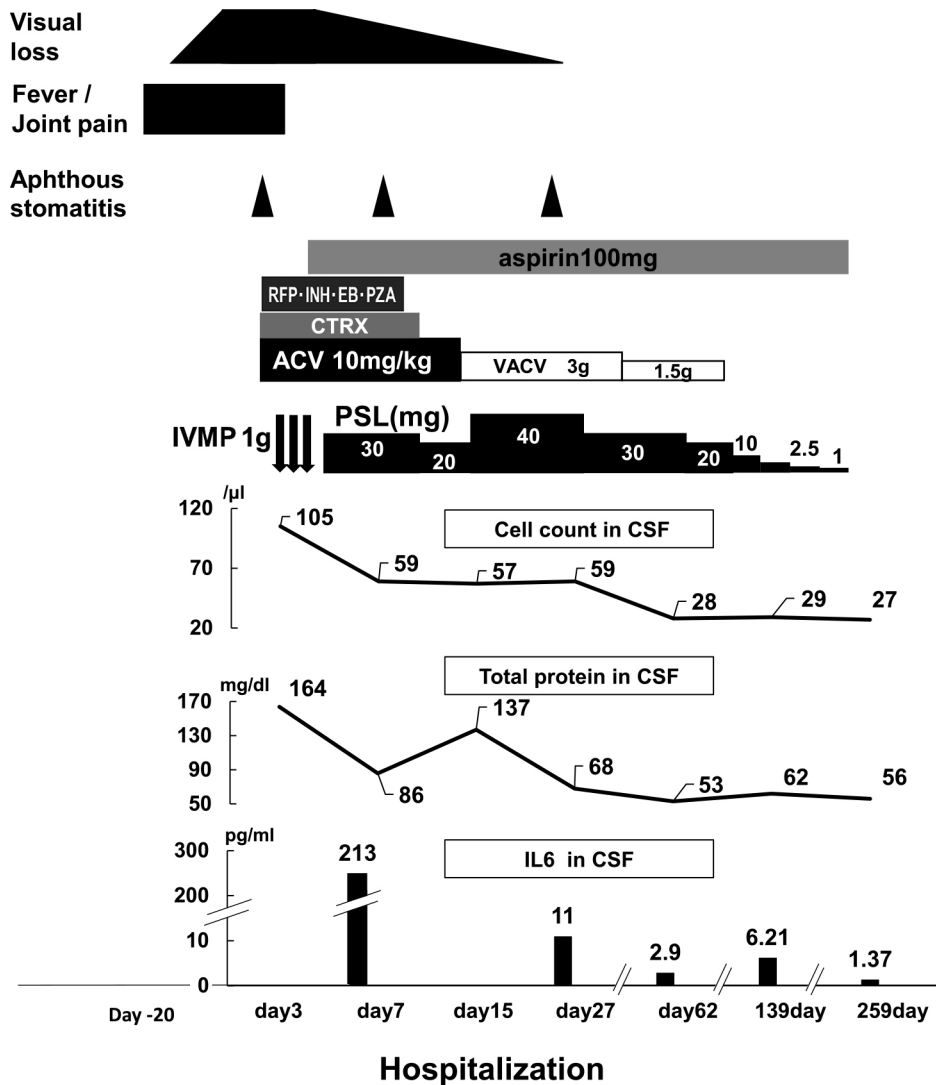


Fig. 3 Clinical course.

Clinical symptoms were improved rapidly after intravenous methylprednisolone (IVMP). Patient's symptoms were in remission 6 months after disease onset by maintaining the prednisolone. Although abnormality in cerebrospinal fluid (CSF) was prolonged a long time even with antiviral treatment targeting varicella-zoster virus during the clinical course, the elevation of IL-6 in CSF was improved markedly after IVMP without recurrence. RFP: rifampicin, INH: isoniazid, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, CTRX: ceftriaxone sodium hydrate, ACV: acyclovir, VACV: valacyclovir, IVMP: intravenous methylprednisolone, PSL: prednisolone, IL-6: interleukin 6.

PCRが陰性かつ髄液IL-6が持続高値であったことから、VZV感染を契機に発症したNBDと診断した。

本例ではVZV感染を契機としたNBDの発症、BD経過中のVZV再活性化によるブドウ膜炎、さらにはVZV感染単独の全身症状かの議論が必要となる。まず、ブドウ膜炎については前房水のVZV-PCRが陽性であり眼部のVZV感染が活動性であった可能性は高く、VZV感染によるブドウ膜炎では高率に急性網膜壊死を伴うとされている点も⁹⁾、VZV感染を支持する。しかし、VZV感染によるブドウ膜炎は一般的に片眼で発症し1/3程度が対眼も続発するが¹⁰⁾¹¹⁾、本例のブドウ膜炎は両側性に同時発症していることから、VZV感染による好中球の活動亢進が関与しBDとしての眼病態を呈したと推察

した。次に、神経病変に関しては、髄液の単核球優位の細胞数増多、VZV IgG高値を認めたがVZV-PCRは陰性であった。脳病変がVZV感染によることを否定はできないが、造影病変が以下に述べるように、VZV感染としては非典型であり、速やかなステロイドへの反応性も合わせNBD病変の可能性が高いと考えた。NBDは80~90%が脳実質の炎症性病変に起因するが¹⁾、一部は血管型の合併症である静脈洞血栓症などの血管病変によって生じうる¹³⁾。NBDの病理所見としては、小静脈周囲炎を主体とする破壊性病変がみられ、好中球、T細胞、マクロファージなどの血管周囲および実質への浸潤とグリオーシスが主体とされる¹⁴⁾。また、組織学的な破壊性病変は比較的軽度であるが、一部に壊死性血管炎が加わるため、

慢性進行型では組織破壊の程度が増すとされている¹⁵⁾。これらの病理機序を反映し、NBD の画像所見として、急性型では比較的大きな脳幹、基底核病変、さらに慢性進行型では脳幹萎縮を呈する特徴を有し、大脳皮質および小脳病変の存在は稀とされる¹⁶⁾。本例の病変は、皮質下白質、基底核、小脳に散在する Gd 造影される実質病変であり NBD の好発部位に存在し、血管型を示唆する異常はなかったが、病変が小さく、小脳病変を認めたことは急性型 NBD として非典型であった。一方、VZV による髄膜炎の画像的特徴は、主に vasculopathy による変化であり、大・小血管ともに障害され皮髄境界が好発部位とされる¹⁷⁾¹⁸⁾。また、脳動脈狭窄や出血病変を認めることが知られており¹⁷⁾¹⁸⁾、この場合、髄液 VZV-PCR よりも髄液中の抗 VZV IgG 抗体の検出率が高かったとされる¹⁸⁾。NBD と同様に VZV 脳炎例も、小脳病変は比較的稀である¹⁹⁾。本例では vasculopathy 所見はなく、髄液にて VZV-PCR 陰性、VZV IgG 陽性、OCB 陽性を認めた。NBD 患者では OCB が約 10% に陽性であるとされ²⁰⁾、中枢神経系での免疫活動の亢進を示唆する。したがって、本例では VZV 感染を契機に直接もしくは間接的に中枢神経系での免疫活動の亢進を来し NBD としての病態を形成したと考えた。さらに口腔内アフタも VZV 単独で生じうるが、NBD 患者は 90% 以上が再発性であり¹²⁾、本例のアフタは BD の病像を反映していると考えた。本例はブドウ膜炎に発熱、関節痛が先行しており、BD の経過中に VZV が再活性化した可能性も残されるが、これら先行症状は非特異的な症状であり、VZV 感染症としても説明が可能であるとともに BD 発症は多元的機序が想定されるため⁴⁾、本例の全経過は VZV 感染後に NBD としての臨床像が完成したと考えた。また、全ての臨床像が VZV 単独で揃うことは極めて稀と考え、本例を VZV 感染を契機とした NBD と診断することは妥当と思われた。

BD の病態は好中球の過剰な機能亢進とされているが³⁾、その機序は未だ不明である。一方で BD の発症は遺伝的素因に加え、感染症などが引き金となることが示唆されている。BD の遺伝的素因では HLA-B51 との相関があるが、健常人にも HLA-B51 陽性を 10~30% 認めるため、この単独因子のみで発症原因とはならないことは明白である²¹⁾。また、BD 発症リスクのある病原体として HSV-1、サイトメガロウイルス、EB ウイルスなどの報告がある²²⁾。加えて、疫学調査にて NBD 患者では血清 VZV-IgG 抗体が高値であると報告され²³⁾、VZV と NBD の関連が疑われている。さらに、先行した VZV の治療を十分に行っていても NBD を発症しうることを示唆される報告もあり²⁴⁾、VZV 感染が NBD の発症契機になる可能性は高い。VZV 感染による BD の発症機序としては、標的組織に運ばれた VZV の DNA 成分が宿主細胞に取り込まれ、HLA-B51 などの class I 分子により、細胞障害性 T 細胞に抗原提示され、その活性化で BD に進展するとの仮説があり¹⁾、本例の病態を考えるうえで興味深い。

以上、VZV 感染が契機となった NBD の 1 例を報告した。NBD の原因は未だ不明であるが、VZV 感染がその発症と関連する可能性がある。また、BD を疑う患者では神経学的異

常を認めずとも、積極的に神経病変やウイルス感染の有無を評価し NBD 病態の把握に努めることが重要である。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 久永欣也. 神経ベーチェット病, 神経スイート病. 辻省次編. 免疫神経疾患. 東京: 中山書店; 2016. p. 409-417.
- 2) ベーチェット病に関する調査研究班. 難治性炎症性朝刊障害に関する研究調査班編. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 東京: 診断と治療社; 2020. p. 61.
- 3) 久永欣也. ベーチェット病およびその類縁疾患スウィート病における神経障害の病因・診断・治療. 臨床神経 2019;59:1-12.
- 4) Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behcet's disease-a contemporary review. Journal of Autoimmunity 2009;32: 178-188.
- 5) Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001;60: 996-1002.
- 6) Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC, et al. Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. An Bras Dermatol 2017;92:452-464.
- 7) ベーチェット病に関する調査研究班. 難治性炎症性朝刊障害に関する研究調査班編. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 東京: 診断と治療社; 2020. p. 39-40.
- 8) 菊池弘敏, 廣畑俊成. 神経 Behcet 病の診断ガイドライン. 炎症と免疫 2014;5:376-381.
- 9) Anthony CL, Bavinger JC, Yeh S, et al. Advances in the diagnosis and management of acute retinal necrosis. Ann Eye Sci 2020;5:doi:10.21037/aes-2019-dmu-09.
- 10) Cunningham ET Jr, Miserocchi E, Tugal-Tutkun I, et al. Varicella zoster virus-associated uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2018;26:167-170.
- 11) Majumder PD, Ghosh A, Biswas J. Infectious uveitis: An enigma. Middle East Afr J Ophthalmol 2017;24:2-10.
- 12) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol 2012;22:405-413.
- 13) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol 2009; 8:192-204.
- 14) 菊池弘敏, 廣畑俊成. 神経 Behcet 病の診断ガイドライン. 炎症と免疫 2014;22:376-381.
- 15) Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, et al. Cranial MRI in Behcet's disease: 134 examinations of 98 patients. Neuroradiology 2003;45:851-859.
- 16) Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: the expanding clinical spectrum and pathogenesis. J Neuroimmunol 2017;308:112-117.
- 17) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R. The varicella zoster virus vasculopathies Clinical, CSF, imaging, and virologic features. Neurology 2008;70:853-860.
- 18) Suzuki T, Tetsuka S, Ogawa T, et al. An autopsy of varicella zoster virus encephalitis with multiple brain lesions. Internal Medicine 2020;59:1643-1647.

- 19) Saeruhan-Direskeneli G, Yentur S, Mutlu M, et al. Intrathecal oligoclonal IgG bands are infrequently found in neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:25-27.
- 20) 中村晃一郎, 岩田洋平, 浅井 純ら. ベーチェット病の皮膚粘膜病変診断ガイドライン. *日皮会誌* 2018;128:2087-2101.
- 21) ベーチェット病に関する調査研究班. 難治性炎症性朝刊障害に関する研究調査班編. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 東京: 診断と治療社; 2020. p. 12.
- 22) Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. *Internal and Emergency Medicine* 2019;4:653-660.
- 23) Marta M, Santos E, Coutinho E, et al. The role of infections in Behçet disease and neuro-Behçet Syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:609-615.
- 24) Koto S, Umeda M, Kawano H, et al. Behçet's disease with severe autonomic disorders. *Intern Med* 2020;59:1099-1104.
- 25) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. Developing after Herpes Zoster. *Intern Med Advance Publication*, doi:10.2169/internalmedicine.3954-19.

Abstract

A case of neuro-Behçet's disease triggered by herpes zoster-associated uveitis

Naoki Okamoto, M.D.¹⁾, Nobuhiro Ogawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Akihiro Kitamura, M.D., Ph.D.¹⁾,
Isamu Yamakawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Hyoh Kim, M.D., Ph.D.¹⁾ and Makoto Urushitani, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

A 69-year-old man was admitted for persistent fever, arthralgia, and visual impairment. Physical examination demonstrated bilateral uveitis and recurrent aphthous stomatitis. The PCR analysis of the aqueous humor of the anterior chamber was positive for the Varicella-zoster virus (VZV). Although no neurological defect was evident, the cerebrospinal fluid contained elevated monocytes but was negative for VZV-PCR. Brain MRI revealed Gd-enhanced lesions in the subcortical white matter, basal ganglia, and cerebellum. With his positive HLAB51, he was diagnosed with neuro-Behçet's disease (NBD) and was successfully treated with high-dose prednisolone. Although the pathogenesis of Behçet's disease is still unknown, the involvement of viral infection is reported. The present case implies that NBD could be triggered by herpes zoster virus associate-uveitis; the accumulation of such cases would help clarify the pathogenesis of Behçet's disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:640-645)

Key words: varicella-zoster virus, neuro-Behçet's disease, bilateral uveitis, recurrent aphthous stomatitis