

症 例

水痘・带状疱疹ウイルスによる免疫再構築症候群で多発脳神経麻痺
を来した HIV 感染者の 1 例¹⁾ 東京医科大学病院臨床検査医学科, ²⁾ 千葉大学病院総合内科

関谷 綾子¹⁾ 城川泰司郎²⁾ 宮下 竜伊¹⁾ 一木 昭人¹⁾
 近澤 悠志¹⁾ 備後 真登¹⁾ 村松 崇¹⁾ 横田 和久¹⁾
 四本美保子¹⁾ 萩原 剛¹⁾ 天野 景裕¹⁾ 福武 勝幸¹⁾

(平成 31 年 3 月 14 日受付)

(令和元年 9 月 24 日受理)

Key words: varicella zoster virus, multiple cerebral nerve palsy,
immune reconstitution inflammatory syndrome

序 文

水痘带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) は, ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者に高頻度に免疫再構築症候群 (IRIS) を生じることが知られているが, 多発脳神経麻痺をきたす重症例は稀である。重篤な喉頭神経麻痺は, 食事摂取が不能になり誤嚥性肺炎を来すリスクが増大する。今回, HIV 感染者に VZV による多発脳神経麻痺を来し, 誤嚥性肺炎を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 40 歳 日本人男性

主訴: 嗄声, 嚥下困難, 時相の異なる散在する皮疹

既往歴: 梅毒, 尖圭コンジローマ, B 型肝炎, 食道カンジダ症

アレルギー: ST 合剤にて皮疹

生活歴: 喫煙歴 20 本/日 20 年間, 機会飲酒

薬物使用歴: RUSH (亜硝酸ニトリル系)

職業: デザイナー

渡航歴: なし

現病歴: X-1 年 6 月左耳の耳鳴り, 感音性難聴を自覚し, 耳鼻科受診し突発性難聴と診断された。X-1 年 12 月食道カンジダ症を契機に当院総合診療科でエイズと診断された。診断時の CD4 陽性細胞数 9/μL, HIV-RNA 量 1.2×10^5 copies/mL であった。当科に転科し, 上下部消化管内視鏡や CT, 頭部 MRI, 腰椎穿刺で精査し食道カンジダ症に対してフルコナゾールで加療した。その後, 同年 12 月に抗 HIV 療法 (ART)

としてデシコビ配合錠 HT (エムトリシタビンテノホビルアラフェナミドフマル酸塩錠 HT: DVY) + ドルテグラビル (DTG) で治療開始している。X 年 3 月上旬から左耳の違和感あり, 3 月中旬, 左耳痛, 左感音性難聴, 頭部・胸部を中心に散在する皮疹, 嗄声, 嚥下障害を自覚し, 近医にて带状疱疹と診断され, バラシクロビル 1g/日 5 日間の内服を処方された。内服後に皮疹の一部は痂皮化したが, 新たに水疱形成する皮疹が出現した。3 月下旬, 38℃ を超える発熱が出現するようになり, 嗄声, 嚥下障害が増悪した為, 当院へ緊急入院となった。

入院時身体所見: 体温 37.3℃ 血圧 99/64mmHg 心拍数 90 回/分であった。

全身 (特に体幹部) に時相の異なる一部痂皮を伴う皮疹が散在していた (Fig. 1)。発声は開鼻声, 鼻音化を認めた。神経学的所見は意識は清明であった。脳神経系は, 三叉神経領域において左耳痛があり, 顔面神経領域で左額のしわ寄せが弱く, 左睫毛徴候が陽性だった。聴神経領域では左側の感音性難聴を認めた。舌咽・迷走神経領域で嗄声, 嚥下障害, 左カーテン徴候陽性, 左咽頭反射低下を認めた。舌下神経領域で舌の右への偏倚を認めた (Fig. 1)。髄膜刺激徴候は陰性だった。

検査所見: WBC 8,200/μL, CRP 3.02mg/dL と炎症反応の上昇を認め, 肝・腎機能に異常所見はなかった。CD4 陽性細胞数は 42/μL, HIV-RNA 量は検出されなかった。膠原病関連の各種自己抗体は陰性であり, VZV IgG 抗体 (EIA 法) は 8.2 であった。梅毒は, X-1 年 12 月に RPR > 600 R.U., TPLA 8,777.0 T.U. であ

別刷請求先: (〒160-0023) 東京都新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学病院臨床検査医学科 関谷 綾子

令和元年11月20日

Fig. 1 A: Ciliary sign; positive B: Curtain sign; positive C: Left laryngeal insufficiency / Left vocal cord paralysis D: Scab on his arm

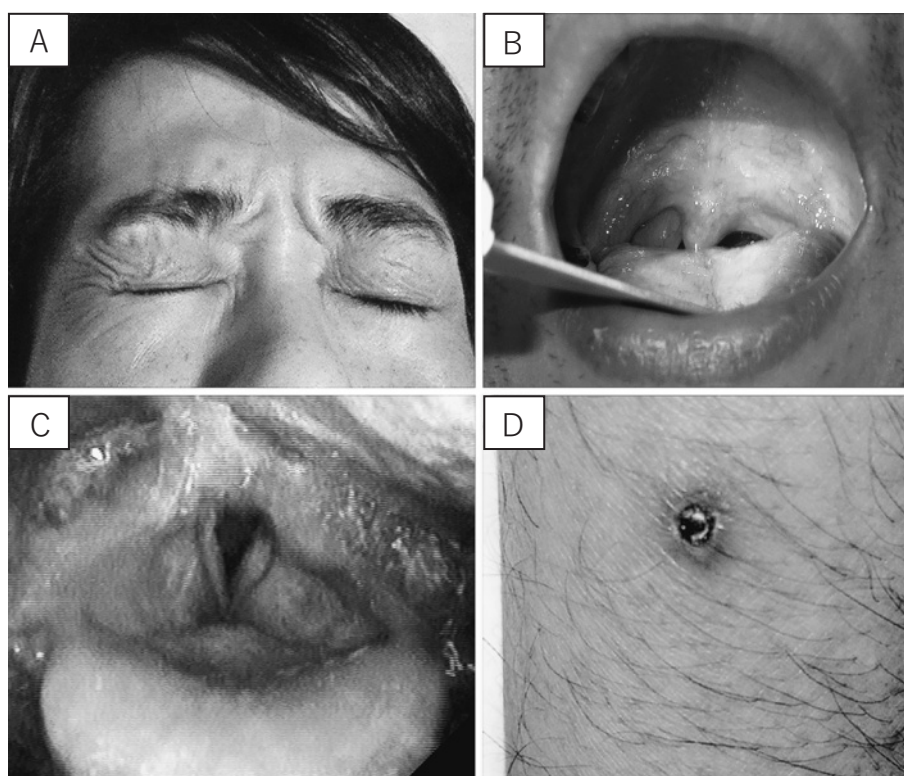


Table 1 Cerebrospinal fluid examination

White-cell count	13/3 μ L (monocyte 100%)
Protein	42mg/dL
Glucose	51mg/dL
Cl	124 mEq/L
FTA-ABS	20
VZV-DNA	$<1.0 \times 10^2$ copies/mL
HSV-DNA	$<1.0 \times 10^2$ copies/mL
CMV-DNA	$<2.0 \times 10^2$ copies/mL
<i>Mycobacterium avium</i> DNA	negative
<i>Mycobacterium intracellulare</i> DNA	negative
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> DNA	negative
VZV IgG (EIA)	0.9 (<0.2)
VZV IgM (EIA)	0.31 (<0.8)
Cryptococcal antigen test	negative
<i>Toxoplasma gondii</i> Immunoglobulin G	negative
Culture	negative

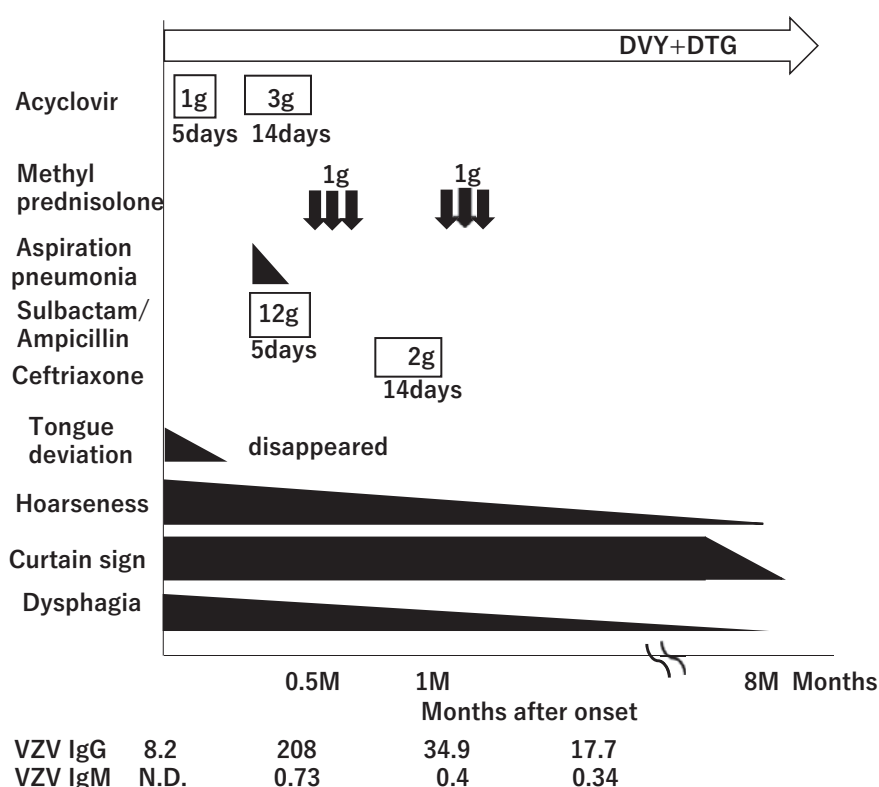
り、アモキシシリン、プロベネシドで1カ月間治療され、入院時のX年3月はRPR 370 R.U., TPLA 3,373 T.U.と低下傾向であった。脳脊髄液検査は、髄液は無色透明で単球優位の細胞数増加（細胞数13/3 μ L, 単球100%）、蛋白42mg/dL, 糖51mg/dL, FTA-ABS 20倍であった。髄液中のVZV-DNA 1.0×10^2 copies/mL未満、単純ヘルペスウイルス(HSV)-DNA 1.0×10^2 copies/mL未満であった。髄液VZV IgG (EIA法) 0.9で陽性であった。髄液のクリプトコッカス抗原は陰性で、トキソプラズマIgG抗体は陰性だった。抗

酸菌培養は陰性だった。(Table 1)

頭部造影MRIを施行したが、脳幹や頭蓋底に明らかな異常所見を認めなかった。喉頭鏡で、左喉頭閉鎖不全、左声帯麻痺を認め梨状窩に大量の唾沫の泡沫を認めた(Fig. 1)。皮膚生検では、組織中のVZV抗原(FA法)は陰性だった。同部位の病理所見は、真皮に単核球を中心とする炎症細胞が認められたが、表皮に風船状腫大や網状変性、水疱形成は認めなかった。

臨床経過(Fig. 2): ARTは中断せずに継続とした。入院初日よりアシクロビル(3,000mg/日)による点滴治療を開始し約2週間投与した。血清のVZV IgG (EIA法)は入院時に8.2, 約2週間後に208と上昇しVZVの再活性化の診断を示唆する所見であった。入院2日目に38 $^{\circ}$ Cを超える発熱があり、胸部レントゲン上に左肺野に浸潤影を認め、嚥下障害による誤嚥性肺炎と考えた。禁食・補液による管理とアンピシリン/スルバクタム12g/日にて5日間治療を行い解熱した。舌の運動障害はアシクロビル投与開始から約5日で軽快し挺舌は正中になったものの、嚥下障害を含む他の多発脳神経麻痺の症状は改善せず、肺炎治療後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1,000mg/日)を3日間施行した。患者本人には嚥下リハビリを施行した。しかし、嗄声の自覚症状はわずかに軽快したのみで、喉頭鏡での嚥下麻痺の所見はほ

Fig. 2 Clinical course of the patient.



は横ばいで改善しなかった。髄液 FTA-ABS 20 倍であったことから、入院約 3 週頃からセフトリアキソン 2 g/日を 2 週間投与した。しかし嚥下麻痺は改善せず、入院約 1 カ月後に再度、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000mg/日）を 3 日間施行した。だが、劇的な効果は得られなかった。

入院から約 2 カ月後にやっと流動食を分食で少量ずつ摂取できるようになり、本人と相談し退院とした。その後、外来にて喉頭鏡で確認しつつ経過を追ったところ、約半年で嚥下機能が徐々に軽快し、喉頭鏡でも喉頭麻痺は軽快傾向であった。約 8 カ月後に一般食が摂取可能となった。

考 察

HIV 感染者に ART 開始後に VZV の IRIS により重篤な多発脳神経麻痺を認め、誤嚥性肺炎をきたした 1 例を経験した。

HIV 感染者において、ART 開始後の IRIS に伴い VZV の再活性化の頻度が増加し¹⁾²⁾、約 2~4 倍に高まる³⁾。また ART 開始後の VZV-IRIS 発症の中央値は、約 4 カ月（4~640 日）との報告がある⁴⁾。本症例では、ART 開始から約 3 カ月程度で VZV-IRIS が発症した。本症例は時相の異なる痲痺化する皮疹を認めたことを契機に VZV-IRIS による多発脳神経麻痺と診断出来た。

VZV の血清学的診断として、抗体価から VZV の

関与を判断することは、特徴的な水疱疹を伴わない神経障害（zoster sine herpete）の診断に有用であると考えられている⁵⁾。本症例では、VZV-IgG が入院時に比し約 2 週間後に上昇していたので VZV の再活性化の診断が示唆された。しかし免疫不全者においては抗体産生能が低く診断出来ないことも多い。HIV 感染者の VZV による発疹の診断法の gold standard は、病変部標本の PCR が推奨されている。本症例の髄液検査は VZV-DNA PCR は陰性であった。しかし発症から約 1~3 週後に VZV-DNA PCR が陰転化するというデータがあり⁶⁾、髄液中の細胞数の増加からや臨床症状からも VZV を否定するものではないと考えられた。また VZV Vasculopathy の横断研究で髄液 VZV-DNA PCR が陽性となったのが約 3 割に比し、髄液の VZV-IgG の陽性率はほぼ 100% と感度が高い⁶⁾⁷⁾との報告がある。本症例は髄液の VZV-IgG が陽性であった。HIV 感染者に上記の診断方法が必ずしも合致するかどうかは議論の余地があるが、診断の参考になると考えられた。

VZV 自体による脳神経障害は、嗅神経以外のすべての脳神経で報告されている⁸⁾⁹⁾。そして VZV による脳神経障害の機序は二つに分類されると考えられており、VZV による神経への直接障害、炎症の波及と浮腫による間接障害の二つである。まず VZV による神経への直接障害であるが、半月神経節・膝神経節・前

Table 2 Polyneuropathy involving XIIth nerve due to VZV

Case	Author	Age/Sex	Lesion	Treatment	Therapeutic response of XIIth nerve	Reference
1	Nishioka K, <i>et al.</i>	78/Male	III ~ XII	combination therapy*	soon resolved	(9)
2	Sun WL, <i>et al.</i>	62/Female	V, VII, VIII, XII	anti-viral therapy	disappeared after three months	(14)
3	Choi JH, <i>et al.</i>	55/Female	VII, IX, X, XII	combination therapy*	disappeared at the time of discharge	(13)
4	Taniguchi D, <i>et al.</i>	62/Female	IX, X, XI, XII	combination therapy*	disappeared the next day	(5)
5	Sekiya R, <i>et al.</i>	43/Male	V, VII, VIII, IX, X, XII	anti-viral therapy	disappeared after few days	Present case

combination therapy*: anti-viral therapy + corticosteroid

庭神経節・ラセン神経節から VZV-DNA が検出された例より VZV の潜伏感染巣の根拠となりうる¹⁰⁾¹¹⁾。よって三叉神経・顔面神経・聴神経・迷走障害は VZV の再活性化による神経への直接障害で生じる可能性がある。次に炎症の波及と浮腫による間接障害であるが、VZV による Vernet 症候群（頸静脈孔症候群）を呈した症例では、迷走神経から再活性化した VZV による炎症が舌咽神経と副神経に波及したと考察されているという報告がある¹²⁾。また頸静脈孔を通る舌咽神経・迷走神経・副神経とその近傍を走行している舌下神経の障害は、この間接障害による炎症の波及と浮腫による機序が考えられる。

そもそも VZV による舌下神経麻痺の報告は、検索し得た範囲では 4 例が報告されているのみであり（Table 2）、いずれも他の神経障害と同側に生じ⁵⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾、本症例も同側の障害だった。これら 4 症例は、下位脳神経以外の脳神経障害も伴い後遺症が残存した重症例だったが、舌下神経麻痺自体は、本症例と同様に速やかに改善した。理由として、今まで舌下神経麻痺から VZV-DNA が検出された報告がなく、前述した頭蓋底での頸静脈孔と舌下神経管が近接し炎症や浮腫が波及しやすいこと、舌下神経自体が終枝で頸神経と吻合する以外にほとんど神経吻合をせず他の神経からの神経吻合を介するウイルスの伝播の可能性が低い為であると考えられ、舌下神経麻痺が VZV の直接障害ではなく間接障害で生じ、軽快しやすい可能性を示唆するものと思われる。

Ramsay-Hunt 症候群の治療のメタアナリシスは、抗ウイルス薬とステロイドの併用療法が治療効果が高いとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。これは、一般的にステロイドの抗炎症作用により炎症や浮腫が抑えられるためと考えられる。しかし、HIV 感染者において、帯状疱疹に対する補助的なステロイドの使用は有益な効果を示す十分なデータがなく推奨されてはいない³⁾。本症例は

VZV-IRIS によって多発脳神経麻痺を来し、VZV の間接障害と考えられた舌下神経以外の多発脳神経麻痺がなかなか軽快せず、ステロイドの使用の可否についての臨床的な判断を余儀なくされた。ステロイドパルスに関しては、入院直後に誤嚥性肺炎を生じ、CD4 陽性細胞数が低値であり速やかに投薬をするに至るのに検討する時間を有した。また実際にはステロイドパルスを 2 回間隔を空けて治療したが、神経障害に対して劇的な効果を得られず、神経の炎症の浮腫を軽減するという面では、投与のタイミングはより早期の治療が効果的であった可能性があると思われた。他、神経梅毒が多発脳神経麻痺を起こす頻度は少ないと考えたが、髄液の FTA-ABS が 20 倍、RPR が陽性であることを鑑み、セフトリアキソン 2g/日を 2 週間投与したが臨床的に効果を認めず関与は否定的であった。

過去の報告例で HIV 感染者において VZV の多発脳神経麻痺の報告例はあるが、舌下神経麻痺まで伴った多発脳神経麻痺の報告例はなく稀であるので報告した。今後も HIV 感染者における VZV-IRIS による多発脳神経麻痺の重症例に対する治療のデータの蓄積が必要であると考えられる。

深謝：東京医科大学国際医学情報学分野 Popiel Helena Akiko 先生に御協力を頂きました。誠に有難うございました。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Dunić I, Djurković-Djaković O, Vesić S, Zerjav S, Jevtović D : Herpes Zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS* 2005 ; 16 : 475—8.
- 2) Espinosa E, Peña-Jiménez A, Ormsby CE, Vega-Barrientos R, Reyes-Terán G : Later onset of Herpes zoster-associated immune reconstitution Inflammatory syndrome. *HIV med* 2009 ; 10 :

- 454—7.
- 3) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Varicella-Zoster Virus Disease. 2017 Jul [cited 2019 Feb. 10]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/341/vzv>
 - 4) 安岡 彰：免疫再構築症候群の診断，「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班編，免疫再構築症候群 診療のポイント ver.4，木村アートプランニング，奈良，2015 [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Jan. 27]. Available from: http://hcc.naramed-u.ac.jp/?post_type=news&p=377
 - 5) 谷口大祐，中原登志樹，中島 翔，中里朋子，三笠道太，古川芳明：水疱を伴わない帯状疱疹（zoster sine herpete）による下位脳神経障害に対して抗ウイルス薬とステロイド併用療法が著効した1例．臨床神経学 2015；55：932—5.
 - 6) Grahn A, Studahl M : Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment. J Infect 2015；71：281—93.
 - 7) Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, Wellish MC, Cohrs RJ, Russman AN, *et al.* : The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. Neurology 2007；68：1069—73.
 - 8) Arda H, Mirza E, Gumus K, Oner A, Karakucuk S, Sirakaya E, *et al.* : Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus. Case Rep Ophthalmol Med 2012；2012：854503, 1—4.
 - 9) Nishioka K, Fujishima K, Kobayashi H, Mizuno Y, Okuma Y : An extremely unusual presentation of varicella zoster viral infection of cranial nerves mimicking Garcin syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2006；108：772—4.
 - 10) Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K : Detection of latent varicella-zoster virus infection in human vestibular and spiral ganglia. J Med virol 1997；51：214—6.
 - 11) Vrabec JT, Payne DA : Prevalence of herpesviruses in cranial nerve ganglia. Acta Otolaryngol 2001；121：831—5.
 - 12) Kawabe K, Sekine T, Murata K, Sato R, Aoyagi J, Kawase Y, *et al.* : A case of Vernet syndrome with varicella zoster virus infection. J Neurol Sci 2008；270：209—10.
 - 13) Choi JH : Two cases of pharyngolaryngeal zoster advanced to multiple cranial neuropathy. Am J Otolaryngol 2013；34：369—72.
 - 14) Sun WL, Yan JL, Chen LL : Ramsay Hunt syndrome with unilateral polyneuropathy involving cranial nerves V, VII, VIII, and XII in a diabetic patient. Quintessence Int 2011；42：873—7.
 - 15) de Ru JA, van Benthem PP : Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. Otol Neurotol 2011；32：852—5.
 - 16) Kennedy PGE, Gershon AA : Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. Viruses 2018；10：609.

A Case of Multiple Cranial Nerve Palsy with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Caused by Varicella Zoster Virus in a Patient with AIDS

Ryoko SEKIYA¹⁾, Taijirou SHIROKAWA²⁾, Ryui MIYASHITA¹⁾, Akito ICHIKI¹⁾, Yushi CHIKASAWA¹⁾, Masato BINGO¹⁾, Takashi MURAMATSU¹⁾, Kazuhisa YOKOTA¹⁾, Mihoko YOTSUMOTO¹⁾, Takeshi HAGIWARA¹⁾, Kagehiro AMANO¹⁾ & Katsuyuki FUKUTAKE¹⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Japan, ²⁾Department of General Medicine, Chiba University Hospital, Japan

Varicella zoster virus (VZV) is known to cause immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a high frequency in people infected with human immunodeficiency virus (HIV). However, severe cases of IRIS resulting in multiple cerebral nerve palsy are rare. We herein report on a case of an HIV-infected man who developed IRIS caused by VZV, presenting as multiple cranial nerve palsy involving cranial nerves V, VII, VIII, IX, X, and XII. The patient was a 40-year-old man who was diagnosed as having AIDS triggered by esophageal candidiasis 3 months previously. About 3 months after starting antiretroviral drug treatment, he was hospitalized with difficulty in swallowing, fever, and an exacerbated rash. His CD4 cell count was 42 cells/ μ L, and the HIV-RNA level was undetectable. The characteristic symptom of papules and scabs of different stages all over the body enabled us to quickly reach the correct diagnosis of VZV-IRIS. The patient was treated with acyclovir, corticosteroid pulses, and antiretroviral therapy. Although the patient's hypoglossal nerve palsy quickly improved, his swallowing difficulty required over 8 months to improve.

[J.J.A. Inf. D. 93：775—779, 2019]