

症例報告

皮疹の治癒から4ヶ月後に発症した 水痘－帯状疱疹ウイルス血管症による若年性脳梗塞の1例

波止 聡司¹⁾ 進藤 誠悟^{1)*} 和田 邦泰¹⁾
寺崎 修司¹⁾ 中島 誠²⁾ 安東由喜雄²⁾

要旨：症例は14歳、女性。眼神経（左三叉神経第1枝）領域に帯状疱疹を発症し、バラシクロビルによる加療で改善した。その4ヶ月後に一過性の頭痛、意識障害、構音障害、右上肢麻痺を生じた。頭部単純MRIで左中大脳動脈領域に多発する急性期脳梗塞を認め、頭部造影MRIで狭窄部位に一致して血管壁に造影剤の集積が認められた。髄液検査で水痘－帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）IgG陽性であり、VZV抗体価指数も高値であったため、水痘－帯状疱疹血管症（VZV vasculopathy）と診断した。VZVは若年性脳梗塞と関連が深いことが報告されており、診断には脳脊髄液中抗体価指数および造影MRIが有用と考えられた。

（臨床神経 2018;58:182-187）

Key words：若年性脳梗塞，帯状疱疹ウイルス，抗体価指数，造影MRI

はじめに

若年性脳梗塞の原因としては、先天性の脳血管形成異常や脳動脈解離、心疾患、血管炎や凝固異常、代謝異常など、様々な病態が提唱されている¹⁾²⁾。水痘－帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）と若年性脳梗塞には密接な関係があることが報告されているが^{3)~5)}、その診断基準や治療内容に定まった見解はない。今回、我々は眼神経帯状疱疹を発症した4ヶ月後に若年性脳梗塞を生じ、加療継続により良好な経過を得た1例を経験したので報告する。

症 例

患者：14歳、女性

主訴：一過性の意識障害、構音障害および右上肢麻痺

既往歴：水痘既往なし、頭痛既往なし。

家族歴：なし。

現病歴：2016年4月上旬より、強い頭痛と左眼痛、左眼周囲の皮疹を認めたため、近医皮膚科を受診し、帯状疱疹と診断された。バラシクロビル内服開始後、1週間ほどで症状は改善した。同年8月中旬の某日に強い頭痛があり、翌日に突然右上肢の脱力、発語障害が出現した。さらに呼びかけに反応がなくなり、近医に救急搬送されたが、病院到着時（発症

から30分程度）には症状は完全に改善したため帰宅した。しかし、その後も呼びかけに反応がなく、一点を見つめるような数分間の意識障害が数回みられたため、8月下旬に当院を受診した。

入院時現症：血圧98/68 mmHg、脈拍78/分・整、体温36.8°C。体表に明らかな皮疹はなく、左角膜実質に角膜炎後の変化と考えられる混濁を認めた。意識は清明であり、高次脳機能障害は認められなかった。右上肢には巧緻運動障害が認められたが、その他の異常所見は認めなかった。National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは0であった。

検査所見：血液検査（Table 1）では、白血球数や炎症反応の上昇はなく、その他の生化学検査も異常は認めなかった。免疫系では、補体価がわずかに上昇していたが、各種自己抗体は正常範囲内であった。凝固系では、D-dimerやanti-thrombin III、プロテインS抗原量、プロテインS活性、プロテインC抗原量、プロテインC活性は正常範囲内であった。脳脊髄液検査では、細胞数7/μl（単核球6/μl、多型核球1/μl）、蛋白18 mg/dl、糖56 mg/ml（同時血糖103 mg/dl）であり、軽度の細胞数上昇を認めた。脳脊髄液中のヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、水痘帯状ウイルスのDNA-PCRは全て陰性であった。入院から第10病日の血清VZV IgG (EIA) 69.5、同日の髄液VZV IgG (EIA) 2.12と上昇を認めた。IgG indexの上昇はみられなかったが、抗体価指

*Corresponding author: 熊本赤十字病院神経内科〔〒861-8520 熊本県熊本市東区長嶺南2丁目1-1〕

¹⁾ 熊本赤十字病院神経内科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(Received November 2, 2017; Accepted December 28, 2017; Published online in J-STAGE on February 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001117

Table 1 Serological Tests.

	Value unit	Normal range		Value unit	Normal range		Value unit	Normal range
Blood count			Tumor marker			Virus infection		
WBC	6,670/ μ l	3,500–9,100	sIL-2R	495 U/ml	145–519	HSV (CF)	< 4 fold	< 4
RBC	471×10^4 / μ l	376–500	Autoantibody			HSV-1 (NT)	< 4 fold	< 4
Hb	14.5 g/dl	11.3–15.2	RF	3 IU/ml	< 15	HSV-2 (NT)	< 4 fold	< 4
Plt	21.6×10^4 / μ l	13.0–37.0	nucleus	< 40 fold	< 40	VZV IgM	0.26	< 0.80
Coagulation and fibrinolysis			DNA	< 2.0 IU/ml	< 6	VZV IgG	69.3	< 2.0
PT (sec)	11.2 sec		ds-DNA-IgG	< 10 IU/ml	< 12			
PT (INR)	0.98		RNP	—		Cerebrospinal Fluid	Value unit	Normal range
APTT (sec)	26.9 sec		Sm	—		cell	7/ μ l	0–5
D-dimer	0.6 mg/ml	< 1.0	SS-A	—		glucose	56 IU/ml	50–75
AT-III	121%	82–132	SS-B	—		protein	18 mg/dl	3–40
PC act	119%	82–112	PR3-ANCA	< 1.0 U/ml	< 3.5	IgG	≤ 5 mg/dl	
PS act	76%	56–126	MPO-ANCA	< 1.0 U/ml	< 3.5	IgG index	≤ 0.32	
PC antigen	126%	70–150	LAC	1.09	< 1.29	VZV IgG	2.12	
PS antigen	112%	65–135	CL- β 2GPI	≤ 1.2 U/ml	< 3.5	antibody index	≥ 5	
Endocrine			CH ₅₀	48.5 CH ₅₀ /ml	25–48			
TSH	3.43 μ IU/ml	0.50–5.00	Immunological function					
free T4	0.95 ng/dl	0.90–1.70	IgG	817 mg/dl	870–1,700			

PC: protein C, PS: protein S, RF: Rheumatoid factor, LA: Lupus anticoagulant.

数 (脳脊髄液中ウイルス特異抗体価 / 血清ウイルス抗体価) / (脳脊髄液中 IgG / 血清 IgG) ≥ 5.0 と上昇を認めた。24 時間ホルター心電図, 経胸壁心臓超音波, 頸部血管超音波, 下肢静脈超音波検査は全て異常なく, 経頭蓋カラードプラ法によるマイクロバブルテストも陰性で右左シャントを疑わせる所見は認めなかった。脳波検査も異常所見は認めなかった。入院時の頭部単純 MRI では, 拡散強調画像で左中大脳動脈 (middle cerebral artery; MCA) 領域に散在性の高信号病変を認め (Fig. 1A~C), T₂ FLAIR 画像でも高信号を呈しており (Fig. 1D~F), 急性期脳梗塞と診断した。MRA では左内頸動脈 (internal carotid artery; ICA) 先端部に狭窄を認め, 第 2 病日に行った頭部血管 3D-CTA でも左 ICA 先端部から MCA 近位部にかけて狭小化を認めた (Fig. 2)。

臨床経過: 頭部単純 MRI で左 MCA 領域の白質および皮質に多発する小梗塞巣を認め, 塞栓性機序の可能性を考え, アスピリン 200 mg, 未分画ヘパリン 10,000 U による加療を開始した。右上肢に認めた軽度の巧緻運動機能障害は経時的に改善し, 第 5 病日には症状は完全に消失した。意識障害は, 入院以降出現せず, 脳波検査では異常を認めなかったため, 脳梗塞後の early seizure と考えた。以降, 新たな神経症候は認めなかったが, 頭部単純 MRI で第 4 病日に左側頭葉外側皮質下 (Fig. 1G~I), 第 9 病日に左放線冠 (Fig. 1J~L) にそれぞれ新出する脳梗塞巣が認められた。また第 11 病日に実施した頭部造影 MRI (Fig. 3A~D) で, 狭小化を認めていた左 ICA 先端部から MCA 近位部にかけて血管壁への造影剤の集積を認め, 血管炎が疑われた。血液検査や生理学的検査で異常は認めず, 带状疱疹を起こした同側に血管炎を発症し, 脳脊髄液検査で VZV IgG が陽性で, 抗体価指数の上昇を認めたことから, VZV vasculopathy と診断した。アスピリン, 未分画ヘ

パリンに加えて第 10 病日からアシクロビル 1,500 mg/day の静脈内投与 (14 日間), およびワルファリン (目標 PT-INR 2.0~3.0) の経口投与を開始し, 第 11 病日からステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg \times 3 日間) を行ったところ, 新規梗塞巣は認められなくなった。第 23 病日からアシクロビルを中止し, パラシクロビル 1,500 mg/day の経口投与に変更した。第 24 病日の頭部造影 MRI (Fig. 3E~H) では, 左 ICA から右 MCA 近位部にみられた造影剤の集積は変化なかったが, 新規梗塞巣も認めなかったため, 第 29 病日に自宅退院とし, アスピリン 100 mg/day, ワルファリン 5 mg/day, パラシクロビル 1,500 mg/day の経口投与を継続した。第 52 病日 (Fig. 3I~L) および第 88 病日 (Fig. 3M~P), 第 199 病日 (Fig. 3Q~T) に頭部造影 MRI を施行したが新出する脳梗塞巣は認めず, 造影剤の罹患血管への集積は次第に縮小し, 狭窄の改善も認めた。ワルファリンは第 52 病日, パラシクロビルは第 118 病日, アスピリンは第 154 病日で終了したが (Fig. 4), 脳梗塞の再発は認めなかった。

考 察

本症例は 4 ヶ月前に眼神経領域の水痘・带状疱疹に罹患し, それを契機に生じた VZV vasculopathy により若年性脳梗塞を発症したと考えられる。

本邦における脳梗塞患者において 40 歳以下の若年性脳梗塞の割合は 2.2% 程度である。TOAST 分類でその他の脳梗塞 (other determined etiology) が最も多く (25.1%), 原因としては動脈解離やもやもや病, 抗リン脂質抗体症候群が上位を占めている⁶⁾。一方で海外からの報告では若年者, 特に小児 (6 ヶ月から 10 歳) においては, 脳梗塞の 1/3 が VZV 罹患と

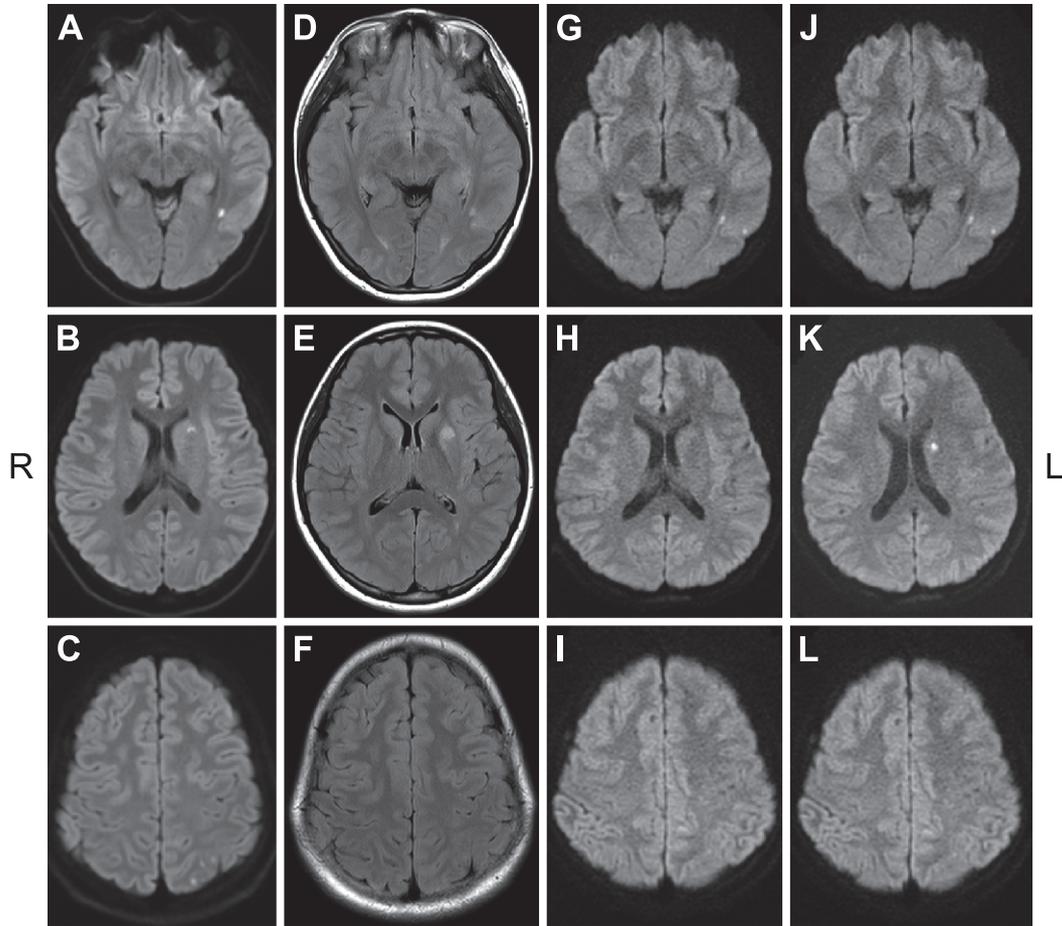


Fig. 1 MRI of the brain.

(A, B, C) DWI (Axial 3.0 T: TR/TE = 5,260/71.0; b value = 1,000 sec/cm^2) on admission showed high intensity area in the left temporal and parietal lobe and caudate nucleus. (D, E, F) FLAIR image (Axial TR/TE = 10,000/87.0) on admission demonstrated a hyperintensity lesion corresponding to the one detected on DWI. (G, H, I) DWI (Axial 1.5 T, TR/TE = 6,800/90.8) on day 4 showed multiple hyperintense lesions in the left temporal lobe. (J, K, L) DWI on day 9 (Axial 1.5 T, TR/TE = 8,000/89.3) showed a new lesion in the left corona radiata.

関連があるとする報告があり³⁾, また18歳以上を対象に行ったオランダのコホート研究においても, 40歳以下の若年集団においてVZV罹患後は脳卒中を発症するリスクが高く⁷⁾, 若年性脳梗塞の鑑別すべき疾患としてVZV vasculopathyは特に重要視されている。

VZV vasculopathyはVZVの再活性化や初感染により頭蓋内血管に生じる血管症であり, 脳梗塞や動脈瘤, くも膜下出血や脳実質出血, 動脈解離などを引き起こし, 自己免疫応答による機序や免疫不全によって発症するとされる⁸⁾. 脳梗塞発症の機序としては, 後根神経節に潜伏感染していたVZVが神経線維に沿って直接頭蓋内血管に拡散し, 局所で肉芽腫性血管炎を引き起こすことで血管壁の傷害や血栓症などを来し, 脳梗塞を起こすとされている⁹⁾. 1歳から88歳までを検討した報告では, 全症例の2/3で皮疹が先行し, VZV感染の1年以内(平均値4.1ヶ月)に, 皮疹の同側に脳梗塞が発症していた¹⁰⁾. 特に眼部の帯状疱疹ではVZV vasculopathyを発症するリスクが高いとする報告もある¹¹⁾¹²⁾. VZV vasculopathyは複数血管に異常を認めることが多く, 大血管および小血管の

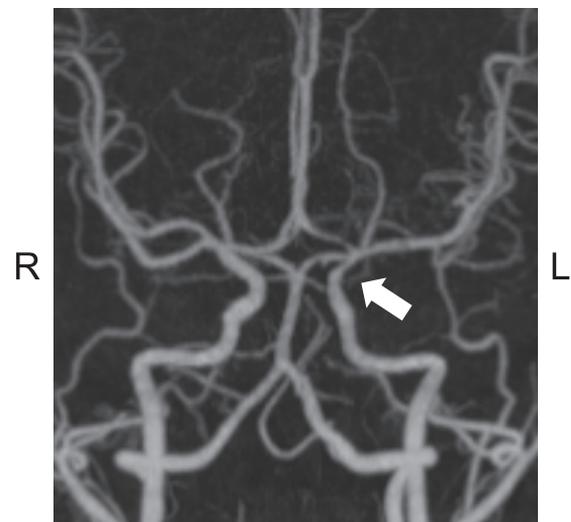
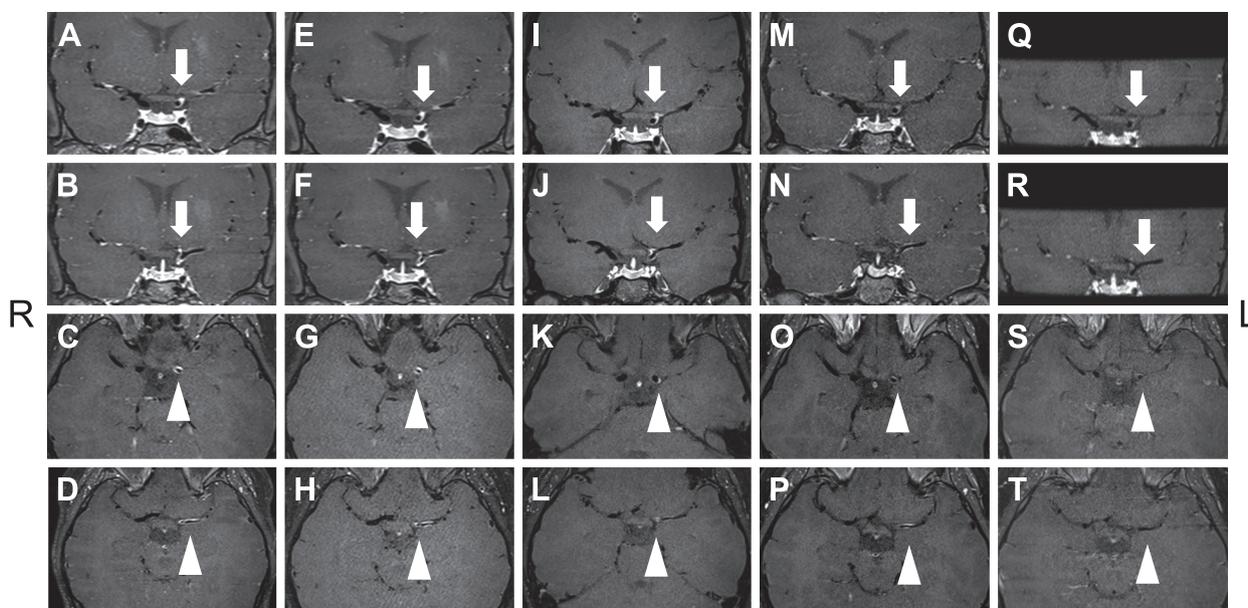


Fig. 2 Three-dimensional CT angiography (3D-CTA) on day 2. 3D-CTA showed stenosis of the left internal carotid and middle cerebral artery.

Fig. 3 Gadolinium-enhanced T₁ Weighted MRI.

(A, B, C, D) T₁ Sampling perfection with application of optimized contrast using different flip angle evolution (SPACE) MRI on day 11 (3.0 T; A,B: coronal, TR/TE = 400/13.0, C, D: axial, TR/TE = 400/18.0). (E, F, G, H) T₁ SPACE MRI on day 24 (3.0 T; E, F: coronal, TR/TE = 400/8.4, C, D: axial, TR/TE = 512/18.0). (I, J, K, L) T₁ SPACE MRI on day 52 (3.0 T; I, J: coronal, TR/TE = 542/18.0, K, L: axial, TR/TE = 500/18.0). (M, N, O, P) T₁ SPACE MRI on day 88 (3.0 T; M, N: coronal, TR/TE = 400/8.5, O, P: axial, TR/TE = 400/23.0). (Q, R, S, T) T₁ SPACE MRI and MPR range on day 199 (3.0 T; Q, R: coronal, TR/TE = 400/20.0, S, T: axial, TR/TE = 400/20.0).

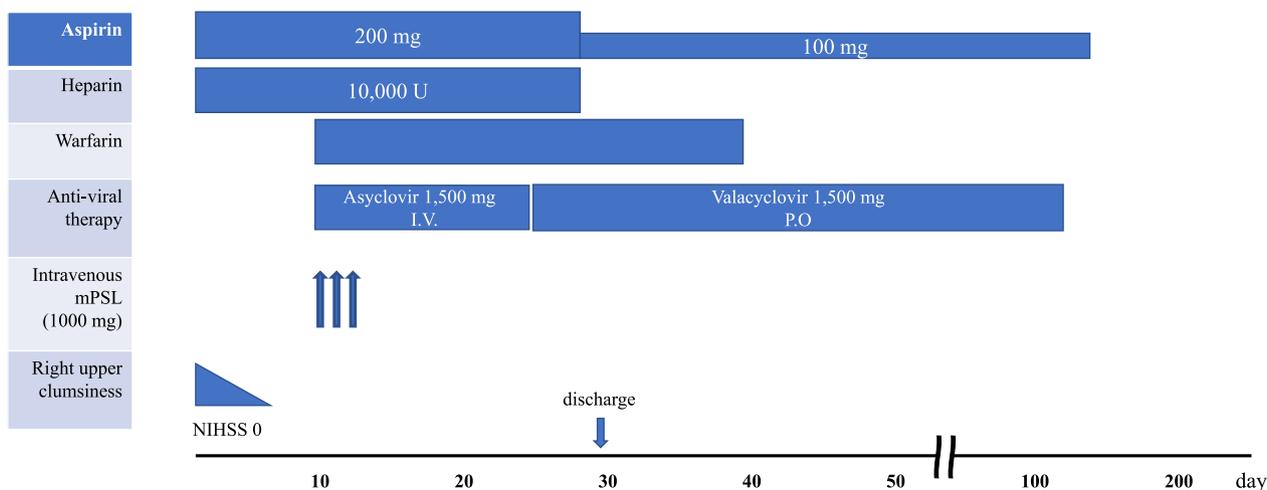


Fig. 4 The clinical course.

Her light upper clumsiness was recovered in a few days but silent new cerebral infarction appeared despite taking Aspirin and intravenous administration of Heparin. Since the diagnosis of varicella zoster virus (VZV) vasculopathy was attached, Warfarin and Anti-viral therapy began. No new cerebral infarction appeared after she started this treatment. PSL: prednisolone, I.V.: intravenous administration, P.O.: per os.

両方に異常を認めることが50%, 小血管のみが37%, 大血管のみが13%であった⁹⁾.

本症例においては、眼神経領域に带状疱疹の既往があり、その4ヶ月後に带状疱疹と同側である左中大脳動脈に血管炎が生じ、左大脳半球の白質および皮質に多発する脳梗塞を発

症したと考えられ、発症時期や病巣において前述した報告と類似の経過であった。

VZV vasculopathy の診断基準については現時点で統一した見解はないが、A: 脳卒中(脳虚血または出血性)による神経症候、B: 脳虚血または脳出血の画像診断、C: 発疹(特に

眼神経領域), D:血管造影で血管症, E:VZV 感染の証拠(髄液での特異的 VZV-PCR, 特異的 IgM・IgG の髄腔内産生, または脳組織・脳血管生検での VZV 抗原の存在)の5項目を定め, A + B ± C を possible, A + B ± C + D を probable, A + B ± C + D + E を definitive とする診断基準案が提唱されている¹³⁾¹⁴⁾. 抗体価指数が2.0を超えると髄腔内抗体産生を示すという報告があり¹⁵⁾, 当症例においても抗体価指数は5以上と高値であった. さらに本症例を前述した診断基準案に当てはめてみても, A~E すべての基準を満たしており, definitive VZV vasculopathy と考えられた. また, 造影 MRI は中枢神経血管炎の診断に有用であり¹⁶⁾, VZV vasculopathy においても診断および経過観察に有用であると報告されているが¹⁷⁾, 本症例においても, 血管炎を示唆する血管壁への造影剤集積が左内頸動脈先端部から中大脳動脈において認められ, 経時的に改善が得られた.

治療としてはアシクロビルとステロイドの併用が有用であるとの報告があり¹⁰⁾, 多くの報告において実施されている. 抗血栓療法の有益性について統一した見解はないが, 本邦における VZV vasculopathy の症例報告ではいずれも抗血小板薬が使用されており, 経過良好であった^{18)~20)}. 本症例においては, 当初よりアスピリンの経口投与を開始していたが, 経過中に新出する梗塞巣を認めたため, アシクロビル, ステロイド投与と同時期にワルファリンを追加し, 転帰は良好であった. 一方で抗血栓薬の使用は出血リスクの観点から避けるべきであるとする報告もあり²¹⁾, 今後抗血栓薬の有効性と安全性についての検討が必要と考えられる.

VZV vasculopathy による若年性脳梗塞は, VZV 罹患の数ヶ月後に発症する可能性があり, 既往として患者の訴えがなければ鑑別として挙げるのは難しい. また, 先行する皮疹のないタイプもあり, 患者自身が VZV 罹患に気づいていない場合もあると考えられる. 若年性, 特に小児分野では VZV vasculopathy が動脈性脳梗塞の1/3を占めるとも言われており³⁾, 原因不明の若年性脳梗塞の中には, VZV vasculopathy によるものが相当数含まれている可能性がある. 迅速な検査及び治療を行うために, 若年性脳梗塞においては十分な問診と皮診の確認を心がけ, VZV vasculopathy を鑑別として挙げるのが重要である.

本例の要旨については第216回日本神経学会九州地方会(久留米大学)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

- 1) Roger X, John J, Heather MD, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-1918.
- 2) Pappachan J, Kirkham FJ. Cerebrovascular disease and stroke. *Arch Dis Child* 2008;93:890-898.
- 3) Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood. *Stroke* 2001;32:1257-1261.
- 4) Amlie-Leford C, Bernard TJ, Sebire G, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* 2009;119:1417.
- 5) Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132:544.
- 6) 峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎ら. 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究若年者脳卒中共同調査グループ(SASSY-JAPAN). *脳卒中* 2004;26:331-339.
- 7) Sreenivasan N, Basit S, Wohlfahrt J, et al. The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster-a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8:e69156.
- 8) Gildeen 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.
- 9) Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10:105-111.
- 10) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-860.
- 11) Bandeira F, Roizenblatt M, Carlos Levi G, et al. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:126-129.
- 12) Lin HC, Chien CW, Ho JD, et al. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74:792-797.
- 13) 大石 実, 亀井 聡. 感染症による中枢神経血管炎. *Brain Nerve* 2015;67:267-273.
- 14) Gonzalez-Suarez I, Fuentes-Gimeno B, Ruiz-Ares G, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy: A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage. *J Neurol Sci* 2014; 338:34-38.
- 15) 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.
- 16) Wilhelm K, Susanne G, Thomas N, et al. Vessel Wall Contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23-29.
- 17) Esteban C, Stephen J, Ferdinand K, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella zoster virus vasculopathy. *J Neurol Sci* 2015;351:168-173.
- 18) 安田千春, 岡田和将, 大成宣弘ら. 帯状疱疹ウイルス再活性化による脳梗塞および脳動脈瘤を発症した後天性免疫不全症候群(AIDS)の1例. *臨床神経* 2013;53:701-705.
- 19) 村松倫子, 林 広美, 岸谷 融ら. 右側の眼球運動障害と高度中大脳動脈狭窄を合併した顔神経帯状疱疹の長期観察例. *臨床神経* 2015;55:406-411.
- 20) 横山宏司, 濱畑啓悟, 吉田 晃. 水痘感染症後脳梗塞の一例. *小児感染免疫* 2016;28:7-11.
- 21) Claudia B, Joao PM, Sofia C, et al. A young woman with ischemic stroke: Should we pay more attention to varicella zoster infection? *Case Rep Neurol* 2016;8:145-150.

Abstract**Cerebral infarction related to varicella zoster virus vasculopathy**

Satoshi Namitome, M.D.¹⁾, Seigo Shindo, M.D.¹⁾, Kuniyasu Wada, M.D.¹⁾,
Tadashi Terasaki, M.D.¹⁾, Makoto Nakajima, M.D., Ph.D.²⁾ and Yukio Ando, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kumamoto Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 14-year-old girl developed transient disturbance of consciousness, dysarthria, and clumsiness of the right upper limb 4 months after herpes zoster ophthalmicus. Brain MRI showed acute cerebral infarction in the left middle cerebral artery (MCA) territory. CT angiography demonstrated mild stenosis in the top of the left internal carotid artery and the proximal side of the MCA. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed slightly mononuclear pleocytosis (6/ μ). Titer of the anti-varicella zoster virus (VZV) IgG antibodies in CSF was increased, and gadolinium-enhanced brain MRI (T₁-weighted imaging) revealed enhancement of the vessel walls at the stenotic lesions. Based on the diagnosis of VZV vasculopathy, methylprednisolone and valaciclovir were administered, followed by acyclovir, in addition to antithrombotic therapy using aspirin and warfarin. After these treatment, her right upper clumsiness was resolved and gadolinium-enhancement of the vessel walls was disappeared on MRI. VZV vasculopathy may cause ischemic stroke in young patients, especially in children. A careful history-taking about herpes is necessary to detect the disease as a potential cause in young stroke patients.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:182-187)

Key words: young stroke, varicella zoster virus, antibody index, enhanced brain MRI
