



Discussion

総合討論

基礎 Up-to-date

本田 ご講演いただいた内容につきまして、順に討論していきたいと思います。最初に、基礎Up-to-dateとしてご講演いただいた帯状疱疹の神経病理所見と水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus; VZV)の再活性化動態について、何かご質問はありますか。

川島 陳旧性の神経病変があり、おそらく先行した無症候性の帯状疱疹があったサインではないかというご意見でした。にわかには信じ難いのですが、他に考えられる説明はありませんか。

氏平 一般的に脊髄の病理をみていて、前角があのように脱落する原因としてはポリオ等の可能性があります。ポリオの既往歴はなく、今のところ、再発の可能性を推察するしか説明の方法はありません。

安元 症例1(1～2頁参照)で、前角の脱落は皮膚病変と同側でしたか。

氏平 皮疹のあったレベルに最も近いところでは同側でしたが、対側にも認められました。脊髄の解剖所見を集めた報告でも、同側性と対側性のどちらにも起こり得ると記載されています。

安元 通常、帯状疱疹に伴う運動神経麻痺は同側に起こりますが、対側にも起こり得ると考えますか。

氏平 組織レベルで考えれば起こり得ます。ただ、例えば胸髄レベルの肋間筋で片側だけ少し筋力が低下してもわからないと思いますし、臨床症状に至るにはかなりのレベルでの変化が必要だと思います。

渡邊 運動神経麻痺が起こる機序として、再活性化したウイルスが前角で炎症を起しているという仮説がありますが、今回はウイルス学的な検索は行っていますか。

氏平 ウイルス抗体で免疫染色を試みましたが、陽性所見は得られませんでした。その理由は、解剖例で固定が長かったのか、あるいは抗ヘルペスウイルス薬で治療した影響なのか等、いろいろと推察されますが、確実なものはありません。*In situ hybridization*等による、もう少し詳細な検索が必要と考えています。

川島 皮膚科医はどうしても皮膚の炎症に目がいてしまいますが、目にみえない神経の炎症に着目して、ステロイドの内服等もう少し全身的な抗炎症治療を考慮すべきなのでしょう。

氏平 確かに、臨床的にみえるよりも広範囲に神経の炎症が起こっていますので、しっかり治療すべきであろうという感想を持ったことは事実ですが、治療の期間や程度についてのデータはありません。髄液中の抗体価を測定して、髄腔内の炎症の程度を推し量ってみるのも一つの方法だと思います。

浅田 古田先生にお聞きしたいのですが、顔面神経麻痺の原因として、VZVによるものか単純ヘルペスウイルス(*herpes simplex virus*; HSV)によるものかの鑑別が難しいことがあると思うのですが、顔面神経麻痺に痛みを伴う場合、あるいは第8脳神経症状を伴う場合には、VZVによるものと考えてよいのでしょうか。

古田 Bell麻痺も耳痛を伴いますので、痛みの有無で区別はできませんが、かなり激しい痛みの場合にはVZVであろうと考え



ています。第8脳神経症状は重要なポイントで、皮疹を伴わなくても第8脳神経症状と顔面神経麻痺の組み合わせがあればRamsay Hunt症候群の診断がつきます。

尾上 顔面神経麻痺と皮疹が発現するタイミングで、顔面神経麻痺の予後は異なりますか。

古田 皮疹が先行して、顔面神経麻痺がかなり後で発現する症例は不全麻痺のような軽症例が多く、ステロイドでかなり改善します。Ramsay Hunt症候群の治癒率はBell麻痺より低いのですが、皮疹先行例の治癒率はBell麻痺と同程度です。

下村 唾液中のVZV DNAはどの程度の量が検出されれば、再活性化と判断してよいのでしょうか。

古田 HSVは健康成人でも検出されますが、おそらくVZVは発症しないと検出されないため、検出されればVZV感染と考えてよいと思います。

川村 唾液中のVZVが増えるとき、HSV等の他のヘルペスウイルスも再活性化している可能性はありますか。

古田 HSVが同時に検出される例があります。VZVの再活性化に付随して、HSVが再活性化していると考えていますが、その際、どちらが麻痺の原因かを見分けることは困難です。

安元 VZVが前庭神経節だけで再活性化し、めまいだけのRamsay Hunt症候群様の病態が起こることはありますか。

古田 前庭神経炎や突発性難聴の症例でVZV抗体価の上昇を認めることは稀ですので、蝸牛ラセン・前庭神経節でのみ再活性化し、単独の症状を発現させることは極めて稀と考えられます。

耳鼻咽喉科領域

岩月 耳鼻咽喉科領域の、Ramsay Hunt症候群、Bell麻痺についてはいかがですか。

川島 Ramsay Hunt症候群において、Real Time PCRでDNAを検索すると、患側だけではなく健側にも検出されることがあります。これは、どういうメカニズムとお考えでしょうか。

羽藤 膝神経節に潜伏感染したVZVやHSVが両側で再



活性化している人は多いと思いますが、その大部分は無症候性です。顔面神経麻痺は、より多くのウイルスが強く再活性化した場合に発症すると推測しています。

川島 それであれば、両側性のRamsay Hunt症候群が存在してもよいのではないのでしょうか。

下村 その点は、片側にウイルスが発現するとインターフェロン等の免疫機能が働き、対側の発現を抑えたと考えられています。眼部では、右眼の三叉神経節から右角膜に発現すると、そこに「ウイルスの道」ができてしまい、対側には発現しにくいという仮説があります。また、神経の交通枝が関与しているという説もあります。涙道を介して、あるいは三叉神経節の左右交差を介して、対側にウイルスDNAが検出されると考えられます。

安元 Bell麻痺は再発しますか。

羽藤 5%くらい再発すると言われています。

安元 単純ヘルペスでは無症候性のウイルス排泄がありますが、なぜあるときだけBell麻痺が発症するのでしょうか。

羽藤 一つには、顔面神経が細い骨管の中を通っているという解剖学的な特徴があります。そこに左右差があったり、たまたま強い再活性化であったり、全身の免疫状態が通常と異なっていたり、何らかの悪循環が起きていた場合に発症すると考えられます。以前から指摘されているのは、ストレス、寒冷暴露、拔牙等の局所要因で、それらが全身的な免疫の低下や、局所的な再活性化のきっかけになると考えられます。



岩月 HSV DNAを検出するための耳介皮膚の採取は、擦過するのですか、それともメスで採るのですか。

羽藤 今回はメスでしっかり採りました。

岩月 軟口蓋や舌端を擦過しても同様の結果が出るのでしょうか。

羽藤 検討はしていませんが、唾液とそれほど変わらない頻度になると推測します。

岩月 健側からもHSV DNAが検出されており、検出されたDNAがどの細胞のものであるかを考えないといけないと思います。病変部の感染細胞をチェックしているのか、あるいは灌血的に運ばれている感染したT細胞をチェックしていることにはならないでしょうか。

羽藤 結局のところ、擦過しただけでは難しく、出血するくらいまで切らないと検出されないとすると、その診断値は末梢血と同じなのかもしれません。

伊東 陽性、陰性で判断できず、定量かウイルスDNA、タンパクの局在の証明ということになると思いますが、まだ難しいのが現状です。DNAが検出されたといっても、それが病原性に関与しているかは難しい問題だと思います。

白濱 我々皮膚医は常に帯状疱疹後神経痛に悩まされています。Ramsay Hunt症候群の治療においてはいかがですか。

村上 耳介は顔面神経による支配が主ですので、三叉神経に

比べて痛みが残る頻度が低く、基本的には特別な対処をしなくても帯状疱疹後神経痛は少ないです。これはステロイドを投与しているからというわけではないと思います。

白濱 皮疹先行例に麻痺が起きるかもしれないという前提で抗ヘルペスウイルス薬とステロイドを併用したら、顔面神経麻痺は予防できるでしょうか。

村上 我々は耳介に帯状疱疹を認めるとステロイドを投与しますが、それでも軽度ながら麻痺が出た症例を経験しています。

今福 手術適応となるまで進行する症例では、患者背景に何か特徴がありますか。

村上 Ramsay Hunt症候群もBell麻痺も、顔面神経麻痺は若い方ほど予後は良好です。高齢者では重症化し、60歳を超えるとかなり予後不良となります。ただし、経験的に65歳以上ではあまり手術しても改善が得られないため、手術は推奨しません。若い人は余命が長いので、なるべく早く手術の話をするようにしています。

眼科領域

本田 眼科領域については、いかがでしょうか。

松尾(光) 私は充血があれば眼科に紹介していますが、充血がない場合でも角膜炎や網膜炎の可能性はありますか。

下村 ほとんどの場合、充血がありますが、顕微鏡でないと分からない充血もあります。そのときに蛍光色素の点眼液で染色すると、結膜に偽樹枝状潰瘍を認める場合があります。

今福 Ramsay Hunt症候群も皮疹からかなり遅れて運動神経障害が出る場合がありますし、眼部帯状疱疹でも皮疹に遅れて眼合併症が発現するという報告があります。一般的にどれくらいの期間気をつけていけばよいのでしょうか。

下村 眼合併症が皮疹と同時に発現することは少なく、多くは皮疹から2、3日遅れて発現します。その時期に眼合併症がなければ眼科の受診は必要ないと思いますが、Hutchinson徴候がある場合は眼科に紹介していただくとういと思います。

松尾(明) 結膜炎であれば、皮疹が消退する頃には充血や



眼脂等の結膜炎の症状も改善していますが、例えば緑内障の症状等はその後から生じてくることが多いようです。当科では退院から1週間後くらいに再診しています。

下村 緑内障の場合は、眼圧の低下や炎症が治まるまで、約1ヵ月はフォローアップしています。

川村 角膜にも潜伏感染することを明らかにされていますが、それはHSVが無症候性に長期間潜伏感染することですか。

下村 その通りです。実質型角膜炎では沈静期になった症例に角膜移植を行います。そこで採取された角膜の約50%に潜伏感染を認めています。

川村 角膜から他に播種することは考えられますか。

下村 それはないと思います。

白濱 Hutchinson徴候と並び、眼瞼の浮腫と水疱も眼合併症の予知徴候であるということでしたが、片眼に浮腫のある患者で、観察しているうちに対眼にも浮腫が生じてくる症例を経験しています。これは炎症が波及しているだけと考えてよいのでしょうか。

松尾(明) 確かに、両眼とも腫れてくる症例を経験しますが、対眼に水疱は生じません。水疱が生じてきた場合には両側第1枝領域の重複感染と考えますが、浮腫のみの場合は、眼科に紹介した後に対眼の病変についての連絡をもらったことはありません。

安元 眼瞼の浮腫と水疱の両方を有する場合を、皮疹の重症例と置き換えて考えてよいですか。

松尾(明) 眼部带状疱疹における重症皮疹は明確に定義されておらず、例えば水疱の数で分類している報告もあります。しかし、目のすぐ近くの上眼瞼に皮疹が生じた場合、つまり、眼症状を発症する三叉神経第1枝領域の皮疹は重症例に含まれると思います。今回は純粹に眼瞼部分の皮疹の有無で検討していますので、より広範囲な三叉神経第1枝領域全体の皮疹の分布については検討していません。分布の広さや皮疹の数等の問題も含めて、今後も検討を続ける必要があると思います。

神経内科領域

本田 続いて、神経内科領域についてご討論をお願いします。

浅田 脳髄膜炎を合併しやすい带状疱疹の発症部位というのはありますか。やはり三叉神経領域が多いのでしょうか。

綾部 特定の場所はなく、三叉神経領域が特に多いということもありません。

浅田 それでは、ウイルス血症を起こして血行性にウイルスが脳へ移行すると考えてよいのでしょうか。

綾部 脳への移行は血行性のほうが考えやすく、神経を伝わっていくことは少ないと思います。

今福 運動神経障害等は皮疹の発現から比較的時間が経ってから発現します。神経障害が徐々に増悪して、ある時点から臨床症状として現れてくるのでしょうか。それとも、梗塞のように急に

イベントが発現して運動神経障害が起こると考えたほうがよいのでしょうか。

綾部 ウイルス量が一定以上に増えた段階、あるいはアレルギー機序が働いた段階で症状が発現すると考えられるため、慢性進行性のようにはないと思います。

今福 例えば皮疹から2週間後に運動神経障害の症状が発現した場合、皮膚でのウイルス増殖は終わっていると考えられますが、その時期に運動障害が発現するのはどのような機序でしょうか。

綾部 皮膚のウイルス増殖が終わっている時期であっても、ウイルスが神経に残存している





ことは証明されています。それが増えてくるというのが一番考えやすいと思います。

今福 そうしますと、通常、抗ヘルペスウイルス薬の投与はだいたい1週間ですが、もう少し長く投与すると、運動神経障害は出にくくなると考えられますか。

綾部 運動神経障害が起こる頻度は低いので、予防的な投与を行うよりは、その存在を念頭において、神経症状が出たらすぐに対応すると考えたほうが現実的だと思います。

羽藤 耳鼻咽喉科領域においては顔面神経麻痺が両側に起こることは少ないです。そのため、VZVの再活性化も1カ所の神経節から発現し、それが拡散して多発神経炎を起こすと考えていますが、多発性に複数の神経節で再活性化して神経障害を起こすことはあり得とお考えですか。

綾部 神経障害が両側の場合、我々はまずギランバレー症候群、サルコイドーシス等の疾患を考えます。理論的にはあり得と思いますが、その経験はありません。

渡邊 脳髄膜炎が若年者に多いこと等を考えると、ウイルスが直接的に中枢神経に病巣をつくっている場合と、脳内や髄内でサイトカイン濃度が高まり、炎症をきたして症状が発現している場合の2つのパターンがあるのではないかと思います、その辺りの検討はされていますか。

綾部 带状疱疹に付随する脳髄膜炎の場合、ステロイドの

投与により改善し、予後もよいことから、そのほとんどがアレルギー機序で起こる二次性のパターンだと考えています。ただし、一部には血管にウイルスが侵入し、脳梗塞を起こすことがあります。

安元 最近、脳髄膜炎の発症が増加しているのには、何か原因があるのですか。

藤井 我々が脳髄膜炎の存在を意識して、軽微な発熱でもすぐに神経内科にコンサルトして腰椎穿刺を行っている影響だと思えます。

小野 脳髄膜炎のピークが10歳代にもあるということでしたが、その背景に若い女性に膠原病が多いことは考えられますか。その他、重症化につながる臨床的な背景があれば

教えてください。

藤井 10歳代の女性に多いということではありませんので、膠原病との関連はないと思います。重症化につながる背景に関しても、基礎疾患がない場合が多いため、推察することは難しいと思います。

浅田 脳髄膜炎とアシクロビル脳症との鑑別についてですが、带状疱疹では無症候性の脳髄膜炎が30～60%あるというお話からしますと、髄液からPCRでウイルスDNAが検出されても、それだけでは確定診断には至らないと考えてよいのでしょうか。また、Real Time PCRで何コピー以上あれば、ウイルス性の脳髄膜炎といえるのでしょうか。

藤井 PCRで検出され、発熱や頭痛等の症状があれば脳髄膜炎と考えてよいと思います。VZVではなくHSVですが、コピー数と重症度とは必ずしも相関しないという報告もありますので、一概には言えないと思います。

岩月 アシクロビル脳症の臨床症状からみた鑑別点についてお聞きします。

綾部 アシクロビル脳症は透析患者が大部分を占め、透析により改善しますので、重篤になることはないと思います。

岩月 透析には至らない腎機能低下患者で頭痛、嘔吐がある場合、対応に迷うことがあります。VZVの関与がはっきりとわからない場合、脳髄膜炎としてアシクロビルを倍量で投与すべきか、



アシクロビル脳症として中止するかという議論になります。

本田 腎機能低下患者でウイルスが原因の脳髄膜炎を起こした場合、アシクロビル脳症を避けるためにファムシクロビル*もしくはピダラビンの点滴を選択するという手段もあると思います。

安元 ファムシクロビルは倍量投与するのですか。

本田 脳髄膜炎では血液脳関門が破壊されていますので、通常量のファムシクロビルで十分と私は考えています。

*ファムシクロビルは脳髄膜炎の適応はありません。

おわりに

本田 最後に、全般にわたって何かご質問はありますか。

下村 带状疱疹には流行があるという話をよく耳にします。ある一つのVZV株が潜伏している株を再活性化させ、流行に至ると考えてよいのでしょうか。

本田 私も、15人ほどの大部屋で一人の患者さんが汎発性の带状疱疹で亡くなった後、同じ部屋の8～9人が带状疱疹に罹患したという経験があります。

下村 以前から、HSVは一つの株が潜伏すると次の株は感染しないといわれてきました。しかし最近、2つ目の株も感染し、潜伏して再活性化することが発表されています。水痘に感染した際

のVZVが再活性化して带状疱疹として再発するといわれていますが、もしかしたら異なるVZV株に再び感染している可能性もあります。これは、DNAレベルでの研究が可能になってきたために明らかになってきたことです。

浅田 水痘と带状疱疹の流行時期が逆になるとの疫学データがありますので、水痘がVZVの再活性化の引き金になるとは考えにくく、気候等の環境因子が、带状疱疹の流行に関わっているのではないかと考えています。

川村 しかし、山梨県でも局所的な流行を頻繁に認めます。我々は、未知のウイルスがVZV再活性化の引き金となっている可能性を考えています。

安元 水痘ワクチンを接種した人に带状疱疹が発症することがありますが、そのときのVZV株を調べると、ワクチン株である場合と、ワクチン株とは異なる野生株である場合があります。ワクチン接種後に野生株が潜伏感染した可能性もあると思います。

本田 性器ヘルペスではHSV-1、HSV-2が交互に検出される場合がありますので、1つの神経節に2つ以上の株が潜伏感染する可能性はあると思います。

それでは時間となりましたので、これで終了したいと思います。本田は、どうもありがとうございました。

