

原著

健康小児の帯状疱疹に合併した水痘・ 帯状疱疹ウイルスによる無菌性髄膜炎の2例

河原智樹¹⁾ 長澤正之¹⁾

要旨 症例は5歳と13歳の免疫不全状態でない健康小児。帯状疱疹の診断後、嘔吐が出現し、髄液細胞数増多を認めた。髄液中に polymerase chain reaction 法 (PCR) で水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) DNA が検出され、VZV による髄膜炎と診断し、acyclovir (ACV) 投与で後遺症なく軽快した。

小児の帯状疱疹では頻度は低いものの、髄膜炎や脳炎など中枢神経合併症を伴うことがある。嘔吐や髄膜刺激徴候を認めたときは中枢神経合併症を考慮し、発症早期に抗ウイルス薬を投与する必要がある。

はじめに

帯状疱疹はヘルペスウイルス科に属する水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) による疾患である。VZV は初感染で水痘を起した後、脊髄後根神経節に潜伏し、宿主の加齢や細胞性免疫機能低下によって再活性化をきたし、神経の支配領域に一致して帯状疱疹を起こす¹⁾。

小児における帯状疱疹の発生頻度は年間1,000人当たり1.6人 (0.8~2.3) といわれる²⁾。帯状疱疹に伴う中枢神経合併症は成人においても頻度は高くなく、年間100,000人当たり1.02人と推測される³⁾。中枢神経合併症として、成人では髄膜炎、脳炎、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の順に多い⁴⁾。小児では正確な統計はなく、水痘、帯状疱疹を含めた VZV による中枢神経合併症の頻度では小脳失調、脳炎、けいれん、脳卒中、髄膜炎の順で多い⁵⁾。ウイルス性髄膜炎の原因として10~

14%を VZV が占めると考えられている^{6~8)}。成人よりもさらに頻度は低いものの、健康小児の帯状疱疹による髄膜炎はこれまで十数例の症例報告がある^{9~11)}。帯状疱疹による中枢神経合併症は基礎疾患のない児にも合併することがあり、注意を要する¹²⁾。

今回われわれは、帯状疱疹に髄膜炎を合併した5歳と13歳の2症例を経験したので、臨床経過を報告し、文献学的知見を交えながら治療法について考察を加えた。

I. 症 例

症例1: 13歳, 女子。

主訴: 発熱, 嘔吐。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 1歳で水痘ワクチン接種。3歳時に水痘に罹患。これまでに易感染性を示すエピソードはなかった。

Key words: 水痘・帯状疱疹ウイルス, VZV, polymerase chain reaction 法, PCR, 髄膜炎, Acyclovir, ACV

1) 武蔵野赤十字病院小児科

〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1

表 1 入院時血液検査所見

	症例 1	症例 2
WBC	6,100/ μ l	6,400/ μ l
stab (%)	0%	0%
seg	63.5%	74.1%
lym	23.5%	18.4%
eosi	3.3%	1.7%
baso	0.2%	0.6%
mon	9.5%	5.2%
AST	19 IU/l	27 IU/l
ALT	12 IU/l	12 IU/l
LDH	168 IU/l	257 IU/l
BUN	14.2 mg/dl	13.3 mg/dl
Cre	0.55 mg/dl	0.27 mg/dl
CRP	0.04 mg/dl	0.05 mg/dl
IgG	1,112.7 mg/dl	N. D.
IgA	121.7 mg/dl	N. D.
IgM	97.8 mg/dl	N. D.
VZV IgM (EIA)	0.45	0.71
VZV IgG (EIA)	11.8	71.9

現病歴：入院 4 日前，夕方から左の肩甲骨部周囲に皮疹が出現した。入院 3 日前皮疹が前胸部に広がってきた。入院 2 日前近医皮膚科を受診し，帯状疱疹の診断で消炎鎮痛軟膏，ACV 錠，解熱剤を処方された。同日夜から入院前日にかけて嘔吐を反復していた。入院当日，嘔気が続くことから受診した。

入院時現症：体温 37.3°C，脈拍 74/分，整。血圧 111/55 mmHg，呼吸数 17/分，SpO₂ 98% (room air)。意識清明。左肩甲骨部に水疱があり，圧痛を伴った。全体として癒合傾向にあり，一部痂皮化を認めた。頭痛，項部硬直を認め，Jolt accentuation 陽性であった。Kerning 徴候，Brudzinski 徴候は陰性。数度の嘔吐があり，髄膜刺激徴候陽性であることから，髄膜炎が疑われた。

入院時検査所見 (表 1, 2)：血液検査では，CRP の上昇を認めず，肝・腎機能に異常はみられなかった。髄液は水様透明で，単核球優位の細胞増多を認め，PCR 法で入院時の髄液中 VZV DNA 陽

表 2 入院時髄液検査所見

	症例 1	症例 2
細胞数	80/ μ l	26/ μ l
多核球	15%	0%
単核球	85%	100%
総蛋白	5.1 mg/dl	19.5 mg/dl
糖	54 mg/dl	65 mg/dl
Cl	126 mEq/l	N. D.
VZV DNA (PCR)	陽性	陽性
HSV DNA (PCR)	陰性	陰性
細菌培養	陰性	陰性

性であった。VZV が野外株かワクチン株であったかの検討はできなかった。髄液中の蛋白量，糖量は正常範囲であった。髄液培養は細菌陰性であった。頭部 MRI では明らかな異常を認めなかった。

入院後経過：症状や診察所見から VZV による髄膜炎と診断し，経静脈的 ACV 30 mg/kg/day 分 3 による加療を開始した。翌日には嘔気は消失し，活気も良好であった。皮疹は次第に痂皮化した。7 日間の ACV の経静脈投与を行った。入院 7 日目に採血で Cre 0.71 mg/dl と軽度上昇を認めた。尿蛋白・尿潜血ともに陰性であり，経過観察とした。同日退院とし，追加で 7 日間の 3,200 mg/day (71 mg/kg/day) の ACV 錠の投与を行った。退院 7 日後の外來受診で Cre 0.63 mg/dl と低下を認め，副作用なく終診とした。

症例 2：5 歳，女子。

主訴：顔面の発疹，嘔吐。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：11 カ月で水痘罹患。水痘ワクチンは未接種。これまでに易感染性を示すエピソードはなかった。

現病歴：入院 4 日前右眉に水疱疹が出現した。入院 2 日前右額の hair line に水疱疹が増え，近医小児科受診し，伝染性膿痂疹と診断された。セファクロルとナジフロキサシンを処方されたが，皮疹は増悪傾向であった。入院前日近医を受診し，帯状疱疹の診断で valaciclovir 細粒 75 mg/

kg/day 分3を処方された。その後も皮疹の改善なく、右目を開けられなくなり、皮膚科受診。受診中に2回の嘔吐を認め、当院に紹介され受診した。

入院時現症：体温 36.7°C、脈拍 118/分、整。SpO₂ 97% (room air)。意識清明。三叉神経第1枝領域右額に水疱疹が集簇しており、右眼瞼は浮腫が強く開眼困難。眼科診察で右角膜上皮の軽度混濁を認めた。頭痛、項部硬直なし、Jolt accentuation 陰性。明らかな顔面神経麻痺や難聴を認めなかった。意識清明であったが、2回の嘔吐を認めており、髄膜炎を懸念し腰椎穿刺を施行した。**入院時検査所見** (表1, 2): 血液検査ではCRPの上昇を認めず、肝・腎機能に異常はみられなかった。髄液は水様透明で、単核球優位の細胞増多を認め、PCR法で入院時の髄液中VZV DNA陽性であった。髄液中の蛋白量、糖量は正常範囲であった。髄液培養は細菌陰性であった。頭部MRIでは明らかな異常を認めなかった。

入院後経過：診察所見や髄液所見から右三叉神経第1枝領域の帯状疱疹に合併したVZVによる髄膜炎と診断し、経静脈的ACV 30 mg/kg/day分3による加療を開始した。入院3日目には嘔気は消失した。皮疹は次第に痂皮化し、眼瞼浮腫も軽減した。7日間のACV静脈投与を行い、副作用なく退院とした。退院後追加で7日間の2,000 mg/day (100 mg/kg/day)のACV錠の投与を行い、入院14日後の外来診察で副作用なく終診とした。角膜上皮の混濁についても軽快傾向であり、眼科終診とした。

II. 考 察

わが国における小児の水痘・帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎の発生頻度の大規模な統計的報告はない。高山らによると、1981~1998年までの間の92人の小児帯状疱疹患者のうち、5名(5%)が髄膜炎を併発した¹²⁾。このうち3名が免疫不全状態にない小児であった。われわれの症例において、両患者ともこれまで易感染性を指摘されたことはなく、免疫抑制剤の使用もなかった。

Echevarriaらによると、無菌性髄膜炎が疑われた21名の患者の脳脊髄液のうち、6名からVZV

DNAが検出されたが、髄膜炎診断時にはいずれも皮疹を認めなかった¹³⁾。Pahudらの報告では、成人でVZVによる髄膜炎が疑われPCRで確定診断がされた患者のうち、54%に皮疹を認めなかった⁴⁾。今回われわれの症例では両患者とも皮疹が存在し、診断の一助となったが、身体所見上帯状疱疹の存在が明らかでなくても、VZVによる髄膜炎は起こり得ることに留意すべきである。

表3に、既報の15歳以下の健康小児におけるVZVによる髄膜炎の患者プロフィールを示す。報告全例で嘔吐または髄膜刺激徴候どちらかの存在を認めており、これらの所見を認める場合は、髄膜炎を念頭に置く必要がある。

VZVによる髄膜炎についての確立した治療法は存在しない。われわれの症例では、VZVによる中枢神経合併症は明らかではあったものの重症には至らず、後遺症を残すことなく軽快した。しかし、2症例ともACV錠の投与を受けていたにもかかわらず、髄膜炎の発症に至っている。汎発性帯状疱疹ではウイルス血症を認めるとされているが、その他に帯状疱疹で中枢神経合併症をきたすメカニズムとして、皮膚病変を介さず直接脊髄後根神経節から脳脊髄液に侵入する可能性が指摘されている¹⁴⁾。ACV錠の髄液中の移行は血漿濃度の約1/2である。髄液中のACV濃度を維持するため、嘔吐や髄膜刺激徴候を有し中枢神経合併症が疑われる患者に対しては、高容量ACVの経静脈的投与が望ましいと考えられる。一方、ACVの過量投与によって、血清クレアチニンおよびBUNの上昇に続き腎機能障害の発現が認められる。われわれの症例において、7日のACV 30 mg/kg/day分3の静脈投与および追加でACV錠の7日間の内服を行い、後遺症なく治癒した。Espositoらは、免疫機能正常な14歳男児に対して10日間のACV 30 mg/kg/day分3静脈投与を行い、後遺症なく治癒した⁹⁾。

小児におけるVZVによる髄膜炎の治療例を表3にまとめた。ACV投与期間については、個々の症例や重症度に応じて柔軟に対応する必要がある。VZVによる髄膜炎治療において、経静脈・経口ACVの適切な投与量・投与期間は今後の検討

表 3 VZV 髄膜炎の患者プロフィール

	年齢	性別	嘔吐	皮疹	髄膜刺激徴候	意識変容	治療法	文献	国
1	14	M	+	+	+	+	ACV 1,200 mg/day p.o. 2 days ACV 30 mg/kg/day i.v. 10 days	9)	イタリア
2	14	M	+	+	-	-	ACV 15 mg/kg/day i.v. 3 days ACV 65 mg/kg/day p.o. 6 days	10)	日本
3	15	M	+	+	-	-	ACV 15 mg/kg/day i.v. 10 days	10)	日本
4	9	M	+	+	-	-	ACV 33 mg/kg/day i.v. 14 days Dexamethasone 0.1 mg/kg/day 3 days Glyceol 13 ml/kg/day 5 days	11)	日本
5	14	M	-	+	+	+	ACV 35 mg/kg/day i.v. 4 days ACV 24 mg/kg/day i.v. 10 days Glyceol 7 ml/kg/day 7 days IVIG 134 mg/kg/day 3 days	11)	日本
6	15	F	+	-	-	-	ACV i.v. 14 days Acetazolamide 250 mg/day p.o.	14)	カタール
7	14	M	+	+	+	N. D.	ACV 15 days	15)	日本
8	12	F	-	+	+	N. D.	ACV 10 days	15)	日本
9	14	M	-	+	+	-	ACV 17 mg/kg/day i.v. 8 days vidarabine 軟膏	16)	日本
10	14	M	+	-	+	-	ACV i.v. 10 days VACV p.o. 4 days	17)	アイルランド

課題である。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- Arvin AM : Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus : an overview. *J Infect Dis* 197 (Suppl ; 2) : S58-60, 2008
- Petursson G, et al : Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 17 : 905-908, 1998
- Becerra JC, et al : Infection of central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation : a retrospective case series study. *Int J Infect Dis* 17 : e529-534, 2013
- Pahud BA, et al : Varicella zoster disease of the central nervous system : epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis* 203 : 316-323, 2011
- Science M, et al : Central nervous system complication of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 165 (4) : 779-785, 2014
- Kadambari S, et al : Seven-fold increase in viral meningoencephalitis reports in England and Wales during 2004-2013. *J Infect Dis* 69 : 326-332, 2014
- Dupuis M, et al : Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York state. *J Med Virol* 83 (12) : 2172-2181, 2011
- Glaser CA, et al : In search of encephalitis etiologies : diagnostic challenges in the California encephalitis project. *Clin Infect Dis* 36 : 1998-2000, 2003
- Esposito S, et al : A case of meningitis due to varicella zoster virus reactivation in an immunocompetent child. *Ital J Pediatr* 39 : 72, 2013
- 辻 知見, 他 : 帯状疱疹による髄膜炎の2例. *小児臨* 52 : 107-111, 1999
- 大府正治, 他 : 帯状疱疹による髄膜炎の2例. *脳と発達* 33 : 270-275, 2001
- 高山直秀, 他 : 小児期帯状疱疹患者の統計的観

- 察. 小児臨 47 : 85-91, 1994
- 13) Echevarria JM, et al : Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol* 43 : 331-335, 1994
- 14) Ibrahim W, et al : Varicella zoster aseptic meningitis : report of an atypical case and literature review. *Am J Case Rep.* 16 : 594-597, 2015
- 15) 中村直子 : 帯状疱疹に合併した無菌性髄膜炎の2例. *臨とウイルス* 41 (2) : 5104, 2013
- 16) 渡部 達, 他 : 健康小児に発症した帯状疱疹髄膜炎の2例. *小児臨* 67 : 1277-1282, 2014
- 17) Leahy TR, et al : Varicella zoster virus associated acute meningitis without exanthem in an immunocompetent 14-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 362-363, 2008

A case report : varicella-zoster virus associated acute meningitis in immunocompetent children

Tomoki KAWAHARA¹⁾, Masayuki NAGASAWA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Musashino Red Cross Hospital*

Two cases of meningitis complicated with herpes zoster were reported in a 5 year old and 13 year old girl, who presented with fever, eruption, and vomiting. Pleocytosis and varicella zoster virus (VZV)-specific genome were detected in the spinal fluid of both patients. Intravenous acyclovir administration was effective and resulted in no neurological sequelae. Although central neurological complications such as encephalopathy and meningitis are rare in pediatric patients with herpes zoster, early diagnosis and treatment are important when vomiting or meningeal signs appear during the course of herpes zoster.

(受付 : 2015 年 12 月 2 日, 受理 : 2016 年 7 月 7 日)

* * *