

原著

小児顔面神経麻痺における単純ヘルペスウイルス
または水痘・帯状疱疹ウイルスの関与小澤 慶¹⁾ 西村直子¹⁾ 鬼頭周大¹⁾ 春田一憲¹⁾
野口智靖¹⁾ 後藤研誠¹⁾ 竹本康二¹⁾ 尾崎隆男¹⁾

要旨 目的：小児顔面神経麻痺における単純ヘルペスウイルス（HSV）または水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）関与の実態を調査した。

対象と方法：2008年4月～2017年3月の9年間に、顔面神経麻痺で当院小児科に入院した22例（中央値年齢5歳1か月；8か月～14歳9か月）を後方視的に調査した。入院時および回復期血清のHSVおよびVZVに対するEIA抗体価（IgGおよびIgM）を測定し、19例ではPCR法により血液からのHSVおよびVZV DNA検出を行った。IgM抗体陽性、IgG抗体価の有意上昇、ウイルスDNA検出のいずれかを認めた場合HSVまたはVZV関与とした。

結果：22例中3例にHSVが関与し、9例にVZVが関与した。VZVの関与した9例中2例が水痘罹患後約2週間の発症、7例は抗体価からVZVの再活性化であった。ウイルスDNA検出例はなかった。8歳以上の7例全てがVZV再活性化で、うち2例はハント症候群を呈した。VZV関与例のうち2例が水痘ワクチン1回既接種で、水痘罹患後発症1例、VZV再活性化1例であった。全例が発症後5週間以内に麻痺の改善をみた。

結論：小児顔面神経麻痺の55%（12/22）にHSVまたはVZVが関与し、8歳以上の7例全てにVZVの再活性化が関与した。水痘ワクチン定期接種化後のVZV関与の動向に注目していきたい。

はじめに

顔面神経麻痺の原因には、特発性、耳炎性、感染性、外傷性、腫瘍性、先天性などさまざまなものがある¹⁾。これらの中で最も多いのは、特発性の顔面神経麻痺（ベル麻痺）である。次いで多いのは帯状疱疹を伴うハント症候群であり、感染性の原因の一つに水痘もあげられる。成人におけるベル麻痺の主な原因として、膝神経節での単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）の再活性化が考え

られており^{2,3)}、一部では水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：VZV）の再活性化が原因となることが報告されている^{4,5)}。小児においてはHSV抗体保有率が低く、成人と比べVZVの関与する割合が高いと言われているが^{6,7)}、ウイルス学的な検索が十分に行われないうまま診療されているのが現状である。また、小児顔面神経麻痺に関するこれまでの報告^{6,8-13)}をみても、HSVとVZVの両者を同一期間に検討した成績は少ない。今回、小児顔面神経麻痺におけるHSVまたはVZVの関与について

Key words：顔面神経麻痺，ベル麻痺，ハント症候群，単純ヘルペスウイルス，水痘・帯状疱疹ウイルス

1) 江南厚生病院こども医療センター

連絡先：西村直子 〒483-8704 江南市高屋町大松原137

江南厚生病院こども医療センター

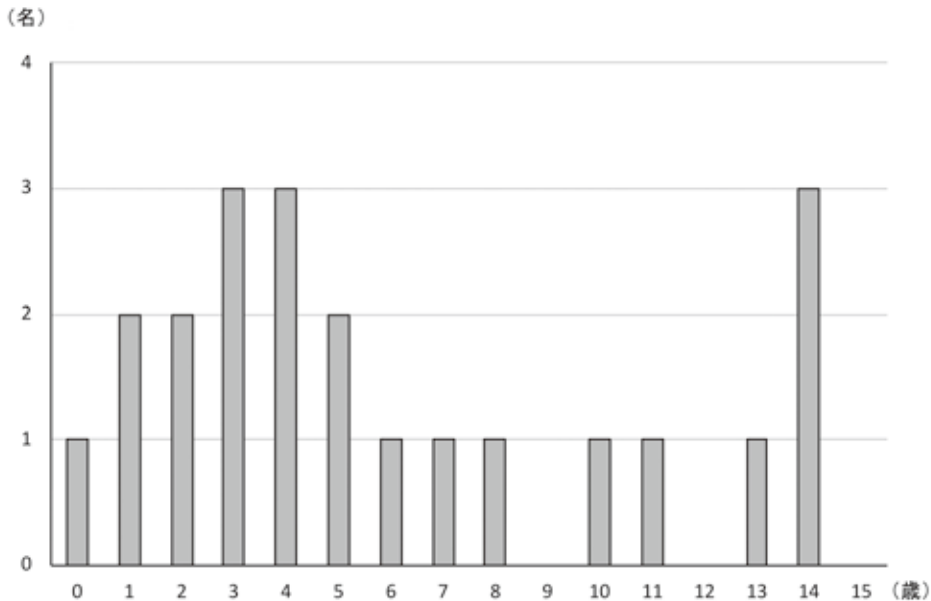


図1 年齢別患者数 (n=22)

検討した。

I. 対象と方法

2008年4月～2017年3月の9年間に、顔面神経麻痺を主訴に当センターに入院した小児22例について年齢、ワクチン接種歴の有無、臨床経過などを後方視的に検討した。全例のペア血清（入院時、回復期）を採取してHSVおよびVZVに対するEIA抗体価（IgG, IgM）を測定するとともに、19例では末梢血（全血）からpolymerase chain reaction (PCR)法を用いてウイルスDNA検出を行った（SRL）。IgG抗体はEIA価4.0以上、IgM抗体は抗体指数1.21以上を陽性とし、(1) IgM抗体陽性、(2) IgG抗体の有意な上昇（2倍以上を目安）、(3) ウイルスDNA陽性のいずれかを認めたものをHSVまたはVZVの関与ありとした⁶⁾。また、VZVの関与ありのうち水痘の既往歴が明らかなものをVZVの再活性化と診断した。本検討は当院の臨床研究審査委員会の許可を得て行った（27-018：0219）。

II. 結果

患者の年齢中央値は5歳1か月（8か月～14歳9か月）であり、年齢別患者数（図1）は、3～4歳

をピークとする幼児期と10歳以上の2峰性を呈した。臨床診断による顔面神経麻痺の原因（図2左）は、ベル麻痺15例（68%）が最多であり、中耳炎3例、水痘罹患後2例、ハント症候群2例の順であった。抗体価測定の結果から、ベル麻痺の中で、HSVの関与を示したものが3例、VZVの再活性化を示したものが5例あり、ハント症候群の2例と合わせると計7例でVZVの再活性化がみられ、HSVまたはVZVの関与が55%（12/22）にみられた。最終診断した顔面神経麻痺の原因（図2右）では、狭義のベル麻痺である特発性は7例（32%）となった。HSVの関与は3例とも6歳未満であり、8歳以上の7例は全てVZVの再活性化であった。中耳炎性の1例が急性骨髄性白血病（AML）と診断されたが、ほかに基礎疾患のある例やステロイド、免疫抑制薬投与例はなかった。

HSVの関与例（表1）は、3例ともに口内炎の既往があり、入院時にHSV IgM抗体が陽性で、IgG抗体が高値であった。水痘罹患後例（表2）は、2例とも顔面神経麻痺を発症するおよそ2週間前に水痘に罹患しており、入院時のVZV IgM抗体が陽性でIgG抗体も陽性であった。そのうち1例は、1歳時に水痘ワクチン接種歴があり、ワクチン接種後罹患であった。VZV再活性化例（表3）は、全

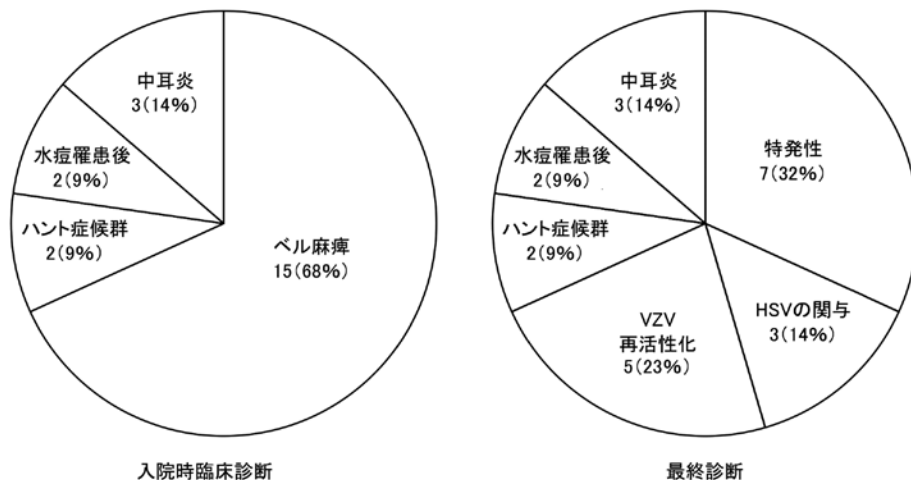


図2 顔面神経麻痺の原因 (n=22)

HSV または VZV の関与が55%に認められた。

表1 HSV の関与による顔面神経麻痺例 (n=3)

年齢	口内炎既往	採血病日	HSV IgM	HSV IgG	VZV IgM	VZV IgG
3	+	2/22	1.56+/1.52+	66.4+/64.8+	0.66-/0.64-	15.3+/13.2+
5	+	8/28	3.51+/2.44+	106+/128+	0.54-/0.68-	50.6+/39.7+
2	+	1/11	2.36+/2.28+	13.6+/17.4+	0.36-/0.35-	8.3+/7.4+

表2 水痘罹患後顔面神経麻痺例 (n=2)

年齢	水痘罹患	ワクチン接種歴	採血病日	HSV IgM	HSV IgG	VZV IgM	VZV IgG
4	16日前	-	2/34	0.68-/0.74-	<2.0/<2.0	5.85+/2.20+	17.2+/21.2+
4	13日前	1歳時 VZ052	4/14	0.68-/ND	<2.0/ND	1.89+/1.16±	≥128/≥128

ND : no data

表3 VZV 再活性化による顔面神経麻痺例 (n=7)

年齢	水痘罹患歴	ワクチン接種歴	皮疹	採血病日	HSV IgM	HSV IgG	VZV IgM	VZV IgG
10	+(4歳)	-	-	1/18	0.55-/0.55-	<2.0/<2.0	0.39-/0.88±	12.0+/≥128
11	+(4歳)	-	-	7/29	0.78-/0.67-	40.3+/23.8+	0.31-/0.33-	26.4+/45.6+
13	+(4歳)	-	-	4/27	0.57-/0.69-	<2.0/<2.0	0.39-/0.44-	36.0+/≥128
14	+(4歳)	-	-	2/26	0.21-/0.25-	<2.0/<2.0	0.33-/0.61-	22.1+/≥128
8	+(6歳)	1歳時 VZ059	-	8/16	0.22-/0.25-	<2.0/<2.0	0.48-/0.68-	36.7+/86.0+
14*	+(5歳)	-	+	5/34	0.56-/0.70-	<2.0/<2.0	0.53-/2.5+	29.5+/99.5+
14*	+(3歳)	-	+	7/22	0.23-/0.23-	<2.0/2.9-	0.30-/0.69-	17.5+/≥128

*ハント症候群, ND: no data

表4 小児顔面神経麻痺におけるHSVまたはVZVの関与についての成績

著者	対象	n	HSV	VZV	ZSH/VZV	検査方法
中里秀史, 他 ⁸⁾	15歳以下	57	2 (4%)	16 (28%)	6/16 (38%)	血清抗体価 (EIA または ELISA)
Furuta Y, et al ⁶⁾	15歳以下	30	3 (10%)	11 (37%)	9/11 (82%)	唾液中の DNA (PCR) および血清抗体価 (ELISA または CF)
石原知明, 他 ⁹⁾	0~15歳	18	0	3 (17%)	1/3 (33%)	血清抗体価 (EIA または FA)
Ogita S, et al ¹⁰⁾	15歳以下	30	2 (7%)	9 (30%)	6/9 (67%)	PBMC 中の DNA (PCR) および血清抗体価 (記載なし)
石井健一, 他 ¹¹⁾	15歳以下	80	-	12 (15%)	7/12 (58%)	記載なし
松代直樹, 他 ¹²⁾	15歳以下	88	-	34 (38%)	13/34 (38%)	記載なし
鋪野 歩, 他 ¹³⁾	15歳以下	15	-	7 (47%)	4/7 (57%)	血清抗体価 (EIA または CF)
本検討	15歳以下	22	3 (14%)	9 (41%)	5/9 (56%)	血清抗体価 (EIA)

EIA, ELISA: 酵素免疫法, FA: 蛍光抗体法, CF: 補体結合反応

例で幼少期に水痘の既往があった。入院時に VZV IgM 抗体は陰性で, IgG 抗体は陽性であった。回復期に VZV IgG 抗体の有意上昇を認め, VZV の再活性化と診断した。8歳の1例は, 1歳時に水痘ワクチン接種歴があり, 6歳時に水痘に罹患, その後 VZV の再活性化した顔面神経麻痺であると考えられた。

末梢血から PCR 法を用いたウイルス DNA 検出成績は, 19例ともに HSV および VZV の DNA は検出されなかった。治療および臨床経過は, 全ての症例でプレドニゾロンとビタミン B₁₂ による治療を行い, 13例 (9例は HSV または VZV 関与例) で抗ヘルペスウイルス薬による治療を行った。プレドニゾロンの投与期間は中央値 16日 (7~42日) であった。ほぼ全例で5週間以内に麻痺の改善をみたが, 特発性の1例では麻痺が少し遷延した。後遺症を残した症例はなかった。

III. 考 察

小児の顔面神経麻痺は全年齢の約10%を占め, 年間10万人あたり3人程度に発症する¹⁾。その原因として最も多いのは成人と同様にベル麻痺である。わが国の小児顔面神経麻痺に関する報告をまとめると, ベル麻痺が48~71%を占め, ハント症候群が4~17%, 次いで先天性, 外傷性, 耳炎性の順である¹⁴⁾。1990年代以降, 成人においては, ベル麻痺の主な原因は HSV-1 の再活性化であり, 10~20%が VZV の再活性化であることが明らかになってきた^{2-5,15)}。皮疹を伴わない VZV の再活性

化例は, ハント症候群とは別に無疱疹性帯状疱疹 (zoster sine herpete: ZSH) と呼ばれており, 臨床的にはベル麻痺と鑑別困難である。小児のベル麻痺では HSV よりも VZV の関与する割合が高いと言われている^{6,7)}。小児では HSV 抗体保有率が低いためと考えられるが, HSV の関与について検討した成績は少ない。小児顔面神経麻痺における HSV または VZV の関与について検討したわが国のこれまでの成績^{6,8-13)} (表4) では, HSV の関与は4~10%, VZV の関与は15~47%である。実験室診断に用いた検査方法が報告によって異なるが, 本検討の HSV の関与14%はこれまでの成績よりも高く, VZV の関与41%は同等の割合であった。本検討からも小児顔面神経麻痺においては HSV よりも VZV の関与する割合の高いことが確認できた。また, 本検討では VZV の関与した7例のうち5例 (71%) が ZSH, 2例 (29%) がハント症候群であった。これまでの成績^{6,8-13)} においても, VZV 関与例のうち33~82%は ZSH であり, 半数以上でハント症候群より ZSH のほうが多くを占めた。このことから, 臨床的にベル麻痺と考えられる症例においても, 水痘の既往歴や水痘ワクチン接種歴を問診するとともに, ウイルス学的検査を積極的に行う必要があると思われる。

実験室診断は, IgG 抗体価の有意上昇, IgM 抗体陽性, PCR 法によるウイルス DNA 検出のいずれかによる。HSV の再活性化において, 成人では IgG 抗体価の有意上昇を認めることはまれで, IgM 抗体が陽性となる頻度も低いため, 血清学的に診

断することは困難であるといわれている¹⁵⁾。中里ら⁸⁾、Ogitaら¹⁰⁾は、HSVの関与をIgM抗体陽性またはIgG抗体の有意上昇で診断している。本検討では、HSV関与例は3例ともIgM抗体陽性であった。IgG抗体の有意上昇は認めなかったが、急性期にIgG抗体価が高値であったことから再活性化と考えている。しかし、HSV初感染による顔面神経麻痺の報告⁸⁾もあり、近い過去の初感染に引き続いて顔面神経麻痺を発症した可能性を否定はできない。小児での血清診断の有用性について症例数を増やして検討する必要がある。一方、VZVの再活性化においては血清学的診断が有用である。IgM抗体は陰性のことが多く、陽性であっても初感染と比べてIgM抗体価が低いいため、急性期と回復期のペア血清によって診断することが重要である^{6,15)}。本検討においても、急性期には全例がIgM陰性であったが、ペア血清の抗体価測定によりIgG抗体価の有意上昇を認めた。急性期のみの検査ではVZVの再活性化を診断することは難しいと考えられた。

ウイルスDNAの検出には、一般に唾液が用いられている^{3,4,6,7)}。Furutaらの成績⁶⁾では、血清学的にVZV再活性化を示した小児顔面神経麻痺13例のうち、唾液中のVZV DNA陽性は4例(31%)であった。ハント症候群では、疱疹・耳介の擦過・涙液・血液からもVZV DNAが検出され、ZSHでも同様である^{5,16)}。Teradaら¹⁷⁾は、ベル麻痺の25%(4/16)で末梢血単核球細胞(PBMC)からdouble nested PCR法によりVZV DNAが検出されたことを報告している。本検討では末梢血からのHSVおよびVZV DNA検出を試みたが、1例も検出されなかった。末梢血中のウイルス量が極めて少ない可能性が考えられたが、感度をより高めた方法でのDNA検出は試みていない。顔面神経麻痺の原因検索において、ウイルスDNAの検出は診断率が高くないので、日常診療での必須検査項目とは思われない。簡便で感度・特異度の高い検査法の確立が望まれる。

松代ら¹²⁾は、小児の顔面神経麻痺は5~7歳には少なく乳幼児期と学童期の二峰性分布を示し、VZV関与例は乳幼児に少なく学童期に占める割合が多いことを報告した。そのほかにもベル麻痺と

比べてVZV関与例の平均年齢が高いこと⁸⁾、VZV関与例は学童期に多いこと^{6,9,11)}が報告されている。本検討においても6歳未満と10歳以上の二峰性の年齢分布を示した。HSVの関与は3例とも6歳未満であり、8歳以上の7例は全てVZVの再活性化であった。初感染から再活性化までの期間はVZVのほうがHSVより長いことが推察された。わが国では、5歳以下の幼児を中心に毎年水痘の流行が発生していたため、幼児期にはブースター効果を得られやすい状況に置かれていたからであろう。

小児顔面神経麻痺に対する治療に関して、エビデンスレベルの高い標準治療は存在していない。成人の治療法に準じた治療が行われるのが一般的である¹⁵⁾。成人のベル麻痺に対しては、プレドニゾロンの治療を行うとともに、中等度以上の麻痺を認める場合は、抗ヘルペスウイルス薬を併用することが推奨されている。また、ハント症候群の場合は、全例でプレドニゾロンと抗ヘルペスウイルス薬の併用が推奨されている。小児顔面神経麻痺は一般に成人よりも予後良好で軽症例では無治療でも自然軽快すると言われているが、一部に予後不良例が存在すること、乳幼児では重症度の判定が難しいことから注意が必要である。VZV関与例はベル麻痺と比べて予後が悪く¹⁸⁾、小児ではベル麻痺の中にVZV関与例が多く存在している⁶⁾ことから、当センターでは数年前から臨床的にベル麻痺と診断された症例に対しても抗ヘルペスウイルス薬を併用している。症例数が少ないため、抗ヘルペスウイルス薬併用の有無で治療効果の比較はできていない。本検討においてVZVの関与は全例で8歳以上であったことから、少なくとも学童期のベル麻痺においてはZSHの可能性を考慮し、ウイルス学的な検索を行うとともに成人に準じて早期からプレドニゾロンと抗ヘルペスウイルス薬の併用投与を行うことが望ましいと考える。

わが国では2014年10月から水痘ワクチンが定期接種となり、水痘患者数は著しく減少している¹⁹⁾。その結果、野生株が神経節に潜伏感染する症例が減少して長期的にはVZVの再活性化が原因となる帯状疱疹や顔面神経麻痺が減ることが期待される²⁰⁾。ただし、自然水痘によるブースター効果が得られなくなることで、今後帯状疱疹の疫学にどう影響

するかはわからない。ワクチン株の再活性化による顔面神経麻痺の可能性に留意し、水痘ワクチン定期接種化後におけるVZV関与の動向に注意する必要がある。

今回の検討において、小児顔面神経麻痺の55%にHSVまたはVZVの関与が示唆された。今後も症例数を増やしていき、小児顔面神経麻痺におけるHSVおよびVZVの関与を明らかにしていきたい。

本論文の要旨は第57回日本臨床ウイルス学会(2016年6月, 福島)で発表した。

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

- 1) Pavlou E, et al: Facial nerve palsy in childhood. *Brain Dev* 33 : 644-650, 2011
- 2) Murakami S, et al : Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124: 27-30, 1996
- 3) Furuta Y, et al: Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 54 : 162-166, 1998
- 4) Furuta Y, et al : Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpette. *J Med Virol* 52 : 316-319, 1997
- 5) Murakami S, et al : Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology* 51 : 1202-1205, 1998
- 6) Furuta Y, et al: Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 97-101, 2005
- 7) Khine H, et al : Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 468-469, 2008
- 8) 中里秀史, 他: 小児顔面神経麻痺の検討—血清学的ウイルス検索を中心に—. *小児耳鼻咽喉科* 15: 42-45, 1994
- 9) 石原知明, 他: 小児顔面神経麻痺の検討. *Facial N Res Jpn* 26: 126-128, 2006
- 10) Ogita S, et al : Characteristics of facial nerve palsy during childhood in Japan: frequency of varicella-zoster virus association. *Pediatr Int* 48: 245-249, 2006
- 11) 石井健一, 他: 小児顔面神経麻痺症例の検討. *Facial N Res Jpn* 29: 84-86, 2009
- 12) 松代直樹, 他: 小児の顔面神経麻痺. *Facial N Res Jpn* 33 : 56-58, 2013
- 13) 鋪野 歩, 他 : 小児顔面神経麻痺における水痘帯状疱疹ウイルス関与の多様性とアシクロビルの効果. *小児科臨床* 70 : 245-251, 2017
- 14) 寺田喜平 : 【顔面神経麻痺 update】小児の顔面神経麻痺. *ENTONI* 111 : 32-37, 2010
- 15) 日本顔面神経研究会: 顔面神経麻痺診療の手引—Bell麻痺とHunt症候群— 2011年度版. 金原出版, 東京, 2011
- 16) Furuta Y, et al: Quantitation of Varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpette. *J Clin Microbiol* 39 : 2856-2859, 2001
- 17) Terada K, et al : Detection of varicella-zoster virus DNA in peripheral mononuclear cells from patients with Ramsay Hunt syndrome or zoster sine herpette. *J Med Virol* 56 : 359-363, 1998
- 18) Abdel-Aziz M, et al : The association of Varicella zoster virus reactivation with Bell's palsy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79 : 328-331, 2015
- 19) 国立感染症研究所. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・第3報～. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1593-disease-based/sa/varicella/idsc/idwr-sokuhou/7620-varicella-20171020.html> (参照 : 2017/10/27)
- 20) 村上伸五 : 【顔面神経とその周辺—最近の進歩とトピックス】顔面神経麻痺診療における最近の進歩と将来展望. *JOHNS* 31 : 687-692, 2015

**Role of herpes simplex virus and varicella-zoster virus
in pediatric facial nerve paralysis**

Kei KOZAWA¹⁾, Naoko NISHIMURA¹⁾, Shuta KITO¹⁾, Kazunori HARUTA¹⁾,
Tomoyasu NOGUCHI¹⁾, Kensei GOTOH¹⁾, Koji TAKEMOTO¹⁾, Takao OZAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital*

In order to investigate the role of herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) in pediatric facial nerve paralysis, twenty-two patients were studied retrospectively. They were aged 8 months to 14 years 9 months and admitted to the Department of Pediatrics at this hospital for a 9-year period from April 2008 through March 2017. Enzyme immunoassay (EIA) antibody titers for HSV and VZV (IgG and IgM, respectively) were assayed in paired sera collected on admission and during the recovery period. PCR was used in 19 patients to detect HSV and VZV DNA in blood. Facial nerve paralysis was judged to be related to HSV or VZV when a positive IgM titer or a significant increase of IgG titer or viral DNA detection occurred.

Among the 22 patients, 3 and 9 had paralysis related to HSV and VZV, respectively. Two patients developed symptoms about 2 weeks after varicella infection. Based on antibody titers, VZV reactivation occurred in 7 patients. Viral DNA was not detected in any of the patients. All 7 patients, who were older than 8 years, had VZV reactivation and 2 of them developed Hunt syndrome. Among the patients with VZV-related paralysis, 2 had received a single dose of varicella vaccine. One patient developed paralysis after varicella infection and another one had VZV reactivation. Facial nerve paralysis improved in all of the patients within 5 weeks of onset.

Facial nerve paralysis was related to either HSV or VZV in 55% (12/22) of pediatric patients. All of the 7 patients older than 8 years had VZV reactivation.

Key words: facial nerve paralysis, Bell's palsy, Hunt syndrome, herpes simplex virus, varicella-zoster virus

(受付：2017年12月11日，受理：2018年7月31日)

* * *