

症例報告

水痘ワクチン接種5年後に運動麻痺を伴う 水痘ワクチン株による带状疱疹を発症した8歳健常児例

竹尾 俊 希¹⁾ 鈴木 道 雄¹⁾ 森 田 誠¹⁾
河 村 吉 紀²⁾ 吉 川 哲 史²⁾ 長谷川 真 司¹⁾

要旨 水痘ワクチン接種後に水痘ワクチン株による带状疱疹を発症することはあるが、本邦での発症報告は少ない。また、带状疱疹発症時に運動麻痺を伴う例が稀にある。運動麻痺を伴った水痘ワクチン株による带状疱疹例を提示する。症例は生来健康な8歳男児。3歳時に右上腕に1回水痘ワクチン接種歴がある。第1病日から右上肢の脱力感があり、第2病日から右上肢に疼痛を伴う水疱が出現、第4病日に当科紹介された。右上肢C5-6領域に水疱を認め、同領域の筋力はMMT4に低下していた。带状疱疹と診断し、アシクロビル投与を行った。第5病日に右上肢の筋力は改善し、第10病日にすべての水疱が痂皮化し後遺症なく改善した。ペア血清での水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)抗体価(EIA)はIgG 32.2/128, IgM 0.06/0.87であった。水疱内容液のVZV LAMP法が陽性で、増殖産物のRFLP解析でワクチン株と判明した。本邦では水痘ワクチンが定期接種となり、今後は带状疱疹発症者のうちワクチン接種者の割合が増加する可能性がある。水痘ワクチン接種歴のある者が带状疱疹を発症した場合、VZVの由来がワクチン株か野生株かを鑑別する必要がある。

はじめに

水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-Zoster virus; VZV)は初感染時に水痘発症後、主として脊髄後根神経節に潜伏感染し、加齢や細胞性免疫能低下に伴い再活性化し带状疱疹を発症する。本邦における带状疱疹の疫学調査では、小児の带状疱疹発症頻度は年間1,000人あたり2~3人とされている¹⁾。

日本では2014年から水痘ワクチンが定期接種化され、水痘患者は減少したが、ブースター効果減弱によって带状疱疹の増加がみられるなど、疫学が変化している²⁾。弱毒生ワクチンである水痘ワクチン

ンでは、接種後に水痘ワクチン株由来の带状疱疹を発症することがあるが、日本からの報告は少ない³⁾。また、带状疱疹発症時に運動麻痺を伴う症例の報告があるが、小児では少ない⁴⁾。今回、我々は運動麻痺を伴う水痘ワクチン株による带状疱疹を発症した健常児例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：8歳6か月、男児

主訴：右上肢脱力感、右上肢水疱

既往歴：アトピー性皮膚炎、1歳時に川崎病

ワクチン接種歴：水痘ワクチン1回接種(3歳

Key words：水痘・带状疱疹ウイルス、带状疱疹、水痘ワクチン、運動麻痺、RFLP解析

1) 名古屋記念病院小児科 2) 藤田医科大学小児科学

連絡先：鈴木道雄 〒468-8520 名古屋市天白区平針4丁目305 名古屋記念病院小児科

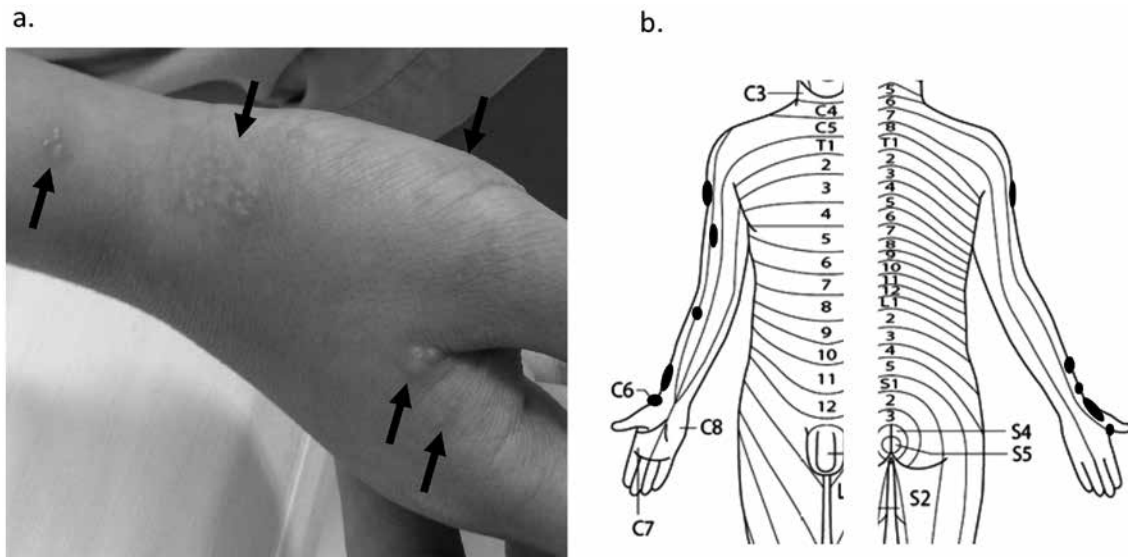


図1 第4病日の皮疹およびその分布

- a. 右上肢橈側に水疱病変あり (矢印).
 b. C5-6のデルマトームに沿って水疱が分布している (丸印).

6か月時, 右上腕)

家族歴: 本児が水痘ワクチンを接種した4か月後に姉が水痘に罹患した.

社会生活歴: 学校や地域での水痘流行なし

現病歴: 第1病日から右上肢の脱力感があり, 第2病日から右上肢に疼痛を伴う水疱が出現した. 第4病日に症状の改善なく近医受診し, 精査加療目的に当科紹介され入院した.

入院時現症: 身長 123.9cm (-0.8SD), 体重 24.2kg (-0.6SD), 体温 36.6℃. 頭頸部, 胸腹部に異常所見は認めなかった. 右上肢のC5-C6領域に触診で疼痛のある水疱が散在していた (図1).

その他の部位には水疱はなかった. 右上肢 Barré 徴候は軽度陽性であり, 右 C5-C6 領域の触覚と温痛覚の低下はなかった. 同領域の筋力は, 肩関節の外転, 肘関節の屈曲と伸展, 手関節の背屈が MMT4 と低下していた.

検査所見: 血算, 生化学に異常所見はなく, 後に行った免疫系の検査でも異常は認めなかった. 血清 VZV 抗体は第4病日の IgG 抗体 (EIA 価) が 32.2, IgM 抗体 (抗体指数) が 0.06, 第14病日の IgG 抗体が ≥ 128 , IgM 抗体が 0.87 と上昇を確認した. 水疱基底部の蛍光抗体法による VZV 抗

原検査は陽性だった. 病歴から水痘ワクチン株と野生株の鑑別が必要と考え, 水疱ぬぐい液の VZV Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法及び LAMP 増殖産物の制限酵素断片長多型解析 (restriction fragment length polymorphism; RFLP) を用いた解析を行った⁵⁾. LAMP 法で VZV が陽性であり, RFLP 解析により水痘ワクチン株と判明した (図2).

入院後経過: 神経支配に沿った水疱より帯状疱疹と診断し, アシクロビル 15mg/kg/日静注を開始した. 右上肢の筋力は第5病日に改善し, 水疱や疼痛は第6病日をピークに徐々に改善したため, 第9病日にバラシクロビル内服に変更し, アシクロビルと併せて計7日間で治療終了した. 第10病日にはすべての水疱が痂皮化し退院した. 第14病日と28病日に当科外来を受診したが, 後遺症なく皮疹は消失した.

II. 考 察

水痘ワクチン (Oka 株) は 1974 年に日本で開発された弱毒生ワクチンで, 現在世界中で使用されている水痘ワクチンはすべて Oka 株を Master seed にしている. 1995 年から水痘ワクチン接種が

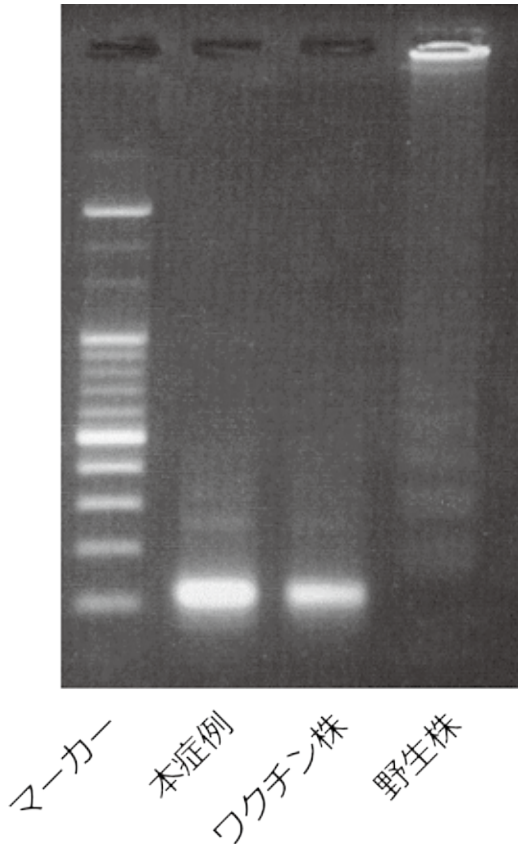


図2 RFLP 解析結果

LAMP 増殖産物の RFLP 解析を行った。本症例はワクチン株に類似する電気泳動パターンであり、ワクチン株と診断した。

行われている米国では、2003～2014 年の間に 0～17 歳の帯状疱疹の発症頻度は 72% 減少し、水痘ワクチンを接種した児は接種していない児に比べ帯

状疱疹発症率が 78% 低かった⁶⁾。各国で水痘ワクチン市販後調査が行われており、水痘ワクチン接種後の帯状疱疹例が報告されている。米国では 10 年間で 697 例のワクチン接種後帯状疱疹の報告があり、解析されたものでは野生株由来が 38 例、ワクチン株由来が 57 例と、ワクチン株由来の帯状疱疹の方が多かった⁷⁾。EU からの報告も同様に、ワクチン株由来の帯状疱疹が多かった⁸⁾。日本の報告では、2005～2015 年の 10 年間で、ワクチン接種後帯状疱疹は 66 例報告され、解析されたものでは野生株由来が 25 例、ワクチン株由来が 10 例であった³⁾。日本の報告で野生株由来が多かった理由として、日本では当時水痘ワクチンの接種率が低かったため、水痘の自然罹患者が多かったことが原因と考えられる。定期接種化により今後水痘罹患率が低下し、サーベイランスが強化されれば、日本でもワクチン株由来の帯状疱疹の割合が増加することも予想される。ワクチン株による帯状疱疹の特徴として、野生株由来よりも、若年に多く、かつワクチン接種から発症までの期間が短いことが報告されている(表)^{3,7,8)}。本症例はワクチン接種から 5 年後に発症しており、これらの報告に比べ、より長時間を経てからの発症であった。ワクチン接種から長時間経過してから発症した帯状疱疹の場合、ワクチン接種との関連を疑わずに鑑別や報告がされない可能性がある。正確に疫学を把握するためには、ワクチン接種からの期間にかかわらず鑑別検査を行うことが重要と思われる。

帯状疱疹の発症部位の特徴として、ワクチン接種部位に一致した領域の帯状疱疹は、ワクチン株

表 水痘ワクチン接種後帯状疱疹例における水痘野生株例とワクチン株例の比較

	米国 ⁷⁾		EU ⁸⁾		日本 ³⁾	
	野生株 (n=38)	ワクチン株 (n=57)	野生株 (n=1)	ワクチン株 (n=8)	野生株 (n=25)	ワクチン株 (n=10)
年齢, 中央値(範囲)	4 歳 (1～55 歳)	2 歳 (1～9 歳)	9.3 歳	2.5 歳 (1～4 歳)	9.5 歳 (1～72 歳)	1 歳 (1～4 歳)
接種からの期間, 中央値(範囲)	588 日 (4 日～7.8 年)	318 日 (23 日～7.7 年)	3.5 年	116 日 (89 日～30 か月)	2506 日 (10～5110 日)	167 日 (11～855 日)
ワクチン接種部の皮疹, 症例数 (%)	5 例 (13%)	26 例 (46%)	0 例 (0%)	3 例 (37%)	0 例 (0%)	5 例 (50%)

に多いと報告されている(表)^{3,7,8)}。しかし、ワクチン株であってもワクチン接種部位以外に帯状疱疹を発症することがあるため、部位のみでの鑑別は困難であり、鑑別のためには実験室診断が必要である。野生株とワクチン株の塩基配列の違いは open reading frame (ORF) 62 に多いことが知られている。鑑別方法としてシーケンスによる塩基配列を決定するほかに、本症例で行った PCR 法や LAMP 法による増殖産物の RFLP 解析がある。RFLP 解析はウイルス DNA の増殖産物を制限酵素により分解し、泳動パターンを解析する方法である。ワクチン株には ORF62 内に制限酵素 *Sma* I が認識し切断する CCCGGG の 6 塩基配列があるが、野生株にはそれがないため、泳動パターンが異なりワクチン株と野生株の鑑別が可能である⁵⁾。このような解析は、国内の限られた施設のみで行われており、将来的には実施施設が増えることが望まれる。

帯状疱疹に伴う運動麻痺は Ramsay-Hunt 症候群を含む脳神経領域に多く、四肢の運動麻痺は少ない。上肢の運動麻痺は下肢や体幹よりは多いとされる⁴⁾。Thomas らは帯状疱疹患者 1,210 人中 33 人 (2.7%) に脊髄運動神経麻痺を認めたと報告しているが、小児のみの発症頻度は不明である。発症機序は、後根神経節で再活性化した VZV の炎症が前角や前根へ波及し運動麻痺が生じるとされるが、明確な機序は不明である。運動麻痺の予後は比較的良く、3~6 か月で約 80% がほぼ正常に回復するが、麻痺が残存する例も存在する⁴⁾。早期の抗ウイルス薬投与が運動麻痺の発症や重症化を減少させる可能性が報告されているが、確立された治療法はない⁹⁾。Ramsay-Hunt 症候群では抗ウイルス薬とステロイドの有用性が報告されており¹⁰⁾、成人例を中心に四肢の帯状疱疹に伴う運動麻痺でも併用されることがあるが⁹⁾、有用性の証明はされていない。小児例での運動麻痺に対するステロイド併用療法の報告は少なく、今後の検討が必要である¹¹⁾。本症例はステロイドを使用せず、早期の抗ウイルス薬の投与のみで速やかに後遺症を残さず運動麻痺が改善した。

今後、水痘ワクチン接種者が増加することにより、帯状疱疹患者のうち水痘ワクチン接種歴のあ

る者は増加する。帯状疱疹の原因となる VZV がワクチン株由来ではなく breakthrough varicella による野生株由来のものも存在するが、臨床的に両者を鑑別することは困難である。適切な水痘ワクチンの安全性評価のためにも、帯状疱疹患者の診察をする際には VZV の由来が野生株かワクチン株かを鑑別すべきである。

本症例の論文発表に対して保護者の承諾を得ています。

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。

本論文の要旨は、第 122 回日本小児科学会学術集会 (2019 年 4 月, 金沢) にて報告した。

文 献

- 1) Toyama N, et al : Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan : A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 81 : 2053-2058, 2009
- 2) Toyama N, et al : Universal varicella vaccination increased the incidence of herpes zoster in the child-rearing generation as its short-term effect. *J Dermatol Sci* 92 : 89-96, 2018
- 3) Yoshikawa T, et al : Safety profile of the varicella vaccine (Oka vaccine strain) based on reported cases from 2005 to 2015 in Japan. *Vaccine* 34 : 4943-4947, 2016
- 4) Thomas JE, et al : Segmental zoster paresis—a disease profile. *Neurology* 22 : 459-466, 1972
- 5) Higashimoto Y, et al : Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 46 : 2665-2670, 2008
- 6) Weinmann S, et al : Incidence of Herpes Zoster Among Children : 2003-2014. *Pediatrics* 144 : e20182917, 2019
- 7) Galea SA, et al : The safety profile of varicella vaccine : a 10-year review. *J Infect Dis* 197 (Suppl) : S165-169, 2008
- 8) Goulleret N, et al : Safety profile of live varicella

- virus vaccine (Oka/Merck) : Five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine* 28 : 5878-5882, 2010
- 9) Kawajiri S, et al: Segmental Zoster Paresis of Limbs. *Neurologist* 13 : 313-317, 2007
- 10) Murakami S, et al: Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 41 : 353-357, 1997
- 11) 黒岩由紀, 他 : 下肢運動麻痺を合併した帯状疱疹の1小児例. *小児科診療* 61 : 1799-1802, 1998

A case of herpes zoster caused by vaccine-strain varicella with motor paresis

Toshiki TAKEO¹⁾, Michio SUZUKI¹⁾, Makoto MORITA¹⁾,
Yoshiki KAWAMURA²⁾, Tetsushi YOSHIKAWA²⁾, Shinji HASEGAWA¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Nagoya Memorial Hospital*
2) *Department of Pediatrics, Fujita Health University Hospital*

There have been few reports of herpes zoster caused by vaccine-strain varicella in Japan, and even fewer on motor paresis as a complication. This study presents a case of herpes zoster caused by vaccine-strain varicella with motor paresis. A healthy 8-year-old boy presented with weakness and painful skin vesicles on his right upper arm after receiving varicella vaccine in that area at the age of 3 years. Four days later, he was admitted to this hospital. On admission, the vesicles on the right upper arm were in a C5-6 dermatomal distribution, and his right upper extremity muscle strength was reduced to 4 on manual muscle testing. The diagnosis was herpes zoster and treatment with intravenous acyclovir was started. His muscle strength had recovered completely by day 5 and there were no sequelae. The varicella zoster virus (VZV) antibody titer (determined by enzyme immunoassay) was 32.2/128 for IgG and 0.06/0.87 for IgM in paired serum samples. A VZV LAMP assay of vesicular fluid was positive, and restriction fragment length polymorphism analysis of the VZV LAMP products identified a vaccine strain. Given that the varicella vaccine became routine in Japan in 2014, the number of VZV vaccine-related herpes zoster cases is likely to increase. When a patient with a history of VZV vaccination develops herpes zoster, it is important to distinguish whether it originated from a vaccine or a wild-type strain.

Key words : varicella zoster virus, herpes zoster, varicella vaccine, motor paresis, restriction fragment length polymorphism analysis

(受付 : 2020 年 5 月 21 日, 受理 : 2020 年 8 月 12 日)

* * *