

水痘・帯状疱疹ウイルス血管症の2例

日高啓介¹⁾, 大堂さやか²⁾, 吉田 純²⁾, 濱中訓生²⁾

桑原 遼²⁾, 黒田昌志²⁾, 伊藤 剛²⁾, 笠原誓子²⁾

¹⁾京都大学医学部附属病院 放射線診断科

²⁾独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 放射線診断科

キーワード

Stroke, Hemorrhage, Varicella-zoster virus, VZV vasculopathy, CT angiography

©日本放射線科専門医会・医会

緒言

水痘・帯状疱疹ウイルス(Varicella Zoster Virus: VZV)は初感染時に水痘を引き起こし、その後数十年に渡り脊髄後根神経節に潜伏し、再活性化して帯状疱疹を引き起こす¹⁾。合併症として脳血管障害が知られており、脳梗塞や脳出血、脳動脈瘤や解離、くも膜下出血が含まれる。これらの病態は多巣性の血管炎と考えられ、VZV血管症と呼ばれる。治療はアシクロビル点滴が中心で、迅速な診断と治療が予後改善に役立つとされている。診断には髄液検査でVZV感染を示すことが最も重要だが、VZV血管症で皮疹が先行するものは67%との報告があり²⁾、皮疹が先行しないこともあるので³⁾、画像から鑑別に挙げることで早期診断に繋がると考える。

VZV血管症の2症例を経験したので画像所見について考察を加えながら報告する。

症例

症例1 内頸動脈狭窄に対して頸動脈内膜剥離術の既往がある60歳台女性。

現病歴および画像所見：右眼周囲の痛みと水疱を主訴に近医を受診し、帯状疱疹の診断でアメンメビルが投与された。1ヵ月後に右眼瞼下垂、左眼球の上・内転障害が出

現し、当院脳神経外科を受診した。MRIで右外側線条体動脈領域に急性期梗塞を認め(図1)、MRAで右中大脳動脈(MCA)M2 superior trunkに狭窄を認めたため抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)が開始された。DAPT開始後35日目のフォローの頭部単純MRIではT2*WIで右前頭部脳表の出血を認め、MRAで右M2 superior trunk遠位の狭窄が増悪していた(図2)。

DAPT開始から46日目に頭痛と構音障害、左上下肢の脱力が出現した。当院ERを受診し、頭部単純MRIで右中心溝にくも膜下出血が疑われ(図3a)、DAPTを中止して入院となった。入院3日目のCT angiography (CTA)でも右M2 superior trunkの狭窄を認めた。造影前の元画像で右中心溝に淡い高吸収を示すくも膜下出血を認め(図3b)、造影後の元画像では同部に明瞭な高吸収を認め造影効果があると考えられた(図3c)。画像からVZV血管症の可能性を指摘した。入院8日目に髄液検査が施行された。髄液は無色透明で単核球優位の上昇を認め、糖や蛋白の異常は見られなかった。髄液中のVZV PCRは陰性だったが、抗体価指数(脳脊髄液ウイルス特異的抗体価/血清ウイルス抗体価)/(脳脊髄液IgG/血清IgG)は2.0以上であった。繰り返す脳血管障害と皮疹の既往、髄液検査の結果からVZV血管症と診断した。

受領：2022年12月21日 採択：2023年3月17日

責任著者：大堂さやか

独立行政法人国立病院機構京都医療センター 放射線診断科

〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1

E-mail: sayakaido@gmail.com

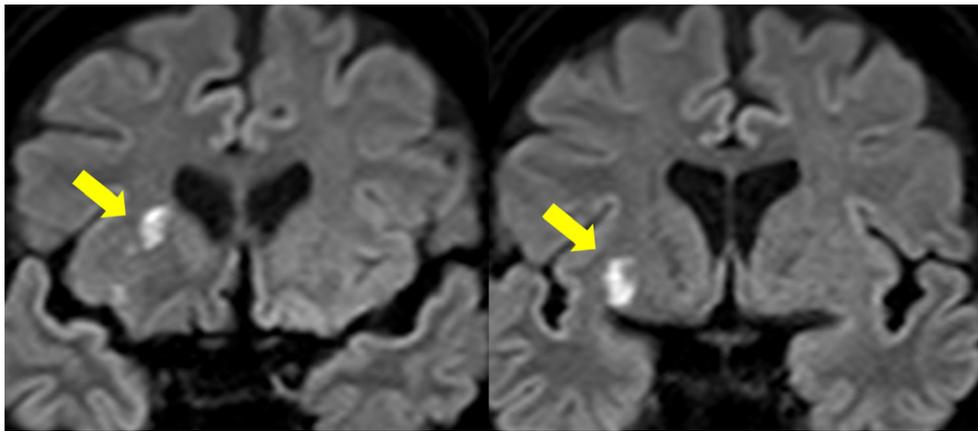


図1 症例1の当院初診時MRI拡散強調像
右外側線条体動脈領域に高信号を認め、急性期梗塞が疑われた(→)。

Fig.1 First magnetic resonance imaging (MRI) of case 1 shows high signal intensity in the territory of the right lateral striate arteries, and acute cerebral infarction is suspected(→).

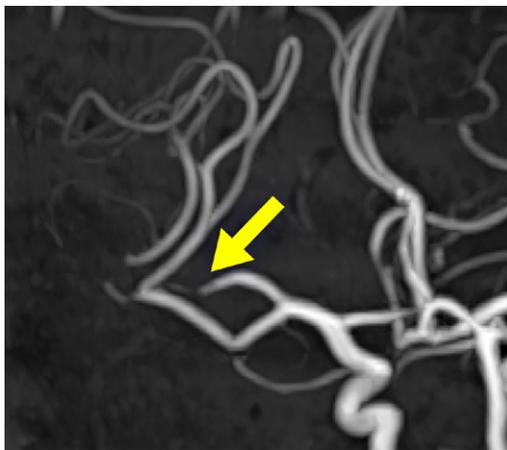


図2
症例1のfollow up MRA (MIP画像)
右M2 superior trunkの狭窄を認める(→)。

Fig.2
Follow-up magnetic resonance angiography (MRA) (maximum intensity projection: MIP) of case 1 shows stenosis in the right M2 superior trunk (→).

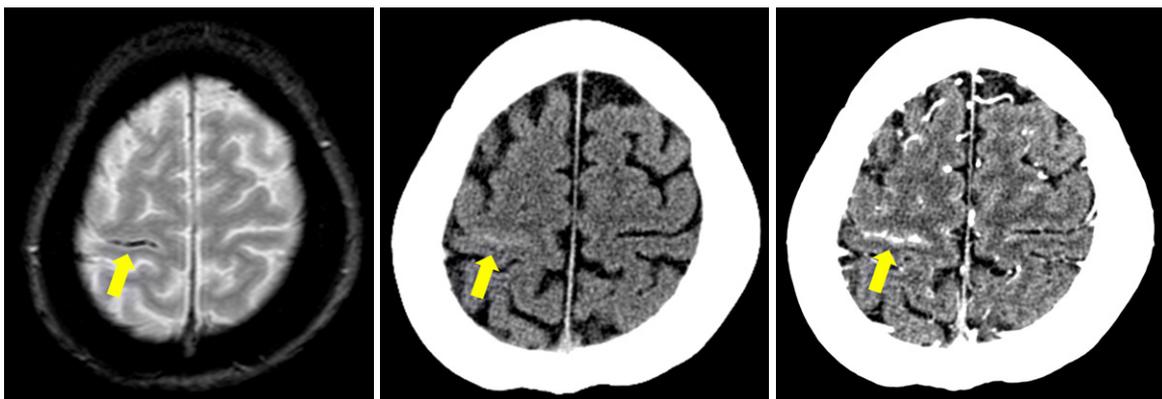


図3 症例1のMRI(入院時), CT(入院3日目)
a: T2*強調画像 右中心溝に低信号域を認めくも膜下出血を疑った(→)。
b: 単純CT 右中心溝に沿った高吸収域を認める(→)。
c: 造影CTA(元画像) 右中心溝に沿った増強効果を認める(→)。

a | b | c

Fig.3 MRI of case 1 on admission day and computed tomography (CT) with/without contrast media on day 3 of hospitalization
a: T2*-weighted image shows a hypointense area in the right central sulcus(→). Subarachnoid hemorrhage is suspected.
b: CT shows a high density area in the right central sulcus(→).
c: Contrast-enhanced computed tomography angiography (CTA) (original image) shows enhancement along the right central sulcus(→).

経過：入院15日目にアシクロビル点滴が開始された。入院28日目に髄液検査が再検され、細胞数や髄液中VZV IgGは改善を認めた。入院から約3ヵ月後のMRAでは右M2 superior trunkの狭窄は軽減し以遠の描出が改善した(図4)。

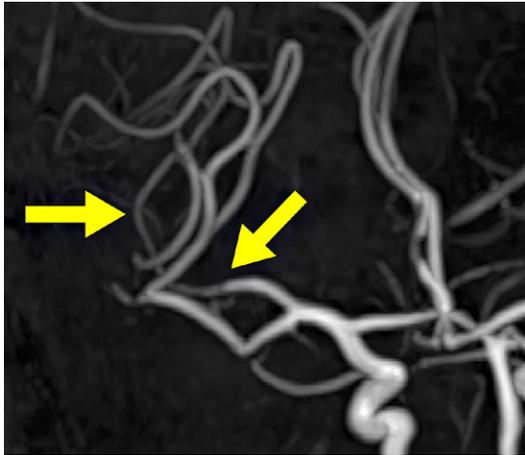


図4 症例1の入院から約3ヵ月後のMRA (MIP画像) 右M2 superior trunkの狭窄は軽減し以遠の描出が改善した。

Fig.4 MRA (MIP) of case 1 about 3 months after admission
Stenosis of the right M2 superior trunk is reduced, and delineation of the distal artery is improved.

症例2 70歳台女性。

現病歴：数週間前からの左前額部の皮疹と繰り返す転倒を主訴に当院総合内科を受診した。左前額部から頬上部に紅斑と痂皮化した皮疹を認め、帯状疱疹の診断でファムシクロビルの投与が開始された。7日後に、突進様の転倒歴からパーキンソン症候群の除外目的に当院神経内科を受診、項部硬直と左眼球の上転障害を認めた。脳血管障害の除外目的に撮像された頭部単純MRIで左視床出血を認め緊急入院となった。MRAでは明らかな狭窄や動脈瘤は認められなかった(図5a)。入院時CTを示す(図5b)。

入院2日目に髄液検査が施行された。髄液は無色透明で単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇がみられたが、糖は正常範囲であった。VZV PCRは陽性で、抗体価指数は1.5以上だったが、単純ヘルペス、EBV、CMV PCRは陰性であった。入院6日目のCTAで、左視床出血近傍の小血管の限局性拡張(図6a)及び左MCA水平部広狭不整を認めた(図6b)。複数の脳血管異常、皮疹の既往、髄液検査の結果からVZV血管症と診断した。

経過：ファムシクロビルやアシクロビルで加療され、入院23日目の髄液検査でVZV抗体価指数は1.5以上であったが細胞数や蛋白上昇は改善傾向であり、髄液内VZV PCRは陰性化していた。入院から3ヵ月半後のCTAで左MCA広狭不整の改善を認めた(図6c)。



図5 症例2の入院時MRA, CT
a : MRA (MIP 画像) 左MCAの狭窄の指摘は困難である。
b : 単純CT 左視床出血を認める。

Fig.5 MRA and CT of case 2
a : MRA (MIP) of case 2 on admission. It is difficult to identify the stenosis of the left middle cerebral artery (MCA).
b : CT of case 2 on admission shows left thalamic hemorrhage.

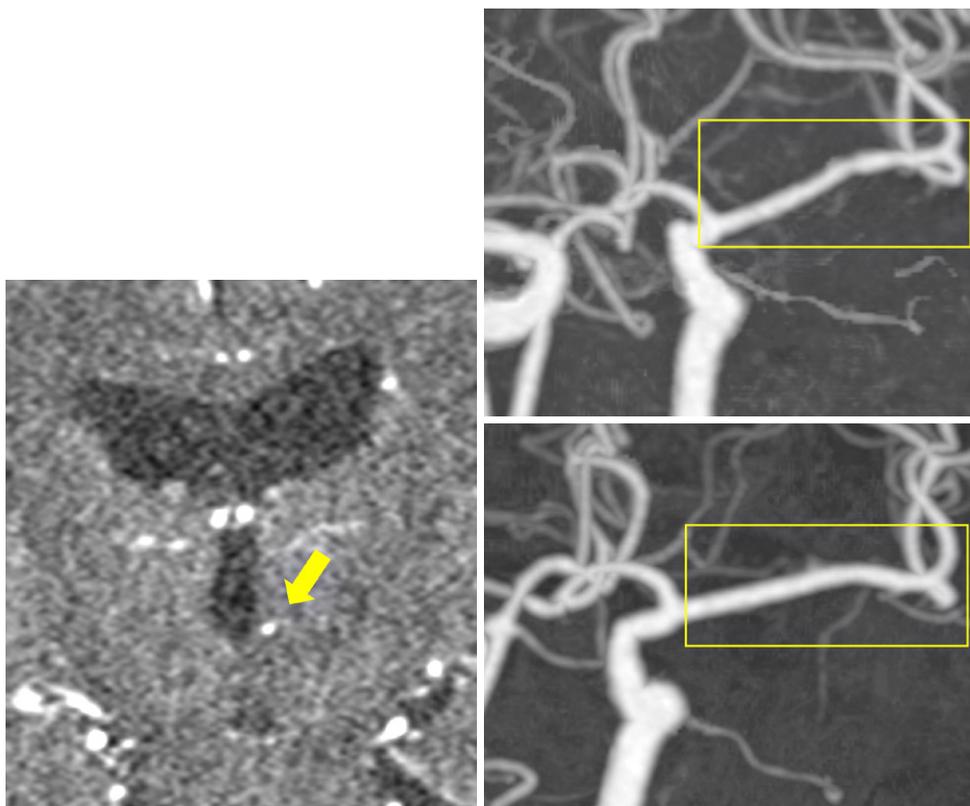


図6 症例2のCTA
 a: 入院7日目のCTA(元画像) 左視床出血近傍に小血管の限局性拡張を認める。
 b: 入院7日目のCTA。左MCAに広狭不整を認める。
 c: 入院から3か月半後のCTA。左MCAの広狭不整は改善を認める。

Fig.6 CTA of case 2
 a: CTA (original image) on day 7 of admission shows the small vessel in the vicinity of the left thalamic hemorrhage.
 b: CTA on day 7 of hospitalization shows vessel wall irregularity of the left MCA.
 c: CTA 3.5 months after admission shows improvement of vessel wall irregularity of the left MCA.

考 察

脳卒中の原因の多くは動脈硬化や高血圧であるが、稀にウイルス感染も原因となる。VZVのほかサイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルスが脳卒中との関連についてよく研究されており、近年では新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の関連も報告されている^{4,5)}。

いくつかの後ろ向きコホート研究では、帯状疱疹後、特に眼部帯状疱疹で脳卒中のリスクが上昇すると報告されている⁶⁻⁹⁾。英国での疫学研究では経口抗ウイルス薬による治療を受けた患者群は無治療の患者群と比べて脳卒中のリスクが低下すると報告されているが、帯状疱疹後5~12週間後の期間でのみ、ベースライン(同一患者におけるVZVへの非暴露期間)と比べて治療群の脳卒中の発症率が有意に上昇していた¹⁰⁾。症例1はこの期間に含まれており、症例2は最初の数週間に抗ウイルス薬の投与がされ

ておらず、ともに脳卒中リスクが高い状態であったと考えられる。

VZVに感染した脳動脈の剖検結果から、神経節に潜伏していたVZVは再活性化すると軸索を介して動脈外膜へ進展し、炎症を引き起こすと考えられている¹¹⁾。外膜から内膜へ炎症の首座の変化に伴い内弾性板の破壊や内膜肥厚をきたし、出血や梗塞を生じると考えられている^{12,13)}。VZV血管症患者の脳血管造影では、2/3に数珠状の変化を認めたと報告されており¹⁴⁾、このような血管壁の変化を反映しているとされる。脳血管造影は近年その侵襲性により施行のハードルが高く、今回提示した2例では脳血管造影は施行されず、MRとCTが行われた。症例1ではMRAとCTAで右M2 superior trunkの狭窄を認めた。CTAの元画像では右中心溝の異常造影像を認め、血管炎に伴う血液脳関門の破綻を疑う所見と考えられた¹⁵⁾。症例2では

MRAで粗大な血管病変を指摘できなかったが、CTAで左MCA水平部の広狭不整や左視床出血近傍の小血管に限局性拡張を認め、血管炎を疑う根拠となった。

今回提示した2例はともに小血管の異常と出血を認めたが、2013年までのレビューや症例報告によると、VZV血管症で脳梗塞の頻度が77.2%と最も高く、動脈瘤や出血の頻度は低いとされている³⁾。VZV感染動脈で内弾性板の破壊を認めることを考えると、出血の頻度は過小評価されているように思われる¹²⁾。単純MRAは脳血管造影に比べて末梢の動脈の描出に乏しく、脳出血や脳梗塞で発症したVZV血管症の小動脈病変が見逃されている可能性がある。VZV血管症の評価に高解像度血管壁MRIを用いたとの報告もあり、血管壁の肥厚や増強効果が描出可能とされている。しかし高解像度血管壁MRIにおいても小血管の評価は容易ではないとされている^{16,17)}。

CTAはMRAよりも短時間で高い解像度が得られ、小血管の評価に有用と考えられる¹⁸⁾。しかし血管炎/血管症におけるCTAの検査感度や、有所見時の出血リスクを検討した報告は少ない。

今後VZV血管症における画像所見の知見を蓄積していく必要がある。小血管病変は発見が容易ではなく、画像所見が陰性でも血管症を否定することはできないが、VZV血管症の診断には、注意深い臨床的観察と、造影検査を含む複数のモダリティによる画像検査と血液・髄液検査の組み合わせが有用と考える。

結 語

VZV血管症の2例を経験した。VZV血管症は皮疹が先行しない場合があり、診断には血管炎の所見が重要である。VZV血管症は小血管の病変を伴うことがあり、CTAがその検出に優れていた。脳梗塞と脳出血が混在する場合や、脳梗塞単独では神経症状が説明できない場合にもCTAを丁寧に評価することで微小な血管炎の所見を拾い上げることができれば、診断のための次の一手が考慮可能である。VZV血管症における小血管病変の頻度や検査感度についてはさらなる検討が必要と思われる。

参考文献

1) Mahalingam R, Wellish M, Wolf W, et al. Latent Varicella-Zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* 1990; 323: 627-631.

2) Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: Clinical, CSF, imaging, and virologic features *Neurology*. 2008; 70: 853-860.

3) Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 16.

4) Nagel MA, Mahalingam R, RJ Cohrs, D Gilden. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognizing cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10: 105-111.

5) Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett* 2021; 743: 135564.

6) Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009; 40: 3443-3448.

7) Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010; 74: 792-797.

8) 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.

9) Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014; 82: 206-212.

10) Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1497-1503.

11) Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology* 2011; 77: 364-370.

12) Nagel MA, Gilden D, et al. Update on Varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 407.

13) Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathy: clinical features and pathogenesis. *J Neurovirol* 2014; 20: 157-163.

14) Jain R, Deveikis J, Hickenbottom S, Mukherjia SK. Varicella-Zoster vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 971-974.

15) Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731-740.

16) Cheng-Ching E, Jones S, Hui FK, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella zoster virus vasculopathy. *J Neurol Sci* 2015; 351: 168-173.

17) Zeiler SR, Qiao Y, Pardo CA, Lim M, Wasserman BA. Vessel wall MRI for targeting biopsies of intracranial vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 2034-2036.

18) DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 636-643.

Two Cases of Varicella-Zoster Virus Vasculopathy

Keisuke Hidaka¹⁾, Sayaka Daido²⁾, Jun Yoshida²⁾, Kunio Hamanaka²⁾
Ryo Kuwahara²⁾, Masashi Kuroda²⁾, Tsuyoshi Ito²⁾, Seiko Kasahara²⁾

¹⁾Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University

²⁾Department of Diagnostic Radiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

Abstract

Two cases of Varicella-zoster virus (VZV) vasculopathy with cerebral infarction and hemorrhage are presented. VZV vasculopathy is one of the rare causes of stroke, but since it is not always preceded by a skin rash, imaging findings of vasculitis can help in the diagnosis.

When VZV is re-activated, the virus migrates into cerebral artery walls and causes abnormalities in vessel wall structure, resulting in stroke. Magnetic resonance imaging may be inadequate to evaluate small arteries, and computed tomography angiography may be helpful to detect abnormalities in vessel walls, including small arteries.

Keywords

Stroke, Hemorrhage, Varicella-zoster virus, VZV vasculopathy, CT angiography

Received: December 21, 2022 Accepted: March 17, 2023

Corresponding author: Sayaka Daido

Department of Diagnostic Radiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

1-1 Fukakusa Mukaihata-cho, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan

E-mail: sayakadaido@gmail.com