

学位論文題名

Variable patterns of varicella-zoster virus
reactivation in Ramsay Hunt syndrome

(ラムゼイハント症候群における水痘帯状疱疹ウイルス再活性化の多様性)

学位論文内容の要旨

はじめに

Ramsay Hunt 症候群 (以下、Hunt 症候群) は水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) の再活性化により発症し、耳介皮膚や口腔咽頭粘膜の疱疹、末梢性顔面神経麻痺、難聴や耳鳴およびめまいなどの第8脳神経症状を3主徴とする疾患である。VZVの初感染は水痘であり、発症時に皮膚・粘膜の病巣部の知覚神経終末よりウイルスが神経内に侵入し、軸索内を逆行性に伝わり知覚神経節に至る。ここでウイルスは増殖を停止した状態で潜伏するが、何らかの要因により再活性化し、知覚神経を伝わり支配神経領域の皮膚・粘膜に帯状疱疹を惹起する。Hunt 症候群においては顔面神経膝神経節に潜伏感染した VZV が再活性化することにより、膝神経節の支配領域である耳介皮膚や口腔咽頭粘膜に帯状疱疹が生じ、また神経炎の波及により顔面神経麻痺と第8脳神経症状が発症することが推定されている。

Hunt 症候群における顔面神経麻痺の発症機序についてはいくつかの仮説はあるものの未だに不明な点が多い。再活性化したウイルスが直接神経を障害する機序や、ウイルス感染後の免疫反応にて神経炎が発症する機序が疑われている。実際 Hunt 症候群において帯状疱疹と顔面神経麻痺の発症の関係を調べると、両者が同時に出現する例、疱疹が先行する例、麻痺が先行する例など様々である。つまり、Hunt 症候群における顔面神経麻痺発症の病態には多様性がみられる。今回の研究では Hunt 症候群症例を疱疹先行群・同時発症群・疱疹後発群の3群に分類し、それぞれの唾液中 VZV DNA 量の定量と抗 VZV 抗体価の変動を調査し、症状出現パターンと VZV 再活性化動態について解析した。また、その結果から顔面神経麻痺の発症機序について検討を加えた。

方法

1. 対象：顔面神経麻痺発症後7日以内に初診した Hunt 症候群 42 症例を対象とした。
2. 唾液中 VZV DNA 量の定量：初診時以降再診ごとに採取した唾液 50 μ l 中の VZV DNA 量を real-time PCR 法を用いてそれぞれ2回定量し、その平均値を唾液中 VZV DNA 量とした。唾液中 VZV DNA 量の変動パターンを、①初診時以降 DNA 量が徐々に減少する漸減パターン、②一度増加してその後減少する増加パターン、③経過中に VZV DNA が検出されない陰性パターンの3つに分類した。
3. 血清抗体価の測定：初診時およびその2~3週間後に採取した血清を用いて、ELISA 法により抗 VZV IgG, IgM 抗体価を測定した。抗 VZV IgG 抗体価が 50 以上 (健常人の平均

値+3SD以上)を示した場合に高値とみなした。

結果

1. 疱疹と顔面神経麻痺の発症パターン:疱疹が麻痺発症の3日以前に認められた疱疹先行例が13症例、初診時に疱疹を認めず、麻痺発症の3日以降に疱疹が出現した疱疹後発例が7症例、それら以外の同時発症例が22例であった。42例中25例(60%)において、経過中に少なくとも1回VZV DNAが唾液中に検出された。
2. 疱疹先行例におけるVZV再活性化動態:疱疹先行例では唾液中VZV DNA陽性率は31%と低く、陽性例でのVZV変動パターンは全て漸減パターンであった。また、初診時(大部分の症例で麻痺発症時)既に血清抗VZV IgG抗体価が高値を示した症例が91%を占め、初診時のVZV IgM抗体陽性率も73%であった。一方、2~3週後の測定においてはIgG抗体価の有意変動は認められなかった。
3. 疱疹後発例におけるVZV再活性化動態:疱疹後発例では71%にVZV DNAが検出され、陽性例の変動パターンは80%が増加パターンで残りが漸減パターンであった。初診時には全例で抗VZV IgG抗体価が低値でIgM抗体も陰性であったが、2~3週後の測定においては全例でIgG抗体価の有意の上昇を認め、また71%の症例でIgM抗体が陽転化した。
4. 同時発症例におけるVZV再活性化動態:同時発症例ではVZV DNA陽性率は73%であり、陽性例の変動パターンは増加と漸減パターンが同程度みられた。初診時に血清抗VZV IgG抗体価が高値を示した症例が52%に認められ、初診時のIgM抗体陽性率は43%であった。またIgG抗体価の有意の上昇認めた例が52%、IgM抗体が陽転化した例が43%であった。つまり、VZV DNAと血清抗体価の変動パターンは疱疹先行例と疱疹後発例の典型パターンが混じた結果となった。

考察

Hunt症候群においては、疱疹のみならず、唾液、涙液、末梢血単核球などからVZV DNAが検出されることが報告されているが、VZV再活性化の動態を調べた研究は少ない。VZV関連の神経疾患においては、臨床所見からVZV感染の様々な時期に神経症状が発症することが知られている。今回の研究ではHunt症候群において、VZV再活性化の開始時期から消退時期までの様々なタイミングで顔面神経麻痺が発症することをウイルス学的解析により明らかにすることができた。すなわち、疱疹先行例ではVZV DNA陽性率が低く、陽性例での変動パターンは漸減パターンのみであり、麻痺発症時にはウイルスの再活性化が消退時期になっていたことが考えられる。疱疹先行例の血清抗体価を調べると、麻痺発症時にVZV IgG、IgM抗体がともに上昇しており、2~3週後の解析でもIgG抗体価の上昇がみられず、麻痺発症時既に抗体価がピークの近傍に達していたことが考えられ、このことからウイルス再活性化の消退時期に麻痺が発症したことが確実である。これに対して、疱疹後発例ではVZV DNAは初診後上昇し、疱疹が遅れて出現し、IgG、IgM抗体価は2~3週後に有意の上昇を認めた。つまり疱疹後発例では、VZV再活性化の早期から麻痺が生じたとみなせる。同時発症例では唾液中VZV DNAと血清抗体価の変動が、ともに疱疹先行例と疱疹後発例の典型パターンが混じた結果となった。

Hunt症候群における顔面神経麻痺の発症機序をVZVの再活性化動態から考えると、再活性化に伴う神経炎はVZV再活性化の早期から生じ得ると考えられるが、個々の症例によって発症するタイミングが異なっていることが考えられる。その要因としては以下の事項が挙げられる。1) 神経炎の発症機序:ウイルスによる直接障害、またはウイルス感染後の免疫反応に基づく神経炎などの違いにより、炎症・浮腫の程度とその進行が異なるこ

とが推測される。2) 解剖学的要因：側頭骨内顔面神経管内での顔面神経の占める割合の差異により、神経の絞扼、虚血の程度とその進行が異なることが推測される。すなわち、VZV 再活性化に伴うウイルスによる直接障害あるいは免疫学的機序によりウイルス性神経炎が発症し、更にそれによる神経の浮腫、絞扼、虚血がおこり、麻痺の発症につながっていくと考えられるが、それぞれの過程に要する時間、さらには解剖学的要因も加わることにより、様々なタイミングで顔面神経麻痺が発症すると推測される。

本研究においては Hunt 症候群における VZV 再活性化動態をウイルス学的に解析した。その結果、顔面神経麻痺は VZV 再活性化の様々なタイミングで発症することを示し、Hunt 症候群における症状発現の多様性を明らかにすることができた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 佐々木 秀 直

副 査 教 授 福 田 諭

学 位 論 文 題 名

Variable patterns of varicella-zoster virus reactivation in Ramsay Hunt syndrome

(ラムゼイハント症候群における水痘帯状疱疹ウイルス再活性化の多様性)

Ramsay Hunt 症候群（以下、Hunt 症候群）は水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus: VZV）の再活性化により発症し、耳介皮膚や口腔咽頭粘膜の疱疹、末梢性顔面神経麻痺、難聴や耳鳴およびめまいなどの第 8 脳神経症状を 3 主徴とする疾患である。Hunt 症候群における顔面神経麻痺の発症機序についてはいくつかの仮説はあるものの未だに不明な点が多い。本疾患において帯状疱疹と顔面神経麻痺の発症の関係を調べると、両者が同時に出現する例、疱疹が先行する例、麻痺が先行する例など様々である。つまり、Hunt 症候群における顔面神経麻痺発症の病態には多様性がみられる。本研究においては Hunt 症候群における VZV 再活性化動態を明らかにし、VZV 再活性化による顔面神経麻痺発症の病態を検討した。

顔面神経麻痺発症後 7 日以内に初診した Hunt 症候群 42 症例を対象とし、疱疹先行群・同時発症群・疱疹後発群の 3 群に分類した。それぞれの唾液中 VZV DNA 量の定量と抗 VZV 抗体価の変動を調査し、症状出現パターンと VZV 再活性化動態について解析した。

その結果、疱疹先行群においては唾液中 VZV DNA 量は漸減パターンをとり、初診時に血清抗体価がすでに高く、抗体価の変動を示す例が少なかった。一方、疱疹後発群では DNA 量は増加パターンをとることが多く、初診時に抗体価は低く、抗体価の有意変動を示す例が多かった。同時発症群においては DNA 量は漸減・増加の両者のパターンを呈し、抗体価の変動も上記 2 群のパターンが混じていた。以上から、Hunt 症候群において VZV 再活性化の開始時期から消退時期までの様々なタイミングで顔面神経麻痺が発症することが明らかとなった。VZV 再活性化に伴う直接障害あるいは免疫学的機序によりウイルス性神経炎が発症し、更に神経の浮腫、絞扼、虚血がおこり、麻痺の発症につながっていくと考えられるが、それぞれの過程に要する時間、さらには解剖学的要因も加わるることにより、様々なタイミングで顔面神経麻痺が発症すると推測された。

本研究においては Hunt 症候群における VZV 再活性化動態をウイルス学的に解析した。その結果、顔面神経麻痺は VZV 再活性化の様々なタイミングで発症することを示し、Hunt 症候群における症状発現の多様性を明らかにすることができた。

口頭発表後、副査の佐々木教授から「知覚神経の症状である痛みと麻痺の出現のタイミ

ング」「疱疹先行型のウイルス量」「特発性顔面神経麻痺における VZV の関与」について、副査の福田教授から「潜伏感染 DNA 感染量と発症パターン」「疱疹の数などの皮膚粘膜症状と発症パターン」「発症パターンと予後の関係」「抗 VZV 抗体保有率の変動」について、主査の長嶋教授から「ウイルス株の違いによる影響」「電気生理学的な予後診断」「疱疹後発例における麻痺発症機序」に関しての質問があり、学位申請者はいずれにも適切な回答を行った。

この論文は、Hunt 症候群において VZV 再活性化の開始時期から消退時期までの様々なタイミングで顔面神経麻痺が発症することをウイルス学的に証明したことで高く評価され、今後の Hunt 症候群の病態解明、新たなる治療法の開発に向け研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における 研 鑽 や 取 得 単 位 な ど も併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。