

# 単純ヘルペスウイルス感染症—単純ヘルペス脳炎の診断と治療—

亀井 聡

(臨床神経 2011;51:1040-1043)

Key words : 単純ヘルペス脳炎, PCR, ウイルス量, アシクロビル, サイトカイン

## はじめに

中枢神経系の単純ヘルペス感染症は、初期治療が患者の転帰に大きく影響する Neurological Emergency である。本稿では単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis : HSVE) について、最近公表された、英国のリバプールガイドライン<sup>1)</sup>と米国感染症学会のガイドライン<sup>2)</sup>を踏まえ、これら最近のガイドラインにおける、従来のガイドラインとの変更点、本邦ガイドラインとの相違、および最近の動向について述べる。

## I. 診断の動向

Polymerase Chain Reaction (PCR) は本症の標準的検査法として確立している。現在、PCR には通常の singlePCR, nested PCR, および real time PCR がある。一般に、nested PCR は通常の single PCR よりも最小検出感度が高い。本症ではサンプルあたり 10~20 コピーの感度が必要とされているが、本邦の外部検査の多くは通常の single PCR で十分な検出感度ではない。一方、nested PCR や高感度 real time PCR は 5 コピーである。したがって、本症の診断には、高感度 PCR による検索が必要である。しかし、PCR の陽性率は、発症 48 時間以内と発症 14 日以後、さらにアシクロビル投与 1 週間以後で低くなり、偽陰性を呈する可能性がある。したがって、発症早期や発症 2 週間以後の陰性は本症を除外することはできない。高感度 PCR でも本症の急性期に陰性を呈するばあいもあり、臨床的に本症をうたがうばあいにはアシクロビル治療は継続し、くりかえし検査することが必要である。従来、本邦<sup>3)</sup>や欧州のガイドライン<sup>4)5)</sup>では、発症早期に陰性のばあいには再検が推奨されていた。

一方、米国では、PCR は感度 96~98%, 特異度 95~99% と高いので、その初回結果をもって、病因診断するようになっており、髄液の抗体診断は疑陽性あるからとの理由で除外されていた。しかし、今回、この PCR の発症早期の陰性化を認識し、それを補完する意味において髄液の抗体診断の有用性も認識され、欧州や本邦のガイドラインと同様になった。

従来、米国では転帰不良要因として年齢が 30 歳以上、発症

から抗ウイルス薬開始までの期間が 4 日以上、抗ウイルス薬開始時の意識障害が、Glasgow Coma Scale で 6 点未満、CT にて病巣を検出、初回髄液の PCR による HSV-DNA が 1ml 中 100 コピー以上の各要因を引用していた。しかし、いずれも cut off 値が設定されている群間比較であった。たとえば、99 コピーと 100 コピーで本当に影響度がことなるといえるのかとの疑問があった。髄液中ウイルス量と転帰との関連は、もし髄液中のウイルス量と転帰が相関するならば、初回の PCR 定量結果で、アシクロビルの量を変えろという治療指針が成り立つことが考えられ、その真偽は重要である。そこで、自験例を対象に髄液中のウイルス量に連続的に測定し報告<sup>6)</sup>した。その結果、髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さなかった。この結果を踏まえ、今回の米国のガイドラインでは、本症の転帰不良要因として、PCR による髄液ウイルス量は削除となった。

## II. 治療の動向

日本のガイドライン<sup>3)</sup>では、アシクロビルは一日あたり 10 mg/kg, 1 日 3 回で 2 週間が推奨されている。アシクロビルにより死亡率は未治療における 60~70% から 19~28% と低下したが、死亡と高度後遺症をふくめた転帰不良率は 33~53% と未だ高く、社会復帰率も半数である。以上から、更なる改善を目指した新たな治療薬や治療指針の構築が望まれる。最近の欧米のガイドライン<sup>1)2)</sup>において、第一選択薬であるアシクロビルの推奨されている投与期間が従来の 2 週間から 2~3 週間へと投与期間が延長してきている。最近、われわれは抗ウイルス薬の投与期間の追加延長だけで本当に十分であるのかとの問題意識から、本症の遷延例の検討<sup>7)</sup>を報告した。初回アシクロビル治療の 2 週間終了の時点で、神経所見の改善をみとめないのを遷延例と規定したばあい、遷延 8 例と非遷延 15 例に区分し、その臨床像を比較した。その結果、遷延例は非遷延例に比較し、治療開始時の意識障害が高度で CT にて病巣を検出する頻度が高く、かつ転帰不良であった。この意識障害と CT における病巣検出という遷延例の要因は、従来指摘されている転帰不良要因と同様であった。そして、これら遷延例 8 例は全例抗ウイルス薬の追加延長をおこなっていた。抗ウイルス薬の追加投与で半数は改善し、転帰良好であった。とく

Variables	Single logistic regression analysis		Multiple logistic regression analysis	
	Odds ratio	p-value	Odds ratio	p-value
Sex	0.992	0.989	—	—
Age	2.04	0.002	2.157	0.007
Days after onset at initiation of acyclovir	1.097	0.144	—	—
GCS score at initiation of acyclovir	1.424	0.002	1.434	0.013
Initial leukocyte cell count in CSF	1.000	0.784	—	—
Maximum cell value in serial CSFs	1.000	0.801	—	—
Initial CSF protein	1.001	0.730	—	—
Maximum protein values in serial CSFs	1.002	0.495	—	—
Detection of lesion by initial CT	6.222	0.044	4.131	0.181
Detection of lesion by initial MRI	5.400	0.135	—	—
Detection of PLEDs on EEG	1.050	0.936	—	—
Corticosteroid administration	3.467	0.041	7.877	0.045

Fig. 1 Results for the estimation of predictors of outcome in HSVE by single and multiple logistic regression analyses.

The patient's age, Glasgow Coma Scale (GCS) at initiation of aciclovir, and corticosteroid administration were found to be significant independent predictors of outcome by multiple logistic regression analysis. A poor outcome was thus evident with older age, lower GCS scores at initiation of aciclovir, and no administration of corticosteroid. (ref. 8)

CSF=cerebrospinal fluid, GCS= Glasgow Coma Scale, PLEDs=Periodic lateralized epileptiform discharges.

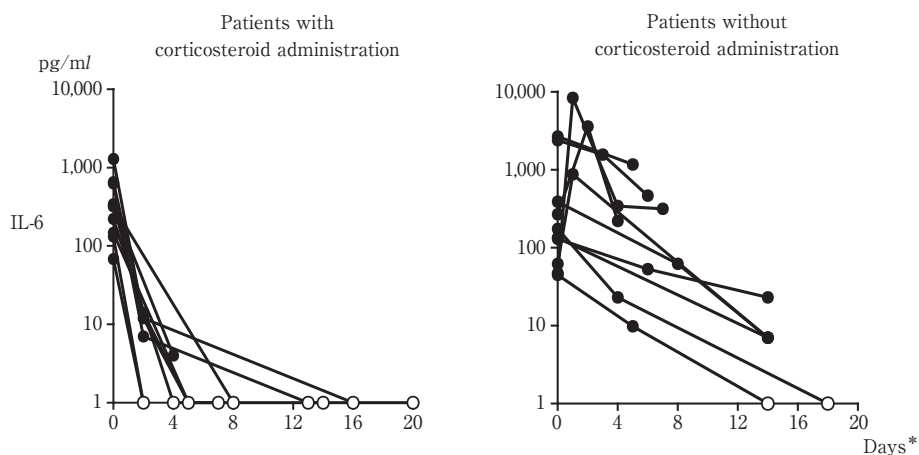


Fig. 2 Serial changes of intrathecal Interleukin-6 (IL-6) concentration in each patient with and without corticosteroid administration.

The initial CSF values for the IL-6 concentration revealed no significant difference between the patients with corticosteroid administration (left graph) and those without corticosteroid administration (right graph). The serial changes of IL-6 CSF values in 9 out of the 10 patients with corticosteroid administration revealed a marked decline to less than the minimum detection limit in the interval from the 2nd to 16th day after initiation of the treatment with acyclovir and corticosteroid. However, the ongoing IL-6 values in the CSF of only 2 out of the 10 patients without corticosteroid administration declined to less than the minimum detection limit by the 20th day. All of the 3 patients who exhibited a transient increase in IL-6 values at the second CSF sample, did not receive corticosteroid. The IL-6 CSF values in the patients with corticosteroid administration declined rapidly to less than the minimum detection limit as compared to those in the patients without corticosteroid administration. The decline rate of IL-6 in patients with corticosteroid administration at the acute stage of HSVE was significant higher than that without corticosteroid administration ( $p=0.034$ , Mann-Whitney  $U$  test). (ref. 10)

Symbols: ○ indicates less than the minimum detection limit; Days\* indicates days after initiation of treatment.

に、転帰良好4例中3例が adenine-arabioside を追加投与していた事実は、アシクロビル耐性株を考慮すると注目された。しかし、残り半数は転帰不良であり、抗ウイルス薬の追加投与のみでは限界があると考えた。したがって、今後、初回アシクロビル用量の再検討、たとえば、高齢者や意識障害高度な例におけるアシクロビルの増量も検討すべきと考える。

われわれは、2005年に多変量解析による転帰影響要因の検討から、Fig. 1に示すように急性期の副腎皮質ステロイド薬併用の有用性を臨床的にはじめて報告<sup>8)</sup>した。

最近公表されている欧米のガイドライン<sup>1)2)</sup>は、この論文を引用し、その併用を考慮しても良いとされている。現在、この論文を基に欧州において副腎皮質ステロイド薬併用の有用性の確認が多施設無作為二重盲検が成人例372例を目標症例数として進行中である<sup>9)</sup>。その概要によれば、デキサメタゾンとプラシーボの二重盲検で、デキサメタゾンは40mg/日×4日間投与である。この副腎皮質ステロイド薬の容量設定は、細菌性髄膜炎の本薬の有用性の検討における設定量に準拠しており、この用量ではプラセボ群との間で消化管出血の頻度が有意差がなかったことから、倫理的にクリアできると考え、設定されている。なお、評価のエンドポイントは randomization の6カ月後と12カ月後に評価するとなっている。その結果が待たれる。

一方、最近公表された欧州のガイドライン<sup>1)</sup>では、副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序が今後の研究課題として指摘されていた。この課題に対して、われわれは、昨年、髄液サイトカインの検討をおこないその機序を報告<sup>10)</sup>した。

本症急性期において、髄液中の Interferon (IFN)- $\gamma$  の初回値および Interleukin (IL)-6 経過中最高値は転帰不良群で有意に高値であり、さらに Fig. 2 に示すごとく髄液 IL-6 濃度が副腎皮質ステロイド薬併用群で未併用群より有意に急速に減衰することを明らかにした。以上の結果から、髄液 IFN- $\gamma$  の初回値や IL-6 経過中最高値は転帰を予測する biomarker になり得ること、および副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序として pro-inflammatory cytokine の産生抑制にあることを立証した。

### III. まとめ

HSVE の診断では、高感度 PCR でも急性期に陰性を呈する場合もあり、臨床的に本症をうたがうばあいにはアシクロビル治療は継続し、くりかえし検査することが必要である。この点もふくめ米国ガイドラインの診断手順は変更された。HSVE の治療は未だ満足すべき治療成績ではなく、欧米では、アシクロビルの投与期間が2~3週間と延長している。しかし、遷延例の検討から期間延長でも半数は転帰不良であり、初

回アシクロビル用量の再検討が必要と考える。急性期の副腎皮質ステロイド薬併用は、欧州で二重盲検試験が進行中である。本薬有用性の機序として、サイトカイン・カスケードの抑制にあることを明らかにした。

### 文 献

- 1) Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007;7:288-305.
- 2) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-327.
- 3) 日本神経感染症学会. ヘルペス脳炎のガイドライン. *Neuroinfection* 2005;10:78-87.
- 4) Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:339-345.
- 5) Linde A, Klapper PE, Monteyne P, et al. Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: a consensus review by the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Diagn Virol* 1997;8:83-104.
- 6) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al. Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 2004;43:796-801.
- 7) Taira N, Kamei S, Morita A, et al. Predictors of prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 2009;48:89-94.
- 8) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using both aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1544-1549.
- 9) Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, et al. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. *BMC Neurol* 2008;8:40.
- 10) Kamei S, Taira N, Ishihara M, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine* 2009;46:187-193.

**Abstract****Infection of herpes simplex virus—Clinical diagnosis and treatment for herpes virus encephalitis—**

Satoshi Kamei, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Recent clinical management of herpes simplex virus encephalitis (HSVE) is reviewed.

The polymerase chain reaction (PCR) in the cerebrospinal fluid (CSF) has been established as a gold standard method. However, several problems for the PCR remain, as follows: the difference of minimum detection sensitivities in PCR, and pseudo-negative result which depend on the day of CSF sample collection after onset. Based on these problems, the diagnostic management of the recent guideline in USA (2008) was revised. Antiviral therapy is highly effective in reducing the mortality rate. However, only less than one-half of patients are able to return to normal. Recent therapeutic managements in EU (2007) and USA recommended acyclovir treatment for 2-3 weeks. However, according to the analysis of prolonged clinical course of HSVE (Taira N et al. 2009), such prolonged acyclovir treatment had a limited potential in their outcome. We recently reported that one pharmacological mechanism related to corticosteroid in HSVE was apparently inhibition of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 (Kamei S et al. 2009).

(Clin Neurol 2011;51:1040-1043)

**Key words:** herpes simplex encephalitis, PCR, viral load, acyclovir, cytokine

---