

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017

Practical Guideline for Herpes Simplex Encephalitis 2017

© Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, Societas Neurologica Japonica,
Japanese Society of Neurological Therapeutics, 2017

Published by Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2017

単純ヘルペス脳炎 診療ガイドライン 2017

監修 日本神経感染症学会，日本神経学会，日本神経治療学会
編集 「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会

南江堂

監修

日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会

編集

「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会

委員長

亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授

副委員長

細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座 主任教授

委員

河島 尚志	東京医科大学小児科学分野 主任教授
木村 宏	名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授
楠原 浩一	産業医科大学小児科学講座 教授
西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部 部長
辻 省次	国際医療福祉大学 教授／東京大学大学院医学系研究科分子神経学 特任教授
中里 良彦	埼玉医科大学神経内科 准教授
中嶋 秀人	大阪医科大学内科学Ⅳ（神経内科）講師
三木 健司	長岡西病院神経内科・リハビリセンター長
森田 昭彦	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 准教授
矢部 一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 准教授

委員・事務担当

石川 晴美 独立行政法人国立病院機構埼玉病院脳神経・認知症センター 部長

作成協力者

山本 知孝 東京大学医学部附属病院医療評価・安全部 講師

評価・調整委員

糸山 泰人	国際医療福祉大学 副学長
庄司 紘史	久留米大学 名誉教授
高須 俊明	日本大学 名誉教授
原 寿郎	地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院 病院長

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017 の発行について

本書「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017」は、日本神経感染症学会によって作成された第1版の改訂版です。第1版は、2003年の日本神経感染症学会第8回総会のときのワークショップに始まり、小児科、神経内科の両分野からの委員9名が作成を担当し、2004年の同学会第9回総会のワークショップで最終案が審議、決定され、2005年10月に刊行されました。第1版は広く活用され、単純ヘルペス脳炎の診療に大きく貢献して参りましたが、発刊以来10年を超え、多くの新しい知見も集積されてきたことから、2015年、改訂版を作成することになりました。

今回の改訂版は、日本神経感染症学会が中心となり、日本神経学会、日本神経治療学会との合同の作成委員会により作成されました。したがって、作成委員の他に評価・調整委員が加わるなどの委員会構成も含め、日本神経学会にて刊行されている他の神経疾患診療ガイドラインと同様に evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成され、Q & A (質問と回答) 方式で記述されています。回答内容は、引用文献のエビデンスを精査し、エビデンスレベルに基づく推奨のグレードを示しています。内容によっては、エビデンスが十分でない領域もありますが、そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示しています。

一般的なことですが、診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意ください。同一疾患であっても、最も適切な治療は刻一刻と変化する患者さんごとに異なり、医師の経験や考え方によっても治療内容は異なるかもしれません。診療ガイドラインは、あくまで、治療法を決定する医師がベストの治療法を決定するうえでの参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに提示したものです。

この診療ガイドラインが、診療現場で活躍する皆様の診療に有用なものとなることを願っております。単純ヘルペス脳炎の診療は日進月歩で進歩しており、今後も定期的な改訂が必要となります。この日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会監修の診療ガイドラインを多くの皆様に活用していただき、さらには皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。診療ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2017年6月

日本神経感染症学会	前理事長	水澤 英洋
日本神経学会	代表理事	高橋 良輔
日本神経治療学会	理事長	中島 健二
日本神経感染症学会	理事長／日本神経学会ガイドライン統括委員長	亀井 聡

序

単純ヘルペス脳炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響するため、緊急対応を要する疾患（neurological emergency）として位置づけられている。アシクロビルの開発により本症の死亡率は未治療の60～70%から10～15%と低下した。しかし、死亡と高度後遺症を含めた転帰不良率は33～53%といまだ高く、社会復帰率も半数であり、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ている。従来、本症の転帰不良の要因のひとつとして、本症における適切な抗ウイルス薬の投与の遅れが指摘されていた。この問題解決には、第一線の一般医が本症を早期に疑うことの重要性を理解することについての周知の必要性和、本症の初期診断の難しさに対する一定の基準作成および不適切な治療に対する改善の必要性の理解が重要と考えられていた。このような背景をもとに、2005年に日本神経感染症学会から本症の診療ガイドラインが公表された。このガイドライン作成により、この点に関する改善には、少なからず寄与できたのではないかと考えている。

しかしながら、この診療ガイドライン作成からすでに時間が経過しており、その改訂が強く求められてきた。今回、日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会の3学会合同による本症の新たな診療ガイドラインが作成された。このガイドラインが日本における本症の診療向上に少しでも寄与できれば幸いである。

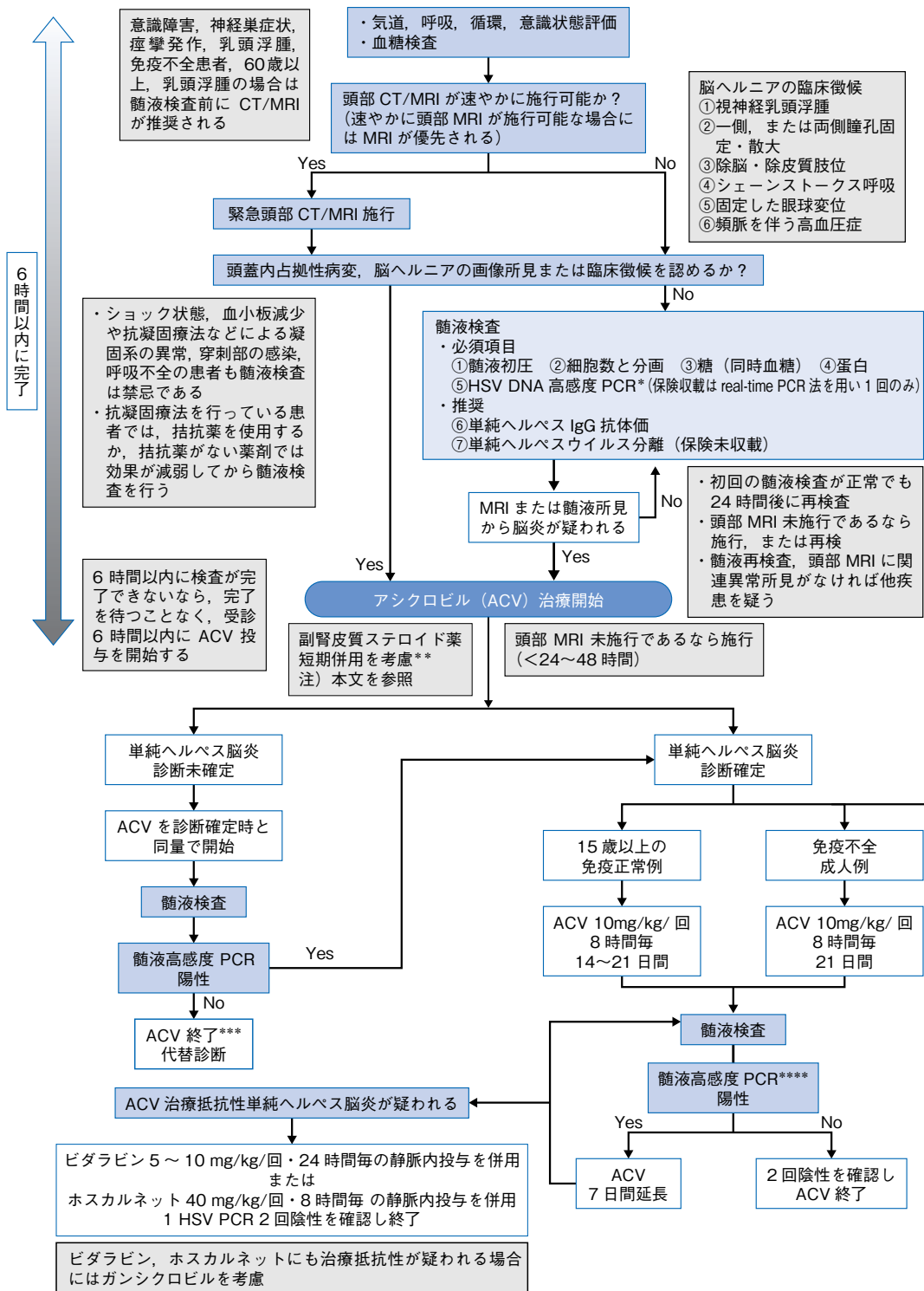
なお、この診療ガイドラインは現時点の日本における単純ヘルペス脳炎の診断と治療水準の向上を目的として作成しており、緊急の臨床の現場において対応しやすいように巻頭にフローチャートを示してある。また、本ガイドラインは臨床現場において刻々と変わる個々の患者の病態に合わせた臨床家の治療についての裁量権や今後の疫学的変化に対応した治療について規定するものではないことを、ここにお断りしておく。

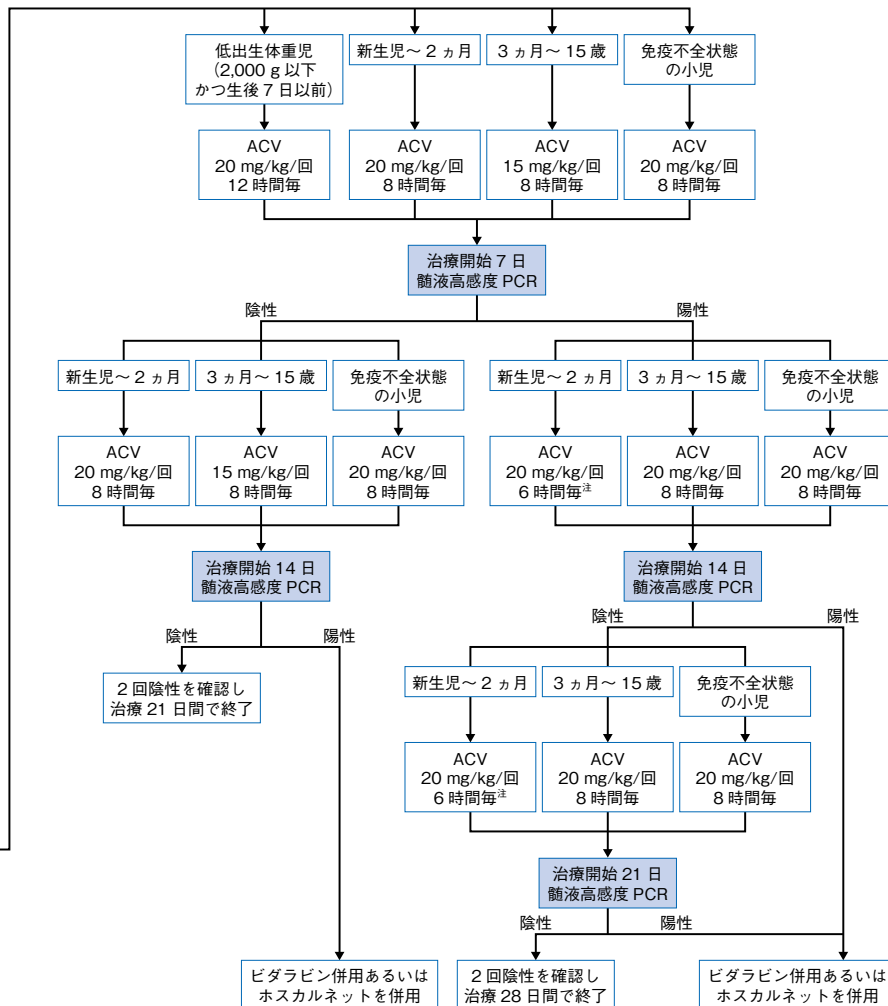
2017年6月

「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会 委員長

亀井 聡

臨床症状より脳炎が疑われた場合の検査・治療フローチャート





15 歳未満では ACV の 1 回投与量は 1,000 mg を超えないこと
[※] 6 時間毎 1 日 4 回投与は適応外使用

* HSV PCR を初回髄液検査で行えなかった場合
 ① 2 回目で行う
 ② 10～14 日後の髄液 HSV IgG を考慮する
 ** 薬剤選択や投与量の推奨はない
 *** 以下の場合に ACV 終了とする。
 ・ 脳炎・脳症の原因が単純ヘルペス以外であった場合（原因が帯状疱疹であった場合には続行可能である）
 ・ 「初回および初回から 24～48 時間後の 2 回にわたる髄液検査において HSV DNA 高感度 PCR が陰性」かつ「頭部 MRI で単純ヘルペス脳炎を疑う所見がない」場合
 ・ 「発症から 72 時間以上後の髄液検査において HSV DNA 高感度 PCR が陰性」かつ「意識清明」かつ「頭部 MRI で単純ヘルペス脳炎を疑う所見がない」かつ「髄液細胞数 5/μL 以下」であった場合
 **** 髄液高感度 PCR は 7 日毎に行う。2 回連続陰性であることを確認し、ACV 終了とする。

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017 について

1. ガイドライン作成の資金源および利益相反 (conflict of interest : COI) について

このガイドラインは、日本神経感染症学会の経費負担により作成された。このガイドラインは、日本神経感染症学会、日本神経学会および日本神経治療学会の COI 運用規程に基づき、適切な COI マネージメントのもとに作成された。このガイドライン作成に携わる委員長、副委員長、委員、作成協力者、および評価・調整委員は上記 3 学会の理事会および日本神経学会ガイドライン統括委員会・日本神経治療学会治療指針作成委員会の承認を得ている。

「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会では、当該疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準で、各委員から過去 1 年間の利益相反状況の申告を得た。

役員報酬など(100 万円以上)、株式など(100 万円以上もしくは全株式の 5 パーセント以上保有)、特許権使用料(100 万円以上)、講演料など(50 万円以上)、原稿料など(50 万円以上)、研究費・助成金など(200 万円以上)、旅費・贈答品など(5 万円以上)、奨学(奨励)寄付金など(200 万円以上)、寄付講座への所属。

COI で申告された企業はなかった。

2. 作成手順と組織

このガイドラインは、一般医家を対象とし、主に脳炎を診療する神経内科・小児科・救急救命センター・内科の第一線の現場の医師の利用を想定して作成された。このガイドラインは、日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会の監修の下に、3 学会に所属する神経内科、小児科、および疫学の専門家により構成されている。

本ガイドラインの作成手順は、最近の診療ガイドラインにおける世界的な作成基準を踏まえ、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(以下、Minds 2007 と表記)を参照し、①Clinical question (CQ) の形式を用いる、②文献検索の方法の統一と公開、③作成案の公開 (public comment)、④ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反についての開示、⑤外部評価 (評価・調整委員) の実施、⑥推奨と推奨グレード、文献のエビデンスレベルを明確に示すこと、⑦推奨の決定については、担当作成委員が原案を作成し、NIH consensus development conferences 形式に基づき実施、⑧本症が neurological emergency であり、患者を前にした場合の利便性を考え、診療フローチャートを巻頭に掲載した。

3. エビデンスレベルおよび推奨度について

「序」に述べられているとおり、単純ヘルペス脳炎は早期の適切な治療が行われないと、極めて予後が悪い疾患であり、その医療水準の向上のためには、初期対応の改善が不可欠である。専門医以外の一般の実地臨床家にとって、わかりやすく実用的なガイドラインとするために、特に以下の点に配慮してエビデンスレベルの分類と推奨度の決定を行った。

エビデンスレベルの分類は、エビデンスの科学的妥当性の指標となるものであり、日本では、日本医療機能評価機構の運営する Minds によってまとめられた Minds 2007 が、現時点で最も標

準的と考えられ、本ガイドラインでは Minds 2007 で示されているエビデンスレベルを採用した(表 1)。

表 1 本ガイドラインで用いたエビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー / RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会監修: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007, 医学書院, 東京, p15, 2007 より転載)

推奨度の分類に関しては、単純ヘルペス脳炎の臨床的特殊性を考慮に入れ、また一般医家にとってのわかりやすさにも配慮して、本ガイドラインで独自のものを作成した(表 2)。

表 2 推奨度の分類

A	行うよう強く勧められる (少なくともレベル II 以上のエビデンスがある)
B	行うよう強く勧められる (少なくともレベル IV 以上のエビデンスがある)
C	行うよう勧められる (レベル IV 以上のエビデンスがないが, 一定の医学的根拠がある)
D	科学的根拠がないので勧められない
E	行わないように勧められる

推奨度の決定にあたっては、エビデンスレベルの高さを重視しつつも、現状での少ないエビデンス (Best Available Evidence) を最大限に生かし、臨床的有效性の大きさや適用性などを含めて総合的に判断することで、迅速な意思決定と対応が要求される第一線の診療現場での実用性に配慮した。

いうまでもなく、ランダム化比較試験 (RCT) は、医療行為の科学的妥当性を検証するための理想的な方法論のひとつであるが、感染症においては RCT を実施しにくい事情もあり、エビデンスレベルの高い研究は実際のところ極めて限られているという実情がある。一方で、現時点でエビデンスレベルが十分でない治療法でも、臨床の現場では必要なものが多いというのも事実である。

一般的なエビデンスレベルの尺度では、治療効果を直接評価する臨床研究の結論が重視される。たとえば単純ヘルペス脳炎の疫学的な頻度や薬剤耐性に関するデータはエビデンスの質としては低く評価されるが、これらのデータは感染症の治療上、早期における薬剤選択の重要な科学的根拠となる。このような意味での「科学的根拠」については、そのニュアンスの違いを強調する意味で、推奨度分類では「医学的根拠」という表現を用いている。疾患の特殊性と臨床現場の実情を踏まえた独自の推奨度分類であり、エビデンスに基づきながらも、その不足を補いつつ確かな臨床的判断を行いやすいよう、専門家のノウハウ (Clinical Expertise) を加味して、各推奨度は設定されている。一線の臨床医へのわかりやすく実用的な診療指針 (拘束ではなく支援) を提供することを強く意識したものであり、この点についてよくご理解をいただきたい。

本ガイドラインでは推奨度を「細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014」と同様に、A, B, C, D, E の 5 段階とした。推奨度 C は、現時点でのエビデンスが十分でなくとも、これを行わない場合の予後に悪影響を与えるリスクについても十分な注意を払う必要があるという点で、臨床的には重要である。

当然のことであるが、実地臨床では、さらに患者の背景など様々な要素を踏まえた総合的な治療の意思決定がなされることが期待される。

なお、本書に記載したエビデンスレベルと推奨度は引用論文に対する評価ではなく、当該の記載文に対する評価である。

2017 年 6 月

「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会

目 次

1. 単純ヘルペス脳炎の疫学	
CQ 1-1 単純ヘルペス脳炎は日本でどれくらいの患者が発症するのか	2
2. 単純ヘルペス脳炎の転帰・後遺症	
CQ 2-1 成人例の予後と後遺症はどのようなになっているのか	6
CQ 2-2 成人例の転帰に影響する要因にはどのようなものがあるのか	6
CQ 2-3 小児例の予後と後遺症はどのようなになっているのか	10
CQ 2-4 小児例の転帰に影響する要因にはどのようなものがあるのか	13
3. 単純ヘルペス脳炎の症状・症候	
CQ 3-1 成人の症状や発症経過はどのようなになっているのか	16
CQ 3-2 小児の症状や発症経過はどのようなになっているのか	23
4. 単純ヘルペス脳炎の検査	
CQ 4-1 単純ヘルペス脳炎を疑った場合の検査はどうするのか	30
5. 単純ヘルペス脳炎における単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断	
CQ 5-1 単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断 (PCR) はどこまで可能か. また, どのような点について注意すべきなのか	38
CQ 5-2 アシクロビル耐性株の検出において現在どのようなことがわかっているのか	41
6. 単純ヘルペス脳炎における感受性遺伝子の検索	
CQ 6-1 単純ヘルペス脳炎になりやすい要因としては何がわかっているのか	48
7. 単純ヘルペス脳炎の鑑別診断	
CQ 7-1 単純ヘルペス脳炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	54
CQ 7-2 単純ヘルペス脳炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか	58
補 追 human immunodeficiency virus (HIV) 検査は必要か	63
8. 単純ヘルペス脳炎の治療	
8-1. 成人の治療	
CQ 8-1-1 成人の単純ヘルペス脳炎にはどのような抗ウイルス薬がよいのか	68
CQ 8-1-2 どのような患者にアシクロビルを投与するのか. また, そのタイミングはどうすればよいのか	69
CQ 8-1-3 アシクロビルの投与量や投与期間はどうか	71
CQ 8-1-4 成人例の治療においてどのような点に注意すべきなのか	75
CQ 8-1-5 成人の単純ヘルペス脳炎にアシクロビル投与後効果がない場合はどうか	78
CQ 8-1-6 成人の単純ヘルペス脳炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか. また, どのような点に注意すべきなのか	83
8-2. 小児の治療	
CQ 8-2-1 小児の初期選択薬はどのような抗ウイルス薬がよいのか	89

CQ 8-2-2	どのような患者にアシクロビルを投与するのか。そのタイミングはどうすればよいのか。また、投与量や投与期間はどうか……………	90
CQ 8-2-3	小児例の治療においてどのような点に注意すべきなのか……………	93
CQ 8-2-4	小児の単純ヘルペス脳炎にアシクロビル投与後効果がない場合はどうか……………	95
CQ 8-2-5	小児の単純ヘルペス脳炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか。また、どのような点に注意すべきなのか……………	97
索引	……………	99

1. 単純ヘルペス脳炎の疫学

単純ヘルペス脳炎は日本でどれくらいの患者が発症するのか

回答

- 日本での単純ヘルペス脳炎の発生頻度は、年間 100 万人あたり 3.5～3.9 人と推計されている。日本での新生児・小児のみを対象とした報告はない。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎を含めた急性脳炎の発生率について多くの報告があるが、地域（先進国での検討か発展途上国での検討か）や年齢（全世代を対象とした検討か、小児あるいは成人のみを対象とした検討か）、調査された集団の単位（一地域での検討か国単位での検討か）、罹患者の定義（意識障害を伴う発熱患者すべてを対象とした報告か、神経放射線学的所見や脳波、髄液を含めた神経学的検査所見やウイルス学的検査所見（PCR 法などによるウイルスの同定あるいは抗体測定の結果）を加味したうえで対象を定義した報告か）などにより罹患者数が大きく変動してしまうという問題がある。以下、急性脳炎の発生頻度と単純ヘルペス脳炎の発生頻度について文献的に検討する。

解説・エビデンス

Jmor らは 1950 年から 2007 年までに報告された急性脳炎に関する論文から発生頻度について詳細に検討されている 25 報を抽出し、小児での急性脳炎の発生頻度は少なくとも 10.5/10 万人/年、成人では 2.2/10 万人/年と推計している¹⁾。また、Granerod らは 1950 年から 2002 年までの急性脳炎の発生頻度を詳細に検討した 45 報から急性脳炎の発生頻度を 0.07～12.6 人/10 万人/年と推計している²⁾。

単純ヘルペス脳炎は、先進国では散発性に起こるウイルス性脳炎のなかで最も頻度が高くかつ急速に重症化すること多い脳炎である。Whitley らの総説ではどの年齢でもみられるが小児や高齢者にやや多くみられ、年間 250,000～500,000 人に 1 人の割合で発生すると記載されている^{3～5)}。発生に性差や季節性はない^{6,7)}。

日本における単純ヘルペス脳炎の発生頻度を検討した既報として、200 床以上の病床を有する病院を対象とし 1989 年から 1991 年に行われた全国疫学調査があり、この検討では単純ヘルペス脳炎の発生が 3.5 人/100 万人/年と推計されている⁸⁾。このほか、鳥取で 2001 年から 2005 年に行われた 16 歳以上を対象とした疫学調査では 3.9 人/100 万人/年の単純ヘルペス脳炎の発生が推計されている⁹⁾。日本での新生児・小児のみを対象とした報告はない。

諸外国での検討では、スウェーデンでの 1990 年から 2001 年に行われた全国疫学調査から、単純ヘルペスウイルス 1 型による脳炎の発生が 2.2 人/100 万人/年¹⁰⁾、オーストラリアのニューサウスウェールズ州での 1990 年から 2007 年に行われた疫学調査から、単純ヘルペス脳炎の発

生が6.7人/100万人/年¹¹⁾と推計されている。一方、ニュージーランドのオークランドでの2005年から2009年に行われた15歳以上を対象とした疫学調査では、単純ヘルペス脳炎の発生が0.54人/100万人/年¹²⁾と推計され、英国での1998年から2001年に行われた小児のみを対象とした検討では、2~11カ月の児での単純ヘルペス脳炎の発生が15.6人/100万人/年、12~35カ月の児での発生が4.3人/100万人/年¹³⁾と推計されている。

文献

- 1) Jmor F, Emsley HC, Fischer M, et al. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology*. 2008; **5**: 134.
- 2) Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, et al. Challenge of the unknown: a systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology*. 2010; **75**: 924-932.
- 3) Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006; **71**: 141-148.
- 4) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012; **64**: 347-373.
- 5) Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect.* 2012; **64**: 449-477.
- 6) Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet.* 1984; **2** (8405): 707-711.
- 7) Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment. JAMA.* 1982; **247**: 317-320.
- 8) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; **39**: 894-900.
- 9) Wada-Isoe K, Kusumi M, Kai T, et al. Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan. *Eur J Neurol.* 2008; **15**: 1075-1079.
- 10) Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2007; **45**: 875-880.
- 11) Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, et al. Etiology of encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis.* 2009; **15**: 1359-1365.
- 12) Child N, Croxson MC, Rahnama F, et al. A retrospective review of acute encephalitis in adults in Auckland over a five-year period (2005-2009). *J Clin Neurosci.* 2012; **19**: 1483-1485.
- 13) Ward KN, Ohrling A, Bryant NJ, et al. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Arch Dis Child.* 2012; **97**: 162-165.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 12 日)

#1 Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 712 件

#2 Search ("Incidence"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "epidemiology"[Subheading]) OR ("Cohort Studies"[Mesh] AND incidence)) OR ("Prevalence"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh]) 1635238 件

#3 Search #1 AND #2 87 件

#1 and #2 and japan[mh] 15 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 (脳炎-ウイルス性/TH) and (SH=疫学) 779 件

#2 (単純ヘルペス/TH) and (SH=疫学) or 単純ヘルペス/AL 件 7,145

#3 #1 and #2 10 件

#4 (脳炎-単純ヘルペス/TH) and (SH=疫学) 2 件

#5 (脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL) or (脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス

ス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) 2,080 件
#6 (発生率/TH or 発生率/AL or 発症率/AL or 発症頻度/AL) 43,869 件
#7 #5 and #6 8 件
#8 #3 or #4 or #7 18 件
#9 (#8) and (PT=会議録除く PDAT=2004/ /: 2014/ /) 14 件
Cochrane ライブラリー (検索 2014 年 3 月 12 日)
Encephalitis Herpes Simplex 2 件

2. 単純ヘルペス脳炎の転帰・後遺症

Clinical Question 2-1 2. 単純ヘルペス脳炎の転帰・後遺症

成人例の予後と後遺症はどのようなになっているのか

Clinical Question 2-2

成人例の転帰に影響する要因にはどのようなものがあるのか

回答

- 成人の単純ヘルペス脳炎の死亡率は 10～15%であり、生存者の約 25%に寝たきり状態または高度の後遺症を認め、完全回復あるいは後遺症が軽度で社会復帰できる患者は約半数と推定される。
- 後遺症の内訳では記憶障害や人格障害の頻度が高く、てんかん、見当識障害、運動障害が続く。
- 転帰不良因子として、高齢者やアシクロビル治療開始時の高度意識障害、アシクロビル治療開始の遅れがあげられる。免疫抑制状態にある易感染性宿主では単純ヘルペス脳炎の転帰が不良になることが報告されている。
- また、アシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用はアシクロビル単独治療に比べて予後が良好であったとの報告がある。

背景・目的

抗ウイルス薬が開発される以前では単純ヘルペス脳炎の死亡率は 70%以上あったが、アシクロビルが使用されるようになり死亡率は 10～15%に減少した¹⁻⁶⁾。しかし、死亡と高度後遺症を合わせた転帰不良率は 35%程度あり、治療 6 ヶ月時点での社会生活復帰率も約半数にとどまる。成人の単純ヘルペス脳炎の転帰に影響を及ぼす要因について検討する。

解説・エビデンス

1. 成人例の予後

抗ウイルス薬が開発される以前の単純ヘルペス脳炎の死亡率は 70%以上であったが、アシクロビルの登場後、1980 年代には 20～30%に低下し^{1,2)}、その後、現在までの死亡率は 10～15%と報告されている³⁻⁶⁾。2000 年以降の検討では、治療 6 ヶ月時点での死亡率は 8～14%、死亡と高度後遺症を合わせた転帰不良率は 27～35%、完全回復症例は 14～23%、軽度から中等度の後遺症を残した症例は 40～51%^{3,4)}、治療 1 年後の完全回復症例は 17%、軽度から中等度の後遺症症例は 42%と報告されており³⁾、完全回復あるいは後遺症が軽度で社会復帰できる患者は約半数と推定される。

2. 後遺症の頻度

後遺症の内訳では記憶障害と人格障害の頻度が高く、それぞれ 53.8～69%、30.8～80%にみられる。このほか、てんかんや見当識障害、運動障害などがあげられる(表 1)⁶⁻⁸⁾。嗅覚障害や味覚障害も単純ヘルペス脳炎の後遺症として頻度が高く^{6,8)}、単純ヘルペス脳炎の好発部位である側頭葉、前頭葉(側頭葉内側面、前頭葉眼窩、島回皮質、角回)の病変、さらにウイルスが嗅神経を介して中枢神経内に侵入する機序に関連していると考えられる。

表 1 単純ヘルペス脳炎にみられる各種後遺症の頻度(成人)

	McGrath ら ⁶⁾	塩田ら ⁷⁾	村上ら ⁸⁾
記憶障害	69%	53.8%	67%
人格障害・行動異常	45%	30.8%	80%
てんかん	24%	30.8%	13%
見当識障害	14%	38.5%	20%
運動障害	17%	15.4%	20%
嗅覚障害	65%	—	27%
味覚障害	—	—	33%
排尿障害	—	—	13%

3. 転帰影響要因

アシクロビルによる治療にもかかわらず、死亡と高度後遺症を合わせた転帰不良率は 35%程度ある。転帰不良因子として、高齢者やアシクロビル治療開始時に高度意識障害を認めること、アシクロビル治療開始の遅れ(入院から治療開始が 2 日以上)があげられる^{3,6)}。さらにアシクロビル治療開始時に CT や MRI 画像所見で広範な病巣を認めること^{4,9)}、入院時に全身状態が重篤なことも転帰不良因子とされる³⁾。一方、アシクロビル治療開始時の髄液中の単純ヘルペスウイルス DNA コピー数と転帰との関連性は認められないが¹⁰⁻¹³⁾、ウイルス DNA 検出の遷延は転帰不良と関連する可能性がある¹²⁾。

アシクロビル治療開始の遅れの要因として、重篤な全身状態やアルコール依存症、入院翌日以降の脳画像検査の施行、髄液検査における典型的所見の欠如(細胞数 $\leq 10/\text{mm}^3$)が報告されている¹⁴⁾。

アシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用はアシクロビル単独治療と比べて転帰が良好であったと報告されている¹⁵⁾。髄液中の IFN- γ 濃度と IL-6 濃度が転帰不良群で有意に高く、IL-6 濃度がアシクロビル単独治療に比べて副腎皮質ステロイド薬併用群で急速に低下することから、ウイルス感染時の宿主免疫反応による細胞傷害性を伴う炎症反応を抑制することが、副腎皮質ステロイド薬併用の有用性の機序として考えられる¹⁶⁾。

免疫抑制状態にある易感染性宿主では単純ヘルペス脳炎の転帰が不良になることが報告されている¹⁷⁾。免疫抑制宿主では発熱などの前駆症状、また局所的神経学的所見に乏しく、MRI ではより広範囲の大脳皮質病変を呈した。免疫抑制宿主の死亡率は免疫正常宿主の 6 倍になり、発症から死亡するまでに期間も有意に短く、アシクロビル開始の遅れと髄液細胞数の低下が回復後の全身状態の低下に関連した。

- 1) Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet*. 1984; **2** (8405): 707–711.
- 2) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 144–149.
- 3) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002; **35**: 254–260.
- 4) Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014; **60**: 112–118.
- 5) Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2007; **45**: 875–880.
- 6) McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; **63**: 321–326.
- 7) 塩田宏嗣, 亀井 聡, 高須俊明. 単純ヘルペスウイルス脳炎成人例の臨床解析 (第2報). *日大医学雑誌* 1998; **57**: 498–515.
- 8) 村上秀友, 市川博雄, 中島雅士, ほか. アンケート調査による辺縁系脳炎の自覚的後遺症. *神経内科* 2011; **75**: 93–95.
- 9) Taira N, Kamei S, Morita A, et al. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med*. 2009; **48**: 89–94.
- 10) 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.
- 11) Hjalmarsson A, Granath F, Forsgren M, et al. Prognostic value of intrathecal antibody production and DNA viral load in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Neurol*. 2009; **256**: 1243–1251.
- 12) Schloss L, Falk KI, Skoog E, et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol*. 2009; **81**: 1432–1437.
- 13) Poissy J, Champenois K, Dewilde A, et al. Impact of Herpes simplex virus load and red blood cells in cerebrospinal fluid upon herpes simplex meningo-encephalitis outcome. *BMC Infect Dis*. 2012; **12**: 356.
- 14) Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2009; **15**: 560–564.
- 15) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; **76**: 1544–1549.
- 16) 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.
- 17) Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology*. 2012; **79**: 2125–2132.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 31 日)

((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) AND (Prognosis[Mesh] OR aftereffect OR sequela* OR complications[sh] OR mortality[Mesh])) AND (meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR guideline[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR review[pt] OR systematics[sh]) AND adult[Mesh] 32 件

#1 Search ((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh])) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[lang] OR "Japanese"[lang])) 495 件

#2 Search (Prognosis[Mesh] OR mortality[Mesh] OR cohort studies[Mesh] OR complications[sh] OR outcome

OR aftereffect OR sequela*) 3767693 件

#3 Search (#1 AND #2) 406 件

#4 Search (#3 NOT (infant[Mesh] OR child[Mesh] OR adolescent[Mesh])) 247 件

#5 Search (#3 AND adult[Mesh]) 264 件

#6 Search (#4 OR #5) 315 件

#7 Search (#6 NOT (comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) 287 件

#8 Search (#7 NOT ""case reports""[Publication Type]) 143 件

#9 Search (#7 AND ""review""[Publication Type]) 52 件

#10 Search (#8 OR #9) 160 件

((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))) AND ((Mortality[Mesh] OR Disease Progression[Mesh] OR Time Factors[Mesh] OR causality[Mesh] OR Prognosis[Mesh] OR Prevalence[Mesh] OR recurrence[Mesh] OR Predictor OR outcome[tiab])) 243 件

(#1 AND (Adult[mesh] OR Aged[mesh])) 151 件

(#1 NOT (infant[Mesh] OR child[Mesh] OR adolescent[Mesh])) 131 件

#2 OR #3 186 件

(#4 NOT (comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) 172 件

(#5 NOT "case reports"[Publication Type]) 105 件

(#5 AND "review"[Publication Type]) 件 37 件

#6 OR #7 117 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL) or (脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL)) and ((転帰/AL) or ((予後/TH or 予後/AL)) or ((後遺症/TH or 後遺症/AL))) 13 件

#1 (脳炎-ウイルス性/TH) and (SH=予後) 144 件

#2 (単純ヘルペス/TH) and (SH=予後) or 単純ヘルペス/AL 7,088 件

#3 #1 and #2 41 件

#4 (脳炎-単純ヘルペス/TH) and (SH=予後) 24 件

#5 (脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL) or (脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) 2,080 件

#6 (転帰/AL) or ((予後/TH or 予後/AL)) or ((後遺症/TH or 後遺症/AL)) 548,324 件

#7 #5 and #6 295 件

#8 #3 or #4 or #7 295 件

#9 (#8) and (PT=会議録除く PDAT=2004/: 2014/) 102 件

#10 (小児/TH or 小児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) 753,334 件

#11 #9 and #10 30 件

#12 #9 not #11 72 件

((脳炎-ウイルス性/TH and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or 脳炎-単純ヘルペス/TH) and (DT=2004: 2014 PT=会議録除く)

危険因子/TH or 致死的転帰/TH or @予後/TH or 治療成績/TH or 再発/TH or 予後改善/TA or 要因/TA or 転帰/TA

#1 and #2

(#3) and (CK=胎児,新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))

#3 not #4

Clinical Question 2-3 2. 単純ヘルペス脳炎の転帰・後遺症

小児例の予後と後遺症はどのようなになっているのか

回答

- 35～79%に神経学的後遺症を残す。特に新生児・未熟児では高率に死亡ないし重篤な後遺症を残す。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例の予後と後遺症を検討する。

解説・エビデンス

新生児とそれ以降で小児の単純ヘルペス脳炎は病像が異なる。新生児期では全身型に伴う型と中枢神経に局限する型に脳炎は分かれ、新生児期以降は中枢神経に局限する。さらに、原因ウイルスには HSV-1 と HSV-2 とあるが、HSV-2 による脳炎は一般に母体の外陰部から感染するため、新生児期に発症する型のみである。過去の予後に関する調査では、生検診断例で無治療では 70%は死亡する。現在では、診断法に高感度の PCR が利用され対象が広がり、軽症例や自然軽快例などが増えており、抗ウイルス薬が早期から十分な期間使用されるようになってきている。

単純ヘルペス脳炎の後遺症の頻度割合を表 1 に示す。詳細に記載された最も新しい小児予後の報告は 2012 年の英国の調査で、生後 2～35 ヶ月までの脳炎児 19 例で死亡例はなかったが、14 例 (73.7%) に重篤な神経学的後遺症 (発達障害、片麻痺、四肢麻痺、視覚障害) を残したとしている¹⁾。2007 年以降の予後調査の報告を整理すると、後遺症は 35%、63%、62%である²⁻⁴⁾。各報告で診断基準や対象年齢、観察期間が異なるため一概に比較できないが、神経症状判明例のおよそ 2/3 に後遺症が出ると考えられる。頻度として多いのは、てんかん、発達障害、認知障害、麻痺である。2005 年の米国での調査によれば、19%が死亡し、38%が正常、9%が中等度後遺症、53%が重篤な後遺症とされており⁵⁾、予後は改善してきている。

後遺症のてんかんは、脳炎後数ヶ月して 1 歳以降に発症する。発症した 22 例 (男児 9 例、女児 13 例)、1～140 ヶ月 (平均 21 ヶ月) の解析では、スパズムが 14 例、焦点てんかんが 8 例で、これらはスパズムで全例、焦点てんかんの 60%が薬剤抵抗性であった。特に生後 30 ヶ月以前の脳炎でスパズムが多かったとされる²⁾。

新生児 HSV 感染 19 例の検討では、脳炎を起こした 8/9 例 (89%) は麻痺や言語障害が残り、7/9 (78%) が認知障害および注意欠陥と報告しており、高率に後遺症をきたす⁶⁾。さらに、未熟児における HSV 感染 9/12 例の調査では、全身型は全例死亡、脳炎型 3 例は生存 (1 例は正常、1 例は脳性麻痺、1 例は不明) であったと報告されている⁷⁾。

再発小児例 (38 例) の文献的調査では、4 例が死亡、重度が 10 例、中等度 12 例、軽症 3 例、

表 1 単純ヘルペス脳炎の後遺症の頻度割合（小児）

神経学的予後	Ward ら ¹⁾	Hsieh ら ³⁾	Elbers ら ⁴⁾	Ito ら ¹⁰⁾	Lahat ら ¹¹⁾	Uren ら ¹²⁾	Wang ら ¹³⁾	Kimura ら ¹⁴⁾
発表年	2012	2007	2007	2000	1999	1993	1994	1992
年齢	2M～35M	not written	2M～14Y	3M～16Y	9M～16Y			
正常から軽症	8 (42%)	26 (65%)	6 (38%)	8 (33%)	16 (57%)	4 (57%)	1 (8%)	1 (8%)
中等度	3 (16%)	12 (30%)	5 (31%)	6 (25%)	10 (36%)	7 (44%)	2 (16%)	3 (23%)
重症	8 (42%)	2 (5%)	5 (31%)	8 (33%)	0 (0%)	3 (19%)	8 (66%)	7 (58%)
死亡	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (7%)	2 (12%)	1 (8%)	1 (8%)
計	19	40	16	24	28	16	12	12

正常が2例としており、再発例ではさらに予後不良となる⁸⁾。しかし、近年の再発時の副腎皮質ステロイド薬や抗ウイルス薬による治療などにより死亡例は減少し、新生児で33% (2/6例)、新生児以降で44% (14/32例) が正常であったと報告されてきている⁹⁾。

このほか、晩期にみられる障害としてぶどう膜炎が指摘されている。

文献

- 1) Ward KN, Ohrling A, Bryant NJ, et al. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. Arch Dis Child. 2012; **97**: 162–165.
- 2) Abel L, Plancoûlaine S, Jouanguy E, et al. Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood. J Pediatr. 2010; **157**: 623–629.
- 3) Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, et al. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. J Microbiol Immunol Infect. 2007; **40**: 34–38.
- 4) Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? Pediatrics. 2007; **119**: e399–e407.
- 5) Lewis P, Glaser CA. Encephalitis. Pediatr Rev. 2005; **26**: 353–363.
- 6) Engman ML, Adolfsson I, Lewensohn-Fuchs I, et al. Neuropsychologic outcomes in children with neonatal herpes encephalitis. Pediatr Neurol. 2008; **38**: 398–405.
- 7) O’Riordan DP, Golden WC, Aucott SW. Herpes simplex virus infections in preterm infants. Pediatrics. 2006; **118**: e1612–e1620.
- 8) Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. Neuropediatrics. 2004; **35**: 371–376.
- 9) Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. J Child Neurol. 2013; **28**: 321–331.
- 10) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis. 2000; **30**: 185–187.
- 11) Lahat E, Barr J, Barkai G, et al. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. Arch Dis Child. 1999; **80**: 69–71.
- 12) Uren EC, Johnson PD, Montanaro J, et al. Herpes simplex virus encephalitis in pediatrics: diagnosis by detection of antibodies and DNA in cerebrospinal fluid. Pediatr Infect Dis J. 1993; **12**: 1001–1006.
- 13) Wang HS, Kuo MF, Huang SC, et al. Choreoathetosis as an initial sign of relapsing of herpes simplex encephalitis. Pediatr Neurol. 1994; **11**: 341–345.
- 14) Kimura H, Aso K, Kuzushima K, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. Pediatrics. 1992; **89**: 891–894.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 Add Search(("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[lang] OR "Japanese"[lang])) 720 件

#2 Add Search (Prognosis[Mesh] OR mortality[Mesh] OR cohort studies[Mesh] OR complications[sh] OR outcome OR aftereffect OR sequela*) 3767693 件

#3 Add Search (#1 AND #2) 406 件

#4 Add Search (#3 NOT adult[Mesh]) 142 件

#5 Add Search (#3 AND (infant[Mesh] OR child[Mesh] OR adolescent[Mesh])) 159 件

#6 Add Search (#4 OR #5) 210 件

#7 Add Search (#6 NOT (comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) 197 件

#8 Add Search (#7 NOT "case reports"[Publication Type]) 137 件

#9 Add Search (#7 AND "review"[Publication Type]) 48 件

#10 Add Search (#8 OR #9) 147 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 (脳炎-ウイルス性/TH) and (SH=予後) 144 件

#2 (単純ヘルペス/TH) and (SH=予後) or 単純ヘルペス/AL 7,088 件

#3 #1 and #2 41 件

#4 (脳炎-単純ヘルペス/TH) and (SH=予後) 24 件

#5 (脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL) or (脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) 2,080 件

#6 (転帰/AL) or ((予後/TH or 予後/AL)) or ((後遺症/TH or 後遺症/AL)) 548,324 件

#7 #5 and #6 295 件

#8 #3 or #4 or #7 295 件

#9 (#8) and (PT=会議録除く PDAT=2004//:2014//) 102 件

#10 (小児/TH or 小児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) 753,334 件

#11 #9 and #10 30 件

Clinical Question 2-4 2. 単純ヘルペス脳炎の転帰・後遺症

小児例の転帰に影響する要因にはどのようなものがあるのか

回答

- 抗ウイルス薬の投与、GCS 6 点以下、HSV-2 による感染が有意に転帰に影響する。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例の転帰に影響する要因を検討する。

解説・エビデンス

最も小児の予後(死亡率)に影響するのは、新生児や未熟児における感染であり、死亡率・後遺症率とも高い。新生児の単純ヘルペス脳炎は予後不良で、6%は死亡し、生存例の70%が中等度以上の重症な後遺症を伴う¹⁾。

次いで転帰に影響するのは、抗ウイルス薬の投与の有無である。新生児期の単純ヘルペスウイルス感染は、全身型、中枢神経限局型、皮膚・目・口腔型に分かれ、全身型では中枢神経にも浸潤が確認される。抗ウイルス薬の投与により、死亡率は全身型で85%から57%、中枢神経限局型で50%から10%にまで減少する。両者を合わせた死亡率は抗ウイルス薬投与により74%から38%に有意差をもって減少する。また、中枢神経限局型で1歳の時点での正常発達は薬剤ありで50%、なしで17%とされる²⁾。治療に関しては薬剤の種類、用量、治療開始までの日数、使用期間、後療法の有無、薬剤耐性により転帰は影響される。

ウイルス側による転帰に与える影響は、HSV-2による脳炎は年齢を考慮しても予後不良である^{1,3-5)}。髄液ならびに血清中のウイルスDNA量の比較の検討では、統計学的有意差は見い出せていないが、死亡ないし後遺症ありの群で高く、髄液中ではHSV-2が有意に高い⁶⁾。

アシクロビル(ACV)で治療を受けた新生児脳炎では、死亡率は未熟児と治療開始時に痙攣があると有意に高くなる。さらに、生存例で12ヵ月の時点で、30%は正常発達であったが、人種、未熟児、治療開始時の痙攣やDIC、肺炎、肝機能障害、皮膚の発疹、結膜炎、不活発にて疾病率を検討し、治療開始時の痙攣ありのみが有意に予後不良となる¹⁾。また、新生児期では脳波異常と入院時の痙攣の有無が予後と関連する^{7,8)}。

治療されている小児例から成人までの集計(6ヵ月以降)で調査し、年齢(30歳以下)入院時のGCS 10以上は予後良好である。30歳以下でのGCS 6未満は全例死亡ないし重度後遺症を残している。治療開始まで4日以上要した患者での死亡率は高くなる⁹⁾。

脳炎28例(9ヵ月から16歳)の後遺症あり・死亡群と後遺症なし群の比較では、GCSは後遺症あり・死亡群で有意に低いが、罹患年齢と症状の継続、入院時の痙攣の有無、脳波異常、画像異常に有意差はなかったとしている¹⁰⁾。PCRにて脳炎を診断した最近の報告(35%が予後不良)でも、入院時の痙攣や不機嫌、画像や脳波異常、ACVの治療開始の遅れがいずれも高率で

あったが、性別、年齢分布、臨床像で統計学的有意差はないとしている。40 例中 9 例 (22.5%) は抗ウイルス薬の使用もなく自然軽快し予後良好であったとしている¹¹⁾。

また、遺伝的背景も指摘されており、UNC93B あるいは TLR3 の遺伝子変異により発症している患者もいる。家族歴のある発症者では再発率、障害を残す率は高率となる¹²⁾。

文献

- 1) Kimberlin DW, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001; **108**: 223–229.
- 2) Whitley RJ, et al. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 1980; **66**: 495–501.
- 3) Vossough A, et al. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Neuroradiology*. 2008; **50**: 355–366.
- 4) Corey L, et al. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet*. 1988; **1**: 1–4.
- 5) Malm G, et al. Neonatal herpes simplex: clinical findings and outcome in relation to type of maternal infection. *Acta Paediatr*. 1995; **84**: 256–260.
- 6) Kimura H, et al. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol*. 2002; **67**: 349–353.
- 7) Whitley R, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991; **324**: 450–454.
- 8) Malm G, et al. A follow-up study of children with neonatal herpes simplex virus infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand*. 1991; **80**: 226–234.
- 9) Whitley RJ, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 144–149.
- 10) Ar Lahat E, et al. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child*. 1999; **80**: 69–71.
- 11) Hsieh WB, et al. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007; **40**: 34–38.
- 12) Abel L, et al. Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood. *J Pediatr*. 2010; **157**: 623–629.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 31 日)

((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[Pdat] : "2014/12/31"[Pdat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))) AND ((Mortality[Mesh] OR Disease Progression[Mesh] OR Time Factors[Mesh] OR causality[Mesh] OR Prognosis[Mesh] OR Prevalence[Mesh] OR recurrence[Mesh] OR Predictor OR outcome[tiab])) 251 件

(#1 AND (infant[mesh] OR child[mesh] OR adolescent[Mesh])) 112 件

(#1 NOT (Adult[mesh] OR Aged[mesh])) 92 件

#2 OR #3 147 件

#4 NOT (comment[Publication Type] OR letter[Publication Type]) 139 件

#5 NOT "case reports"[Publication Type] 104 件

#5 AND "review"[Publication Type] 35 件

#6 OR #7 113 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 12 日)

((脳炎-ウイルス性/TH and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or 脳炎-単純ヘルペス/TH) and (DT=2004:2014 PT=会議録除く) 382 件

危険因子/TH or 致死の転帰/TH or @予後/TH or 治療成績/TH or 再発/TH or 予後改善/TA or 要因/TA or 転帰/TA 411,764 件

#1 and #2 34 件

(#3) and (CK=胎児,新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12)) 10 件

3. 単純ヘルペス脳炎の症状・症候

Clinical Question 3-1 3. 単純ヘルペス脳炎の症状・症候

成人の症状や発症経過はどのようになっているのか

回答

- 発熱や頭痛、上気道感染症状(咳、鼻汁など)で発症し、数日後に意識障害や痙攣、異常言動などの多彩な高次脳機能障害を呈する経過をたどるのが一般的である。経過中に様々な巣症状を伴うこともある。病初期に発熱や頭痛がないなどの非典型例も存在することを留意する必要がある。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎においては、神経症状、神経放射線学的所見を総合していくつかの臨床病型があげられている。高須らは単純ヘルペス脳炎の病型を、①側頭葉型または辺縁系型、②側頭葉・脳幹型、③脳幹型、④その他の型、⑤びまん性脳炎型に分けている¹⁾。そのうち、側頭葉型または辺縁系型が最も多く、米国および日本の単純ヘルペス脳炎のうち、約80%がこの型である¹⁾。側頭葉・脳幹型や脳幹型は日本では8~20%を占めるとされている¹⁾。びまん性脳炎型は局在性脳炎から進展する 경우가ほとんどである。これらの病型に該当しない症例や遷延例や再発例などの非典型的な経過を示す症例も存在する^{2,3)}。

本項では下記の条件により抽出された文献を渉猟し、成人発症単純ヘルペス脳炎の臨床症状を概説する。

解説・エビデンス

1. 発症年齢^{4~71, 73~101)}

発症年齢の記載がある15歳以上の134例では、17歳から90歳までの発症報告があり、どの年齢層でも発症している。平均発症年齢は 51.4 ± 18.4 (SD) 歳であった。80歳以上の高齢発症例も複数報告されている。

2. 性別^{4~71, 73~100)}

性別の記載があった201例のうち、110例が男性であり、残り91例が女性であった。過去の報告同様、明らかな性差はない。

3. 初発症状^{5~7, 9, 10, 12, 14~16, 18~32, 34~44, 47, 49~53, 55~71, 73~81, 92, 95~98)}

病初期の経過が記載されている89例のうち、その初発症状(病院に受診する契機となった症状)は、発熱43例、頭痛20例、上気道症状7例、悪心や下痢などの消化器症状15例、意識障害19例、痙攣発作16例、高次脳機能障害21例、片麻痺などの巣症状が2例であった。

4. 基礎疾患 6, 9, 10, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24~26, 28, 30, 36, 40, 44, 47, 49, 53~61, 63, 64, 66~71, 76, 77, 96, 98, 101)

治療中の基礎疾患について記載のあった38例のうち、特に合併症がない症例が21例、糖尿病が3例、肝機能障害が4例、悪性腫瘍が5例(肺小細胞癌2例、胃癌1例、悪性リンパ腫1例、多発性骨髄腫1例)、小脳出血の開頭手術後1例、胆管炎1例、自己免疫性溶血性貧血1例、アトピー性皮膚炎1例、虫垂炎術後1例であった。先行感染として口唇ヘルペスを伴っていた症例が2例、角膜ヘルペスを伴っていた症例が1例あった。

5. 発熱 6, 8, 12, 13, 15, 16, 19, 21~30, 32, 34~37, 39~44, 49, 51~71, 73, 75, 76, 81, 92, 95~98, 101)

初診時に発熱について記載されている63例のうち、37℃未満で発熱を認めなかった症例が4例報告されている。それ以外の59例では発熱があり、うち50例は38℃以上の高熱であったが、残りの9例は37℃台の発熱であった。過去の報告では発熱は経過中ほぼ全例で認められ、米国からの報告では92%の症例¹⁰²⁾、スウェーデンからの報告では全例でみられた¹⁰³⁾と報告されている。発症当初、発熱の目立たない症例(発熱が脳症状ののちに明らかになる症例)も15%認められるとされている。病初期に発熱のない症例も存在することを留意しておかないと、早期診断が遅れるので注意が必要である。

6. 頭痛 8, 24, 29, 30, 34, 36, 37, 39, 42~44, 52, 55, 56, 58, 59, 67, 70, 78, 81, 95, 96, 98, 101, 104)

頭痛を訴える症例は多いが、その性状については明確には報告されていない。頭痛について記載のある25例のうち、極めて軽症な症例から重度なものまで多彩な頭痛症状が報告されている。頭痛を認めない症例も多く存在する。

7. 髄膜刺激徴候 6, 14, 24, 26, 29, 30, 34, 35~37, 41, 43, 44, 52, 53, 55~58, 66~69, 73, 96, 98, 101)

髄膜刺激徴候の有無について記載のある32例のうち、髄膜刺激徴候を認めた症例は19例、認めない症例は13例であった。過去の日本の報告では79~86%^{105, 106)}、米国からの報告でも81%の症例で髄膜刺激徴候がみられている¹⁰⁷⁾。

8. 痙攣発作 5, 6, 16, 18, 29, 35~37, 40, 42, 43, 49, 51, 52, 57~61, 66, 69, 70, 72, 73, 77, 80, 95, 101, 108)

ミオクローヌスや複雑部分発作を呈する症例や強直間代発作を呈する症例がある。痙攣発作の性状について記載された27例のうち、複雑部分発作を呈した症例が5例、ミオクローヌスを呈した症例が3例、全身痙攣を呈した症例が19例と報告されている。過去の報告でもヘルペス脳炎全体の33~72%の症例で痙攣が認められると報告されている^{105~107)}。

9. 意識障害 5, 6, 12, 13, 15, 16, 22, 24~29, 31, 34, 35, 42~44, 49, 53, 55~61, 63, 65, 67~69, 72, 74, 75, 77, 78, 81, 92, 97, 98, 101)

初診時になんらかの意識障害を認める症例が多く報告されている。受診時の意識レベルについて記載されている34例のうち、Japan Coma Scale (JCS) 1桁が16例、2桁が11例、3桁が5例で、意識清明は2例のみであった。痙攣発作後の意識障害もこれらのなかに含まれている可能性はあるが、詳細な記載がないため不明である。過去の報告でもヘルペス脳炎の69~100%に何らかの意識障害を認めると報告されている^{105~107)}。

10. 高次脳機能障害 4, 8, 11, 13, 15, 18, 19, 24, 25, 29~31, 34, 35, 37, 39, 41~43, 46, 48, 50~52, 55~57, 61, 63, 66, 71, 73~75, 77, 85, 87, 98, 99, 101, 109~117)

本症の高次脳機能障害は、異常言動などの病初期からみられる精神症状と、意識障害や痙攣

発作などが発症早期からあり、急性期治療によりそれらが改善したのちに顕在化する記銘力障害を中心とした高次脳機能障害に大別される。前者について記載のある20例では、幻視、妄想、異常行動、性格変化、多動多弁、見当識障害などが報告されている。せん妄に伴う錯乱を呈する症例もある。健忘症状も病初期から認められたとする報告もある。後者については、記銘力障害が中心であり、一般的に前向健忘の重症度のほうが逆行健忘の重症度より高いと報告されているが¹¹⁴⁾、両方とも重度に障害されている症例も報告されている。Mini Mental State Examination (MMSE) や改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa's Dementia Scale for Revised: HDS-R) などでは高次脳機能障害が検出されないが、ウエクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale - Revised: WMS-R) などにより詳細な高次脳機能検査ではじめて記銘力障害が明らかになる例もある。記銘力障害のみならず、見当識障害、病態失認、道順障害、性格変化、幻視や幻聴、相貌失認、喚語困難や錯語、意味性認知機能障害、Klüver-Bucy 症候群や Korsakoff 症候群を呈した症例など多彩な高次脳機能障害が報告されている^{72, 118)}。

11. 巣症状^{6, 14, 20, 25, 28, 42, 44, 49, 57, 61, 63, 65, 67, 69, 72, 74, 92, 98)}

高次脳機能障害以外に片麻痺や同名半盲、半側空間無視、拙劣症、足底反射陽性などの巣症状を呈する症例も報告されている。脳幹型では末梢性顔面神経麻痺や三叉神経障害、舌下神経障害など多彩な脳神経症状や眼振や運動失調、嚥下障害を伴う症例も報告されている。

12. 再発例^{44, 66, 72, 116, 119)}

少数ではあるが、再発・再燃例が報告されている。

13. 遷延例^{44, 53, 72, 119)}

遷延する症例も少数報告されている。ヘルペス脳炎後に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 病態を合併し、それが遷延の原因であったとする報告もある⁵³⁾。統合失調症に類似した慢性経過例や HIV 感染や免疫抑制薬使用時に発症したヘルペス脳炎は非定型的症状を呈し、慢性経過をとる場合があることも報告されている。

検索後の知見として、最近、Armangue らが単純ヘルペス脳炎発症から中央値 39 日 (12~51 日) で、ウイルス陰性化にもかかわらず脳炎症状が再燃した 14 例 (そのうち 10 歳代以上 8 例) について報告している¹²⁰⁾。脳 MRI で Gadolinium 増強効果を伴う FLAIR 高信号域の拡大があり、抗 NMDA 受容体抗体 (5 例) や未知の神経抗原に対する抗体 (3 例) が検出されている。いずれの症例においても、それらの抗体は脳炎発症時には陰性であったことから、脳炎改善後に自己免疫脳症を発症したものと考えられている。ステロイドや免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換などの免疫療法が奏効すると報告されている。

14. その他^{26, 49)}

SIADH を合併した症例も報告されている。

文献

- 1) 高須俊明. III 脳炎、髄膜炎. ヘルペスウイルス感染症, 森 良一, 川名 尚 (編), メディカルトリビューン, 東京, 1986: p100-115.
- 2) 榎原隆次, ほか. 単純ヘルペス脳炎における脳幹症状主体の病型について. 千葉医学 1992; 68: 161-166.

- 3) Love S, Wiley CA. Viral diseases. Greenfields Neuropathology, Vol 2, 7th Ed, Graham D, Lanos PL (eds), Edward Arnold, London, 2002; p19-23.
- 4) 藤森秀子, ほか. 【高次脳機能障害のリハビリテーション—重症度別アプローチの実際】記憶障害. Journal of Clinical Rehabilitation 2013; 22: 1092-1100.
- 5) 森谷聡男. 【症状からアプローチする画像診断—知っておいてほしいCT/MRI 所見】痙攣. 臨床画像 2013; 29: 29-32.
- 6) 稲石佳子, ほか. 眼で見る神経内科—糖尿病性昏睡の経過中に発症した軽症単純ヘルペス脳炎. 神経内科 2013; 79: 149-151.
- 7) 三宅幸子. 【免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見】発症要因. 日本臨床 2013; 71: 778-782.
- 8) 森川 実, ほか. 【ケースレビュー：画像診断必修知識習得のための指導医と研修医の問答集】頭部ケース—画像では脳梗塞のようですが、症状を見ると？ 臨床画像 2013; 29: 40-41.
- 9) 江島泰志, ほか. 単純ヘルペス脳炎の高齢発症例の検討. 神経内科 2012; 77: 663-665.
- 10) 松井 洋. 【すぐ役立つ救急のCT・MRI】救急を要する脳疾患 単純ヘルペス脳炎. 画像診断 別冊（すぐ役立つ救急のCT・MRI）, 2012; p44-45.
- 11) 天野友理, ほか. 高次脳機能障害に幻覚・幻聴・妄想などの精神症状を伴う患者の看護 家族の疾患理解と退院支援を目指して. 3年セミナー症例検討集録 24回, 2010; p105-109.
- 12) 鈴木 馨, ほか. 89歳高齢発症の単純ヘルペス脳炎 アシクロビル投与で寛解したが、2ヵ月後再発し死亡した1例. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2012; 64: 1063-1068.
- 13) 中野明子, ほか. 語義理解障害. 漢字の失書を伴う失名詞 3例の報告. 臨床神経心理 2011; 22: 23-30.
- 14) Ku Bon D, et al. Relapsing herpes simplex encephalitis resulting in Kluver-Bucy syndrome. Intern Med. 2011; 50: 763-766.
- 15) 石丸敦彦, ほか. 脳炎後健忘症例へのアプローチ—self awarenessの向上を目指して. 認知リハビリテーション 2011; 16: 15-24.
- 16) 横山雄一郎, ほか. 腰椎術後せん妄と鑑別を要したヘルペス脳炎の1例. 日本脊髄障害医学会雑誌 2011; 24: 136-137.
- 17) Ishigami K, et al. Hyponatremia, rhabdomyolysis and acute renal failure. J Kanazawa Med Univ. 2010; 35: 68-69.
- 18) 寺田整司, ほか. 【統合失調症様症状をきたす脳神経疾患】精神症状をきたしやすい脳炎. Schizophrenia Frontier 2011; 12: 38-43.
- 19) 和泉唯信, ほか. 行政的な「高次脳機能障害」の診断. 四国医学雑誌 2011; 67: 29-34.
- 20) 和田陽介, ほか. ヘルペス脳炎後の嚥下障害に対し、喉頭蓋管形成術（Biller 変法）を施行した1例. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2011; 48: 410-415.
- 21) 長野展久. 医療トラブルの舞台裏 紛争事例から学ぶ日常診療の心得 【第6回】【最終回】得意分野の落とし穴—不眠と異常行動に隠れた発熱・頭痛. JIM: Journal of Integrated Medicine 2011; 21: 516-520.
- 22) 松崎直美, ほか. 良好な経過をたどったヘルペス脳炎の1例. 奈良県立奈良病院医学雑誌 2011; 15: 48-50.
- 23) 本田大祐. 【緊急画像トラブルシューティング 内科医のための Pearl と Pitfall】神経疾患を疑ったら—なんだか言っていることがおかしいCTでは異常なさそうなのだけけど… Medicina 2011; 48: 584-588.
- 24) 品川久美子, ほか. 痙攣発作で発症しアナルトリーを呈したヘルペス脳炎の1例. 臨床神経心理 2010; 21: 57-64.
- 25) 金城興次郎, ほか. 単純ヘルペス 1 型脳炎に合併した Elsberg 症候群の一例. 沖縄医学会雑誌 2010; 49: 14-16.
- 26) 早川 桂, ほか. アシクロビル抵抗性を示した単純ヘルペス脳炎の1例. 埼玉県医学会雑誌 2010; 45: 11-14.
- 27) 湯浅龍彦. 【鳥皮質は何をしているか】鳥皮質の疾患—鳥皮質と辺縁系脳炎. Clinical Neuroscience 2010; 28: 413-418.
- 28) 島 さゆり, ほか. 単純ヘルペス脳炎後に広汎な大脳白質病変をきたした1例. 神経治療学 2010; 27: 567-572.
- 29) 亀井 聡. 医療係争事例から学ぶ—単純ヘルペス脳炎の看過. 日本医師会雑誌 2010; 139: 1076-1077.
- 30) 大熊壮尚, ほか. 【めまいと頭痛 その原因と治療法】頭痛—決して見逃してはいけない頭痛（危険な頭痛）. 月刊レジデント 2010; 3: 50-60.
- 31) 石田哲朗. 各種疾患に伴って感情（情動）失禁を示した症例の臨床的検討. 東京都医師会雑誌 2010; 63: 462-466.
- 32) 中村雄作. 目から学ぶ脳波—神経内科疾患と脳波 急性意識障害と脳波異常—急性脳炎と急性脳症. 臨床脳波 2010; 52: 286-298.
- 33) 川村雅之, ほか. 海馬・扁桃体を広範囲に損傷されたヘルペス脳炎後遺症者の心理・行動障害に対するメモリー・エイドの効果について. 臨床神経心理 2009; 20: 23-27.
- 34) 福島 浩, ほか. ヘルペス脳炎治療中に脳出血を合併した1例. Neurological Surgery 2010; 38: 171-176.
- 35) 新島悠子, ほか. 角膜移植後にヘルペス性眼内炎を発症し、再燃性単純ヘルペス脳炎を呈した1例. 神経内科 2010; 72: 111-114.

- 36) 伊藤裕司. 【ひらめき診断術『キーワードを探せ』痛み編】頭痛. ER マガジン 2009; 6: 731-774.
- 37) 赤松直樹. ほか. 【専門医へのコンサルト 私のタイミングとコツ】けいれん. 内科 2009; 104: 1081-1088.
- 38) 中嶋秀人. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン (成人). NEUROINFECTION 2008; 13: 57-60.
- 39) 日山 亨. ほか. 判例から学ぶ日常診療のクリティカルポイント 外来編 (Part 2) ケース 17, 18. Modern Physician 2009; 29: 905-909.
- 40) 田中こずえ. ほか. 【Emergency 実戦ガイド】疾患と対応—神経・筋 脳炎. 内科 2009; 103: 1508-1510.
- 41) 本田 明. 内科医のためのせん妄との付き合い方—「せん妄=精神科」の、その前に—内科医だからできること. Medicina 2009; 46: 996-1000.
- 42) 小林高義. 【頭痛・めまいの診療 確実な診断・治療をするために今必要なこと】見逃してはいけない危険な頭痛を診断・治療する—中枢神経感染症と頭痛. 内科 2009; 103: 878-883.
- 43) 服部達哉. 臨床ノート—症例から学ぶピットフォール—問診票が診断の手がかりとなった単純ヘルペス脳炎の1例. 内科 2009; 103: 780-782.
- 44) 清水文崇. ほか. 広範な大脳病変を呈し、脳生検組織を用いたPCR法により確定診断に至った遷延性単純ヘルペス脳炎の61歳女性例. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2008; 60: 1475-1480.
- 45) 田宮 愛. ほか. 単純ヘルペス脳炎の後遺症—記憶障害の検討. 神経内科 2008; 69: 478-482.
- 46) 朴 白順. ほか. 重篤な健忘例における自伝的記憶の検討. 認知リハビリテーション 2008; 2008: 48-55.
- 47) Suzuki H, et al. Herpes simplex encephalitis and subsequent cytomegalovirus encephalitis after chemoradiotherapy for central nervous system lymphoma: a case report and literature review. Intern J Hematol. 2008; 87: 538-541.
- 48) 加藤元一郎. 記憶とその病態. 高次脳機能研究 2008; 28: 206-213.
- 49) 栗城綾子. ほか. SIADHを合併した単純ヘルペスウイルス感染にともなう辺縁系脳炎の1例. 臨床神経学 2008; 48: 184-190.
- 50) 佐藤達矢. ほか. 扁桃体病変による感情認知障害に対するL-DOPAの効果. 臨床神経学 2008; 48: 139-142.
- 51) 久保美帆. ほか. ヘルペス脳炎により記憶障害を呈した症例に対する作業療法. 京都市立病院紀要 2007; 27: 28-32.
- 52) 日山 亨. ほか. 判例から学ぶ日常診療のクリティカルポイント—入院編—ケース 21, 22. Modern Physician 2008; 28: 120-123.
- 53) 滑川道人. ほか. この症例から何を学ぶか—ヘルペス脳炎. Medical Practice 2007; 24: 1458-1462.
- 54) 片瀬七朗. ほか. 病歴と画像からすすめる神経疾患診療の実践—ヘルペス・その他の感染性脳炎. Medical Practice 2007; 24: 385-388.
- 55) 力丸満恵. ほか. 辺縁系脳炎10例の臨床像の検討. 川崎医学会誌 2007; 32: 67-74.
- 56) 庄司紘史. ほか. 単純ヘルペス脳炎の後遺症の検討—記憶・味覚障害への考察. 国際医療福祉大学リハビリテーション学部紀要 2006; 2: 37-41.
- 57) 高橋一夫. ほか. ここがポイント! 脳卒中和紛らわしい病態の鑑別—単純ヘルペス脳炎. 分子脳血管病 2006; 5: 509-514.
- 58) 水戸泰紀. ほか. 亜急性期に特徴的な画像所見を呈した単純ヘルペス髄膜脳炎の1例. 旭川赤十字病院医学雑誌 2006; 19: 43-46.
- 59) 徳増裕宣. ほか. 痙攣重積発作との鑑別が困難であった脳炎の1例. 倉敷中央病院年報 2006; 68: 253-256.
- 60) Hirai R, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. Intern Med. 2005; 44: 1006-1008.
- 61) Mito Y, et al. Herpes simplex virus encephalitis presenting with cerebral infarction-like signs and neuroimages. Hokkaido Igaku Zasshi. 2005; 80: 185-189.
- 62) 遠藤重厚. ほか. ヘルペス脳炎にエンドトキシンショックを合併した症例のプロカルチニン値の検討. 岩手医学雑誌 2005; 57: 59-62.
- 63) 吉留嘉人. ほか. MRIにより三叉神経を介した感染が考えられた単純ヘルペス脳幹脳炎の1例. 臨床神経学 2005; 45: 293-297.
- 64) Nakano I, et al. A 76-year-old man who developed febrile unconsciousness with magnetic resonance imaging findings indicating encephalitis. Neuropathology. 2005; 25: 280-283.
- 65) 坂口二郎. ほか. 出血性変化をともなう両側視床病変より進展した単純ヘルペス脳炎の1例. 臨床神経学 2005; 45: 368-371.
- 66) 磯田和也. ほか. 経過中に急性増悪した単純ヘルペス脳炎の2例. 浜松労災病院学術年報 2005; 2004: 37-39.
- 67) 森 信人. ほか. 経時的頭部MRIおよびSPECTにて興味ある所見を示した単純ヘルペス脳炎の1例. 京都市立病院紀要 2004; 24: 61-69.
- 68) 平野智哉. ほか. 妊娠単純ヘルペス脳炎の1例. 内科 2005; 95: 973-975.
- 69) 松本健吾. ほか. 著明な白質病変を呈した単純ヘルペス脳炎の1例. 愛媛医学 2005; 24: 64-66.
- 70) 向井栄一郎. 【痴呆症の最新情報 治せる痴呆を見逃さないために】内科疾患に伴う treatable dementia 感染

- 症による痴呆. 内科 2005; **95**: 863-866.
- 71) 三田村啓子, ほか. 【情動障害の神経科学と臨床—脳損傷例における情動障害の神経心理学】 両側扁桃体損傷と情動障害の症例. 精神科治療学 2005; **20**: 255-261.
 - 72) 太田宏平. ヘルペス脳炎の再発と遷延. 神経研究の進歩 2004; **48**: 843-850.
 - 73) 秋山知子, ほか. 情動に修飾される人物同定障害. 高次脳機能研究 2004; **24**: 253-261.
 - 74) 高橋 修, ほか. 【感染症を生理機能検査からとらえる】 脳波検査と筋電図検査において感染症の経過をとらえる. Medical Technology 2004; **32**: 1252-1257.
 - 75) 月浦 崇. 記憶障害への新たなアプローチ—記憶の神経基盤解明のための複合的アプローチ—非侵襲的脳機能画像法と神経心理学的方法. 高次脳機能研究 2004; **24**: 129-138.
 - 76) 塙 直子, ほか. 劇症肝炎の回復期にヘルペス脳炎を発病した1例. 肝臓 2004; **45**: 360-365.
 - 77) 南雲祐美, ほか. 脳損傷例の記憶障害—展望記憶へのアプローチ. Journal of Clinical Rehabilitation 別冊 (高次脳機能障害のリハビリテーション Ver.2), 2004; p247-252.
 - 78) 野上貞夫. 単純ヘルペス脳炎, 髄膜炎に由来する脳静脈洞血栓症の一症例. 理療 2004; **34**: 73-76.
 - 79) 岡本浩一郎, ほか. 【ちょっとハイレベルの日常遭遇する脳疾患—知っているとMRI読影が楽しくなる情報】 炎症性疾患—ウイルス性脳炎 (viral encephalitis, herpes simplex virus; HSV-1). 画像診断 2004; **24**: 304-305.
 - 80) Ahmed A, et al. A patient with new onset seizures: Herpes encephalitis. J Clin Neurosci. 2013; **20**: 300, 334.
 - 81) Hahn K, et al. Cognitive impairment after acute encephalitis: an ERP study. Int J Neurosci. 2012; **122**: 630-636.
 - 82) Tranel D, et al. Pervasive olfactory impairment after bilateral limbic system destruction. J Clin Exp Neuropsychol 2012; **34**: 117-125.
 - 83) Grydeland H, et al. Amnesia following herpes simplex encephalitis: diffusion-tensor imaging uncovers reduced integrity of normal-appearing white matter. Radiology. 2010; **257**: 774-781.
 - 84) Jansen M, et al. The role of biopsy in the diagnosis of infections of the central nervous system. Ir Med J. 2010; **103**: 6-8.
 - 85) Landis BN, et al. Olfactory dysfunction following herpetic meningoencephalitis. J Neurol. 2010; **257**: 439-443.
 - 86) Schloss L, et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. J Med Virol. 2009; **81**: 1432-1437.
 - 87) Silveri MC, et al. Semantic memory in object use. Neuropsychologia. 2009; **47**: 2634-2641.
 - 88) Hjalmarsson A, et al. Prognostic value of intrathecal antibody production and DNA viral load in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. J Neurol. 2009; **256**: 1243-1251.
 - 89) Dewar BK, et al. Re-acquisition of person knowledge in semantic memory disorders. Neuropsychol Rehabil. 2009; **19**: 383-421.
 - 90) Wilson BA, et al. Prominent and persistent loss of past awareness in amnesia: delusion, impaired consciousness or coping strategy? Neuropsychol Rehabil. 2008; **18**: 527-540.
 - 91) Wong KK, et al. Chronic sequelae of herpes simplex encephalitis. Clin Nucl Med. 2008; **33**: 443-444.
 - 92) Geffen G, et al. Memory systems involved in professional skills: a case of dense amnesia due to herpes simplex viral encephalitis. Neuropsychol Rehabil. 2008; **18**: 89-108.
 - 93) Pewter SM, et al. Neuropsychological and psychiatric profiles in acute encephalitis in adults. Neuropsychological and psychiatric profiles in acute encephalitis in adults. Neuropsychol Rehabil. 2007; **17**: 478-505.
 - 94) Apperly IA, et al. Testing the domain-specificity of a theory of mind deficit in brain-injured patients: evidence for consistent performance on non-verbal, "reality-unknown" false belief and false photograph tasks. Cognition. 2007; **103**: 300-321.
 - 95) Schweizer TA, et al. The influence of visual and nonvisual attributes in visual object identification. J Int Neuropsychol Soc. 2006; **12**: 176-183.
 - 96) Khan OA, et al. Herpes encephalitis presenting as mild aphasia: case report. BMC Fam Pract. 2006; **7**: 22.
 - 97) Duckworth JL, et al. Magnetic resonance restricted diffusion resolution correlates with clinical improvement and response to treatment in herpes simplex encephalitis. Neurocrit Care. 2005; **3**: 251-253.
 - 98) Jereb M, et al. Herpes simplex virus infection limited to the brainstem. Wien Klin Wochenschr. 2005; **117**: 495-499.
 - 99) Cavaco S, et al. The scope of preserved procedural memory in amnesia. Brain. 2004; **127**: 1853-1867.
 - 100) Preiser W, et al. Acute retinal necrosis six years after herpes simplex encephalitis: an elusive immune deficit suggested by insufficient test sensitivity. J Med Virol. 2004; **73**: 250-255.
 - 101) Imperato J, et al. Fever. J Emerg Med. 2004; **26**: 111-116.
 - 102) Whitley RJ, et al. Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. JAMA. 1985; **247**: 317-320.
 - 103) Skoldenberg B, et al. Acyclovir and vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicenter

- study in consecutive Swedish patients. *Lancet*. 1984; **2**: 707-711.
- 104) 福武敏夫.【頭痛のすべて】二次性頭痛の診断と治療—感染に伴う頭痛. 医学のあゆみ 2005; **215**: 1171-1174.
 - 105) 塩田宏嗣, ほか. 単純ヘルペスウイルス脳炎成人例の臨床解析 (第1報) — I. 臨床像と治療病態の解析, . 非単純ヘルペス脳炎との比較. 日大医誌 1998; **57**: 484-497.
 - 106) 高須俊明, ほか. ヘルペス脳炎. 総合臨床 1984; **11**: 2451-2456.
 - 107) Whitley RJ, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA*. 1982; **247**: 317-320.
 - 108) 吉井文均. 診断の指針 治療の指針—ウイルス性髄膜炎・脳炎の診断と治療. 総合臨床 2011; **60**: 1611-1612.
 - 109) 原 寛美.【もう悩まない! 100 症例から学ぶリハビリテーション評価のコツ】高次脳機能障害 (症例 16) 記憶障害. *MEDICAL REHABILITATION* 2013; **163**: 89-93.
 - 110) 村上秀友, ほか. アンケート調査による辺縁系脳炎の自覚的後遺症. 神経内科 2011; **75**: 93-95.
 - 111) 涌谷陽介, ほか.【今日の精神科治療ガイドライン】症状性を含む器質性精神障害—脳疾患, 脳損傷および脳機能不全によるパーソナリティおよび行動の障害—脳炎後症候群. 精神科治療学 2010; **25**: 52-53.
 - 112) 中村 祐.【今日の精神科治療ガイドライン】症状性を含む器質性精神障害—脳損傷, 脳機能不全および身体疾患による他の精神障害—器質性幻覚症. 精神科治療学 2010; **25**: 36-37.
 - 113) 佐藤 滋. 神経感染症—病態と診断・治療と予防. 感染防止 2010; **20**: 1-12.
 - 114) 深津玲子.【高次脳機能障害のすべて】神経疾患と高次脳機能障害—脳炎と脳症. 神経内科 2008; **68**: 142-146.
 - 115) 庄司紘史.【痴呆症学—高齢社会と脳科学の進歩】臨床編—各論—一般身体疾患による痴呆—脳・髄膜感染症—中枢神経系ウイルス感染症. 日本臨床 2004; **62**: 215-218.
 - 116) 中嶋秀人.【臓器別感染症 (脳神経系) ~ 中枢神経感染症—最近の話題】中枢神経系のヘルペス感染症. 化学療法の領域 2004; **20**: 1479-1484.
 - 117) 小森憲治郎.【Martin L Albert: "Understanding Language"】Albert 教授との対話—"Gogi-aphasia"をめぐって. 神経心理学 2009; **25**: 269-273.
 - 118) 矢崎健彦, ほか.【精神科臨床における性機能の問題】性欲亢進をきたす精神疾患—器質性精神障害を中心に. 精神科治療学 2007; **22**: 1153-1157.
 - 119) 亀井 聡. 中枢神経ヘルペス感染症 update ヘルペス脳炎の問題点と最近の動向. 臨床神経学 2006; **46**: 950-953.
 - 120) Armague T, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015; **85**: 1736-1743.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2013 年 12 月 1 日)

#1 ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 712 件

#2 ("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions[mh]) OR "Signs and Symptoms/diagnosis"[Mesh] 1255003 件

#3 #1 AND #2 90 件

#4 (((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])))) AND (((("Signs and Symptoms/diagnosis"[Mesh])) OR (((("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions[mh])))) Filters: Adult: 19+ years 56 件

医中誌 (検索 2013 年 12 月 1 日)

#1 (脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 454 件

#2 (#1) and (SH=診断,合併症) 240 件

#3 #1 and (発症/AL or (徴候と症状/TH or 徴候/AL) or (徴候と症状/TH or 症状/AL) or 主訴/AL) 221 件

#4 #2 or #3 325 件

#5 #4 and ((新生児/TH or 新生児/AL) or (小児/TH or 小児/AL)) 86 件

#6 (#5) and (CK=青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 13 件

#7 #4 not #5 239 件

#8 #6 or #7 252 件

Clinical Question 3-2 3. 単純ヘルペス脳炎の症状・症候

小児の症状や発症経過はどのようなになっているのか

回答

1. 新生児期の単純ヘルペス脳炎の症状と発症経過

- 新生児ヘルペス感染症は、全身型、中枢神経型、表在型に分類され、全身型と中枢神経型が単純ヘルペス脳炎を起こす。
- 多くは分娩時の経産道感染によるものであり、単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型のいずれもが同様に原因となりうる。
- 全身型の多くは出生後 7～9 日以内に発症する。中枢神経型は出生後 11～15 日に発症のピークがあり、多くは 3 週間以内に発症する。
- 初発症状としては、発熱、哺乳力低下、活気の低下などの非特異的症状が多い。皮疹は 20%以下に、痙攣は中枢神経型の約 25%に認める。
- 続発症状としては、呼吸障害、肝機能異常、出血傾向、皮疹、チアノーゼ、ショックなどがある。続発神経症状として、易刺激性、大泉門膨隆、局所性あるいは全身性痙攣、弛緩性あるいは痙攣性麻痺などを呈する。
- 皮疹はヘルペス感染症診断の参考になるが、皮疹がないことは単純ヘルペス脳炎の否定にはならない。

※新生児においては、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状のみで、中枢神経感染症を示唆する神経症状がない場合であっても、他に明らかな原因が見当たらない場合は、単純ヘルペス脳炎を疑う。

2. 小児期の単純ヘルペス脳炎の症状と発症経過

- 1/3 は初感染時にウイルスが神経行性に上向き脳に達することにより、2/3 は潜伏感染していたウイルスが再活性化して神経行性に上向き中枢神経系に感染すると考えられている。
- 単純ヘルペスウイルス 1 型の感染によるものがほとんどである。
- 発症は 6 歳以下に多い。
- 初発症状としては、発熱、痙攣が高頻度にみられる。初発神経症状としては痙攣、意識障害、構音障害が多く、性格変化を認めることがある。
- 成人に比較して急速に進行し重篤な意識障害に至る例が多い。
- ヘルペス性歯肉口内炎を認めるのは小児期単純ヘルペス脳炎症例の 10%未満であり、口内疹がないことが単純ヘルペス脳炎の否定にはならない。
- 初発時の臨床症状から予後を予測することは困難である。

※小児期に、発熱に伴い痙攣、意識障害、構音障害、性格変化などの中枢神経症状を認めた場合は、口内疹がなくとも、他に明らかな病因を認めなければ単純ヘルペス脳炎を疑う。

3. 小児期の単純ヘルペス脳炎治療後の神経症状の再発

- 小児期の単純ヘルペス脳炎では、不適切なアシクロビル静注療法が原因と考えられる脳炎の再燃が15～25%にみられる。
- 再燃は、初回治療終了2週間前後が多く、ときに数ヵ月後の場合もある。
- 再燃の症状としては、発熱のほかに意識障害や痙攣などの神経症状がある。
- 治療終了後に舞蹈病様アテトーゼや舌の異常運動など錐体外路症状を呈する症例があり、これは免疫学的機序による新たな発症と考えられている。

※小児期単純ヘルペス脳炎の治療終了後における神経症状の再発には、抗ウイルス療法の不成功による脳炎の再燃と、免疫学的機序によると考えられる新たな錐体外路症状とがある。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎は、発症早期に適正な治療がなされない場合、致命的もしくは重度後遺症をきたす疾患である。現在、アシクロビルによる抗ウイルス療法が標準的な治療法として普及しているが¹⁾、それでもなお、半数以上が中等度以上の後遺症を残すか死亡しており²⁾、早期診断・早期治療が望まれる。小児の単純ヘルペス脳炎を早期に診断するために、小児例の症状および発症経過について検討する。

解説・エビデンス

単純ヘルペス脳炎の1/3～1/2が単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) の初感染時に、残りの症例は潜伏感染後再発 (relapse)³⁾ や再感染によって起こるとされているが⁴⁾、小児では初感染時に脳炎を発症する例が多い⁵⁾。また、HSVの1型 (HSV-1) と2型 (HSV-2) のいずれもが単純ヘルペス脳炎の原因となりうる。新生児期とそれ以降の小児では感染経路と原因ウイルス、臨床症状と検査所見、および予後が異なる。

1. 新生児単純ヘルペス脳炎

①原因ウイルスと感染経路

新生児ヘルペス感染症は、全身型、中枢神経型、表在型に分類され、全身型と中枢神経型が脳炎を起こす。子宮内感染や出生後水平感染によっても成立するが、大部分の症例においては分娩時の経産道感染によって成立する⁶⁻⁷⁾。欧米では、HSV-2による性器ヘルペスが多いため、新生児ヘルペス感染症においてもHSV-2感染例が多いとされていたが⁴⁾、現在では性器ヘルペスの約50%はHSV-1に起因することが明らかとなり、新生児ヘルペス感染症もHSV-1による例が増加している³⁾。日本においては、1988年に行われた新生児ヘルペス全国調査では約2:1の比率でHSV-1感染例が多かったが⁸⁾、2006年から2008年にかけて行われた全国調査では、HSV-1とHSV-2感染症例数はほぼ同数であった⁹⁾。つまり、欧米と日本との間でみられていた起因ウイルスの差異はなくなり、HSV-1とHSV-2はほぼ等しく新生児ヘルペス感染症の起因ウイルスとなっている。新生児ヘルペス感染症の1病型である単純ヘルペス脳炎においても、HSV-

1 と HSV-2 のいずれもが同様に原因となる。

妊娠期間中に性器ヘルペスが再発した場合の新生児への感染リスクは 1～2%^{7,10)} であるのに対して、妊娠期間中に性器ヘルペスに初感染した妊婦例から出生した新生児の 25～50% でヘルペス感染がみられ、特に分娩直近に性器ヘルペスに初感染した場合には 50～80% の例で新生児ヘルペス感染が起こるとされている⁷⁾。そのため、妊娠期間中に性器ヘルペスに初感染した妊婦から出生した児については、出生後の積極的なヘルペスウイルス対策が求められる。

新生児ヘルペス感染症の脳炎合併全身型および中枢神経型のいずれにおいても、髄液のみならず血清中にもウイルスが検出されることから¹¹⁾、ウイルス血症によりウイルスが播種した結果、中枢神経系を含む多臓器に障害をきたす全身型や中枢神経症状が主症状である中枢神経型の病態をとると考えられる。全身型はほとんどが出生後 7～9 日以内に発症するのに対し、中枢神経型は出生 11～15 日後に発症のピークがあり、多くは 3 週間以内に発症する^{8,12)}。

②臨床症状

新生児ヘルペス感染症は非特異的な症状で発症することが多い。初発症状としては発熱、哺乳力低下、皮疹・水疱疹が多く(表 1)、その他、活気の低下やチアノーゼ、無呼吸などを認める^{8,9)}。

続発症状としては、痙攣、呼吸障害、肝機能異常に伴うもの、皮疹・水疱疹があげられ、それら臨床症状の割合は年代別にみても変化はない(表 1)。また、全身型では、チアノーゼやショック、痙攣を認めることがある^{8,9)}。続発する神経症状として、易刺激性、大泉門膨隆、局所性あるいは全身性痙攣、弛緩性あるいは痙性麻痺などを呈する。

新生児ヘルペス感染症において、全身型であっても初発症状としては発熱が 74%、皮疹が 16% に過ぎない⁸⁾。また中枢神経型であっても初発症状として痙攣がみられるのは 26% のみである⁸⁾。初発症状および続発症状として皮疹がみられるのは新生児ヘルペス感染症全体の 50% 未満であり⁷⁻⁹⁾、さらに脳炎発症時には母親にヘルペス病変を認めないことがあることから⁸⁾、ヘルペスによる皮疹がないことが単純ヘルペス脳炎を含む新生児ヘルペス感染症を否定することにはならない。

表 1 新生児ヘルペス感染症の臨床症状

		森島ら ⁸⁾	Torii ら ⁹⁾
調査対象年次		1978～1987	2006～2008
初発症状	発熱	61%	56%
	哺乳力低下	32%	28%
	皮疹	28%	24%
続発症状	肝機能異常に伴うもの	43%	24%
	呼吸障害	39%	36%
	出血傾向	38%	36%
	皮疹	25%	12%

2. 小児期の単純ヘルペス脳炎

①感染経路と原因ウイルス

新生児期以降の小児期単純ヘルペス脳炎は HSV-1 感染によることがほとんどである。小児期単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) の 1/3 は HSV-1 初感染時にウイルスが

嗅神経や三叉神経を神経行性に上向し脳に達することにより脳炎を起こし、残りの2/3は初感染後三叉神経節に潜伏感染していたウイルスが再活性化して中枢神経系に感染することによりHSEを発症すると考えられている^{13,14)}。しかしながら、再感染とされたHSE症例の1/3において、末梢組織および中枢神経系から同じ型のウイルスが分離されたにもかかわらず、遺伝学的な相違がみられたとの報告もあり¹²⁾、口腔内などから分離されたウイルスがHSEの原因ウイルスとは断定できない場合がある。

②臨床症状

小児期単純ヘルペス脳炎は6歳以下で多い。発熱、痙攣が高頻度にみられ、神経学的症状としては痙攣、意識障害、構音障害が多く(表2)²⁾、性格変化を認めることがある¹⁴⁾。成人例に比較すると、急速に進行し重篤な意識障害に至る例が多い²⁾。これらの症状は非ヘルペス性脳炎(非単純ヘルペス脳炎)症例でもみられるため(表2)²⁾、臨床症状から単純ヘルペス脳炎と診断することは困難である^{2,13)}。また、HSV-1初感染でみられるヘルペス性歯肉口内炎は単純ヘルペス脳炎症例の9%に認めるに過ぎないこと²⁾から、口内疹がないことで単純ヘルペス脳炎を否定することもできない。

単純ヘルペス脳炎の予後良好群と不良群との間で初発時の臨床症状を比較した報告では、予

表2 小児期HSEおよび非HSE患者における臨床症状

臨床症状		HSE	非HSE
発熱		100% (24/24)	85% (32/38)
痙攣		92% (22/24)	74% (28/38)
神経学的初発症状	痙攣	45% (9/20)	40% (15/37)
	意識障害	35% (7/20)	57% (21/37)
	構音障害	15% (3/20)	3% (1/37)
入院時の意識レベル (Glasgow Coma Scale)	≥ 11	9% (2/23)	13% (4/29)
	7～10	35% (8/23)	21% (6/29)
	≤ 6	56% (13/23)	66% (19/29)

(文献2より)

表3 小児HSE 予後良好群と不良群での臨床症状

		予後良好群 (n = 26) No. (%)	予後不良群 (n = 14) No. (%)	p 値
性別	男	16 (62)	7 (50)	
	女	10 (39)	7 (50)	
年齢	1 歳未満	5 (19)	3 (22)	
	1～6 歳	15 (58)	9 (64)	
	6～12 歳	4 (15)	2 (14)	
	12～18 歳	2 (8)	0 (0)	
症状	発熱	19 (73)	10 (71)	0.689
	痙攣	15 (58)	10 (71)	0.307
	昏睡	15 (58)	9 (64)	0.476
	意識障害	12 (46)	7 (50)	0.714
	嘔吐	9 (35)	4 (29)	0.491
	行動変化	3 (12)	2 (14)	0.778
	頭痛	1 (4)	2 (14)	0.276

(文献15より)

後不良群で痙攣と昏睡を呈した症例が多いが、統計学的な有意差はなく、臨床症状から予後予測することは困難である (表 3)¹⁵⁾。

3. 小児期単純ヘルペス脳炎における神経症状の再発と病態

小児期単純ヘルペス脳炎の特徴のひとつとして、15～25%の割合で再発がみられる^{16～18)}。特に、アシクロビル静注療法の治療期間が短く総投与量が少ない群で再発が多いこと^{16,17)}、一部の症例では再発時に PCR で髄液中に HSV DNA が検出されることから、不適切なアシクロビル静注療法により HSV が再増殖し HSE が再燃したと考えられている。再燃は、初回治療終了 2 週間前後が多く、ときに数ヵ月後の場合もある^{16～18)}。再燃単純ヘルペス脳炎の症状としては発熱のほか意識障害や痙攣などの神経学的症状があり^{16～18)}、画像診断で新たな壊死像が確認され、アシクロビル静注療法にて軽快する¹⁸⁾。

一方で、初回治療終了後、髄液中 HSV DNA が検出されないにもかかわらず、舞蹈病様アテトーゼや舌の異常運動など錐体外路症状を発症する症例が報告されている^{18,19)}。このような症例では CT または MRI で単純ヘルペス脳炎に特徴的な壊死像が確認できないこと、アシクロビルに不応性であることから、錐体外路症状の出現は HSV の再活性化 (単純ヘルペス脳炎の再燃) ではなく、何らかの免疫機序が関与して新たに発症したと考えられている¹⁸⁾。このような錐体外路症状は各種抗痙攣薬に抵抗性で、数ヵ月間持続し、運動発達障害が進行し重度の後遺症を残すことが報告されている^{18,19)}。

再発を繰り返す症例が報告されているが、そのような症例では HSV に対する自然免疫応答異常の存在が疑われる²⁰⁾。

文献

- 1) 日本神経感染症学会. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン (<http://www.neuroinfection.jp/guideline001.html>) (最終アクセス 2017 年 6 月 30 日)
- 2) Ito Y, et al. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; **17**: 29–32.
- 3) Roizman B, Knipe DM, Whitley RJ. Herpes simplex viruses. *Fields Virology*, 5th Ed, Knipe DM, Howley PM (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007: p2501–2601.
- 4) Cherry JD, Shields WD, Bronstein DE. Encephalitis and meningoencephalitis. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th Ed, Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p504–518.
- 5) 鳥居ゆか, ほか. 【迷わない! 重症感染症への抗菌薬・抗ウイルス薬】主要感染症における診断の決め手と治療薬の選びかた—脳炎 (単純ヘルペス脳炎). *小児科診療* 2010; **73**: 1895–1899.
- 6) Brown ZA, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 1997; **337**: 509–515.
- 7) Corey L, et al. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1376–1385.
- 8) 森島恒雄, ほか. 新生児ヘルペス全国調査. *日児誌* 1989; **93**: 1990–1995.
- 9) Torii Y, et al. Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; **32**: 699–701.
- 10) Kimberlin DW, et al. Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013; **131**: e635–e646.
- 11) Kimura H, et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*. 1991; **164**: 289–293.
- 12) Whitley RJ, et al. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis*. 1995; **20**: 414–420.
- 13) Whitley RJ, et al. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002; **359**: 507–513.

- 14) Landis BN, et al. Olfactory dysfunction following herpetic meningoencephalitis. *J Neurol.* 2010; **257**: 439–443.
- 15) Hsieh WB, et al. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; **40**: 34–38.
- 16) Kimura H, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics.* 1992; **89**: 891–894.
- 17) Ito Y, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis.* 2000; **30**: 185–187.
- 18) De Tiège X, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology.* 2003; **61**: 241–243.
- 19) Kullnat MW, et al. Choreoathetosis after herpes simplex encephalitis with basal ganglia involvement on MRI. *Pediatrics.* 2008; **121**: e1003–e1007.
- 20) Jackson AC, et al. Familial herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2002; **51**: 406–407.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 10 日)

#1 (("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))) 712 件

#2 (("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions[mh]) OR "Signs and Symptoms/diagnosis"[Mesh]) 1255003 件

#3 #1 AND #2 90 件

#4 (((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])))) AND ((("Signs and Symptoms/diagnosis"[Mesh]) OR ((("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions[mh])))) Filters: Child: birth-18 years 33 件

4. 単純ヘルペス脳炎の検査

単純ヘルペス脳炎を疑った場合の検査はどのようなのか

回答

1. 髄液検査

- 必須項目として髄液初圧, 細胞数と分画, 髄液糖, 血糖, 髄液蛋白, 単純ヘルペスウイルス DNA 高感度 PCR (HSV DNA real-time PCR または nested PCR) (real-time PCR 法により測定した場合にのみ, 一連として 1 回保険算定できる) を行うべきである. 髄液単純ヘルペス IgG 抗体価検査と単純ヘルペスウイルス分離 (保険未承認) は必須項目ではないが推奨とする.

2. 頭部 CT

- 単純ヘルペス脳炎の病初期に頭部 CT 検査で異常を捉えることは困難である. 速やかに頭部 MRI 検査が行える場合には MRI 検査が優先される. 意識障害, 神経巣症状, 痙攣発作, 乳頭浮腫, 免疫不全患者, 60 歳以上の患者では髄液検査前に頭部画像検査が推奨されるが, 速やかに頭部 MRI 検査が施行できない場合には髄液検査前の頭部 CT が推奨される.

3. 頭部 MRI

- 単純ヘルペス脳炎が疑われた患者において頭部 MRI 検査は強く推奨され, 可及的速やかに行われるべき検査である. 水平断 T1, T2, diffusion-weighted MRI image (DWI), T2 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) を施行することが望ましい.

4. 脳波検査

- 特異的な検査ではないが, 単純ヘルペス脳炎では高率に異常が認められる. 特に精神疾患との鑑別に有用である.

5. MR spectroscopy, 脳血流 SPECT, PET

- 単純ヘルペス脳炎の診断において有用性は低い. 治療効果や予後判定に有用な可能性がある.

6. 脳生検

- MRI や PCR といった高い検出率の検査が可能となっており, 単純ヘルペス脳炎の診断においてはリスクを上回るメリットに乏しい. 原因不明の脳炎の場合には施行が考慮される.

背景・目的

単純ヘルペス脳炎の検査について検討する.

解説・エビデンス

単純ヘルペス脳炎において髄液検査は確定診断に最も重要であり、髄液検査のリスクを有する患者を除くすべての患者で行われるべき検査である¹⁻⁴⁾。単純ヘルペス脳炎では、髄液初圧は中等度上昇し、髄液の単核球、赤血球、蛋白の上昇を認める。糖は正常であることが多いが、ときに低下する^{3,5,6)}。その値は、髄液単核球 $131 \pm 174.4/\text{mm}^3$ 、髄液赤血球 $150 \pm 285.7/\text{mm}^3$ 、髄液蛋白 $75.8 \pm 49.8\text{mg/dL}$ 、髄液糖 $71.8 \pm 16.8\text{mg/dL}$ 、髄液糖/血糖比 $60.6 \pm 12.9\%$ との報告がある。この報告では患者の25%に髄液糖の低下を認めた⁷⁾。

髄液 HSV DNA 高感度 PCR は非常に有用で感度 95%、特異度 99%と感度・特異度ともに高い検査である。しかし、5~10%の成人患者では初期の髄液細胞増多や PCR 検査陰性を示す⁸⁾。

髄液単純ヘルペス IgG 抗体価は髄液 HSV DNA 高感度 PCR を行うことができないか、陰性の場合に有用である。通常 10~14 日後に検出され、1 ヶ月後にピークに達し数年間持続する。発症早期の迅速診断としては有用ではなく、必須項目ではなく推奨項目とする⁹⁾。

単純ヘルペスウイルス分離（保険未承認）は困難であるため（CQ 5-2 参照）、必須項目ではなく推奨項目とする。単純ヘルペス以外のウイルスが分離された場合、診断に有用である。

視神経乳頭浮腫、一側または両側瞳孔固定・散大、除脳・除皮質肢位、Cheyne-Stokes 呼吸、固定した眼球変位などの脳ヘルニアの徴候を認める患者と意識障害、神経巣症状、痙攣発作、免疫不全患者、60 歳以上の患者では髄液検査による脳ヘルニアの増悪や発症を避けるために、髄液検査前頭部画像検査を行う。また、ショック状態、血小板減少や抗凝固療法などによる凝固系の異常、穿刺部の感染、呼吸不全の患者も髄液検査は禁忌である。臨床症状（点状出血や紫斑がみられる場合）から、髄膜炎菌性菌血症などの凝固異常が想定される場合には、腰椎穿刺することなく直ちに治療を考慮する。抗凝固療法を行っている患者では、拮抗薬を使用するか、拮抗薬がない薬剤では効果が減弱してから髄液検査を行う¹⁾。免疫不全患者では髄液細胞増多を欠くことがある⁹⁾。また小児、特に乳児ではさらにその比率は上昇する（表 1）。単純ヘルペス脳炎が疑われたのにもかかわらず初回髄液検査で異常が認められなかった場合には、24 時間後に髄液検査の再検査を行うことが推奨される。再検査を行うことで陽性率が上昇するとの報告がある^{3,10-12)}。

意識障害、神経巣症状、痙攣発作、乳頭浮腫、免疫不全患者、60 歳以上の患者では頭部 CT

表 1 髄液の正常値と各種髄膜炎の髄液所見

項目	正常値		単純ヘルペス 脳炎	細菌性髄膜炎	結核性髄膜炎
	小児・成人	乳児			
髄液初圧 (mmCSF)	50~180	100	< 180	< 180	> 180
細胞数 (/mm ³)	≤ 5	≤ 8	25~300	1,000~5,000	25~500
多形核球比率 (%)	0	60	< 50	≥ 80	< 50
髄液蛋白 (mg/dL)	≤ 45	20~170	正常~125	100~500	> 50
髄液糖 (mg/dL)	45~80	34~119	正常 (25%で低下)	≤ 40	≤ 40
髄液糖/血糖比	0.6	0.81	> 0.6	< 0.4	< 0.5

(Welch H, Hasbun R. Lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 96 (3rd series), Roos KL, Tunkel AR (eds), Bacterial Infections, Amsterdam, 2010: p30-49. と文献 7 より引用、一部改変)

にて脳ヘルニアが検出される可能性は高くなり、髄液検査前に頭部 CT を行う意義が認められる^{13,14)}。しかし、単純ヘルペス脳炎の病初期では、25%は頭部 CT で正常もしくは微妙な画像所見しか呈さないといわれている¹⁵⁾。

病初期において MRI 検査は CT 検査に比較して病変の検出感度が高い⁴⁾。MRI では 48 時間で 90% に異常が検出される。典型的な早期の MRI 変化は帯状回と内側側頭葉で認められる。T1 で低信号、T2 と FLAIR, DWI で高信号を示す¹⁶⁾。

単純ヘルペス脳炎では 83~96% で側頭葉に、4~17% で側頭葉以外に異常を認め、61~79% で片側性に、20~21% で両側性に異常を認めると報告されている^{8,17)}。特に MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) は単純ヘルペス脳炎の早期変化を捉える可能性が高く、撮影条件に加えるべきである^{18~23)}。gradient-echo imaging (T2*) は早期の出血性病変の検出に有用である。また、島病変は冠状断で検出しやすい²⁴⁾。

脳波検査は単純ヘルペス脳炎に特異的な検査ではないが、単純ヘルペス脳炎では高率 (84~86%) に異常を認め^{8,9)}、特に非痙攣性てんかん重積状態や精神科領域の疾患との鑑別において有用な検査である^{1,2)}。脳波異常は病初期から検出され、神経画像検査に先行して脳波異常が検出されるとの報告もある²⁵⁾。単純ヘルペス脳炎では側頭をフォーカスとする periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) を 2~14 病日に認めることが多い^{26,27)}。

単純ヘルペス脳炎の診断に対する MR spectroscopy (MRS) や脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) 検査の有用性は乏しいが、MRS が治療効果判定に有用である可能性が報告されている^{28,29)}。脳血流 SPECT での血流低下が単純ヘルペス脳炎の予後不良を示唆する可能性が報告されている³⁰⁾。

fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) では、病変が代謝亢進部位として描出される³¹⁾。しかし、この所見が脳炎において何を示しているかは明確でなく検査としての意義に乏しい。

PCR 法による髄液からのウイルス検出感度が高くなった現在において、単純ヘルペス脳炎における脳生検の意義は低くなったといわざるを得ない。しかしながら、単純ヘルペスウイルス以外に起因する脳炎においてはいまだ有用な検査である。特に定位的アプローチによる脳生検は開頭脳生検と比べて安全になっている³²⁾。原因不明の脳炎に対して脳生検は考慮される。British Infection Association National Guidelines では、発症 1 週間経過後も診断がつかない脳炎に対して定位的アプローチによる脳生検を考慮すべきと記載している。Infectious Diseases Society of America (IDSA) ガイドラインではアシクロビルに反応しない原因不明の脳炎に対して脳生検を考慮すると記載している⁴⁾。

文献

- 1) Solomon T, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults -- Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; 64: 347-373.
- 2) Kneen R, et al. Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group National Guidelines. J Infect. 2012; 64: 449-477.
- 3) Raschilas F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. Clin Infect Dis. 2002; 35: 254-260.
- 4) Tunkel AR, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-327.
- 5) McGrath N, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J

- Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; **63**: 321–326.
- 6) Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; **75**: i10–i15.
 - 7) Sili U, et al. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014; **60**: 112–118.
 - 8) Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antivir Res*. 2006; **71**: 141–148.
 - 9) Vandvik B, Vartdal F, Norrby E. Herpes simplex virus encephalitis: intrathecal synthesis of oligoclonal virus-specific IgG, IgA and IgM antibodies. *J Neurol*. 1982; **228**: 25–38.
 - 10) Fodor PA, et al. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF. *Neurology*. 1998; **51**: 554–559.
 - 11) Steiner I, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2005; **12**: 331–343.
 - 12) Rowley AH, et al. Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet*. 1990; **335**: 440–441.
 - 13) Tebas P, et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am J Med*. 1998; **105**: 287–295.
 - 14) Hasbun R, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 1727–1733.
 - 15) Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *CMAJ*. 1993; **148**: 961–965.
 - 16) Eidelman LA, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996; **275**: 470–473.
 - 17) Marchbank ND, et al. Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections. *BMJ*. 2000; **320**: 187–188.
 - 18) Dagsdóttir HM, et al. Herpes simplex encephalitis in Iceland 1987–2011. *Springerplus*. 2014; **3**: 524.
 - 19) Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph*. 2001; **25**: 391–397.
 - 20) McCabe K, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2003; **61**: 1015–1016.
 - 21) Kuker W, et al. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiol*. 2004; **46**: 122–125.
 - 22) Tsuchiya K, et al. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; **173**: 1097–1099.
 - 23) Ito S, et al. The clinical usefulness of MRI diffusion weighted images in herpes simplex encephalitis-like cases. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999; **39**: 1067–1070.
 - 24) Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Sze G. Intracranial infection. *Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System*, Brant-Zawadzki M, Norman D (eds), Raven Press, New York, 1988: p235–259
 - 25) Fowler A, et al. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; **12**: 484–490.
 - 26) Lai CW, et al. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 1988; **5**: 87–103.
 - 27) Whitley RJ, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA*. 1989; **262**: 234–239.
 - 28) Salvan AM, et al. Atlas of brain proton magnetic resonance spectra Part III: viral infections. *J Neuroradiol*. 1999; **26**: 154–161.
 - 29) Menon DK, et al. Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis: assessment of neuronal loss. *J Comput Assist Tomogr*. 1990; **14**: 449–452.
 - 30) Launes J, et al. Unilateral hyperfusion in brainperfusion SPECT predicts poor prognosis in acute encephalitis. *Neurology*. 1997; **48**: 1347–1351.
 - 31) Lee BY, et al. FDG-PET findings in patients with suspected encephalitis. *Clin Nucl Med*. 2004; **29**: 620–625.
 - 32) Wong SH, et al. Brain biopsy in the management of neurology patients. *Eur Neurol*. 2010; **64**: 42–45.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

"Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] OR ("Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] AND "encephalitis, Viral/diagnosis"[mesh]) OR (herpes simplex encephalitis) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

"Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh]

#1 and #2

meta-analysis[mesh] OR meta-analysis[pt] OR medline[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR overview*[tiab] OR clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR review[pt] OR systematic review* OR systematic[sb] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mesh] OR RCT[tiab]

((lumbar puncture AND contraindications) OR ("Spinal Puncture/contraindications"[Mesh]) OR ("Spinal Puncture/adverse effects"[Mesh]))

risk OR contraindications

(#1 AND #2) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

("Encephalocele"[Mesh] OR "Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR herpes simplex encephalitis OR "meningitis, bacterial"[mesh]) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

#3 AND #4

((("Encephalocele/diagnosis"[Mesh] AND (brain OR head)) OR Cerebral herniation OR "Papilledema/diagnosis"[Mesh] OR "Intracranial Hypertension/diagnosis"[Mesh]) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

("Meningitis, Bacterial/diagnosis"[Mesh] OR (((("Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[Mesh] OR (Herpes Simplex/diagnosis[Mesh] AND encephalitis, Viral/diagnosis[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis))))

#1 AND #2

"Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh]

#3 AND #4

"Encephalitis, Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] OR ("Herpes Simplex/diagnosis"[mesh] AND "encephalitis, Viral/diagnosis"[mesh]) OR (herpes simplex encephalitis) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

("Polymerase Chain Reaction"[mesh] OR PCR) OR "Magnetic Resonance Imaging"[mesh] OR "Tomography,X-ray Computed"[mesh] OR "cerebrospinal fluid"[mesh] OR lumbar puncture

#1 and #2

meta-analysis[mesh] OR meta-analysis[pt] OR medline[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR overview*[tiab] OR clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR review[pt] OR systematic review* OR systematic[sb] OR Practice Guideline[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mesh] OR RCT[tiab]

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断))

(頭部 CT/TH or 頭部 CT/AL)

(X 線 CT/TH or X 線 CT/AL) and 頭/TA

#2 or #3

#1 and #4

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断))

(脊椎穿刺/TH or 腰椎穿刺/AL) or 髄液/TH or (髄液検査/TH or 髄液検査/AL)

#1 and #2

(脳ヘルニア/TH or 脳ヘルニア/AL) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X 線診断) or (SH=放射性核種診断)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) and (CK=ヒト)

(乳頭浮腫/TH or うっ血乳頭/AL) or (頭蓋内圧亢進/TH or 頭蓋内圧亢進症/AL) or (散瞳/TH or 瞳孔散大/AL) or (除脳状態/TH or 除脳/AL)

#1 and #2

((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004:2014 PT=会議録除く) and ((SH=診断) or (SH=画像診断) or (SH=X線診断) or (SH=放射性核種診断))

髄液/TH OR "Polymerase Chain Reaction"/TH OR (髄液検査/TH or 髄液検査/AL) OR リアルタイム PCR/TH OR (脊椎穿刺/TH or 腰椎穿刺/AL) OR (頭部 CT/TH or 頭部 CT/AL) OR (X線 CT/TH or X線 CT/AL) OR (MRI/TH or MRI/AL) OR (脳波/TH or 脳波/AL)

#1 and #2

5. 単純ヘルペス脳炎における 単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断

Clinical Question 5-1 5. 単純ヘルペス脳炎における単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断

単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断 (PCR) はどこまで可能か。また、どのような点について注意すべきなのか

回答

- PCR 法を用いた髄液中の HSV DNA 検出は、鋭敏かつ極めて信頼性が高く、単純ヘルペス脳炎の非侵襲的診断法として推奨される。実施にあたっては、高感度な方法を選択することと、発症早期では偽陰性が起こりうることに留意する。

背景・目的

1990 年代以降、PCR 法をはじめとする遺伝子診断法が、単純ヘルペス脳炎診断に広く応用された。現在、PCR 法による髄液中の HSV DNA 検出の診断的意義は確立し、米国 Infectious Diseases Society of America (IDSA) では単純ヘルペス脳炎の病因診断法として PCR 法を行うべきと推奨している¹⁾。一方、HSV の遺伝子診断法は、標準化がなされていない。施設内の独自のシステムを用いて実施するか、民間の検査会社に委託していることが多いが、用いる方法によっては感度が低く、偽陰性が生じることが報告されている。

解説・エビデンス

脳生検により確定診断された単純ヘルペス脳炎との比較で、PCR 法による髄液中の HSV DNA 検出は、感度が 98%、特異度が 94%と報告された²⁾。この報告を含めた 7 つの非ランダム化比較試験をまとめたメタアナリシスにおいても、PCR 法の感度は 96%、特異度は 99%と高く、同法による遺伝子診断は、単純ヘルペス脳炎患者の予後を改善し、不要な抗ウイルス薬治療を減らす可能性があるとしている³⁾。また、European Federation of Neurological Societies が行ったレビュー/ガイドラインにおいても、PCR 法は単純ヘルペス脳炎患者に対して実施すべき検査法としている⁴⁾。

一方で、発症早期の髄液を用いた場合、偽陰性が起こりうるものが少なからず報告されてきた^{5,6)}。フランスからの報告では、発症後 3 日以内の髄液では 33 検体中 8 検体 (24%) が当初陰性であり、後の経過で陽性に転じたとしている⁶⁾。しかし、これらの報告では、いわゆる single PCR (1 対のプライマーにより増幅後、電気泳動で増幅バンドを確認する感度の低い方法) が用いられており、より感度の高い PCR 法を用いていれば、これほど高い偽陰性が示されなかった可能性もある。PCR 法で陰性結果が得られても、患者の臨床症状と検体採取の時期を鑑み、慎重に判定する必要が指摘されている⁷⁾。IDSA のガイドラインでは、PCR 陰性であっても、臨床症状が合致する、もしくは側頭葉への局在が画像診断で認めた場合には、3~7 日後に再検することを勧めている⁴⁾。他方、抗ウイルス薬使用後、髄液中の HSV DNA は徐々に陰性化する。

治療後の HSV DNA の長期存在は、予後不良因子を示唆する可能性があるが⁸⁾、ルーチンに PCR 法を治療後再検することの是非については結論が出ていない⁴⁾。

髄液中の HSV DNA 量は必ずしも多くなく、さらに発症早期では偽陰性も多いことから、可能な限り感度のよい方法を選択するのが望まれる。しかし、最も感度がよい(2組のプライマーにより2回増幅を行う)nested PCR法は、手間もかかるうえ、精度管理が難しい。今日、日本においては、単純ヘルペス脳炎診断目的では、主にリアルタイム PCR法が、一部でsingle PCR法が実施されている。リアルタイム PCR法は、nested PCR法とほぼ同等の感度を有するうえに定量性もあるため^{8,9)}、同法を用いることが勧められる。一方で、HSV DNAを定量することは、理論上は意義深いと考えられるが、予後予測に役立つとのエビデンスにはいまだ乏しい。

HSVの遺伝子診断は、長らく保険未収載であったが、2016年4月の診療報酬改定で、「単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量」が、保険適用となった(CQ8-1-3の注)を参照)。免疫不全状態であって、単純疱疹ウイルス感染症又は水痘帯状疱疹ウイルス感染症が強く疑われる患者を対象として、リアルタイム PCR法により測定した場合にのみ、一連として1回算定できることになっている。今後、感度がよく定量もできるリアルタイム PCR法が、HSVの遺伝子診断法のスタンダードとなろう。

文献

- 1) Tunkel AR, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-327.
- 2) Lakeman FD, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. J Infect Dis. 1995; 171: 857-863.
- 3) Tebas P, et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. Am J Med. 1998; 105: 287-295
- 4) Steiner I, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol. 2010; 17: 999-1009.
- 5) Elbers JM, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? Pediatrics. 2007; 119: e399-e407.
- 6) De Tiège X, et al. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. Clin Infect Dis. 2003; 36: 1335-1339.
- 7) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes. 2004; 11: 57A-64.
- 8) Schloss L, et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. J Med Virol. 2009; 81: 1432-1437.
- 9) Kawada J, et al. Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. Microbiol Immunol. 2004; 48: 411-415.

検索式・参考にした二次資料

Herpes simplex encephalitis X Polymerase Chain Reaction で 130 文献抽出

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 711 件

#2 Search "Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR "Polymerase Chain Reaction" OR PCR[Title/Abstract] 569048 件

#3 #1 and #2 188 件

#4 Search meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[pt] OR metaanaly*[tiab] OR "meta analysis" OR multi-

center study[pt] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR systematic review* OR systematic[sb]
620143 件

#5 Search #3 AND #4 20 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL) or ((脳炎/TH or 脳炎/AL) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 501 件

#2 "Polymerase Chain Reaction"/TH or "Polymerase Chain Reaction"/AL or PCR/TA 50,793 件

#3 #1 and #2 110 件

Clinical Question 5-2 5. 単純ヘルペス脳炎における単純ヘルペスウイルスの遺伝子診断

アシクロビル耐性株の検出において現在どのようなことがわかっているのか

回答

- アシクロビル治療に抵抗性を示す単純ヘルペス脳炎のすべてがアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスによるとは限らない。
- ウイルス学的にアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスによる脳炎であると診断することは難しいが、脳脊髄液中から vTK 遺伝子や DNApol 遺伝子を増幅し塩基配列を決定する、vTK の機能解析をすることにより可能な場合がある。
- 薬剤感受性試験が実施できる研究施設が限られており、試験実施可能施設の充実や試験法の標準化など課題が多い。薬剤感受性試験を必要とする場合には、国立感染症研究所などの専門の施設に相談する。

背景・目的

単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型, 2 型 (それぞれ HSV-1, HSV-2) による中枢神経感染症である単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis : HSE) に対する治療薬としてアシクロビル (ACV) が用いられるようになってすでに約 40 年が経つ。HSE は病態から考えて成人における HSE と新生児ヘルペスに伴う HSE とに大別することができる。現時点において、治療効果において ACV を超える薬剤はなく、ACV は HSE の治療において第一選択薬である。ACV は副作用の頻度が低く (安全性)、HSV 増殖を特異的に抑制する。

一方、HSE に対して ACV が投与されるようになって長い年月が経過したが、ウイルス学的に証明された ACV 耐性 HSE 患者報告は、AIDS 患者で認められた HSV-2 による HSE 例¹⁾、新生児ヘルペスに伴う HSV-1 による HSE 例²⁾、および、関節リウマチの治療のために抗 TNF- α 単クローン抗体製剤 (アダリムマブ) で治療されていた成人女性 HSE 例³⁾ などに限られている。ACV 耐性 HSV による HSE 患者報告⁴⁾ がなされているが、その報告ではウイルス学的に ACV 耐性株による HSE と診断できる根拠は示されていない。ACV 治療抵抗性の HSE 患者報告 (抗ウイルス薬を変更して改善が認められた患者報告を含む) がなされていて⁴⁾、実際の ACV 耐性 HSV による脳炎患者が考えられているより多い可能性は否定できない。この原因として HSE 患者の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) からウイルスを分離することが困難であることがあげられる。

本項では、ACV による治療に抵抗性を示す HSE 患者における病原ウイルスの薬剤感受性を評価するための方法を述べる。

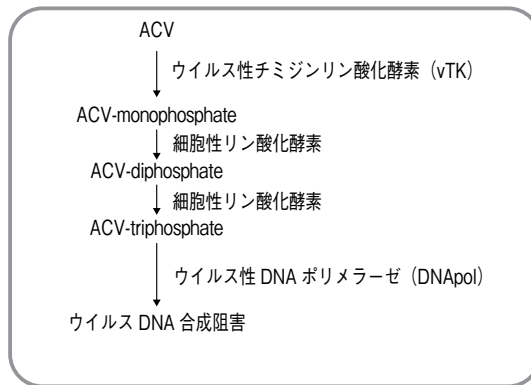


図 1 アシクロビルの作用機序

ACV は HSV や VZV 感染細胞内において、これらのウイルスが増殖する際に発現される vTK によりリン酸化されて ACV-monophosphate となり、次いで細胞性リン酸化酵素でリン酸化されて ACV-diphosphate、ACV-triphosphate となる。これがウイルス性 DNApol によりウイルス DNA に取り込まれ、チェーンターミネーターとして機能したり、DNApol 活性を阻害したりすることでウイルス増殖を抑制する。

(Neuroinfection. 2013; 18: 102-107 より修正したうえで引用)

解説・エビデンス

1. ACV の作用機序

ACV の作用機序は図 1 のとおりである。ACV (グアノシンの誘導体) がグアノシンと異なるのは糖鎖の部分である。グアノシンの糖鎖は 5 炭糖 (デオキシリボース) であるが、ACV のそれは環状になっていない。HSV-1、HSV-2、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は感染細胞内で増殖する際に、ウイルス性チミジンリン酸化酵素 (viral thymidine kinase : vTK) を発現する。この vTK が ACV をリン酸化し、ACV-monophosphate にする。その後、この物質は細胞性リン酸化酵素でさらにリン酸化され、ACV-diphosphate (二リン酸体)、次いで ACV-triphosphate (三リン酸体) となる。これが HSV-1 の DNA ポリメラーゼ (DNApol) 活性を阻害することと、ウイルスの DNA に取り込まれてウイルス遺伝子合成におけるチェーンターミネーターとして機能することで、その増殖を抑制する (図 1)。

ACV に耐性を示す HSV-1 では、vTK 遺伝子 (UL23) および DNA ポリメラーゼ遺伝子 (DNApol, UL30) のどちらか、または両方に変異が認められる。vTK 遺伝子機能は *in vitro* における増殖には必須ではないが、DNApol 遺伝子のそれは必須である。

2. ACV 耐性 HSV による脳炎と ACV 治療に抵抗性を示す脳炎

上述したようにウイルス学的に証明された ACV 耐性 HSE 患者報告は限られている。このことは、①HSE 患者の病原ウイルスの薬剤感受性を調べるのが極めて困難であること、②HSE 患者発生がまれである可能性があること、または、その両方によることを示唆している。ただし、①の理由から HSE 患者における ACV 耐性 HSV 感染症が正確に診断されていない、診断されることができない可能性があり、実際に考えられているよりも多い可能性がある。

ACV 耐性 HSV による HSE と ACV 治療に抵抗性を示す HSE は区別して論じられなければならない。

3. HSE の原因ウイルスの ACV への感受性試験の限界

AIDS 患者で認められた HSV-2 による HSE 例では CSF から HSV-2 が分離され、薬剤感受性を直接調べることができたことから ACV 耐性 HSV-2 による HSE とウイルス学的に診断することができた¹⁾。また、同ウイルスの vTK 遺伝子に変異を認め、それが ACV 耐性を誘導していることが示されている。一方、HSV-1 による脳炎患者の CSF から HSV-1 が分離されたという報告はない。新生児ヘルペスによる脳炎患者は別として、成人における HSE 患者では、潜伏感染している HSV-1 の再活性化により脳組織で HSV-1 や HSV-2 が増殖して脳炎を発症させるので、その時点では抗体(中和抗体を含む)が陽性である。CSF 中に中和抗体陽性であれば、増殖しているウイルスに抗体が結合し、それがウイルス分離を困難にしている可能性がある。多くの場合、HSE 患者の CSF から HSV を分離することが困難であるため、ACV 治療に抵抗性を示した HSE 患者の原因ウイルスの薬剤感受性を直接調べることはできない。

4. HSE 患者の病原ウイルスに対する薬剤感受性試験

HSE 患者の CSF からウイルスを分離することは極めて困難であるが、ウイルス遺伝子を増幅することは可能である。そこで CSF から vTK 遺伝子および DNApol 遺伝子を増幅することができれば、以下の2つの方法で薬剤感受性を判断することができる。ひとつは、①増幅された遺伝子の塩基配列を決定し ACV 耐性の HSV-1 に関する vTK 遺伝子および DNApol 遺伝子の既存のデータベースを比較することによる方法、もうひとつは、②vTK 遺伝子の全長を増幅させることに成功した場合には、その遺伝子を用いて組換え vTK を発現させ、ACV リン酸化能を直接的に、あるいは間接的に測定する方法である。病原ウイルスの vTK 遺伝子を用いて、vTK の TK 活性を直接的に測定する方法⁵⁾、および間接的に測定する方法^{2,6)}は有用な方法である。しかし、成績が得られるまでに比較的長い時間を要するため、その結果をみて薬剤の変更などを考えるための方法というよりは、むしろ、後方視的に薬剤感受性を調べるための検査と言わざるを得ない。

病原ウイルスの vTK 遺伝子を増幅し組換え vTK を発現させ ACV のリン酸化能を間接的に測定する方法について解説する(図2)⁶⁾。当該患者のサンプルから HSV-1 の vTK 遺伝子を増幅し、それを 293T 細胞に哺乳細胞発現ベクターをトランスフェクションして組み込み、組換え vTK を発現させる。陽性コントロールとして変異のない vTK が組み込まれているベクターを、陰性コントロールとして空ベクターを 293T 細胞にトランスフェクションさせる。それぞれの発現細胞に vTK 欠損高度 ACV 耐性 HSV-1 を感染させ、その細胞における ACV の vTK 欠損高度 ACV 耐性 HSV-1 に対する増殖抑制効果を陽性および陰性コントロールを比較することにより、ACV リン酸化能を間接的に測定する方法である。当該 vTK 発現細胞における vTK 欠損高度 ACV 耐性 HSV-1 に対する増殖抑制効果が陽性コントロールにおけるそれと同等の場合に感受性、低下している場合に ACV 耐性と判定される。

①の方法は vTK 遺伝子および DNApol 遺伝子を増幅して塩基配列を決定し薬剤感受性を推測する方法は迅速である。そのため、すでに知られている変異が検出されなければ ACV 耐性か否かを判定できないという制限がある。②の組換え vTK を発現させその ACV リン酸化能を解析する方法は、DNApol 遺伝子関連 ACV 耐性株にその方法が応用できないという制限がある。

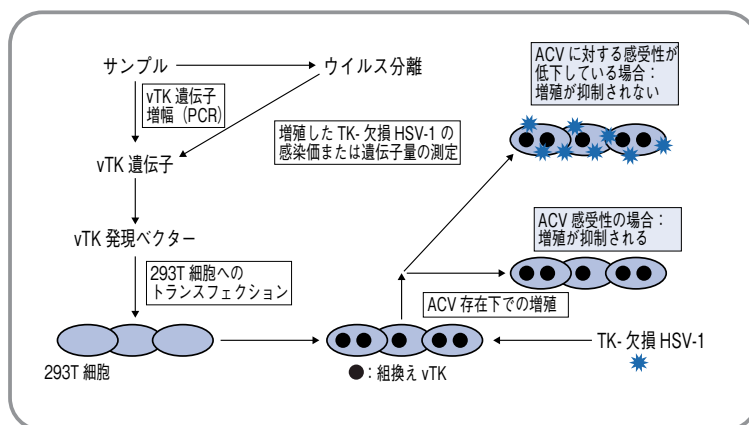


図2 組換え vTK を 293T 細胞に発現させ、vTK 欠損高度 ACV 耐性 HSV-1 を感染させた細胞における ACV の増殖抑制能を、陽性コントロールおよび陰性コントロールのそれらと比較して、ACV リン酸化能を間接的に評価する方法の概略
(Neuroinfection. 2013; 18: 102-107 より引用)

表 1 アシクロビルに耐性を誘導するアミノ酸変異

ウイルス	ACV に耐性を誘導するアミノ酸変異
HSV-1	R51W, G56S/V, P57H, H58R/L, G59R/V, G61V, K62N, T63A/I/S, T65N, E83K, P84S, A104H, H105P, Q125E/L, P131S, G144N, L158P, D162A, R163H, A167H, A168T, P173L/R, A175V, R176Q, S182N, Q185R, V187M, A189V, G200C, T201P, R216H/C/S, R220C/H, R222C, T245M, L297S, C336Y, L364P
HSV-2	D55N, G59P, Q105P, T131P, R177W, E201D, R217H, R223H, R271H, R272S, D273R, T287M

感受性株のアミノ酸・アミノ酸位置番号・耐性株のアミノ酸の順に表示されている。
(ACV に耐性を誘導させる vTK 遺伝子における既知のアミノ酸変異, 平成 23 年度厚生労働科学研究補助金 / 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断・治療・予防マニュアル」)

近年, ②の方法を用いて HSV-1 によるぶどう膜炎が ACV 耐性株によることが証明された例が報告された⁷⁾。

①の方法の基盤となるデータを表 1 に示す。

病原 HSV の薬剤感受性試験を実施することの可能な研究施設は限られている。国立感染症研究所 (info@nih.go.jp) に相談するとよい。

文献

- 1) Gateley A, et al. Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to acyclovir in a patient with AIDS. J Infect Dis. 1990; **161**: 711-715.
- 2) Kakiuchi S, et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. J Clin Microbiol. 2013; **51**: 356-359.
- 3) Shepers K, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus encephalitis in a patient with anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. J Clin Virol. 2014; **59**: 67-70.
- 4) Schulte EC, et al. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. Ann Neurol. 2010; **67**: 830-833.

- 5) Suzutani T, et al. Rapid phenotypic characterization method for herpes simplex virus and Varicella-Zoster virus thymidine kinases to screen for acyclovir-resistant viral infection. J Clin Microbiol. 2000; 38: 1839–1844.
- 6) Shiota T, et al. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. Antiviral Res. 2011; 91: 142–149.
- 7) van Velzen M, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 in intra-ocular fluid samples of herpetic uveitis patients. J Clin Virol. 2013; 57: 215–221.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 Add Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 711 件

#2 Add Search "Acyclovir"[MeSH] OR Acyclovir OR "Foscarnet"[MeSH] OR Foscarnet OR "Vidarabine"[MeSH] OR Vidarabine 19046 件

#3 Add Search "Drug Resistance, Viral"[Mesh] OR resistan* 753467 件

#4 Add Search #1 AND #2 AND #3 16 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL) or ((脳炎/TH or 脳炎/AL) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 501 件

#2 Aciclovir/TH or アシクロビル/AL or Foscarnet/TH or ホスカルネット/AL or Vidarabine/TH or ビダラビン/AL 7,742 件

#3 "ウイルス薬剤耐性"/TH 1,284 件

#4 #1 and #2 and #3 8 件

6. 単純ヘルペス脳炎における 感受性遺伝子の検索

単純ヘルペス脳炎になりやすい要因としては何がわかっているのか

回答

- 単純ヘルペス脳炎の発症のしやすさに関与する宿主側の遺伝的要因として、*UNC93B*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *STAT1*, *NEMO* の遺伝子異常が指摘されている。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎は基本的には散発性に発生するが、家族集積性が認められる家系が報告され、また、そのような家系の一部に血族婚がみられることや、再発を繰り返す症例があることから、何らかの遺伝的要因が関与していることが示唆されていた。近年の免疫遺伝学的解析の進歩により、単純ヘルペス脳炎の発症のしやすさに関与する宿主側の遺伝的要因の解明が進んでいる。これまでに明らかになっている遺伝的要因はメンデル遺伝するもので、大部分が toll-like receptor 3 (TLR3) の刺激から I 型インターフェロン (IFN- α/β) と III 型インターフェロン (IFN- λ) の産生に至る経路 (図 1) の遺伝子異常である¹⁾。これらには、*UNC93B*, *TLR3*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3* の遺伝子変異が含まれ、単純ヘルペス脳炎のみの疾患感受性を示す。一方、この経路とは別に、*STAT1*, *NEMO* の遺伝子変異も単純ヘルペス脳炎の疾患感受性に関与しているが、こちらは他の病原体に対する易感染性も示す。これら 8 種の遺伝子の変異を有していても、単純ヘルペス脳炎を発症するとは限らない。

なお、単純ヘルペス脳炎は日和見感染症とは認識されておらず、一般的な免疫不全状態が単純ヘルペス脳炎に対する疾患感受性を上げることはないとされている^{2,3)}。

解説・エビデンス

1. 単純ヘルペス脳炎に特異的な疾患感受性を示す遺伝子異常

① *UNC93B* 変異

UNC-93B は、12 の膜貫通領域を有する小胞体の膜蛋白であり、TLR3, TLR7/8, TLR9 の小胞体から endolysosome への輸送に関与している (図 1)。2006 年に Casrouge らは HSE を発症し血族婚を認める 2 家系を解析し、TLR3, 7, 8, 9 の刺激に対して IFN- α , β , λ の産生がないことが、*UNC-93B* 欠損マウスに類似していることを見出し、この所見をもとに *UNC93B* 遺伝子の解析を行い、両家系に 1034del4, 781G>A 変異をそれぞれホモで検出した⁴⁾。いずれもフレームシフトにより premature stop codon が出現する変異である。

② *TLR3* 変異

TLR3 は、二本鎖 RNA を認識し、抗ウイルス免疫応答に重要な役割を持つ自然免疫受容体であり (図 1)、上皮細胞や樹状細胞のほか、中枢神経系のミクログリアやアストロサイトに発現

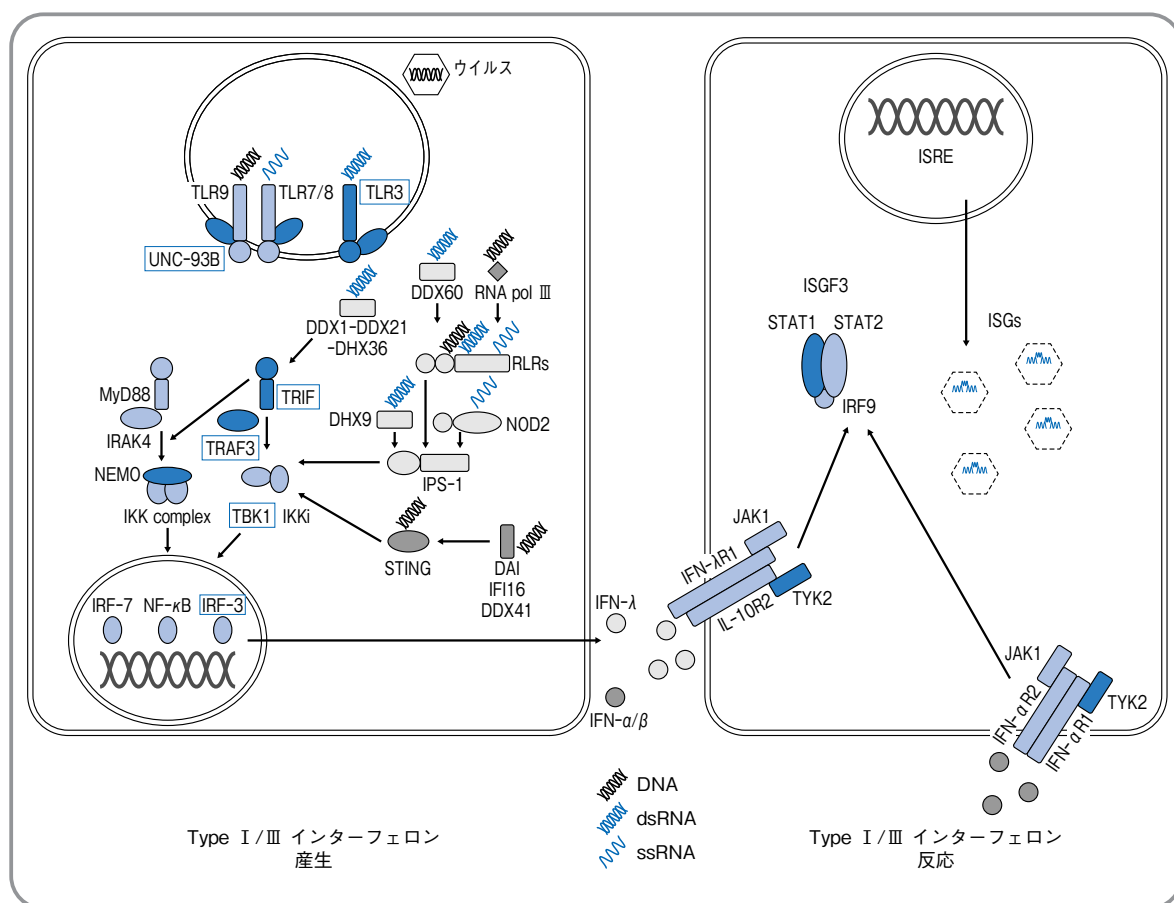


図1 ウイルスを認識する toll-like receptor (TLR) とそのシグナル伝達

している。IRAK4に変異があっても単純ヘルペスウイルスに対する易感染性はみられないが、TLR3はUNC-93Bに関連するTLRsのなかで唯一IRAK4と無関係である。2007年にZhangらは血縁関係のない2症例にTLR3遺伝子の1660C>T(P554S)変異をヘテロで検出した⁵⁾。TLR3の細胞外ドメインはリガンド結合部位であるleucine-rich repeatで構成されているが、P554はそのなかで二本鎖RNAとの結合に重要な部位を占めており、種を越えて保存されている。この変異により、単純ヘルペスウイルス感染に対するIFN-β、IFN-λの産生が低下することが脳炎発症につながっているものと考えられる。

同じグループのGuoらは、2011年、1660C>T(P554S)と2236C>T(E746X)をcompound heteroで持つ、TLR3完全欠損の単純ヘルペス脳炎例を報告した⁶⁾。興味深いことに、本症例は、ほかのウイルスには易感染性を示さず、また、種々の血球細胞はHSV-1刺激でIFN産生を示したことから、TLR3欠損の影響は中枢神経系におけるHSV感染に局限していると考えられた。

③ TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3) 変異

TRAF3はTLR3 TRIF [Toll/IL-1R (TIR) domain-containing adaptor inducing IFN-β]の下流にあり、IKK-related kinaseであるTBK1とIKKiを介して、IFN-α、β、λの産生を誘導する(図1)。2010年にPérez de Diegoらは、4歳時に単純ヘルペス脳炎に罹患した18歳女性について、

TLR3 から I 型 IFN 産生に至る経路に関連した 8 分子の遺伝子解析を行い, *TRAF3* 遺伝子の exon 4 に 352C>T (R118W) 変異をヘテロで検出した⁷⁾. この変異は, TNF receptor や TLR3 を含む IFN を誘導する receptor からの TRAF3 を介したシグナル伝達を阻害すると考えられる.

④ *TRIF* 変異

TRIF は TLR3 の唯一のアダプター分子である (図 1). 2011 年に Sancho-Shimizu らは単純ヘルペス脳炎の既往がある 2 名の患者で *TRIF* の変異を見い出した⁸⁾. 1 人は, 血族婚で生まれ, 2 歳時に単純ヘルペス脳炎に罹患した 3 歳患者であり, nonsense 変異 c.421C>T (R141X) をホモで有していた. この変異では, premature stop codon の出現により, TRIF の完全欠損が起こると考えられている. 遺伝形式は常染色体劣性である. もう 1 人は, 21 ヶ月時に単純ヘルペス脳炎に罹患した 18 歳の患者であり, missense 変異 c.557C>T (S186L) をヘテロで有していた. この変異は, TRIF の N 末端に影響を与えるが, この領域は, IRF-3 の活性化や IFN- β のプロモーター誘導に重要な役割を果たしていることが知られている. こちらは常染色体優性遺伝と考えられる. いずれの症例も他のウイルスには易感染性を示していない.

⑤ *TBK1* (TANK-binding kinase 1) 変異

TBK1 は, TLR3 の活性化の際に TRIF-TRAF3 の複合体にリクルートされ, IKKi とともに転写因子である IRF-3 をリン酸化する, IKK 関連ファミリーの Ser/Thr kinase である (図 1). 2012 年に Herman らは単純ヘルペス脳炎の既往がある 2 名の患者で *TBK1* の変異を見い出した⁹⁾. 1 人は, 7 歳時に単純ヘルペス脳炎に罹患した 17 歳患者であり, exon 5 に missense 変異 c.476G>C (G159A) をヘテロで有していた. この変異は TBK1 の予測される活性ループの直ぐ近くに位置している. もう 1 人は, 11 ヶ月時に単純ヘルペス脳炎に罹患した 26 歳患者であり, exon 3 に missense 変異 c.149A>C (D50A) をヘテロで有していた. この変異は kinase domain に位置している. D50 と G159 はいずれも種を越えて保存されており, 重要なアミノ酸と考えられる.

⑥ *IRF3* (IFN regulatory factor 3) 変異

IRF-3 は, ウイルス感染を認識する多くの pattern recognition receptor (PNR) によって活性化され, I 型 IFN の産生に必須である. Andersen らは, 単純ヘルペス脳炎の既往がある 16 症例の whole-exome sequencing を行い, うち 1 名に *IRF3* 遺伝子の loss-of-function 変異 (R285Q) を見い出した¹⁰⁾. この変異では, I 型 IFN 産生, 特に TLR3-TRIF 経路を介した産生が障害され, また S386 のリン酸化が障害されて IRF-3 がダイマーを形成できないため転写を活性化できないことが示されている.

2. 他の病原体にも易感染性を示し, 単純ヘルペス脳炎に疾患感受性を示す遺伝子異常

① *STAT1* (signal transducer and activator of transcription-1) 変異

STAT-1 は, 2 つの転写複合体, STAT-1-STAT-2-p48/IRF-9 の trimer から成る interferon stimulated gamma factor 3 (ISGF3) および STAT-1 の homodimer である gamma activated factor (GAF) を介して IFN- α/β , - λ , - γ , IL-27 に対する細胞応答を伝える蛋白である. STAT-1 のホモ欠損では, GAF が機能しなくなるため IFN- α/β , - λ , - γ に対する STAT-1 依存性の応答がみられなくなり, 抗酸菌や各種ウイルスに易感染性となる. これらのウイルスには HSV-1 も含まれており, 単純ヘルペス脳炎による死亡例が報告されている¹⁾.

② *NEMO* (nuclear factor- κ B (NF- κ B) essential moderator) 変異

NEMO は, NF- κ B のシグナル伝達経路を活性化する, IKK complex の制御サブユニットである. また, TNF レセプター, T 細胞レセプター, B 細胞レセプター, IL-1 レセプター, TLR,

RIGI/IPS-1 経路などの複数のレセプターの下流に位置している。NEMO 欠損の 1 病型である X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID) の小児で致死性の単純ヘルペス脳炎が報告されている¹¹⁾。この患者の線維芽細胞や血球細胞では、TLR3 刺激やウイルスによる刺激に対する IFN- α/β , λ の産生が障害されていた¹²⁾。

文献

- 1) Sancho-Shimizu V, et al. Inborn errors of anti-viral interferon immunity in humans. *Curr Opin Virol*. 2011; 1: 487–496.
- 2) Schiff D, et al. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Hum Pathol*. 1998; 29: 215–222.
- 3) Meyding-Lamadé U, et al. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 5: 279–296.
- 4) Casrouge A, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*. 2006; 314: 308–312.
- 5) Zhang SY, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 2007; 317: 1522–1527.
- 6) Guo Y, et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med*. 2011; 208: 2083–2098.
- 7) Pérez de Diego R, et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity*. 2010; 33: 400–411.
- 8) Sancho-Shimizu V, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest*. 2011; 121: 4889–4902.
- 9) Herman M, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med*. 2012; 209: 1567–1582.
- 10) Andersen LL, et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med*. 2015; 212: 1371–1379.
- 11) Niehues T, et al. Nuclear factor kappaB essential modulator-deficient child with immunodeficiency yet without anhidrotic ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 1456–1462.
- 12) Audry M, et al. NEMO is a key component of NF- κ B- and IRF-3-dependent TLR3-mediated immunity to herpes simplex virus. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 610–617.

検索式・参考にした二次資料

Herpes simplex encephalitis×Susceptibility で 44 文献抽出

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR ("herpes simplex" AND encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 722 件

#2 Search "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] OR "disease susceptibility"[MeSH Terms] 106123 件

#3 Search #1 and #43 22 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL) or ((脳炎/TH or 脳炎/AL) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 504 件

#2 疾病感受性/TH or 感受性遺伝子/AL or 疫学要因/TH 109,227 件

#3 #1 and #2 10 件

#4 ((脳炎-単純ヘルペス/TH) and (SH=病因)) and (PT=会議録除く) 10 件

#5 #3 or #4 20 件

7. 単純ヘルペス脳炎の鑑別診断

単純ヘルペス脳炎成人例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか

回答

- 辺縁系に主病変を生じる様々な疾患が鑑別の対象になりうる。

背景・目的

成人の単純ヘルペス脳炎は主として HSV-1 による。HSV-1 型脳炎の病変は、一側優位の海馬体を中心とする側頭葉内側、直回、島葉、および眼窩回など辺縁系に好発する。したがって、主として辺縁系に病変が生じる疾患が鑑別診断にあげられる^{1,2)}。

解説・エビデンス

単純ヘルペス脳炎と鑑別すべき疾患を表 1 に示す。

単純ヘルペス脳炎では初期治療の遅れが予後を悪化させるため、鑑別診断の検査結果を待たずにアシクロビル投与が推奨される。単純ヘルペス脳炎の確定診断は髄液 PCR で単純ヘルペスウイルスの存在を証明することであり、結果が判明するまでは単純ヘルペス脳炎として治療を開始し、ほかの辺縁系脳炎の鑑別を行うことになる。初期の鑑別診断は臨床経過、神経放射線画像、一般髄液検査、脳波検査によって行われる^{3,4)}。

以下に鑑別診断上、重要な疾患と鑑別のポイントを述べる。

ウイルス性脳炎のなかで病変が側頭葉に限局する症例では単純ヘルペス脳炎と鑑別を要する。日本脳炎 61 例の病巣部位を検討した報告では、11 例 (17.7%) で側頭葉に MRI 異常があった。すべての例で海馬を含んでいたが、側頭葉のほかの部分と島は障害されていなかった。視床、黒質、基底核に病変を認めたことは日本脳炎の特徴で単純ヘルペス脳炎との鑑別に有用とされる⁵⁾。急性期単純ヘルペス脳炎では細胞傷害性浮腫を反映し MRI で ADC が低値となるが、日本脳炎では明らかでない⁶⁾。HHV-6 では初期に MRI T2 または FLAIR で側頭葉内側病変を認めるが、病変は一過性である。HHV-6 では下前頭側頭葉、島葉で異常を認めるが、基底核は障害されないのに対し、単純ヘルペス脳炎は持続的両側性で側頭葉以外にも病変を認める点が異なる⁷⁾。そのほか、両側側頭葉病変をきたした Epstein-Barr ウイルス脳炎の報告がある⁸⁾。リステリア脳炎では 50% の症例が髄液のグラム染色が陰性で、この場合には単純ヘルペス脳炎との鑑別を要する。急性脳炎で髄液の赤血球が陽性の場合、多くは両者の鑑別に限られるが、リステリア脳炎では髄液中の乳酸値が上昇している^{9,10)}。神経梅毒で側頭葉内側病変を呈し、単純ヘルペス脳炎との鑑別を要した報告がある^{11,12)}。認知症が亜急性に進行した場合には、Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要する¹³⁾。

初期治療を行ううえで、鑑別が最も問題になるのは非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) である。NHLE は単純ヘルペス脳炎以外の原因による辺縁系脳炎を包括的に示す広範な概念であるが、

表 1 単純ヘルペス脳炎の鑑別疾患（成人）

1. 感染症関連	A) ウイルス性	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV), 日本脳炎ウイルス ^{5, 6)} , ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) ⁷⁾ , サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルス ⁸⁾ , エンテロウイルス属ウイルス, インフルエンザウイルスなど
	B) 細菌性	リステリア菌 ^{9, 10)}
	C) 結核性	
	D) 真菌性	
	E) 神経梅毒 ^{11, 12)}	
	F) 原虫	トキソプラズマ症
	G) 遅発性ウイルス感染症	進行性多巣性白質脳炎 (PML), 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
	H) プリオン病	Creutzfeldt-Jakob 病 ¹³⁾
2. 自己免疫性辺縁系脳炎 ¹⁷⁾	A) 細胞内抗原に対する抗体が関与する脳炎	Hu, Yo, CRMP5, Ma-2, amphiphysin, GAD65 など
	B) シナプス・細胞表面に対する抗体が関与する脳炎	NMDAR, 抗 VGKC 複合体抗体 (LG11, CASPAR-2), GABAB receptor, AMPAR, mGluR5 など
3. 膠原病・自己免疫疾患		全身性エリテマトーデス (SLE), Sjögren 症候群, 再発性多発骨軟骨炎 ¹⁸⁾ , 中枢神経限局性血管炎 ^{19, 20)} , 神経 Behçet 病 ²¹⁾ , 橋本病など
4. 脱髄性疾患		急性散在性脳脊髄炎 (ADEM), 急性出血性白質脳症 ²²⁾
5. 脳血管障害		脳梗塞 ²³⁾
6. 腫瘍性疾患		大脳神経膠腫 (gliomatosis cerebri), 膠芽腫 ²⁴⁾ , 悪性リンパ腫 ²⁵⁾ など
7. 代謝性疾患		ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) ²⁶⁾ , Wernicke 脳症など
8. てんかん重積 ²⁷⁾		
9. 精神疾患		うつ病, 統合失調症 ²⁹⁾ など
10. その他		Alzheimer 病などの認知症

多くは自己免疫が介在する病態である。したがって、鑑別診断の過程で免疫療法を行うか否かを考慮する必要がある。NHLE には複数の病態が含まれるが、初期診断時に各種自己抗体は不明であるので、自己免疫性辺縁系脳炎として一括して扱うことになる¹⁴⁾。標的抗原の部位別に、細胞内抗原に対する抗体が関与する脳炎とシナプス・細胞表面に対する抗体が関与する脳炎に分類されている。このなかで抗 NMDA 受容体脳炎は若年女性に発症することが多く、鑑別診断上、重要である^{15, 16)}。臨床症状として、急性発症、発熱、失語は単純ヘルペス脳炎に、精神症状は自己免疫性脳炎に有意に多い。単純ヘルペス脳炎は MRI で異常所見を検出する頻度が高く、病変は側頭葉にびまん性、島病変を伴いやすいのが特徴である。一方、自己免疫性脳炎では内側側頭葉に限局し、基底核病変を伴うことが多いことが鑑別点である¹⁷⁾。

膠原病に合併する脳炎では、全身性エリテマトーデス (CNS ループス), Sjögren 症候群, 再発性多発骨軟骨炎¹⁸⁾, 中枢神経限局性血管炎^{19, 20)}, 神経 Behçet²¹⁾, 橋本病 (橋本脳症) が辺縁系脳炎を呈することがあり鑑別にあがる。脱髄性疾患では急性出血性白質脳症で単純ヘルペス脳炎類似の MRI 病変を呈することがある²²⁾。脳血管障害では側頭葉に発症した脳梗塞で急性発症の単純ヘルペス脳炎と鑑別を要する。特に、高齢者が意識障害、発語障害、発熱で単純ヘルペス

脳炎を発症し、救急診療を受診した場合には、肺炎などの感染症を合併した脳梗塞との鑑別を要することがある²³⁾。腫瘍性疾患が側頭葉に発生した場合、特に膠芽腫²⁴⁾、脳原発の悪性リンパ腫²⁵⁾などはMRI画像が単純ヘルペス脳炎と類似しており鑑別を要する。代謝性疾患では、ミトコンドリア脳筋症(MELAS)が亜急性脳炎の経過をとり、MRIで島を含む両側側頭葉内側病変を示すことがあるので注意を要する²⁶⁾。てんかん発作で、発症後早期に意識障害、痙攣重積発作となった場合にはMRIでの異常所見、髄液検査異常が痙攣重積発作によるものか単純ヘルペス脳炎によるもののかの鑑別を要する²⁷⁾。単純ヘルペス脳炎では髄液所見に異常を認めないことがあり²⁸⁾、精神症状で発症し、発熱などの全身症状が明らかでない場合には精神病(統合失調症)との鑑別を要する²⁹⁾。

以上のように、単純ヘルペス脳炎を疑う場合に鑑別を要する疾患は多岐にわたる。逆に、これらの疾患を疑った場合にも単純ヘルペス脳炎を鑑別にあげる必要がある。単純ヘルペス脳炎が疑われた77例の調査では69例(90%)に早期からアシクロビルが投与された。このうち単純ヘルペス脳炎確定例では平均11時間(3~118時間)で治療が開始されていたが、初期治療が遅れた最も一般的な理由は単純ヘルペス脳炎を鑑別診断に考慮しなかったことであった³⁰⁾。

文献

- 1) Asztelyi F, et al. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand.* 2012; **126**: 365–375.
- 2) Anderson NE, et al. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci.* 2008; **15**: 961–971.
- 3) Sili U, et al; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol.* 2014; **60**: 112–118.
- 4) Studahl M, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs.* 2013; **73**: 131–158.
- 5) Handique SK, et al. Temporal lobe involvement in Japanese encephalitis: problems in differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; **27**: 1027–1031.
- 6) Sawlani V: Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis. *J Neurol Sci.* 2009; **15**: 221–226.
- 7) Noguchi T, et al. CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; **194**: 754–760.
- 8) Chadaide Z, et al. Epstein-Barr virus encephalitis mimicking clinical and electroencephalographic characteristics of herpes simplex encephalitis. *J Med Virol.* 2008; **80**: 1930–1932.
- 9) Cunha BA, et al. *Listeria monocytogenes* encephalitis mimicking Herpes Simplex virus encephalitis: the differential diagnostic importance of cerebrospinal fluid lactic acid levels. *Heart Lung.* 2007; **36**: 226–231.
- 10) Protopsaltis J, et al. Neurolisteriosis mimicking herpes simplex encephalitis in an immunocompromized patient. *Scand J Infect Dis.* 2006; **38**: 825–828.
- 11) Jeong YM, et al. MRI of neurosyphilis presenting as mesiotemporal abnormalities: a case report. *Korean J Radiol.* 2009; **10**: 310–312.
- 12) Vieira Santos A, et al. Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis. *Neuroradiology.* 2005; **47**: 664–667.
- 13) Murray K: Creutzfeldt-Jacob disease mimics, or how to sort out the subacute encephalopathy patient. *Pract Neurol.* 2011; **11**: 19–28.
- 14) Armangue T, et al. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2014; **27**: 361–368.
- 15) Gable MS, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012; **54**: 899–904.
- 16) Gable MS, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; **28**: 1421–1429.
- 17) Oyanguren B, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol.* 2013; **20**: 1566–1570.

- 18) Fujiki F, et al. Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; **75**: 1646–1647.
- 19) Pourmahmoodian H, et al. Primary angitis of the central nervous system. Acta Med Iran. 2012; **50**: 216–221.
- 20) Giglio P, et al. Primary central nervous system lymphoma masquerading as herpes encephalitis: clinical, magnetic resonance imaging, and pathologic findings. Am J Med Sci. 2002; **323**: 59–61.
- 21) Wengert O, et al. A case of neuro-Behcet's mimicking herpes encephalitis. Clin Neurol Neurosurg. 2012; **114**: 721–724.
- 22) Martins HM, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis mimicking herpes simplex encephalitis: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2004; **62**: 139–143.
- 23) Townsend BS, et al. Stroke or encephalitis? Emerg Med Australas. 2005; **17**: 401–404.
- 24) Smithson E, et al. Glioblastoma multiforme masquerading as herpes simplex encephalitis. Br J Hosp Med (Lond) 2013; **74**: 52–53.
- 25) Fiol M, et al. Brain tumor or infectious disease? Arq Neuropsiquiatr. 2009; **67**: 302–304.
- 26) Gieraerts C, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome mimicking herpes simplex encephalitis on imaging studies. J Comput Assist Tomogr. 2013; **37**: 279–281.
- 27) Chan S, et al. Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. AJNR Am J Neuroradiol. 1996; **17**: 1725–1731.
- 28) Jakob NJ, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. Crit Care Med. 2012; **40**: 1304–1308.
- 29) 丸井規博, ほか. 分裂病様症状を呈する慢性単純ヘルペス脳炎の1例. 精神医学 1992; **34**: 695–702.
- 30) Hughes PS, et al. Delays in initiation of acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. Can J Neurol Sci. 2012; **39**: 644–648.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR ("herpes simplex"[MeSH Terms] AND "encephalitis, viral"[MeSH Terms]) OR ("encephalitis, herpes simplex"[MeSH Terms] OR ("encephalitis"[All Fields] AND "herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields]) OR "herpes simplex encephalitis"[All Fields] OR ("herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields] AND "encephalitis"[All Fields]))) AND ("differential diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms]) AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]) 60 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) 2,080 件

#2 (大脳辺縁系/TH or 辺縁系/AL) and (脳炎/TH or 脳炎/AL) 1,318 件

#3 #1 or #2 3,288 件

#4 (鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) or 鑑別/AL 116,617 件

#5 #3 and #4 208 件

#6 (新生児/TH or 新生児/AL) or (小児/TH or 小児/AL) 753,334 件

#7 #5 not #6 171 件

#8 (#5 and #6) and (CK=青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) 7 件

#9 #7 or #8 178 件

#10 (#9) and (DT=2004: 2014 PT=会議録除く) 113 件

単純ヘルペス脳炎小児例と鑑別する疾患としてどのような疾患があるのか

回答

- 小児の単純ヘルペス脳炎の診断は、まず臨床症状より単純ヘルペス脳炎を疑い、神経放射線学的検査（頭部 CT、頭部 MRI）、脳波検査、髄液検査などにより単純ヘルペス脳炎を示唆する所見の有無を検索し、ウイルス学的検査にて単純ヘルペスウイルスの中枢神経感染を証明することによる。
- 単純ヘルペス脳炎と同様の臨床症状を呈するために鑑別を要する疾患には、小児期では、発熱と中枢神経症状を呈する疾患として、熱性痙攣（複雑型）、熱せん妄、てんかん重積、急性脳症、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、ウイルス性脳炎（単純ヘルペスウイルス以外）、ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎、その他の中枢神経感染症などがある。新生児期においては、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状を呈するあらゆる疾患が鑑別の対象になる。
- 単純ヘルペス脳炎と同様の検査所見を呈するために鑑別を要する疾患には、ウイルス性脳炎、脳血管障害、脳膿瘍あるいは硬膜下膿瘍、結核性脳炎、脳腫瘍、硬膜下血腫などがある。ウイルス性脳炎の原因としては、米国においてはセントルイス脳炎ウイルスや西部ウマ脳炎ウイルスなどのアルボウイルス、EB ウイルス、インフルエンザウイルス、エコーウイルスなどがあり、日本においては日本脳炎ウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、エコーウイルス、麻疹ウイルスなどがあげられる。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎は、緊急性が高く、診断と初期治療の遅れが転帰に影響を及ぼす。小児においては、臨床症状や身体所見から単純ヘルペス脳炎が否定できない場合は、画像診断や髄液検査などを施行して、単純ヘルペス脳炎と他の疾患を積極的に鑑別する必要がある。小児において単純ヘルペス脳炎と鑑別を要する疾患を検討する。

解説・エビデンス

1. 小児の単純ヘルペス脳炎の診断

小児において、単純ヘルペス脳炎を疑う臨床症状、単純ヘルペス脳炎に認められる検査所見、単純ヘルペス脳炎を診断する検査法は下記のとおりである。

①単純ヘルペス脳炎を疑う臨床症状

小児期においては、発熱に伴い痙攣、意識障害、構音障害、性格変化などの中枢神経症状を認め、他に明らかな病因を認めない場合。

新生児においては、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状のみで、中枢神経感染症を示唆する神経症状がない場合であっても、他に明らかな病因を認めない場合。

②単純ヘルペス脳炎に認められる検査所見

神経放射線学的検査(頭部CT、頭部MRI)にて、特徴的な出血を伴う壊死像を側頭葉、島回、帯状回、前頭葉眼窩面などに(新生児では後頭葉にも)片側性に認めることが多い。MRIでは、通常のT1、T2強調画像に加え、FLAIR画像や拡散強調画像を加えることにより、さらに病変を鋭敏に捉えることが可能である^{1~3)}。単純ヘルペス脳炎においては、非単純ヘルペス脳炎に比較して、頭部CT所見上、局所病変と側頭葉病変が有意に高い(表1)^{4,5)}。

脳波検査にて、局在性の異常所見や単純ヘルペス脳炎に特徴的とされる周期性一側性てんかん型放電(PLEDs)を認めることが多い(表1)^{4,5)}。

髄液検査では、単核球優位の軽度の細胞数増多、髄液蛋白濃度高値、髄液圧の上昇を示すことが多い。赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。

表1 小児HSEおよび非HSE患者における頭部CT所見と脳波所見の相違

		HSE群 (n=24)	非HSE群 (n=38)	
頭部CT	病変あり	88% (21/24)	59% (19/32)	$p < 0.05$
	局在病変	75% (18/24)	31% (10/32)	$p < 0.01$
	側頭葉異常	54% (13/24)	13% (4/32)	$p < 0.01$
脳波	局在性異常	64% (14/22)	14% (5/36)	$p < 0.01$
	PLEDs	36% (8/22)	0% (0/26)	$p < 0.01$

PLEDs : PLEDs : periodic lateralized epileptiform discharges
(文献4, 5より)

③単純ヘルペス脳炎を診断するウイルス学的検査

抗ウイルス薬投与前の髄液検体を用いて、PCR法によりHSV DNAが検出される。

髄液検体を用いた特異的HSV抗体測定により、髄腔内抗体産生を示す所見がある。

上記の①と②から単純ヘルペス脳炎が疑われる症例を「疑い例」、③によりウイルス学的に診断された症例を「確定例」と診断する。

2. 鑑別診断

新生児期においては、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状を呈するすべての疾患が鑑別の対象になる。小児期においては、発熱に、痙攣、意識障害、構音障害、性格変化などの中枢神経症状を伴う疾患はすべて鑑別の対象になる。熱性痙攣(複雑型)、熱せん妄、てんかん重積、急性脳症、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)などの非感染性中枢神経疾患、ウイルス性脳炎(単純ヘルペスウイルス以外)、ウイルス性髄膜炎、細菌性髄膜炎、その他の中枢神経感染症などの感染性中枢神経疾患(表2)⁶⁾がある⁷⁾。このような症状を認めた場合には、頭部画像検査(頭部CT、頭部MRI)、髄液検査、脳波検査などを施行し、単純ヘルペス脳炎を示唆する所見の有無を検索する。

頭部画像検査や脳波検査で片側性病変を示唆する所見が得られることから単純ヘルペス脳炎との鑑別が困難な疾患のうち、原因が判明したものとしては、ウイルス性脳炎が最多で、その他、脳血管障害、脳膿瘍あるいは硬膜下膿瘍、結核性脳炎、脳腫瘍、硬膜下血腫などがある(表

表 2 急性脳炎および急性髄膜脳炎の原因

原因		頻度
ウイルス	単純ヘルペスウイルス 1 型, 2 型 (HSV-1, HSV-2)	+++
	水痘・帯状疱疹ウイルス	++
	EB ウイルス	+
	サイトメガロウイルス	++
	HHV-6	++
	HHV-7	+
	エンテロウイルス	++
	インフルエンザウイルス A 型, B 型	++
	RS ウイルス	+
	パラインフルエンザウイルス (1, 2, 3 型)	+
	アデノウイルス	+
	風疹ウイルス	++
	ヒトコロナウイルス	+
	ムンプスウイルス	+++
	麻疹ウイルス	++
	ヒトパルボウイルス	+
	ロタウイルス	+
	その他 (アルボウイルス, 狂犬病ウイルスなど)	++~+++
細菌	インフルエンザ菌	+++
	髄膜炎菌	+++
	肺炎球菌	+++
	結核菌など	+++
その他	クラミジア	+
	マイコプラズマ	++
	真菌	++
	リケッチア	+++

(文献 6 より一部改変)

3)⁸⁾ ウイルス性脳炎の原因としては、セントルイス脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルスなどアルボウイルスによるものが最多で、その他 EB ウイルス、インフルエンザウイルス、エコーウイルスが多いとされる(表 3)⁸⁾ が、これらは米国からの成人例も含んだ報告である。日本で報告されるアルボウイルスによる脳炎は日本脳炎のみである。愛知県における 15 歳以下の小児における急性脳症・脳炎の調査の結果(図 1)⁵⁾をあわせて考えると、臨床症状と画像および脳波検査所見から単純ヘルペス脳炎との鑑別が困難となる可能性があるウイルス性脳炎には、日本脳炎、ムンプスウイルス、アデノウイルス、エコーウイルス、麻疹ウイルスによる脳炎があげられる。

文献

- 1) 水口 雅：【小児中枢神経画像診断 top 10】感染症 top 10 "画像"が重要な小児中枢神経感染症。画像診断 2006; 26: 959-968.
- 2) Baskin HJ, et al. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol.* 2007; 37: 949-963.
- 3) Akyldz BN, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24: 377-379.

表 3 臨床所見から HSE との鑑別が困難となることのある疾患

治療可能な疾患
感染性疾患 膿瘍 / 硬膜下膿瘍 細菌, リステリア菌, 真菌, マイコプラズマ 結核 クリプトコッカス リケッチア トキソプラズマ ムコール症 髄膜炎菌性髄膜炎 ウイルス感染 サイトメガロウイルス インフルエンザウイルス エコーウイルス 腫瘍 硬膜下血腫 全身性エリトマトーデス 副腎白質ジストロフィー 治療困難な疾患 非ウイルス感染性疾患 脳血管障害 中毒性脳症 ライ症候群 ウイルス感染 アルボウイルス EB ウイルス ムンプスウイルス アデノウイルス JC ウイルス (進行性多巣性白質脳症) リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス 麻疹ウイルス (SSPE)

(文献 7, 8 より一部改変)

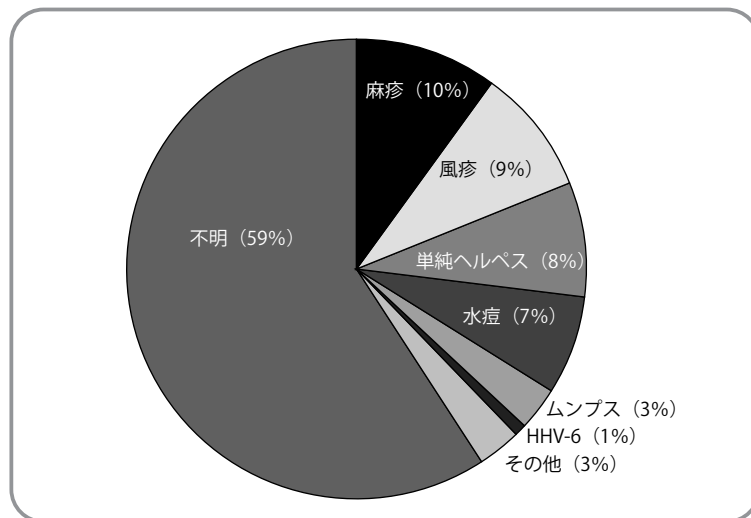


図 1 小児急性脳炎・脳症の原因

(文献 5 より)

- 4) Ito Y, et al. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; **17**: 29-32.
- 5) 森島恒雄：【単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルス感染症— α ヘルペスウイルスの分子病態解明と治療法の進歩】疫学—本邦臨床統計. *日本臨牀* 2000; **58**: 845-850.
- 6) Cherry JD, Shields WD, Bronstein DE. Encephalitis and meningoencephalitis. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th Ed, Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds), Saunders, Philadelphia, 2009: p504-518.
- 7) 細矢光亮：【クローズアップ—脳炎・脳症・髄膜炎】＜特定の病原体による脳炎・脳症・髄膜炎＞単純ヘルペス脳炎. *小児内科* 2013; **45**: 257-260.
- 8) Whitley RJ, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA*. 1989; **262**: 234-239.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2014 年 3 月 15 日）

((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR ("herpes simplex"[MeSH Terms] AND "encephalitis, viral"[MeSH Terms]) OR ("encephalitis, herpes simplex"[MeSH Terms] OR ("encephalitis"[All Fields] AND "herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields]) OR "herpes simplex encephalitis"[All Fields] OR ("herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields] AND "encephalitis"[All Fields]))) AND ("child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms])) AND ("sensitivity and specificity"[mh] OR "diagnostic errors"[MeSH Terms] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR (predictive value[All Fields] OR predictive values[All Fields]) OR (likelihood ratio*[All Fields]) OR (false negative*[All Fields]) OR (false positive*[All Fields]) OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms] OR practice guideline[pt] OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms] OR consensus development conference[pt] OR (random*[tiab]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR (single blind*[tiab]) OR (double blind*[tiab]) OR (triple blind*[tiab]) OR "likelihood functions"[MeSH Terms] OR "area under curve"[MeSH Terms] OR "reproducibility of results"[MeSH Terms])) AND (("2004/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))) 41 件

医中誌（検索 2014 年 3 月 15 日）

(((((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or 脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) and ((小児/TH or 小児/AL) or (乳児/TH or 乳児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL)) and ((鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) or 鑑別/AL or (診断/TH or 診断/AL))) and ((脳炎-辺縁系/TH or 辺縁系脳炎/AL) or (大脳辺縁系/TH or 大脳辺縁系/AL) or (大脳/TH or 大脳/AL) or 辺縁/AL or (脳炎/TH or 脳炎/AL))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 103 件

補 追

7. 単純ヘルペス脳炎の鑑別診断

human immunodeficiency virus (HIV) 検査は必要か

背景・目的

単純ヘルペス脳炎は日和見感染症とは認識されておらず、一般的な免疫不全状態が単純ヘルペス脳炎の疾患感受性を上げることはないとされている (CQ 6-1)。しかし、単純ヘルペスウイルス感染症は AIDS 指標疾患であり、また、抗 HIV 薬開始後の免疫再構築症候群として報告されているウイルス感染症でもある。皮膚感染が多いとされているが、単純ヘルペス脳炎の報告もある。日本では欧米に比べ HIV 感染者数は少ないものの、HIV 陽性であった場合にはその治療も並行して行う必要があり、また、HIV 陽性患者に多いとされる脳炎・脳症の鑑別のためにも HIV 検査は必要である。以上の理由から、HIV 検査を補追とする。

解説・エビデンス

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染によって生じる後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) は、適切な治療が施されないと重篤な全身性免疫不全により日和見感染症や悪性腫瘍を引き起こす。HIV 感染新規報告件数は 2008 年の 1,126 件をピークとして、2007 年以降、年間 1,000 件以上である。AIDS 患者 2014 年の新規報告件数は 455 件、2006 年以降は年間 400 件以上が新規に報告されている (表 1)。1,500 人/年前後の新規感染者および AIDS 患者が発生しており、2014 年末の時点では HIV 感染者 16,903 件、AIDS 患者 7,658 件で計 24,561 件となっている。HIV 感染症は無症候期が長く続く慢性感染症であるため、HIV 感染が成立していたとしても、検査を行わない限り感染者として認識されない。AIDS を発症してはじめて HIV 感染が判明する例が、新規 HIV 報告数の約 3 割にあたる 500 件/年近く報告されている。したがって、実際の国内 HIV 感染者数は報告件数を大幅に上回っているとことが推測される¹⁾。

HIV 感染者では、①HIV 感染後抗体が陽転する時期に HIV 脳炎が発症する、②未診断の AIDS 患者がトキソプラズマ、サイトメガロウイルス、ニューモシスティス、クリプトコッカス、JC ウイルスなどの希少感染症を生じる、③肺炎球菌、単純ヘルペスウイルス 1・2 型などの一般的な中枢神経感染症の発症率がやや増加している、ことから、脳炎が疑われる患者においては HIV 検査が行われるべきである。①②③の中枢神経感染症は単純ヘルペス脳炎との鑑別を要する疾患である一方で、HIV 感染者であることは中枢神経感染症を積極的に疑う理由ともなる²⁾。診断法については、米国 CDC が 2014 年 6 月に公開した HIV 検査アルゴリズム Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection Updated Recommendations に示されている。

なお、厚生労働省エイズ動向委員会から報告されている 2014 年エイズ発生動向年報 年齢階級別年次推移¹⁾によると、日本での小児における HIV 感染率は非常に低く、感染のリスクがない限り 15 歳未満の小児に対し積極的に検査を行う必要はない。

表 1 2014 年エイズ発生動向年報 年齢階級別年次推移 厚生労働省エイズ動向委員会

[HIV]															
年齢階級	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
10 歳未満	3	1	3	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0	1	1
10～14	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
15～19	4	7	6	8	11	10	18	14	19	16	15	15	17	10	16
20～24	52	68	59	65	90	90	88	117	133	123	132	120	101	127	137
25～29	96	153	153	136	160	189	176	199	200	180	197	209	188	194	212
30～34	108	134	134	126	199	198	234	263	222	209	184	198	177	194	190
35～39	64	90	75	110	114	123	156	176	206	216	213	170	187	187	157
40～44	26	49	53	62	61	68	101	137	133	105	115	133	150	155	152
45～49	35	41	42	47	54	53	63	62	69	52	75	68	66	83	91
50～54	22	35	36	30	35	42	42	30	42	42	47	55	52	55	50
55～59	22	17	28	28	27	30	39	45	57	41	38	32	22	30	29
60 歳以上	30	26	24	28	28	28	34	37	44	37	56	54	42	70	56
(再掲) 60～64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24	42	30
(再掲) 65～69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11	17	19
(再掲) 70～74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4	5
(再掲) 70 歳以上	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	7	2
不明	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
合計	462	621	614	640	780	832	952	1082	1126	1021	1075	1056	1002	1106	1091
[AIDS]															
10 歳未満	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10～14	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～19	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1	1	1	1	1	3
20～24	10	8	5	8	9	10	3	9	13	9	9	15	13	10	12
25～29	27	39	25	29	31	36	28	36	34	26	45	33	34	32	37
30～34	53	55	45	51	59	61	72	69	58	61	49	56	43	69	62
35～39	43	56	47	61	72	68	77	76	77	103	104	97	77	64	73
40～44	40	44	48	36	49	51	72	59	64	54	67	78	78	91	83
45～49	40	48	33	45	47	37	31	45	39	49	61	71	64	55	68
50～54	50	31	43	49	40	38	46	34	35	36	35	46	41	49	42
55～59	34	25	29	22	45	26	47	38	47	45	40	26	40	34	30
60 歳以上	30	25	33	33	32	39	30	52	62	47	58	50	56	79	44
(再掲) 60～64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28	47	20
(再掲) 65～69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11	15	14
(再掲) 70～74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	10	5
(再掲) 70 歳以上	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	7	5
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	329	332	308	336	385	367	406	418	431	431	469	473	447	484	455

表2 新規 HIV 感染者・AIDS 患者上位 10 位の自治体

a. HIV 感染者上位自治体					
	自治体	報告数		自治体	人口 10 万対
1	東京都	410	1	東京都	3.083
2	大阪府	156	2	大阪府	1.763
3	神奈川県	68	3	沖縄県	1.625
4	愛知県	67	4	福岡県	0.904
5	福岡県	46	5	愛知県	0.900
6	千葉県	36	6	石川県	0.777
7	埼玉県	24	7	大分県	0.764
9	兵庫県	23	8	神奈川県	0.749
9	沖縄県	23	9	宮崎県	0.714
10	北海道	19	10	群馬県	0.706
b. AIDS 患者上位自治体					
	自治体	報告数		自治体	人口 10 万対
1	東京都	96	1	沖縄県	0.848
2	大阪府	53	2	福井県	0.755
3	愛知県	32	3	東京都	0.722
4	神奈川県	29	4	大阪府	0.599
5	福岡県	24	5	岐阜県	0.536
6	埼玉県	23	6	鳥取県	0.519
7	千葉県	21	7	栃木県	0.504
8	沖縄県	12	8	福岡県	0.472
9	茨城県	11	9	宮崎県	0.446
9	岐阜県	11	10	奈良県	0.434
9	兵庫県	11			

平成 26 (2014) 年エイズ発生動向年報

参考のため、新規 HIV 感染者・AIDS 患者上位 10 位の自治体を表 2 に示す。

文献

- 1) 平成 26 (2014) 年エイズ発生動向年報
- 2) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; **64**: 347–373.

8. 単純ヘルペス脳炎の治療

成人の単純ヘルペス脳炎にはどのような抗ウイルス薬がよいのか

推奨

①単純ヘルペス脳炎に対し、最も安全で有効性の高い抗ウイルス薬はアシクロビルである（グレードA）（エビデンスレベルⅡ）。

背景・目的

成人例における単純ヘルペス脳炎に対する抗ウイルス薬を検討する。

解説・エビデンス

アシクロビルは、感染した細胞内において単純ヘルペスウイルス1・2型および水痘・帯状疱疹ウイルスから誘導されるチミジンリン酸化酵素（TK）により選択的に一リン酸化される抗ウイルス薬であるため、治療指数（therapeutic index）の高い薬剤であると同時に、ウイルス非感染細胞に対する傷害性は低いと考えられている。

成人単純ヘルペス脳炎の死亡率は、無治療群が70%以上¹⁻³⁾、アシクロビル19~28%、ビダラビン50~54%、予後良好であったのはアシクロビル38~56%に対しビダラビン13~14%と、アシクロビルは転帰を改善する^{4,5)}。脳炎の原因は多岐にわたるが、ヘルペスウイルスは疾患特異的な治療が可能である。特に単純ヘルペス脳炎では、無治療や治療の遅れによる致死率は高く、アシクロビルを速やかに開始することにより、致死率や後遺症率が改善することが明らかである。

文献

- 1) Olson LC, Buescher EL, Artenstein MS, Parkman PD. Herpesvirus infections of the human central nervous system. N Engl J Med. 1967; 277: 1271-1277
- 2) Illis LS, Merry RTG. Treatment of herpes simplex encephalitis. J R Coll Physicians Lond. 1972; 7: 34-44
- 3) Whitley RJ, Soong S-J, Dolin R, et al. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. N Engl J Med. 1977; 297: 289-294
- 4) Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet. 1984; 2: 707-711.
- 5) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med. 1986; 314: 144-149.

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-1-5 参照

Clinical Question 8-1-2

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-1. 成人の治療

どのような患者にアシクロビルを投与するのか。
また、そのタイミングはどうすればよいのか

推奨

- ①単純ヘルペス脳炎を当初から病因確定診断することはできないため、「ウイルス性脳炎が疑われるすべての患者」に対して、高感度 HSV PCR の結果を待つことなくアシクロビルを開始する（グレード A）（エビデンスレベル II）。
- 実際には、次の①～④の場合に投与を開始する。
- ①髄液検査や頭部画像所見は正常だが、臨床所見からウイルス性脳炎が疑われる場合
 - ②臨床所見に加え、髄液検査・頭部画像所見の一方もしくは双方からウイルス性脳炎が疑われる場合
 - ③臨床所見からウイルス性脳炎が疑われるが、髄液・頭部画像検査が行えない、または、行えたとしても結果が早期に得られず、受診から 6 時間以内に治療を開始できない場合
 - ④髄液・頭部画像検査が未施行であるが、臨床所見からウイルス性脳炎が疑われ、急速に増悪傾向にある場合
- ②受診からアシクロビル開始までの時間は「6 時間以内」が望ましい（グレード C）（エビデンスレベル IVa）。

8
治
療

背景・目的

成人例において、アシクロビルを投与する対象および投与開始について検討する。

解説・エビデンス

本ガイドラインは単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインであるが、英米では脳炎が疑われる際の診療ガイドラインが作成されており^{1,2)}、脳炎が疑われる全例に経験的治療としてアシクロビルを開始するよう推奨されている。

単純ヘルペス脳炎 42 例の検討において、入院からアシクロビル開始までの時間が、転帰良好群では 1.8 日、不良群では 4.0 日と転帰不良群でより長かった³⁾。また、85 例の検討においては、入院からアシクロビル開始までが 2 日よりも短かった患者は、転帰良好群で 75%、不良群で 30%であった⁴⁾。つまり、単純ヘルペス脳炎に対する早期のアシクロビル投与は開始遅延例に比し予後が良好である。英国ガイドラインではこのことを踏まえ、入院から治療開始までの時間を 6 時間以内と推奨している¹⁾。症状出現から治療開始までの平均日数が 5.5 ± 2.9 日、入院から治療開始までの平均日数が 2 ± 2.7 日と、発症から治療開始までに時間的損失が生じており⁴⁾、また、入院から最初の頭部画像撮影までの平均日数は 0.6 ± 1.05 日⁴⁾と、頭部画像を撮影するた

めにも多くの時間が費やされていることが報告されている。確定診断が得られないことや診断のために行う検査によって、治療開始までの時間を無駄に長引かせないように、本ガイドラインにおいても、アシクロビル投薬の対象を「脳炎が疑われるすべての患者」とし、受診から治療開始までの時間を、転帰不良となる2日ではなく、6時間とした。細菌性髄膜炎では治療開始までに6時間以上かかった際に転帰不良例が増加するため、受診から治療開始までの時間が「1時間以内」と推奨されている一方で、単純ヘルペス脳炎では若干の時間的余裕が存在する。脳炎の原因は多岐にわたり、単純ヘルペス脳炎の頻度は脳炎の原因として最多ではあるが日本では約20%⁵⁾と高いとはいえず、アシクロビル投与前に脳炎の原因精査のために行う検査の意義は大きい。そのため、受診から6時間以内であるなら治療開始の前に髄液・頭部画像(MRI)など診断のための検査を優先する。ただし、臨床症状が短時間で増悪している場合には、各種検査を行っていなかったとしても速やかにアシクロビルを開始する。アシクロビル治療により、通常、数日間は髄液HSV DNA PCRの感度は大きく低下しない^{4,6,7)}。1週目はほぼ全例で、2週目では30~50%、15日以上経過した々でも25%弱の割合で検出される^{8~10)}。

文献

- 1) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012; **64**: 347-373.
- 2) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; **47**: 303-327.
- 3) McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; **63**: 321-326.
- 4) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002; **35**: 254-260.
- 5) Kamei S, et al. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; **39**: 894-900.
- 6) Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol.* 2012; **19**: 1278-1291.
- 7) Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2005; **12**: 331-343.
- 8) Rozenberg F, Lebon P. Amplification and characterization of herpesvirus DNA in cerebrospinal fluid from patients with acute encephalitis. *J Clin Microbiol.* 1991; **29**: 2412-2417.
- 9) 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.
- 10) Schloss L, Falk KI, Skoog E, et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol.* 2009; **81**: 1432-1437.

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-1-5 参照

Clinical Question 8-1-3

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-1. 成人の治療

アシクロビルの投与量や投与期間はどのようにすればよいのか

1. 投与量

- ① アシクロビル 10mg/kg/回を 8 時間毎に静脈内投与する（グレード A）（エビデンスレベル II）。

注）通常，アシクロビル 250mg あたり 100mL 以上の補液で希釈し，1 回投与量を 2 時間以上かけて点滴静注する。

2. 投与期間

- ① アシクロビルは脳炎に対する empiric therapy として開始するため，診断確定時の投与期間だけではなく投与中止基準についても推奨を記載する。

- 1) 免疫正常例でのアシクロビル治療導入後の投与中止基準は以下①～③のとおりである（グレード B）（エビデンスレベル III）。

① 脳炎・脳症の原因が単純ヘルペスウイルス以外であることが判明した場合，なお，原因が帯状疱疹ウイルスであった場合には継続可能である。

② 「初回および初回から 24～48 時間後の 2 回にわたる髄液検査において，単純ヘルペスウイルス DNA (HSV DNA) 定量 (real-time PCR) や nested PCR などの高感度 PCR が陰性」かつ「頭部 MRI で単純ヘルペス脳炎を疑う所見を認めない」場合

③ 「発症から 72 時間以後の髄液検査において HSV DNA 高感度 PCR が陰性」かつ「意識清明」かつ「発症から 72 時間以後の頭部 MRI で単純ヘルペス脳炎を疑う所見を認めない」かつ「髄液細胞数 $5/\mu\text{L}$ 以下」であった場合

* ①～③を満たしていたとしても単純ヘルペス脳炎が否定できない場合には，1 回の髄液 HSV DNA 高感度 PCR 陰性をもってアシクロビルを中止せず，2 回以上陰性であることを確認する必要がある。

2) 髄液 HSV DNA 高感度 PCR 陽性の場合

① 免疫正常例：最低でも 14～21 日間の投与が必要である（グレード A）（エビデンスレベル II）。髄液 HSV DNA 高感度 PCR が初回または 2 回目において陽性の場合には，1 週間毎に再検し，2 回連続して陰性になるまでアシクロビルを投与する（グレード B）（エビデンスレベル IVa）。

② 免疫不全状態を有する例：最低でも 21 日間である。髄液 HSV DNA 高感度 PCR が初回または 2 回目において陽性の場合には，1 週間毎に再検し，2 回連続して陰性になるまで投与する（グレード B）（エビデンスレベル IVa）。

3) 髄液 HSV DNA 高感度 PCR を施行できない場合（グレード C）（エビデンスレベル VI）

① 来院 6 時間以内に治療を開始すると同時に，髄液 HSV DNA 高感度 PCR が施行可能な医療機関への転院を考慮。

推奨

8
治
療

②転院が困難な場合には、免疫不全状態の有無にかかわらず、アシクロビル 10mg/kg/回・8 時間毎の静脈内投与を少なくとも 21 日間行う。

③アシクロビルを終了する前に、髄液所見が正常化しており、頭部 MRI 上病巣の進行性拡大や造影所見がないことを確認する。

注) 髄液 HSV DNA 高感度 PCR 保険承認は、「免疫不全状態であって、単純疱疹ウイルス感染症又は水痘帯状疱疹ウイルス感染症が強く疑われる患者を対象としてリアルタイム PCR 法により測定した場合に、一連として 1 回のみ算定できる」(2016 年 4 月時点)とされている。コスト・技術に関する問題が発生しており、各臨床検査会社での対応は異なっている。

背景・目的

成人例におけるアシクロビルの投与量や投与期間を検討する。

解説・エビデンス

2 つの無作為試験によりアシクロビル 10mg/kg 1 日 3 回投与が臨床的転帰を改善することが示されており^{1,2)}、成人単純ヘルペス脳炎死亡率は無治療群 70% 以上であるのに対し、アシクロビル 10mg/kg 1 日 3 回投与では 20~30% であった^{1~5)}。

単純ヘルペス脳炎に対するアシクロビル無作為試験における治療期間は 10 日間であったが、アシクロビル 10 日間治療後の再発が報告され^{6~9)}、免疫正常例では 14~21 日間、免疫不全状態を有する例では 21 日間と投薬期間の延長が推奨されている^{10~13)}。また、治療終了時の髄液 HSV DNA PCR が陰性であった場合に良好な転帰であったことから、1 週間毎に再検し、陰性になるまで投与することが推奨されている^{10~13)}。

【施行例】

免疫正常例：

アシクロビル 10mg/kg/回・8 時間毎の静脈内投与。

14~21 日間または髄液 HSV DNA 高感度 PCR が 2 回連続陰性化するまで。

HSV の遺伝子診断は 2016 年 4 月の診療報酬改定で保険適用となった。「免疫不全状態であって、単純疱疹ウイルス感染症又は水痘帯状疱疹ウイルス感染症が強く疑われる患者を対象としてリアルタイム PCR 法により測定した場合に、一連として 1 回のみ算定できる」(2016 年 4 月時点)とされている。現時点では、コスト・技術に関する問題が発生しており、各臨床検査会社での対応が異なる。実際には保険診療で行うことは困難である。そのため、髄液 HSV DNA 高感度 PCR を施行できない場合について施行例を次に記載する。

【施行例】

髄液 HSV DNA 高感度 PCR を施行できない場合：

- ・来院 6 時間以内に治療を開始すると同時に、髄液 HSV DNA 高感度 PCR が施行可能な医療機関への転院を考慮。
- ・血清・髄液を採取する場合には、次の医療機関においても検査の追加依頼ができる分量の検体を採取し、搬送時に持参することが望ましい。

転院が困難な場合：

- ・免疫不全状態の有無にかかわらず、アシクロビル 10mg/kg/回・8 時間毎の静脈内投与を少なくとも 21 日間行う。
- ・アシクロビルを終了する前に、髄液所見が正常化しており、頭部 MRI 上病巣の進行性拡大や造影所見がないことを確認する。
- ・アシクロビル終了後も臨床症状を嚴重に観察し、頭部 MRI・腰椎穿刺を適時施行し、増悪がみられるようであればアシクロビルを直ちに再開。

免疫不全を有する例では、経過が長かったとしても臨床症状や検査所見が軽微となることが多く、軽度の意識障害でも脳炎を疑う必要がある。髄液検査では細胞数に異常を認めない場合もあり、臨床・画像所見から疑わしい場合にはアシクロビルを開始する。なお、免疫不全を有する例では髄液検査の前に必ず頭部画像診断を行い、髄液検査が禁忌となる所見がないことを確認する。

投与量は免疫正常例と同様で、アシクロビル 10mg/kg/回・8 時間毎の静脈内投与であるが、投与期間は異なり、少なくとも 21 日間行う¹²⁾。髄液 HSV DNA 高感度 PCR は 2 回連続陰性であることを確認したうえで終了する。アシクロビル静脈内投与終了後、CD4>200/ μ L が維持されるまでバラシクロビル（再発予防の保険適用は性器ヘルペスに対してのみ、免疫正常例では 500mg/日、ヒト免疫不全ウイルス感染症例では 1g/日）：2g/回・1 日 3 回を長期投与する¹²⁾。

【施行例】

免疫不全状態を有する例：

アシクロビル 10mg/kg/回・8 時間毎の静脈内投与。

投与期間は少なくとも 21 日間。初回髄液 HSV DNA 高感度 PCR が 2 回連続陰性化するまで。

（参考）

成人にアシクロビル 10mg/kg を静注投与した際の髄液中濃度は血漿中濃度の約 1/2 であると報告されている¹⁴⁾。

文献

- 1) Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet. 1984; 2: 707-711.
- 2) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Eng J Med. 1986; 314: 144-149.
- 3) Olson LC, Buescher EL, Artenstein MS, Parkman PD. Herpesvirus infections of the human central nervous system. N Engl J Med. 1967; 277: 1271-1277
- 4) Illis LS, Merry RTG. Treatment of herpes simplex encephalitis. J R Coll Physicians Lond. 1972; 7: 34-44

- 5) Whitley RJ, Soong S-J, Dolin R, et al. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med*. 1977; **297**: 289–294
- 6) VanLandingham KE, Marsteller HB, Ross GW, Hayden FG. Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. *JAMA*. 1988; **259**: 1051–1053.
- 7) Dennett C, Klapper PE, Cleator GM. Polymerase chain reaction in the investigation of “relapse” following herpes simplex encephalitis. *J Med Virol*. 1996; **48**: 129–132.
- 8) Yamada S, Kameyama T, Nagaya S, et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2003; **74**: 262–264.
- 9) Valencia I, Miles DK, Melvin J, et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2004; **35**: 371–376.
- 10) Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005; **252**: 268–272.
- 11) Tunkel ARL, Glaser CA, Bloch KC. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; **47**: 303–327.
- 12) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*. 2012; **64**: 347–373.
- 13) Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004; **11**(Suppl 2): 57A–64A.
- 14) Blum MR, Liao SH, de Miranda P. Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am J Med*. 1982; **73**(1A): 186–192.

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-1-5 参照

Clinical Question 8-1-4

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-1. 成人の治療

成人例の治療においてどのような点に注意すべきなのか

推奨

- ① 欧米では診断および治療終了の基準として必須とされている髄液 HSV DNA 高感度 PCR は、日本では real-time PCR 法により測定した場合に一連として 1 回のみ算定できるが、2 回目以降は保険未承認である。
- ② 脳炎では、入院から 6 時間以内であるなら治療の前に髄液・頭部画像など診断のための検査を優先するが、臨床症状が急速に増悪している場合には、各種検査を行っていないかとしても速やかにアシクロビルを開始する。
- ③ 免疫不全を有する例では軽度の意識障害でも脳炎を疑い髄液検査を行い、髄液細胞数が正常であっても、臨床・画像所見から疑わしい場合にはアシクロビルを開始する（グレード A）（エビデンスレベル II）。
- ④ 腎機能が低下している患者では、アシクロビルの投与間隔を延長するか 1 回量を減量する（グレード B）（エビデンスレベル III）。
- ⑤ アシクロビル投与により約 20% の患者に急性閉塞性腎症を生じ、結晶尿により腎障害を生じるため、十分な補液を行う。
- ⑥ 併用においてアシクロビルの血中濃度が上昇する薬物としてはプロベネシドとシメチジンが、アシクロビルと併用薬の双方の血中濃度が上昇する薬物としてはミコフェノール酸モフェチルが、併用薬の血中濃度が上昇する薬物としてテオフィリンがあげられる。
- ⑦ アシクロビル投与による副作用としては、腎障害のほかにアシクロビル脳症、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎などが生じうる。
- ⑧ ビダラビンは輸液約 10mL をバイアル中に加えて、約 15 秒間振り混ぜ懸濁させ、この懸濁液をもとの輸液に戻し、40℃以上で約 5 分間保ち完全に溶解させる必要がある。したがって、薬液温度を体温まで下げて用いること。ペントスタチンとの併用により、腎不全、肝不全、神経毒性などの重篤な副作用が発現したとの報告があり併用禁忌である。
- ⑨ ホスカルネット投与では、血清クレアチニン値を少なくとも隔日に測定し、腎機能に応じて投与量を調節する。クレアチンクリアランス値が 0.4mL/分/kg 以下になった場合には休薬する。

背景・目的

成人例の治療における注意点について検討する。

解説・エビデンス

2016年4月の診療報酬改定で「単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量」が保険適用となった。欧米では診断および治療終了の基準として必須とされている^{1,2)}。日本ではリアルタイムPCR法により測定した場合に一連として1回算定できるのみで、再検は保険未承認である。

脳炎では、可能な限り早期の治療開始が望まれる細菌性髄膜炎と異なり、入院から6時間以内であるなら治療の前に髄液・頭部画像など診断のための検査を優先する。ただし、臨床症状が急速に増悪している場合にはこの限りではなく、各種検査を行っていなかったとしても、速やかな投与が推奨されている抗菌薬と同時にアシクロビルを開始する。

アシクロビル治療により、通常、数日間は髄液HSV DNA PCRの感度は大きく低下しない。1週目はほぼ全例で、2週目では30～50%、15日以上経過した後でも25%弱の割合で検出される(CQ 8-1-2 参照)。

免疫不全を有する例では臨床症状が軽微となるため、軽度の意識障害でも脳炎を疑う。しかしながら、髄液細胞数が正常である場合もあり、臨床・画像所見から疑わしい場合にはアシクロビルを開始する。なお、免疫不全を有する例では髄液検査の前に必ず頭部画像診断を行い、髄液検査が禁忌となる所見がないことを確認する。HIV感染の有無が確認できない場合には、検査結果を待つ必要はない。

腎機能が低下している患者では、表1に従い、アシクロビルの投与間隔を延長するか1回量を減量する。

アシクロビル投与により、約20%の患者に急性閉塞性腎症を生じ、結晶尿により腎障害を生じる。投与開始後4日目頃に出現し、可逆的であることが多い。十分な補液を行い、腎機能に注意を払うことで減少しうる。また、通常、アシクロビル250mgあたり100mL以上の補液で希釈し、1回投与量を2時間以上かけて点滴静注することも腎機能維持に重要である。併用においてアシクロビルの血中濃度が上昇する薬物としては、プロベネシドとシメチジンが、アシクロビルと併用薬の双方の血中濃度が上昇する薬物としてはミコフェノール酸モフェテルが、併用薬の血中濃度が上昇する薬物としてテオフィリンがあげられる。まれではあるが、アシクロビル投与によりアシクロビル脳症を生じることがある。その他、アシクロビル投与によりアナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎などが生じうる^{a)}。

ビダラビンは輸液約10mLをバイアル中に加えて、約15秒間振り混ぜ懸濁させ、この懸濁液

表1 腎機能とアシクロビルの投与量・投与間隔

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	標準1回投与量 に対応する百分率 (%)	投与間隔 (時間)
> 50	100	8
25～50	100	12
10～25	100	24
0～10	50	24

をもとの輸液に戻し、40℃以上で約5分間保ち完全に溶解させる必要がある。したがって、薬液温度を体温まで下げて用いること。ペントスタチンとの併用により、腎不全、肝不全、神経毒性などの重篤な副作用が発現したとの報告があり併用禁忌である。

ホスカルネットは重度の腎障害を起こすことがあるので、血清クレアチニン値を少なくとも隔日に測定し、腎機能に応じて投与量を調節することが必要である。なお、クレアチニンクリアランス値が0.4mL/分/kg以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しない。

文献

- 1) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-327.
- 2) Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; 64: 347-373.

検索式・参考にした二次資料

- a) アシクロビルインタビューフォーム
- b) ビダラビンインタビューフォーム
- c) ホスカルネットインタビューフォーム

CQ 8-1-5 参照

成人の単純ヘルペス脳炎にアシクロビル投与後効果がない場合はどうすればよいのか

推奨

①治療抵抗性単純ヘルペス脳炎も考慮し、以下を推奨する（グレードC）（エビデンスレベルV）。

①ピダラビン 5～10mg/kg/回・24時間毎の静脈内投与（300mg/Vを5%ブドウ糖注射液または生理食塩液 500mLに溶解し、輸液 500mLあたり2～4時間かけて点滴静注）を併用

または

②ホスカルネット 40mg/kg/回・8時間毎の静脈内投与（保険未承認）を併用

※いずれも、髄液 HSV DNA 高感度 PCR が2回連続して陰性であることを確認し投与終了する。

背景・目的

成人例におけるアシクロビル投与後効果がない場合の治療について検討する。

解説・エビデンス

単純ヘルペスウイルスは二本鎖 DNA ウイルスで、150kb 以上のウイルス遺伝子 DNA を有し、遺伝子上に発現する open reading frame (ORF) は 80 個以上である。薬剤耐性はウイルス遺伝子変異により生じる。単純ヘルペス感染症全般における薬剤耐性分離株の 85～95% にチミジンリン酸化酵素 (TK) 遺伝子 (UL23 領域)、5～7.5% に DNA ポリメラーゼ遺伝子 (UL30 領域) の突然変異を認める¹⁾。単純ヘルペス感染症全般における耐性ウイルスについての 1,425 例の検討では、上記のほかに UL23・30 両方に突然変異がみられるウイルスと、両方に異常が見い出せないウイルスも報告されている¹⁾。

アシクロビルは、感染した細胞内に入ると単純ヘルペスウイルス 1・2 型、水痘・帯状疱疹ウイルスから誘導される TK により選択的に一リン酸化される抗ウイルス薬であるため、治療指数 (therapeutic index) の高い薬剤であり、また同時にウイルス非感染細胞に対する障害は少ないと考えられている。リン酸化されたアシクロビルはウイルスの DNA 鎖に取り込まれ、DNA 鎖の伸長反応を止め、ウイルス増殖を抑制する。しかしながら、単純ヘルペスウイルス遺伝子が突然変異し、TK の活性低下や消失が生じるとアシクロビル耐性となる。一方、サイトメガロウイルス感染症の治療薬として承認されているホスカルネットは、ウイルス DNA ポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して DNA ポリメラーゼ活性を抑制し、ウイルス増殖を抑制する。したがって、ウイルスの TK によるリン酸化の必要がなく、TK の活性低下や消失が生じる UL23 領域遺伝子の突然変異によるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスに対して効果を

及ぼすと考えられる。

アシクロビルを十分量投与しても効果が認められない場合には、アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスであることを考慮する。成人では再活性化により発症することもあり、ウイルスに抗体が結合し、それがウイルス分離を困難にしている (CQ 5-2 参照)。このような理由から病原ウイルスの薬剤感受性を調べることは極めて困難であり、薬剤耐性か否かが正確に診断されないため、治療抵抗性を示す場合に必ずしも薬剤耐性ウイルスが原因ではないかもしれない。単純ヘルペス脳炎における薬剤耐性ウイルスの報告は極めてまれで、特に免疫正常成人例では1例のみである²⁾。しかしながら、ウイルス分離が困難であることより、実際には報告されているより頻度が高い可能性がある。アシクロビルが2〜3週間投与されても髄液PCRにおいてウイルス量が減少しない場合や画像所見が拡大する場合には、ビダラビン併用またはホスカルネット (保険未適応) 併用が推奨される^{3,4)}。ビダラビンはDNAポリメラーゼに作用することが推定されており、アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスに効果を示す可能性がある。しかしながら、非耐性および耐性の区別をしない単純ヘルペス脳炎全般に対するアシクロビルとビダラビンの多施設ランダム化比較試験では、死亡率はアシクロビル19〜28%に対しビダラビンは50〜54%、予後良好であったのはアシクロビル38〜56%に対しビダラビン13〜14%と、ビダラビンはアシクロビルに劣っている^{5,6)}。したがって、単独投与ではなく併用が望ましい。免疫正常例^{2,7)}やTNF- α 阻害薬使用例⁸⁾でホスカルネットが有効であったと報告されている。また、参考ではあるが、後天性免疫不全症候群を有する皮膚・粘膜のアシクロビル耐性単純ヘルペス感染症に対するランダム化比較試験では、ビダラビン治療群14例のうち治療反応性があったのは2例で治癒には至らず、また、毒性のために4例で投薬中止、ホスカルネット治療群26例中21例で改善、治療を最後まで行った22例中19例は上皮形成された⁹⁾。皮膚・粘膜アシクロビル耐性単純ヘルペス感染症の治療においては、ビダラビンに比し、ホスカルネットが効果を及ぼす。ホスカルネット90mg/kgの単回投与においては血漿濃度の54〜80%が髄液移行し、髄液中では試験管内で単純ヘルペスウイルスを完全に抑制する濃度に十分達しており¹⁰⁾、定期投与の間には13〜68%の濃度で推移する¹¹⁾。以上より、多施設二重盲検試験は行われていないが、アシクロビル治療抵抗性単純ヘルペス脳炎ではアシクロビルとビダラビンの併用とともにホスカルネットを推奨している。

【施行例】

ビダラビン 5〜10mg/kg/回・24時間毎の静脈内投与をアシクロビルに併用。
髄液 HSV DNA 高感度 PCR が2回連続して陰性であることを確認し投与終了。

【施行例】

ホスカルネット 40mg/kg/回・8時間毎の静脈内投与をアシクロビルに併用。
髄液 HSV DNA 高感度 PCR が2回連続して陰性であることを確認し投与終了。

単純ヘルペス感染症全般において、アシクロビルとホスカルネット両薬剤に耐性を持つ単純ヘルペスウイルスが報告されている^{12〜17)}。西條らによると、DNApol 変異による ACV 耐性クローンは、ganciclovir : GCV, brivudin : BVDU, sorivudine : BVaraU, spongothymidine : Ara-T には感性であったが、foscarnet : FOS, penciclovir : PCV, vidarabine : Ara-A に対し交差耐性を示した。cidofovir : CDV については、DNApol 変異による ACV 耐性6クローンのうち5クローンは感性であったが、1クローンは耐性を示した¹⁸⁾。GCV は日本では単純ヘルペス

感染症には未承認であるが、サイトメガロウイルス感染症の治療薬として承認されている。アシクロビルおよびホスカルネット耐性単純ヘルペス脳炎に対する治療薬として GCV は考慮されるべきであろう。

単純ヘルペス感染症全般におけるアシクロビル耐性の頻度は、免疫能正常例では 0.1~0.7%^{1,19~25)}、免疫不全状態を有する例では 3.5~10%^{1,21,23,26~28)}、HIV 陽性例では 3.5~8.1%^{1,24,25,27,29~31)}、実質臓器移植後例では 1.1~10%^{1,23,24)}、造血幹細胞移植全体では 4.1~10.9%^{1,4,24,32~38)}、同種造血幹細胞移植では 30~34.5%^{1,39)} と報告されている。免疫不全状態例では免疫正常例よりも多く、特に同種造血幹細胞移植例では高率である^{1,39)}。遺伝子突然変異が生じた単純ヘルペスウイルスは感染力が低下するため発症頻度は少ないが、単純ヘルペス脳炎においても、免疫不全状態例や同種造血幹細胞移植を基礎疾患とする場合には、アシクロビルによる治療効果について、よりいっそう注意を払う必要がある。患者の免疫抑制の程度が薬剤耐性に進展する要因である。ウイルス分離が困難な治療抵抗性の単純ヘルペス脳炎では、このような背景が薬剤変更の判断をするのに有用であろう。

単純ヘルペス感染症治療薬を表 1⁴⁰⁾ に、抗ウイルス薬による抑制濃度 (試験管内) を表 2 に示す⁴¹⁾。

文献

- 1) Frobert E, Burrell S, Ducastelle-Lepretre S, et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; **111C**: 36–41.
- 2) Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, et al. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2010; **67**: 830–833.
- 3) Hengge UR, Brockmeyer NH, Malessa R, et al. Foscarnet penetrates the blood-brain barrier: rationale for therapy of cytomegalovirus encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; **37**: 1010–1014.
- 4) Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; **55**: 459–472.
- 5) Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet.* 1984; **2**: 707–711.
- 6) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; **314**: 144–149.
- 7) Gain P, Chiquet C, Thuret G, et al. Herpes simplex virus type 1 encephalitis associated with acute retinal necrosis syndrome in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002; **80**: 546–549.
- 8) Schepers K, Hernandez A, Andrei G, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. *J Clin Virol.* 2014; **59**: 67–70.
- 9) Hardy WD. Foscarnet treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome: preliminary results of a controlled, randomized, regimen-comparative trial. *Am J Med.* 1992; **92**(2A): 30S–35S.
- 10) Hengge UR, Brockmeyer NH, Malessa R, et al. Foscarnet penetrates the blood-brain barrier: rationale for therapy of cytomegalovirus encephalitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; **37**: 1010–1014.
- 11) Sjovalld J, Bergdahl S, Movin G, et al. Pharmacokinetics of foscarnet and distribution to cerebrospinal fluid after intravenous infusion in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; **33**: 1023–1031.
- 12) Castelo-Soccio L, Bernardin R, Stern J, et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with intralesional cidofovir. *Arch. Dermatol.* 2010; **146**: 124–126.
- 13) Kopp T, Geusau A, Rieger A, Stingl G. Successful treatment of an aciclovir-resistant herpes simplex type 2 infection with cidofovir in an AIDS patient. *Br J Dermatol.* 2002; **147**: 134–138.
- 14) Lalezari J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1997; **176**: 892–898.
- 15) LoPresti AE, Levine JF, Munk GB, et al. Successful treatment of an acyclovir- and foscarnet-resistant her-

表 1 単純ヘルペス感染症治療薬

分類	抗ウイルス薬	投与方法	経口プロドラッグ
ヌクレオチドアナログ	ビダラビン	静脈内投与	
	アシクロビル	経口、静脈内投与	バラシクロビル
	ペンシクロビル	経口、静脈内投与	ファムシクロビル
	ガンシクロビル	静脈内投与	バルガンシクロビル
ヌクレオチドアナログ (ホスホン酸化合物)	シドフォビル	静脈内投与	
ピロリン酸アナログ	ホスカルネット	静脈内投与	

(文献 40 より引用)

表 2 抗ウイルス薬による抑制濃度 (試験管内)

IC ₅₀ value or range (μg/mL)			
抗ウイルス薬	アシクロビル	ペンシクロビル	ホスカルネット
HSV-1	0.02～0.9	0.04～1.8	24～60
HSV-2	0.03～2.2	0.06～4.4	24～60

(文献 41 より引用)

- pes simplex virus type 1 lesion with intravenous cidofovir. Clin Infect Dis. 1998; **26**: 512–513.
- 16) Sims CR, et al. Oral topical cidofovir: novel route of drug delivery in a severely immunosuppressed patient with refractory multidrug-resistant herpes simplex virus infection. Transpl Infect Dis. 2007; **9**: 256–259.
 - 17) Snoeck R, et al. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC). Clin Infect Dis. 1994; **18**: 570–578.
 - 18) Wang LX, Takayama-Ito M, Kinoshita-Yamaguchi H. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. Jpn J Infect Dis. 2013; **66**: 404–410.
 - 19) Collins P, Ellis. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. J Med Virol Suppl. 1993; **1**: 58–66.
 - 20) Bacon TH, Boon RJ, Schultz M, Hodges-Savola C. Surveillance for antiviral-agent-resistant herpes simplex virus in the general population with recurrent herpes labialis. Antimicrob Agents Chemother. 2002; **46**: 3042–3044.
 - 21) Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. Clin Microbiol Rev. 2003; **16**: 114–128.
 - 22) Boon RJ, et al. Antiviral susceptibilities of herpes simplex virus from immunocompetent subjects with recurrent herpes labialis: a UK-based survey. J Antimicrob Chemother. 2000; **46**: 1051.
 - 23) Christophers J, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. Antimicrob Agents Chemother. 1998; **42**: 868–872.
 - 24) Danve-Szatanek C, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. J Clin Microbiol. 2004; **42**: 242–249.
 - 25) Reyes M, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. Arch Intern Med. 2003; **163**: 76–80.
 - 26) Stranska R, et al. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization. J Clin Virol. 2005; **32**: 7–18.
 - 27) Englund JA, et al. Herpes simplex virus resistant to acyclovir: a study in a tertiary care center. Ann Intern Med. 1990; **112**: 416–422.
 - 28) Nugier FJN, Aymard CM, Langlois M. Occurrence and characterization of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolates: report on a two-year sensitivity screening survey. J Med Virol. 1992; **36**: 1–12.
 - 29) Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2004; **39**(Suppl. 5): S248–S257.

- 30) Lolis MS, Gonzalez L, Cohen PJ, Schwartz RA. Drugresistant herpes simplex virus in HIV infected patients. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2008; **16**: 204–208.
- 31) Ziyaeyan M, et al. Frequency of acyclovir-resistant herpes simplex viruses isolated from the general immunocompetent population and patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol.* 2007; **46**: 1263–1266.
- 32) Chakrabarti S, et al. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis.* 2000; **181**: 2055–2058.
- 33) Chen Y, et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: an emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2000; **31**: 927–935.
- 34) Erard VA, Wald L, Corey WM, Leisenring, and M. Boeckh. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007; **196**: 266–270.
- 35) Frangoul H, Wills M, Crossno C, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus pneumonia post-unrelated stem cell transplantation: a word of caution. *Pediatr Transplant.* 2007; **11**: 942–944.
- 36) Morfin F, et al. Genetic characterization of thymidine kinase from acyclovir-resistant and -susceptible herpes simplex virus type 1 isolated from bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis.* 2000; **182**: 290–293.
- 37) Wade JC, McLaren C, Meyers JD. Frequency and significance of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolated from marrow transplant patients receiving multiple courses of treatment with acyclovir. *J Infect Dis.* 1983; **148**: 1077–1082.
- 38) Williamson EC, et al. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1999; **104**: 560–568.
- 39) Morfin F, Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J Clin Virol.* 2003; **26**: 29–37.
- 40) Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets.* 2011; **11**: 235–250.
- 41) Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; **55**: 459–472.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 6 日)

((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR ("herpes simplex"[MeSH Terms] AND "encephalitis, viral"[MeSH Terms]) OR ("encephalitis, herpes simplex"[MeSH Terms] OR ("encephalitis"[All Fields] AND "herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields]) OR "herpes simplex encephalitis"[All Fields] OR ("herpes"[All Fields] AND "simplex"[All Fields] AND "encephalitis"[All Fields]))) NOT ("child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms]) AND "antiviral agents"[MeSH Terms]) AND (("2004/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))) AND ("research design"[MeSH Terms] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR comparative study[pt] OR "placebos"[MeSH Terms] OR multicenter study[pt] OR clinical trial[pt] OR (random*[tiab]) OR (placebo*[tiab]) OR (clinical tria*[tiab]) OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR practice guideline[pt] OR "feasibility studies"[MeSH Terms] OR "clinical protocols"[MeSH Terms] OR (single blind*[tiab]) OR (double blind*[tiab]) OR (triple blind*[tiab]) OR "treatment outcome"[MeSH Terms] OR "epidemiologic research design"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "pilot projects"[MeSH Terms]) 31 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 6 日)

(((((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or 脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) and ((薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (抗ウイルス剤/TH or 抗ウイルス薬/AL)) not ((小児/TH or 小児/AL) or (乳児/TH or 乳児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL)))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く))) and (PT=原著論文) 70 件

Clinical Question 8-1-6

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-1. 成人の治療

成人の単純ヘルペス脳炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか。
また、どのような点に注意すべきなのか

推奨

①成人の単純ヘルペス脳炎では副腎皮質ステロイド薬の併用は確立されていないが、一定の医学的根拠があるので行うように勧められる（グレードC）（エビデンスレベルV）。

注）急性散在性脳脊髄炎や視神経脊髄炎など、副腎皮質ステロイドが効果的である疾患が鑑別にあがるため、実際には併用が必要である。ゆえに副腎皮質ステロイド薬の用量や投与期間や投与タイミングは、単純ヘルペス脳炎と急性散在性脳脊髄炎などの両方を考慮して決定することが勧められる

背景・目的

単純ヘルペスウイルスの中枢神経系への感染経路には、①鼻粘膜から嗅神経、②口唇ヘルペスや角膜炎から感覚神経を経由し到達する2経路がある。ナチュラルキラー細胞とCD8陽性Tリンパ球が感染防御の役割を担っているが¹⁾、それにもかかわらず単純ヘルペスウイルスは三叉神経節や嗅球に侵入し潜伏感染する。潜伏感染後においても、CD8陽性Tリンパ球は、単純ヘルペスウイルスの潜伏感染状態を維持し、再活性化を抑制している²⁾。副腎皮質ステロイドは、感染および再活性化の防御因子であるナチュラルキラー細胞とCD8陽性Tリンパ球を阻害することにより、ウイルスの再活性化と増殖を助長する³⁻⁵⁾。一方で、炎症性サイトカイン・カスケードを抑制し神経障害を軽減する可能性がある。臨床症状を改善したとの報告が多くみられ、その有効性は期待されるが、現時点では、副腎皮質ステロイドの併用療法についての確立された論証はない。単純ヘルペス脳炎成人例における、副腎皮質ステロイド薬の併用について検討する。

なお、副腎皮質ステロイド薬併用の有用性を検討する成人372例多施設無作為二重盲検（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）が2008年から行われていたが⁶⁾、結果はいまだ報告されていない。この結果により、今後、ここに記載した推奨に変更が生じる可能性がある。

解説・エビデンス

副腎皮質ステロイドホルモン療法を検討した動物実験およびcase seriesを表1に示した⁷⁻¹⁹⁾。2つの動物実験の報告を除き有効性を示す結果である。case seriesを含めた症例報告では転帰を改善している。単純ヘルペス脳炎の発症起点が初・再感染のどちらが主体であるのかはいまだ

表 1 単純ヘルペス脳炎における副腎皮質ステロイドの有用性と有害作用

Reference	Steroid treatment onset	Treatment modality *	Reported benefit	Adverse effect
Animal experiment				
Baringer, et al. (rabbit) ⁷⁾	1 DBI	Isolated	—	Delay in viral clearance
Thompson, et al. (rat) ⁸⁾	1 DPI	Adjunctive	Reduce area of HSV antigen staining	—
Meyding-Lamadé, et al. (mice) ⁹⁾	1 DPI	Adjunctive	Decrease brain HSV DNA copies, decrease iNOS transcripts	—
Meyding-Lamadé, et al. (mice) ¹⁰⁾	14 DPI	Adjunctive	Decrease brain viral load, reduced severity of MRI abnormalities	—
Sellner, et al. (mice) ¹¹⁾	1 DPI	Adjunctive	Decreased inflammatory chemokine expression (that is, CCL5, CXCL9, CXCL10 and CXCL11)	—
Sergerie, et al. (mice) ¹²⁾	0 DPI	Isolated	—	Several clinical presentation, decreased survival
Sergerie, et al. (mice) ¹²⁾	3 DPI	Isolated	Decreased viral TK, decreased inflammatory cytokines (that is, TLRs, IFN, TNF) , decreased neuronal degeneration, reduced severity of symptoms, increased survival rate	—
Human case reports				
Upoton, et al. ¹³⁾	Not reported	Isolated	Improved outcome	—
Habel, et al. ¹⁴⁾	3 DAS	Isolated	Clinical improvement	—
Habel, et al. ¹⁴⁾	3 DAA	Isolated	Clinical and EEG improvement	—
Musallam, et al. ¹⁵⁾	9 DAA	Adjunctive	Clinical improvement	—
Mesker, et al. ¹⁶⁾	5 DAA	Adjunctive	Clinical improvement	—
Lizarraga, et al. ¹⁷⁾	Adjunctive	Adjunctive	Clinical improvement	—
Human case series				
Nakano, et al. ¹⁸⁾	5 DAS, > 21 DAS	Adjunctive	Clinical improvement	—
Kamei, et al. ¹⁹⁾	0 DAA	Adjunctive	Predictive of good outcome	—

* Treatment modalities defined as administration of isolated steroid therapy without antivirals or adjunctive steroid and antiviral therapies.

DAA, days after admission; DAS, days after symptom onset; DBI, days before inoculation; DPI, days post-inoculation; EEG, electroencephalogram; HSV, herpes simplex virus; IFN, interferon; iNOS, inducible nitric oxide synthase; MRI, magnetic resonance imaging; TK, thymidine kinase; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumour necrosis factor.

(文献 34 より引用)

わかっていない ²⁰⁾。単純ヘルペスウイルスの感染が生じると、自然免疫反応の多くは nuclear factor (NF)- κ B-mediated pathways を介して行われる。ひとつには、toll-like receptors (TLR) 2 と TLR9 が、CD8 による tumour necrosis factor (TNF) および interferon (IFN) 産生を誘導する ²¹⁾ が、これはウイルスが活性化することなく潜伏感染状態を維持するのに重要である。もうひとつとして、TLR3 と TLR9 依存性の IFN 産生が行われるが、これはウイルス複製を早期に抑制す

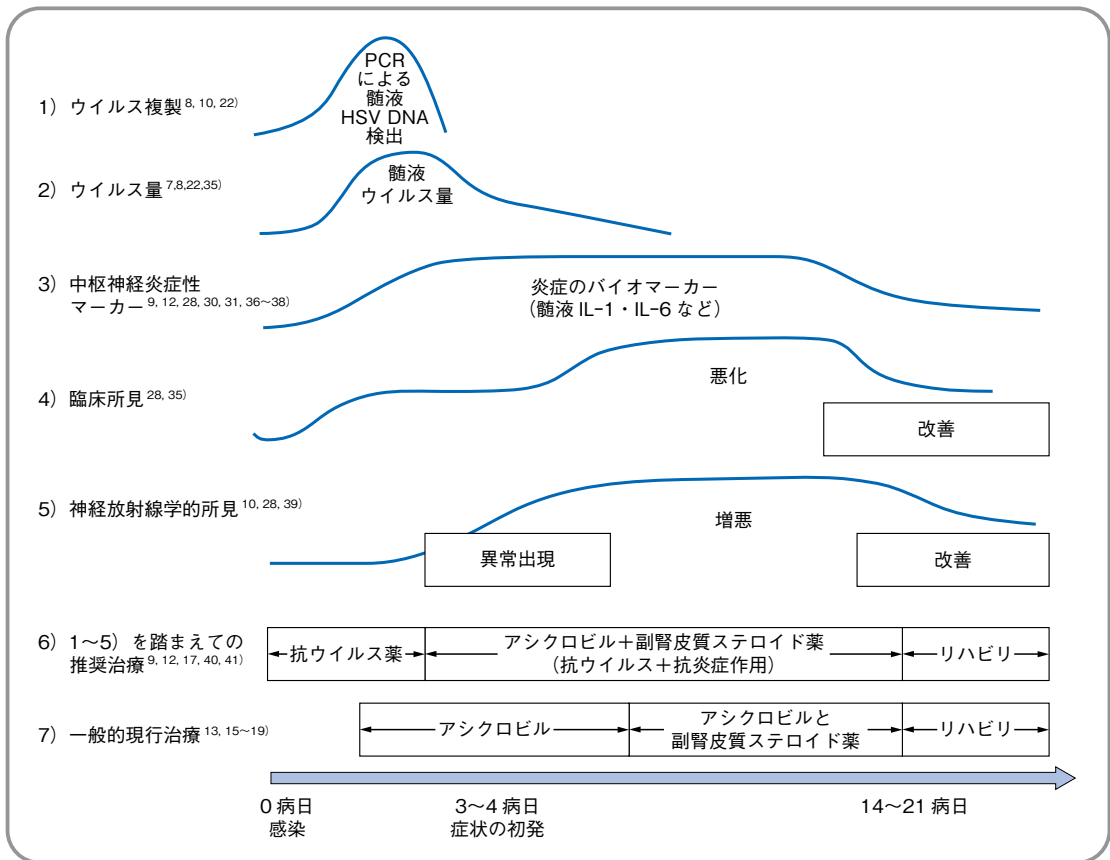


図1 臨床所見・病態生理・放射線学的相関および推奨治療

る^{22, 23)}。ウイルス複製を制御することは、感染初期に生じる神経細胞死を防ぐために重要である^{24, 25)}。これらは感染防御として機能しているが、TLR2 依存性応答が長引くと、炎症性サイトカイン (TNF, interleukin-6 (IL-6)) やケモカイン (monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, IL-8) が産生され、中枢神経障害は進行する²²⁾。

副腎皮質ステロイドは、感染初期において NF- κ B を抑制しウイルスを増加させる²⁶⁾。一方で、その後には、TLR2 依存性応答による炎症性サイトカインやケモカイン産生を抑制し神経障害を防ぐ役割を果たす。このことより、副腎皮質ステロイドは投与時期が重要であるかもしれない。

ウイルス感染初期4日間のウイルス複製は活発だが、その後8日間は低下し^{7, 8)}、4~8日の間は、inducible nitric oxide synthase (iNOS)⁹⁾、matrix metalloproteinases²⁶⁾、specific cytokines (TNF や IL-1, IL-6)、chemokines (CCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, MCP-1, IL-8)^{12, 27~30)} などの中枢神経炎症誘発性分子が増加していることが報告され、また、副腎皮質ステロイドが投与された群では IL-6 が急速に減少し¹⁹⁾、感染後1~3日に開始された場合に転帰が改善している^{9, 31)}。ことより、Ramos-Estebanez らはこの時期に副腎皮質ステロイドを開始し、約10日間併用することを提案している (図1)³⁴⁾。

単純ヘルペス感染症全般におけるアシクロビル耐性の頻度は、免疫能正常例では0.1~0.7%、免疫不全状態を有する例では3.5~10%と免疫不全状態を有する例が多い (CQ 8-1-5 参照)。単純

ヘルペス脳炎発症時にも、副腎皮質ステロイドを長期併用すると耐性ウイルスを誘発する可能性があり注意が必要である。また、頭部放射線照射を行い、脳浮腫予防のために副腎皮質ステロイドホルモンを使用した場合に、単純ヘルペス脳炎の発症率が高くなり、発症後に副腎皮質ステロイドを中断すると病状は悪化すると報告されている^{17,25,33)}。以上より、単純ヘルペス脳炎発症時には短期間での併用が望ましいと考えられる。

なお、急性散在性脳脊髄炎や視神経脊髄炎など、副腎皮質ステロイドが効果的である疾患が鑑別できない場合には、アシクロビルと併用することが必要である。

文献

- 1) Reading PC, et al. NK cells contribute to the early clearance of HSV-1 from the lung but cannot control replication in the central nervous system following intranasal infection. *Eur J Immunol.* 2006; **36**: 897–905.
- 2) Theil D, et al. Latent herpesvirus infection in human trigeminal ganglia causes chronic immune response. *Am J Pathol.* 2003; **163**: 2179–2184.
- 3) Blewitt RW, et al. Mode of cell death induced in human lymphoid cells by high and low doses of glucocorticoid. *Br J Cancer.* 1983; **47**: 477–486.
- 4) Freeman ML, et al. Psychological stress compromises CD8+ T cell control of latent herpes simplex virus type 1 infections. *J Immunol.* 2007; **179**: 322–328.
- 5) Ashcraft KA, et al. Psychological stress impairs the local CD8+ T cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; **33**: 951–963.
- 6) Martinez-Torres F, 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. *BMC Neurol.* 2008; **8**: 40.
- 7) Baringer JR, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleoside. *Arch Neurol.* 1976; **33**: 442–446.
- 8) Thompson KA, et al. Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal herpes encephalitis. *J Neurovirol.* 2000; **6**: 25–32.
- 9) Meyding-Lamadé U, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: inhibition of the expression of inducible nitric oxide synthase in mouse brain tissue. *Neurosci Lett.* 2002; **318**: 21–24.
- 10) Meyding-Lamadé UK, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol.* 2003; **9**: 118–125.
- 11) Sellner J, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett.* 2005; **374**: 197–202.
- 12) Sergerie Y, et al. Delayed but not early glucocorticoid treatment protects the host during experimental herpes simplex virus encephalitis in mice. *J Infect Dis.* 2007; **195**: 817–825.
- 13) Upton AR, et al. Dexamethasone treatment in herpes-simplex encephalitis. *Lancet.* 1971; **297**: 861.
- 14) Habel AH, et al. Dexamethasone in herpes-simplex encephalitis. *Lancet.* 1972; **299**: 695.
- 15) Musallam B, et al. Steroids for deteriorating herpes simplex virus encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2007; **37**: 229–232.
- 16) Mesker AJ, et al. Case report: a pregnant woman with herpes simplex encephalitis successfully treated with dexamethasone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; **154**: 231–232.
- 17) Lizarraga KJ, et al. Are steroids a beneficial adjunctive therapy in the immunosuppressed patient with herpes simplex virus encephalitis? *Case Rep Neurol.* 2013; **5**: 52–55.
- 18) Nakano A, et al. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol.* 2003; **50**: 225–229.
- 19) Kamei S, et al. Evaluation of combination therapy using acyclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; **76**: 1544–1549.
- 20) Steiner I: Herpes simplex virus encephalitis: new infection or reactivation? *Curr Opin Neurol.* 2011; **24**: 268–274.
- 21) Lima GK, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR9 expressed in trigeminal ganglia are critical to viral control during herpes simplex virus 1 infection. *Am J Pathol.* 2010; **177**: 2433–2445.

- 22) Wang JP, et al. Role of specific innate immune responses in herpes simplex virus infection of the central nervous system. *J Virol.* 2012; **86**: 2273–2281.
- 23) Lafaille FG, et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature.* 2012; **491**: 769–773.
- 24) Graber JJ, et al. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. *J Neurooncol.* 2011; **105**: 415–421.
- 25) Jacobs DH: Herpes simplex virus encephalitis following corticosteroids and cranial irradiation. *Neurology.* 1999; **52**, 1108–1109.
- 26) Almawi WY, et al. Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol.* 2002; **28**: 69–78.
- 27) Martínez-Torres FJ, et al. Increased presence of matrix metalloproteinases 2 and 9 in short- and long-term experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett.* 2004; **368**: 274–278.
- 28) Ben-Hur T, et al. A novel permissive role for glucocorticoids in induction of febrile and behavioral signs of experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neuroscience.* 2001; **108**: 119–127.
- 29) Meyding-Lamadé U, et al. Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral MRI changes despite good clinical recovery and low viral load - an experimental mouse study. *Eur J Neurol.* 1999; **6**: 531–538.
- 30) Sellner J, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett.* 2005; **374**: 197–202.
- 31) Carr DJ: Increased levels of IFN-gamma in the trigeminal ganglion correlate with protection against HSV-1-induced encephalitis following subcutaneous administration with androstenediol. *J Neuroimmunol.* 1998; **89**: 160–167.
- 32) Benencia F, et al. Effect of aminoguanidine, a nitric oxide synthase inhibitor, on ocular infection with herpes simplex virus in Balb/c mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; **42**: 1277–1284.
- 33) Silvano G, et al. A herpes simplex virus-1 fatal encephalitis following chemo-radiotherapy, steroids and prophylactic cranial irradiation in a small cell lung cancer patient. *Lung Cancer.* 2007; **57**: 243–246.
- 34) Ramos-Estebanez C, et al. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther.* 2014; **19**: 133–139.
- 35) Wildemann B, et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology.* 1997; **48**: 1341–1346.
- 36) Martínez-Torres FJ, et al. Increased presence of matrix metalloproteinases 2 and 9 in short- and long-term experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett.* 2004; **368**: 274–278.
- 37) Hasson J, et al. The effect of herpes simplex virus-1 on nitric oxide synthase in the rat brain: the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2011; **18**: 111–116.
- 38) Kamei S, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine.* 2009; **46**: 187–193.
- 39) Meyding-Lamadé UK, et al. Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral magnetic resonance imaging abnormalities in patients despite good clinical recovery. *Clin Infect Dis.* 1999; **28**: 148–149.
- 40) Schmidt A, et al. Neurological outcome after severe herpes simplex encephalitis treated with acyclovir and beta-interferon. Time course of intracranial pressure. *Klin Wochenschr.* 1990; **68**: 286–289.
- 41) Boivin N, et al. Modulation of TLR9 response in a mouse model of herpes simplex virus encephalitis. *Antiviral Res.* 2012; **96**: 414–421.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 7 日)

#1 Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat]: "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 711 件

#2 Search "steroids"[MeSH Terms] OR Steroids[Text Word] 723439 件

#3 Search Adrenal Cortex Hormones[MH] 234900 件

#4 Search #2 or #3 782232 件

#5 Search #1 and #4 Filters: Humans 40 件

#6 Search #5 Filters: Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years 8 件

#7 Search (#5 not #6) 32 件

医中誌（検索 2014 年 3 月 7 日）

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 454 件

#2 ((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL)) 227,473 件

#3 ("パルス療法(薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) 17,762 件

#4 #2 or #3 229,908 件

#5 #1 and #4 96 件

#6 (#5) and (PT=症例報告除く) 47 件

#7 (#6) and (CK=胎児,新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12)) 7 件

#8 #6 not #7 40 件

Clinical Question 8-2-1

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-2. 小児の治療

小児の初期選択薬はどのような抗ウイルス薬がよいのか

推奨

- ①小児単純ヘルペス脳炎に対し、最も安全で有効性の高い抗ウイルス薬はアシクロビルである（グレードA）（エビデンスレベルⅡ）。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例に対する初期選択薬を検討する。

解説・エビデンス

ビダラビンが初期にヘルペス脳炎に使用され、その有効性は死亡率を著明に減少させた。その後、アシクロビルのほうがビダラビンよりも優れていることが確認され¹⁾、諸外国のガイドラインを含め現在もアシクロビルが第一選択薬となっている。

文献

- 1) Whitley RJ, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med. 1986; 314: 144-149.

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-2-4 参照

どのような患者にアシクロビルを投与するのか。そのタイミングはどうすればよいのか。 また、投与量や投与期間はどうか

回答

本ガイドラインが推奨する治療方針は以下のとおりである。

- ウイルス性脳炎が疑われる場合：単純ヘルペス脳炎を当初から確定診断することはできないため、ウイルス性脳炎が疑われる場合には、アシクロビル投与を開始する。
 - ①単純ヘルペス脳炎が疑われた段階で初期治療量のアシクロビルの投与を開始する。
 - ②初期治療量は、新生児～2 ヶ月は 20mg/kg/回の 8 時間毎 (60mg/kg/日)、3 ヶ月～15 歳は 15mg/kg/回の 8 時間毎 (45mg/kg/日)、低出生体重児 (出生体重 2,000g 以下かつ生後 7 日以内) は 20mg/kg/回の 12 時間毎 (40mg/kg/日)、免疫不全状態は 20mg/kg/回の 8 時間毎 (60mg/kg/日) とする。ただし、最大量は 1 回 1,000mg とする。
 - ③髄液の単純ヘルペスウイルス高感度 PCR 検査が陰性で、髄液検査や頭部 MRI 検査などで脳炎を疑う所見を認めない場合、アシクロビル投与を中止する。臨床的にウイルス性脳炎が否定できない場合は、初回から 24～48 時間後の髄液検体で高感度 PCR 検査を再検し陰性を確認後に中止する。
- 単純ヘルペス脳炎が確定した場合：髄液の単純ヘルペスウイルス高感度 PCR 検査が陽性の場合、単純ヘルペス脳炎と確定し、アシクロビル投与を継続する。
 - ①初期治療量を投与する。
 - ②治療開始後 7 日毎に PCR 検査を施行する。
 - ③治療 7 日後の PCR 検査で陰性のときは、初期治療量を継続する。
 - ④2 回の PCR 検査で陰性を確認して薬剤投与終了とする。

背景・目的

ウイルス性脳炎が疑われる小児例において、アシクロビルを投与する対象、投与のタイミング、投与量、投与期間を検討する。

解説・エビデンス

単純ヘルペス脳炎の診断は、①ウイルス性脳炎を疑わせる臨床症状 (小児期においては、発熱に伴い痙攣、意識障害、構音障害、性格変化などの中枢神経症状を認め、他に明らかな病因を認めない場合、新生児においては、発熱、哺乳不良、活気の低下などの非特異的症状のみで、中枢神経感染症を示唆する神経症状がない場合であっても、他に明らかな病因を認めない場合)、②ウイルス性脳炎を示唆する検査所見 (神経放射線学的検査 (頭部 CT、頭部 MRI)、脳波検査、

髄液検査), ③ 単純ヘルペス脳炎を示すウイルス学的検査所見(髄液検体より高感度 PCR 法による HSV DNA の検出)のうち, ①や②によりウイルス性脳炎が疑われる症例を単純ヘルペス脳炎「疑い例」, ③によりウイルス学的に証明された症例を単純ヘルペス脳炎「確定例」とする. ウイルス性脳炎が疑われた段階(単純ヘルペス脳炎「疑い例」)でアシクロビル投与を開始し, 単純ヘルペスウイルス性脳炎と確定したら(単純ヘルペス脳炎「確定例」), アシクロビル治療を継続する. 髄液の単純ヘルペスウイルス高感度 PCR 検査が陰性で, 髄液検査や頭部 MRI 検査などで脳炎を示唆する所見を認めない場合はアシクロビル投与を中止する. ただし, 臨床的に単純ヘルペス脳炎が否定できない場合は, 初回から 24~48 時間後の髄液検体で高感度 PCR 検査を再検し陰性を確認後に中止する.

使用量はこれまでは, 疑い例を含め^{注)} アシクロビル 10mg/kg を 8 時間おき (30mg/kg/日) の 14 日間静脈注射を行うとし, 重症例では 15mg/kg を 8 時間おき (45mg/kg/日) に 21 日間投与, 予後不良である新生児の脳炎例では 10~20mg/kg を 8 時間おき (30~60mg/kg/日) の 21 日間静脈注射を行うとしている. 高用量 (15~20mg/kg) や使用日数の延長 (21 日間投与) に関しては添付文書への記載がなく, 家族へのインフォームドコンセントを得る必要があるとされていたが, 2010 年 6 月に添付文書が改訂され「必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる. ただし, 上限は 1 回体重あたり 20mg/kg までとする」となった¹⁾.

最も新しい 2012 年の欧州のガイドライン²⁾ では, 急性脳炎では結果を待たずに疑い例を含め 6 時間以内に治療開始することとし(エビデンスレベル II), アシクロビルの投与量を新生児~3 ヶ月: 20mg/kg を 8 時間毎, 3 ヶ月~12 歳: 500mg/mm² を 8 時間毎, >12 歳: 10mg/kg を 8 時間毎としている. 腎不全時にはアシクロビルの減量が必要とされる(エビデンスレベル II). 投与期間については, コントロールスタディはないが, 25% に再発を認める³⁾ ことなどから 14~21 日間, 3 ヶ月~12 歳では最低 21 日間の投与が推奨されている(エビデンスレベル III)⁴⁾. 米国の Infectious Diseases Society of America (IDSA) では, アシクロビル 10mg/kg を 8 時間毎に 14~21 日, 新生児ではアシクロビル 20mg/kg を 8 時間毎に 21 日間の投与が推奨されている⁵⁾.

抗ウイルス薬投与開始後, 通常, 髄液中の単純ヘルペスウイルス DNA は徐々に減少し, 陰性化する. 治療を開始したにもかかわらずウイルス DNA が髄液中に長期間存在することは, 予後不良を示唆する. 治療開始後, ルーチンに PCR 法を再検することの是非については結論が出ていないが⁴⁾, 治療効果の判定や薬剤投与中止の目安に髄液中の DNA 消失を確認しておくことが望ましいと考えられる.

以上に基づき, 十分なエビデンスがない点に関してはエキスパートの総合的判断にて補い, 本ガイドラインにおいて推奨する小児単純ヘルペス脳炎の治療方針を提示した(巻頭フローチャート). その骨子は, ①単純ヘルペス脳炎が疑われた段階で初期治療量のアシクロビルの投与を開始すること, ②小児を年齢により新生児~2 ヶ月と 3 ヶ月~15 歳に分け, 低出生体重児(出生体重 2,000g 以下かつ生後 7 日以内)と免疫不全状態を別にしたこと, ③ACV の初期治療量は, 新生児~2 ヶ月は 20mg/kg/回の 8 時間毎 (60mg/kg/日), 3 ヶ月~15 歳は 15mg/kg/回の 8 時間毎 (45mg/kg/日), 低出生体重児は 20mg/kg/回の 12 時間毎 (40mg/kg/日), 免疫不全状態は 20mg/kg/回の 8 時間毎 (60mg/kg/日) とし, 小児の最大量は 1 回 1,000mg としたこと, ④診断確定後の治療量は初期治療量と同じであること, ⑤7 日毎に PCR 検査を施行すること, ⑥治療 7 日後の PCR 検査で陰性のときは, 初期治療量を継続すること, ⑦2 回の PCR 検査で陰性を確認し, 21 日間投与して薬剤投与終了とすること, である.

注) 近年, American Academy of Pediatrics から発熱, 被刺激性, 異常髄液所見に特に全身性痙攣を伴っている場合にのみヘルペス感染を考慮するとし, 不用意なアシクロビル使用をしないよう勧告をしてきている⁶⁾. 無呼吸や focal seizure ではヘルペス脳炎の可能性はないとの報告もある⁷⁾.

文献

- 1) アシクロビル点滴静注用 250mg 添付文書 (※※2013 年 11 月改訂 (第 10 版))
- 2) Solomon T, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; **64**: 347–373.
- 3) Kimura H, et al. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. Pediatrics. 1992; **89**: 891–894.
- 4) Kneen R, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. J Infect. 2012; **64**: 449–477.
- 5) Tunkel AR, et al. Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; **47**: 303–327.
- 6) Red Book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. ELK Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006
- 7) Meadows JT, et al. Acyclovir use in sick infants. Pediatr Emerg Care. 2010; **26**: 495–498.

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-2-4 参照

Clinical Question 8-2-3

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-2. 小児の治療

小児例の治療においてどのような点に注意すべきなのか

回答

- アシクロビルは、2.5mg/mL 以下に希釈し、1 時間以上かけて持続静注する。
- アシクロビルの溶解に、5%ブドウ糖液は用いない。
- 腎機能低下時は、クレアチニンクリアランスに応じて投与回数を減らす。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例の治療上の注意点を検討する。

解説・エビデンス

アシクロビル治療に際し注意すべきこととして、急性腎不全や骨髄抑制（白血球減少，血小板減少など特に未熟児），肝機能障害（AST 上昇・ビリルビン上昇），発疹，振戦，下痢，嘔吐，ショック，皮膚粘膜眼症候群，アナフィラキシー様症状，DIC，意識障害，痙攣，錯乱などの中枢神経症状がある。特に低出生体重児（出生体重 2,000 g 以下かつ生後 7 日以内）など腎機能が低い場合には、クレアチニンクリアランスに応じて投与回数を減らす必要がある。アシクロビルの高用量を急速静注すると腎臓内で結晶化し腎機能障害が発現しやすい。そのため新生児・未熟児では、1 時間以上かけて持続投与する。アシクロビルは 1 バイアルあたり注射用蒸留水または生理食塩水（生食）10 mL で溶解し、必要量を 100 mL 以上の補液で希釈して（2.5 mg/mL 以下の濃度にする）から使用する¹⁾。しかし、新生児・未熟児に投与するには希釈液量が多くなるため、実際には海外の添付文書を参考に希釈液量を減量することが多い。米国では 7 mg/mL 以下、英国では 5 mg/mL 以下の濃度になるよう希釈するとされている。5%ブドウ糖液は結晶が析出するため溶解には用いない。溶解後の pH はアルカリ性で、酸性薬剤とは配合変化するため、単独投与が望ましい。添付文書に記載のある併用注意薬剤には、プロベネシド、シメチジン、ミコフェノール酸モフェチル、テオフィリンがある¹⁾。アシクロビルの海外での使用上の注意では、①最大量 20 mg/kg を 8 時間毎、②急速注射を避ける（腎保護のため 1 時間以上かける）、③静脈炎に注意し点滴部位をローテートする、④血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）や溶血性尿毒症症候群（HUS）を起こしやすい患者、腎毒性の薬剤使用患者では注意、⑤投与 24 時間以内の rash に注意、とされている²⁾。

文献

- 1) アシクロビル点滴静注用 250mg 添付文書（※※2013 年 11 月改訂（第 10 版））
- 2) PRESCRIBING INFORMATION ZOVIRAX® (acyclovir sodium) for Injection NDA 18-603/S-027

検索式・参考にした二次資料

CQ 8-2-4 参照

Clinical Question 8-2-4

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-2. 小児の治療

小児の単純ヘルペス脳炎にアシクロビル投与後効果がない場合はどうすればよいのか

回答

- アシクロビル初期治療量の投与 7 日後の単純ヘルペスウイルス高感度 PCR 検査で陽性のときは、アシクロビルを 3 ヶ月～15 歳では 20mg/kg/回に増量、新生児～2 ヶ月の場合は 20mg/kg/回の 6 時間毎に増量（適応外）、免疫不全状態は 20mg/kg/回の 8 時間毎を継続する。治療 14 日後と 21 日後の 2 回の PCR 検査で陰性を確認し、28 日間投与にて薬剤投与終了とする。
- 治療 7 日後と 14 日後の 2 回の PCR 検査で陽性、あるいは治療 7 日後が陰性で 14 日後に陽性化した場合は、臨床的に耐性と判断してピダラビン（適応あり）あるいはホスカルネット（適応外）への変更を考慮する。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例でアシクロビル投与後効果がない場合の治療について検討する。

解説・エビデンス

投与後に効果がみられない場合は、増量ないし延長、あるいは抗ウイルス薬の変更を考慮する。小児においては 1 回 20mg/kg まで増量が可能である。保険適用はないが、新生児における薬物代謝動態を考慮し、新生児では 6 時間毎、1 日 4 回投与を推奨する論文もある¹⁾。アシクロビル増量に対しても不応で、臨床的に耐性と考えられる場合はピダラビンやホスカルネットの使用を考慮する。ピダラビンは 1 日 1 回 10～15mg/kg を 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は 10～14 日間、溶解性の問題や副作用（振戦、錯乱）に注意する。アシクロビルとの併用が奏効した例の報告がある²⁾。ホスカルネットは血漿濃度の 54～80% が髄液移行し、試験管内で単純ヘルペスウイルスを完全に抑制する濃度に十分達するとされる³⁾。60mg/kg/回・8 時間または 90mg/kg/回・12 時間毎の静脈内投与 14 日間継続する。ウイルスチミジンリン酸化酵素遺伝子やウイルス DNA ポリメラーゼ遺伝子の変異によるアシクロビル耐性は com-promised host で 3.5～10%、immunocompetent で 0.1～0.7% に認めると報告されており⁴⁾、耐性ウイルスが確認された場合には、leflunomide や cidofovir など選択されるが、これまでの報告は HIV 感染者などに限定される。

以上に基づき、十分なエビデンスがない点に関してはエキスパートの総合的判断にて補い、本ガイドラインにおいてアシクロビル初期治療量の投与にて効果のない小児単純ヘルペス脳炎に対する治療方針を提示した（巻頭フローチャート）。その骨子は、①治療 7 日後の PCR 検査で陽性のときは、3 ヶ月～15 歳では 20mg/kg/回に増量、新生児～2 ヶ月の場合は 20mg/kg/回の 6 時間毎に増量（適応外）、免疫不全状態は 20mg/kg/回の 8 時間毎を継続とすること、②治療

14 日後と 21 日後の 2 回の PCR 検査で陰性を確認し、28 日間投与にて薬剤投与終了とすること、
③治療 7 日後と 14 日後の 2 回の PCR 検査で陽性、あるいは治療 7 日後が陰性で 14 日後に陽性
化した場合は、臨床的に耐性としてビダラビン（適応あり）あるいはホスカルネット（適応外で
あるため保護者の同意が必要）への変更を考慮すること、④アシクロビル耐性遺伝子が同定され
た場合は leflunomide や cidofovir、への変更を考慮すること、である。

文献

- 1) Sampson MR, et al. Population Pharmacokinetics of intravenous acyclovir in preterm and term infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; **33**: 42–49.
- 2) 里 龍晴, ほか. 抗ウイルス薬. *日本臨牀* 2011; **69**: 505–510.
- 3) Hengge UR, et al. Foscarnet penetrates the blood-brain barrier: rationale for therapy of cytomegalovirus encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; **37**: 1010–1014.
- 4) Piret J, et al. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Chemother.* 2011; **55**: 459–472.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2014 年 3 月 12 日）

Search (((((((("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)))))) AND (child[MH] or infant[MH])) AND Antiviral Agents[MH])) AND ("2004/01/01"[PDat] : "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 50 件

医中誌（検索 2014 年 3 月 11 日）

(((((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or 脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or ヘルペス脳炎/AL) and ((薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (抗ウイルス剤/TH or 抗ウイルス薬/AL)) and ((小児/TH or 小児/AL) or (乳児/TH or 乳児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL)))) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く 73 件

Clinical Question 8-2-5

8. 単純ヘルペス脳炎の治療
8-2. 小児の治療

小児の単純ヘルペス脳炎における副腎皮質ステロイド薬の併用は行ったほうがよいのか。
また、どのような点に注意すべきなのか

推奨

①副腎皮質ステロイド薬は、症状が急速に進行しているときや、症状が再燃し ADEM の画像所見を呈するときに抗ウイルス薬との併用で短期間用いることは推奨されるが、ルーチンに併用する必要はない（グレード C）（エビデンスレベル V）。

背景・目的

単純ヘルペス脳炎小児例でのステロイド薬の併用療法について検討する。

解説・エビデンス

副腎皮質ステロイド薬の併用については、化膿性髄膜炎のように確立されたエビデンスは現在まで見出されていない。抗ウイルス薬の出現前から副腎皮質ステロイド薬は有効と無効とするものがあった。現在では、副腎皮質ステロイド薬は抗ウイルス薬との併用で特に著明な脳浮腫、脳の偏倚あるいは脳圧亢進時にしばしば用いられている。しかし、副腎皮質ステロイド薬による免疫抑制からウイルスの増殖を促進する可能性がある¹⁾。

現在、成人での multicenter なコントロールスタディが行われており²⁾、有効性の結論は出ていない。しかしながら、髄液中で IFN- γ 、IL-6、IL-10、sTNFR1 が有意に上昇しており、サイトカインを介した炎症の存在は、ステロイドの併用による予後改善の可能性を示唆する³⁾。

急性脳炎に対して用いられる副腎皮質ステロイド薬はデキサメタゾンあるいはメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法である。デキサメタゾンやメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法はヘルペス脳炎を含む 5 例での有効性を示唆する論文³⁻⁵⁾や成人でのデキサメタゾンの有効例の報告^{6,7)}がある。現状での小児での適応は CT や MRI で急速に進行しているとき、再発にてウイルス DNA 陰性や ADEM の画像を呈するとき⁸⁾などに抗ウイルス薬との併用で短期間用いることは推奨される。注意点として、消化管出血や高血糖、二次性発熱、感染などに留意する。副腎皮質ステロイド薬による凝固亢進に伴う血栓形成の予防としてパルス療法終了翌日までヘパリン 100~150 IU/kg/日の持続点滴静注による抗凝固療法を併用する。副腎皮質ステロイド薬の使用中は、適時血圧を測定することや高血糖への注意が必要である。副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇があるため、投与前、投与期間中に眼圧の測定を行うことが望ましい。

文献

- 1) Kneen R, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. J Infect. 2012; **64**: 449–477.
- 2) Martinez-Torres F, et al. GACHE Investigators. 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.
- 3) Nakano A, et al. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. Eur Neurol. 2003; **50**: 225–229.
- 4) Venturini E, et al. Herpes simplex encephalitis with occipital localization in an infant: a different route of entry in the brain system? Pediatr Neurol. 2013; **48**: 463–465.
- 5) Musallam B, et al. Steroids for deteriorating herpes simplex virus encephalitis. Pediatr Neurol. 2007; **37**: 229–232.
- 6) Kamei S, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. Cytokine. 2009; **46**: 187–193.
- 7) Kamei S, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; **76**: 1544–1549.
- 8) Cohen O, et al. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. Arch Neurol. 2001; **58**: 797–801.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2014 年 3 月 6 日)

#1 Search ("Encephalitis, Herpes Simplex"[Mesh] OR (Herpes Simplex[Mesh] AND encephalitis, Viral[Mesh]) OR (herpes simplex encephalitis)) AND ("2004/01/01"[PDat]: "2014/12/31"[PDat]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) 711 件

#2 Search "steroids"[MeSH Terms] OR Steroids[Text Word] 723439 件

#3 Search Adrenal Cortex Hormones[MH] 234900 件

#4 Search #2 or #3 782232 件

#5 Search #1 and #4 Filters: Humans 40 件

#6 Search #5 Filters: Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years 8 件

医中誌 (検索 2014 年 3 月 6 日)

#1 ((脳炎-ウイルス性/TH) and (単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス/AL)) or ((脳炎-単純ヘルペス/TH or 単純ヘルペス脳炎/AL) or 単純ヘルペスウイルス脳炎/AL or (脳炎-単純ヘルペス/TH or ヘルペス脳炎/AL)) and (DT=2004: 2014 and PT=会議録除く) 454 件

#2 ((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL)) 227,473 件

#3 ("パルス療法(薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) 17,762 件

#4 #2 or #3 229,908 件

#5 #1 and #4 96 件

#6 (#5) and (CK=胎児,新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12)) 11 件

索引

欧文索引

F

fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) 32

H

herpes simplex virus (HSV) 24

human immunodeficiency virus (HIV) 検査 63

I

IRF3 50

M

MR spectroscopy (MRS) 32

MRI 検査 32

N

NEMO 50

nested PCR 法 39

P

PCR 法 38

periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) 32

S

single PCR 法 39

single photon emission computed tomography (SPECT) 32

STAT1 50

T

TBK1 50

TLR3 48

TRAF3 49

TRIF 50

U

UNC93B 48

和文索引

あ

アシクロビル 41, 68, 69, 71, 76, 78, 89, 95

アシクロビル耐性 41, 79

い

意識障害 17

遺伝子診断 38

か

鑑別診断 54

き

記銘力障害 18

け

痙攣発作 17

検査 30

こ

後遺症 6, 10

抗ウイルス薬 68, 89

高次脳機能障害 17

し

小児例 10, 23, 58, 89, 90, 93, 95, 97

腎機能低下 93

新生児単純ヘルペス脳炎 24

す

髄液 HSV DNA 高感度 PCR 31

髄液単純ヘルペス IgG 抗体価 31

髄膜刺激徴候 17

頭痛 17

そ

巣症状 18

た

単純ヘルペスウイルス 24

て

てんかん 10

転帰 6, 13

と

投与期間 71

投与量 71

の

脳波検査 32

は

発生頻度 2

発熱 17

ひ

ビダラビン 76, 79, 95

ふ

副腎皮質ステロイド薬 83, 97

ぶどう膜炎 11

ほ

ホスカルネット 77, 79, 95

よ

予後 6, 10

り

リアルタイム PCR 法 39

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017

2017 年 8 月 30 日 発行

監修者 日本神経感染症学会,
日本神経学会, 日本神経治療学会
発行者 小立鉦彦
発行所 株式会社 南 江 堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>
印刷・製本 真興社

© Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, Societas Neurologica Japonica,
Japanese Society of Neurological Therapeutics, 2017

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-25222-0

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、
(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の
許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外
〔「私的使用のための複製」など〕を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業
務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであ
っても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。