

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。

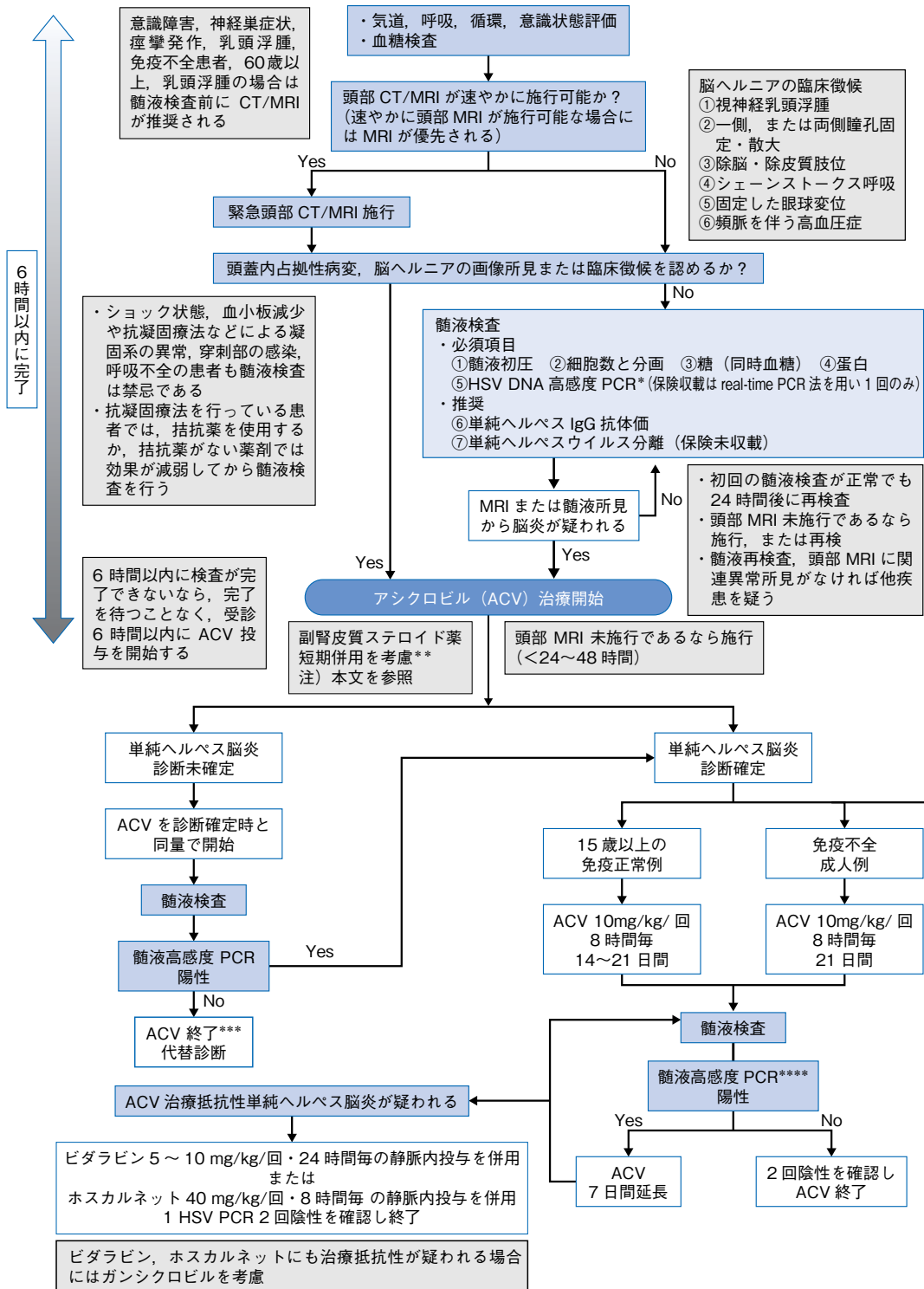
なお、この診療ガイドラインは現時点の日本における単純ヘルペス脳炎の診断と治療水準の向上を目的として作成しており、緊急の臨床の現場において対応しやすいように巻頭にフローチャートを示してある。また、本ガイドラインは臨床現場において刻々と変わる個々の患者の病態に合わせた臨床家の治療についての裁量権や今後の疫学的変化に対応した治療について規定するものではないことを、ここにお断りしておく。

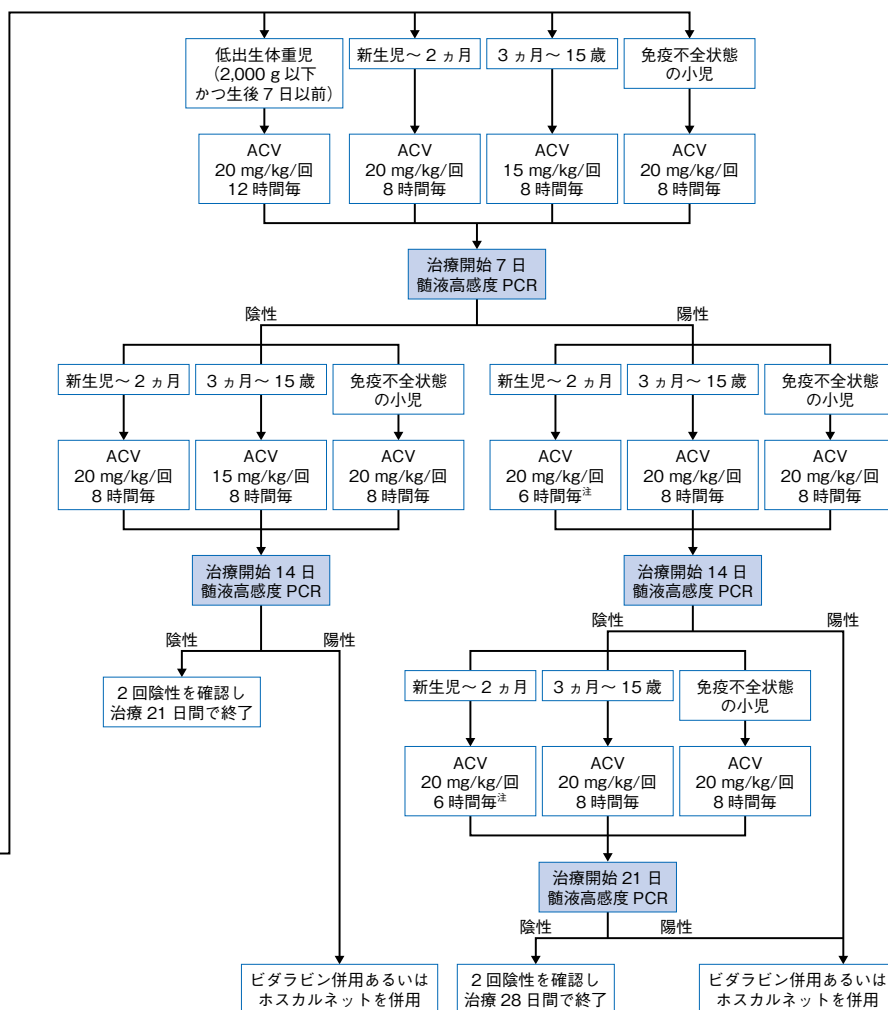
2017年6月

「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 回目まで PCR を行う
 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のようにするのか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