

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])) 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, Plancoulaire 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