

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 症例から学ぶり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、特に分娩直前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