

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/μL 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樞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

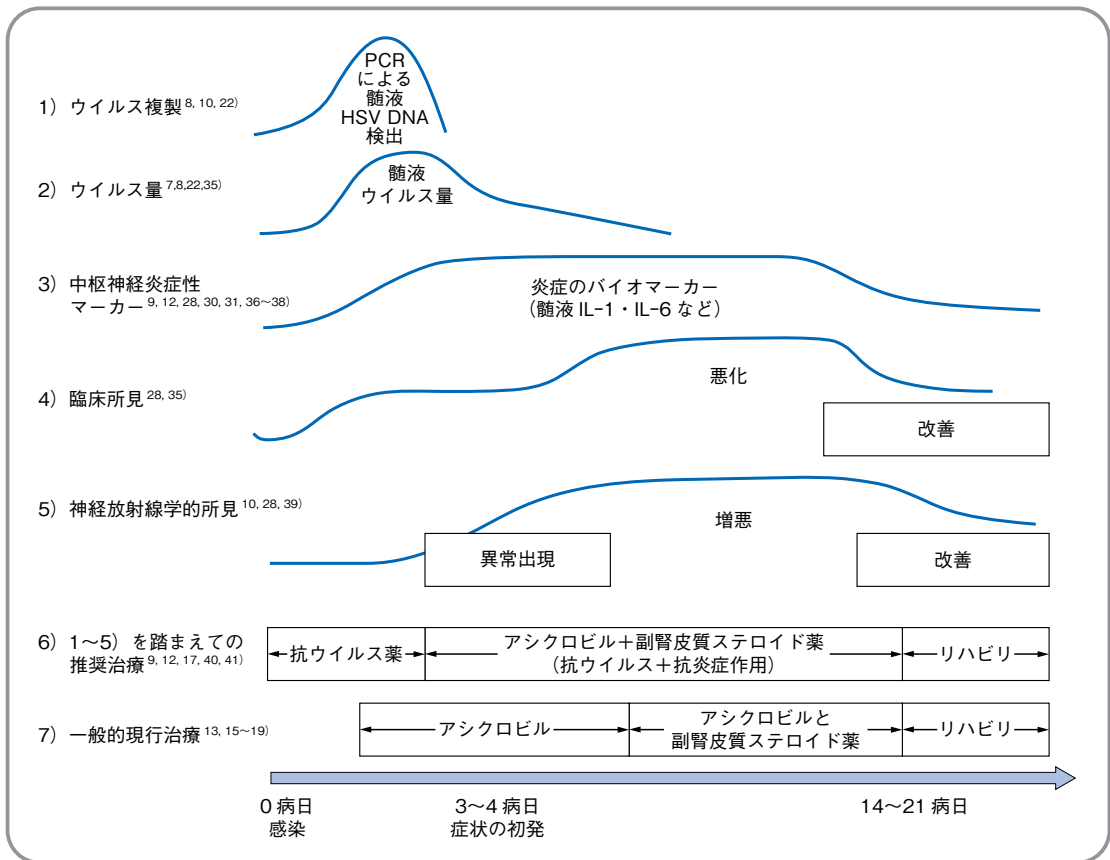


図1 臨床所見・病態生理・放射線学的相関および推奨治療

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。
 - ④ 2 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つた。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