

## 第 40 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

## 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン\*

木村 宏\*\*

**要旨** 本ガイドラインは、日本神経感染症学会により作成された、単純ヘルペス脳炎に対する診断・治療指針についてのガイドラインである。本ガイドラインは成人と小児の二部構成になっており、さらに小児の単純ヘルペス脳炎は、小児期と新生児期に分けられ解説されている。診断技術の革新と抗ウイルス剤の普及により、単純ヘルペス脳炎の生命予後は著しく改善されたが、いまだに後遺症率は高く、予後不良な疾患である。

## はじめに

単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインは、日本神経感染症学会により作成された、単純ヘルペス脳炎に対する診断・治療指針についてのガイドラインである<sup>1)</sup>。発症年齢によって発症病理や薬用量が異なることなどから、成人と小児の二部構成になっている。さらに、小児の単純ヘルペス脳炎は、感染経路・発症病理の異なる、①小児期の単純ヘルペス脳炎と、②新生児の単純ヘルペス脳炎（新生児ヘルペス中枢神経型）に分けられている。本稿では、小児期の単純ヘルペス脳炎を中心に、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインについて概説するとともに、単純ヘルペス脳炎に関する最新の知見についても触れる。

## I. 発症病理

単純ヘルペスウイルス (HSV) には 1 型・2 型があり、HSV1 型は初感染として急性歯肉口内炎の形をとり、三叉神経節に潜伏し、再活性化し口

唇ヘルペスをもたらす<sup>2)</sup>。一方、HSV2 型は初感染としては性器ヘルペスを起こし、腰仙髄神経節に潜伏感染し、再活性化し再発性の性器ヘルペスとなる。

小児期のヘルペス脳炎は、HSV1 型により起こり、成人ヘルペス脳炎と病態・経過は類似している。HSV が神経行性に中枢神経系に達し、局在性脳炎の形をとる。ただし、成人では HSV の再活性化によりヘルペス脳炎を発症する例がほとんどであるが、小児の場合は HSV の初感染により発症する例も多い。一方、新生児期のヘルペス脳炎は、HSV1 型のみならず HSV2 型によっても発症すること、汎脳炎を呈することが多いことなど、成人ヘルペス脳炎と病態・経過を異にする<sup>2)</sup>。

ヘルペス脳炎患者のウイルス DNA の局在をみると、1 歳以上の年長児のヘルペス脳炎では髄液中からしか HSV DNA が検出されないのに対して、新生児期のヘルペス脳炎では髄液中のみならず、血清中からも HSV DNA が検出される<sup>3)</sup>。また、髄液中の HSV DNA 量を定量すると、年長児のへ

\* Guidelines for the management of herpes simplex encephalitis

**Key words** : 単純ヘルペスウイルス, PCR 法, 新生児ヘルペス, アシクロビル

\*\* 名古屋大学大学院医学系研究科微生物免疫学講座ウイルス学分野 Hiroshi Kimura  
〔〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65〕

ルペス脳炎に対して新生児ではウイルス量が有意に多いことがわかる<sup>4,5)</sup>。これらのことは、新生児期のヘルペス脳炎では HSV が血行性に中枢神経系に散布され、広範な病巣を形成しているということを示している。

## II. 臨床症状

### 1. 小児期のヘルペス脳炎

小児期の単純ヘルペス脳炎は 6 歳未満が多いが、小児期のどの年齢にもみられるものである。初発症状は発熱が高頻度に見られ、けいれん・意識障害・構音障害などの神経学的症状を伴う<sup>6)</sup>。成人に比較して、急速に意識障害が進行する例が多いのが特徴である。また成人と異なり、側頭葉・大脳辺縁系などの単症状で発症することは必ずしも多くない。したがって、小児期の他の病因による急性脳炎・脳症と比較して、小児の単純ヘルペス脳炎に特異的という症状はない。前述のように小児のヘルペス脳炎は HSV1 型の初感染で発症する例も多いが、ヘルペス性歯肉口内炎を認める例は 9% 程度にすぎない。以上のごとく、臨床症状・神経学的所見から、小児期のヘルペス脳炎を診断することは困難である。

### 2. 新生児期のヘルペス脳炎

新生児のヘルペス脳炎の主症状は、発熱・哺乳不良・易刺激性・活気の低下・けいれんなどである。これらの症状が生後平均 11 日に現れる<sup>7)</sup>。特徴的とされる水疱は初発症状として約 3 割、続発症状を合わせても約 5 割にしか認められない<sup>7)</sup>。このように、新生児のヘルペス脳炎は非特異的状態で発症することが多い。また母親の性器ヘルペスは無症候性であることが多いので、児の発症時に母親にヘルペス病変が認められるとは限らない(母親の性器ヘルペスの既往は 25% 程度である)。以上より、新生児期のヘルペス脳炎も、臨床症状・経過のみによる診断は困難である。

## III. 検査所見

### 1. 小児期のヘルペス脳炎

頭部 CT/MRI 上では前頭葉・側頭葉を中心とした局在病変が認められる。MRI は CT よりも微少な病変の描出が可能であり、早期診断に有用であ

る。脳波ではほぼ全例に異常がみられるが、PLEDS (periodic lateralized epileptic discharge) の出現は小児例の 1/3 に認められるにすぎない<sup>6)</sup>。脳波と頭部 CT/MRI 所見からヘルペス脳炎を疑うことは可能であるが、それだけで確定診断を行うことはできない。

髄液所見としては、細胞数の軽度～中等度の増加(単核球優位)、蛋白の増加を認めるが、他の脳炎と有意な差は認めない。赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。

### 2. 新生児期のヘルペス脳炎

CT・MRI などの画像診断では、局在性脳炎のみならず、しばしば汎脳炎の様相を呈する。髄液中の白血球増多・蛋白増加は認められることが多いが、異常所見を呈さないこともある。

## IV. 確定診断

### 1. 小児期のヘルペス脳炎

表 1 にガイドラインに掲げられている小児の単純ヘルペス脳炎診断基準を示す。

微量のウイルス核酸を増幅・検出する PCR 法が確定診断法として確立されている<sup>3,8)</sup>。抗ウイルス剤治療を開始後 1 週間以内に髄液中の HSV DNA 量は著減し、2 週以降は検出されなくなる。そのため、抗ウイルス剤治療開始前の髄液を用いて PCR 法を行うことが重要である。一方、発症直後は偽陰性になり得ることが報告されているので、臨床的に疑わしいときには再検する必要がある。さらに、病態の項でも述べたように、髄液中の HSV DNA 量は微量である。ヘルペス脳炎の診断にあたっては、感度のよい nested PCR 法もしくは real-time PCR 法を用いる。いわゆる single の定性 PCR 法や LAMP 法では感度が低く、十分な診断精度が得られない<sup>9)</sup>。

近年われわれは、real-time PCR 法により、鋭敏に HSV DNA を検出するシステムを構築した<sup>10)</sup>。この real-time PCR 法は nested PCR 法と同等の感度をもち、しかも定量性がある<sup>5)</sup>。同法を用いることで迅速にヘルペス脳炎を診断できるのみならず、定量性があるがゆえに治療効果判定にも有用である。

以前は、ヘルペス脳炎の確定診断のために髄液

表 1 単純ヘルペス脳炎の診断基準 (小児)

1. 急性脳炎を示唆する症状・症候を呈する.
2. 神経学的検査所見
  - (1) 神経放射線学的所見にて, 通常, 側頭葉・前頭葉など, 新生児では後頭葉に病巣を検出する.  
A: 頭部コンピュータ断層撮影 (CT)  
B: 頭部磁気共鳴画像 (MRI)
  - (2) 脳波: ほぼ全例で異常を認める. 局在性の異常は多くの症例で見られるが, 周期性一側てんかん型放電 (PLEDS) は急性期に一部の症例で見られるにすぎない.
  - (3) 髄液所見: 通常, 髄液圧の上昇, リンパ球優位の髄液細胞増多, 髄液蛋白濃度の上昇, および髄液糖濃度は正常を示すことが多い. また, 赤血球やキサントクロミーを認める場合もある.
3. ウイルス学的検査所見 (確定診断)
  - (1) 抗ウイルス剤開始前の髄液を用いた polymerase chain reaction (PCR) 法による HSV-DNA 検出
  - (2) 単純ヘルペスウイルス (HSV) 抗体測定による診断  
髄液 HSV 抗体価の経時的かつ有意な上昇\*があり, また, 髄腔内抗体産生を示唆する所見†がみられること.
  - (3) 髄液からのウイルス分離はまれである.

上記の 1, 2 から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」, 3 のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする.  
注釈

\*判定にあたっては, 抗体測定方法と測定結果表示法に留意する. CF, NT などでの 2 段階希釈法による表示抗体価の 2 管以上の上昇を有意の上昇とする. ELISA での吸光度測定結果の直接表示, ELISA での吸光度測定結果の任意の単位による表示では有意差の判定, 髄腔内抗体産生の判定には慎重を要する.

†血清/髄液抗体比 $\leq 20$  または抗体価指数=髄液抗体/血清抗体 $\div$ 髄液アルブミン/血清アルブミン $\geq 2$

中の HSV 抗体価の測定が用いられてきたが, 有意な上昇を確認するためには 2 週間は要するため, 早期診断としては実際的でない. 抗体を測定するならば, CF 法や NT 法のような定量的な方法を用い, 有意な上昇 (2 管以上) を示す必要がある.

## 2. 新生児期のヘルペス脳炎

新生児期は特異抗体の産生が乏しく, 母親からの移行抗体の存在もあるため血清学的診断には適さない. 新生児期のヘルペス脳炎診断のためには, 髄液中から HSV DNA を検出することが原則である. ときに髄液中からウイルスが分離されることはあるが, 全例ではないので, やはり感度の優れた PCR 法などを用い, ウイルス核酸を検出するのが基本である.

## V. 治療指針

小児期のヘルペス脳炎は発熱, けいれんとともに急速に意識障害が進行し, 無治療では極めて予後不良であり, 生存例でも高率に神経学的後遺症を残す. 近年, PCR 法による早期診断法の確立・アシクロビルをはじめとする抗ウイルス療法の登場により, ヘルペス脳炎の予後はかなり改善された. しかし, 死亡率は 8% と減少したものの, い

まだに中等度以上の後遺症率は 58% と高い<sup>2)</sup>.

表 2 にガイドラインに掲げられている小児のヘルペス脳炎治療指針を示す. 抗ウイルス剤としては, アシクロビルが第一選択剤であり, 早期治療が極めて重要である. 10 mg/kg/回を 1 日 3 回 (各 1 時間) 14 日間投与することが原則である. 投与量が少なかったり, 投与期間が短かったりすると再発頻度を高め, 予後に影響する<sup>10)</sup>. 重症のときは, 15 mg/kg/回を 1 日 3 回投与, 3 週間まで増量可能だが, インフォームドコンセントを得ておく必要がある. 本症を強く疑った時点で抗ウイルス剤による治療を開始することはやむを得ないが, 病因診断を確実にしておくことが大切である. また, 脳炎の対症療法も重要で予後を左右する. 特に脳浮腫の管理とけいれん (しばしば難治性) の治療は予後に大きく影響する.

小児のヘルペス脳炎の特徴として, 神経症状の再発があげられる<sup>8,10)</sup>. 再発は, ヘルペス脳炎患者の 20~30% に, 初回治療終了後 2 週~2 カ月の間に認められることが多い. 一部の症例の再燃時に, HSV DNA が髄液中に検出されており, ウイルスの再増殖が再発の主たる原因と考えられている. さらに, 再燃例は抗ヘルペスウイルス薬の治療期

表 2 単純ヘルペス脳炎の治療指針

1. 一般療法	呼吸・循環管理, 輸液・栄養管理, 電解質バランスの維持
2. 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与	(1) 単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する <sup>†</sup> . アシクロビル 10 mg/kg を 8 時間ごと (1 日 3 回) に点滴静注, 14 日間使用 <sup>§</sup> . (2) 重症例 アシクロビル 15 mg/kg/回 <sup>*</sup> を 8 時間ごとに点滴静注, 21 日間使用 (3) 新生児例 アシクロビル 10~20 mg/kg/回 <sup>*</sup> を 8 時間ごとに点滴静注, 21 日間使用 (4) アシクロビル不応例では, ビトラビンの使用も考慮する.
単純ヘルペス脳炎が否定された段階で抗ウイルス療法を中止する.	
3. けいれん発作, 脳浮腫の治療	(1) けいれん重積に対する治療 フェノバルビタール筋注 フェニトイン静注 ジアゼパム 0.3~0.5 mg/kg 静注 ミダゾラム 0.1~0.3 mg/kg 静注 (引き続き 0.1~0.5 mg/kg/hr 持続点滴) チオペンタール 5 mg/kg 静注 (引き続き 2~5 mg/kg/hr 持続点滴) リドカイン 5 mg/kg 静注 (引き続き 4 mg/kg/hr 持続点滴) (2) 脳浮腫に対する治療 グリセロール, マンニトールの点滴静注

## 注釈

<sup>†</sup> 「疑い例」の段階で治療を始めた場合でも, 診断確定のための検査を怠ってはならない.

<sup>§</sup> アシクロビルの投与にあたっては, ショック, 皮膚粘膜眼症候群, アナフィラキシー様症状, DIC, 汎血球減少症, 意識障害やけいれん錯乱などの脳症, 急性腎不全などの副作用に注意する必要がある.

<sup>\*</sup> アシクロビルの 1 日薬用量を超えるため, インフォームドコンセントに留意し, 家族/患者の同意を得られたときに増量する.

間の短い例や総投与量の少ない症例が多い<sup>10)</sup>.

新生児のヘルペス脳炎も, 高率に神経学的後遺症を残す. ことに HSV2 型による新生児ヘルペス脳炎はしばしば再燃することが知られており, 再燃したものは神経学的予後がさらに悪いとされている<sup>2)</sup>. われわれも, 新生児ヘルペス生存例 32 例を解析し, 4 例が中枢神経系の, 9 例が皮膚の局所再発を起していること, これらの再発例では神経学的後遺症が優位に多いことを報告した<sup>11)</sup>. また統計学的有意差はなかったが, 再発例でアシクロビルの治療期間が短い傾向が認められた. 以上のことから近年では, 新生児のヘルペス脳炎に対しても高用量の抗ウイルス剤を長期間用いることが推奨されている<sup>12)</sup>. わが国における高用量アシクロビル治療のまとまったデータはなく, 保険収載上は依然 10 mg/kg/回が最大量となっているが, 本症の予後の悪さを考慮すると, 新生児のヘ

ルペス脳炎には高用量のアシクロビルを長期間用いること (20 mg/kg/回, 3 週間) が望ましいと思われる.

## おわりに

本症に対する理解・知識の普及に加え, PCR 法による診断技術の革新も相まって, 小児・新生児期のヘルペス脳炎は早期診断可能な疾患となった. さらに抗ウイルス療法の登場により本症の生命予後は著しく改善されたが, いまだに後遺症率は高く, 予後不良な疾患である. 本ガイドラインの普及により小児・新生児期のヘルペス脳炎の予後がさらに改善されることを期待したい. なお, 本ガイドラインは日本神経感染症学会のホームページで公開されており<sup>1)</sup>, 詳細についても解説書が出版されているので参照されたい<sup>13)</sup>.

## 文 献

- 1) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン (<http://www.neuroinfection.jp/guideline001.html>)
- 2) Roizman B, Knipe D, Whitley RJ : Herpes simplex virus. Fields Virology (Knipe DM, Howley PM ed). Wolters Kluwer/Lippincott-Williams & Wilkins Publications, Philadelphia, 2006, 2501-2601
- 3) Kimura H, Futamura M, Kito M, et al : Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections : Frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. J Infect Dis 164 : 289-293, 1991
- 4) Kimura H, Ito Y, Futamura M, et al : Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2. J Med Virol 67 : 349-353, 2002
- 5) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. Microbiol Immunol 48 : 411-415, 2004
- 6) Ito Y, Ando Y, Kimura H, et al : Polymerase chain reaction-proven herpes simplex encephalitis in children. Pediatr Infect Dis J 17 : 29-32, 1998
- 7) 森島恒雄, 川名 尚, 平山宗宏 : 新生児ヘルペス全国調査. 日児誌 93 : 1990-1995, 1989
- 8) Kimura H, Aso K, Kuzushima K, et al : Relapse of herpes simplex encephalitis in children. Pediatrics 89 : 891-894, 1992
- 9) Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, et al : Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid : comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. Med Microbiol Immunol 194 : 181-185, 2005
- 10) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al : Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis 30 : 185-187, 2000
- 11) Kimura H, Futamura M, Ito Y, et al : Relapse of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88 : F483-F486, 2003
- 12) Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RE, et al : Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 108 : 230-238, 2001
- 13) 日本神経感染症学会編 : ヘルペス脳炎—診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針—. 中山書店, 東京, 2007

\* \* \*