



2017年9月6日放送

「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」

日本大学 内科学系神経内科学分野教授 亀井 聡

はじめに

日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会の3学会合同による「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」が本年8月16日に公表されました。本日は、このガイドラインの概要についてご説明させて頂き、お聞きになっている皆様のご診療やご理解の一助になれば幸いです。

さて、日本における本症診療ガイドラインですが、2005年に日本神経感染症学会から公表されておりますが、発刊以来10年を超え、さらに近年、2008年にアメリカから、2012年にイギリスから、脳炎の診療ガイドラインが、各々、公表されております。このような最近の動向を踏まえ、マインズ日本医療機能評価機構が公表していますガイドラインの作成基準に準拠し、Clinical Questionとそれに対する回答という方式で、今回のガイドラインを全面改訂致しました。

主な改訂点

では、今回のガイドラインで何が変わったのか、主要な改訂点3点について、最初に簡単に述べさせていただきます。

第一の改訂点です。単純ヘルペス脳炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響する Neurological Emergency として位置づけられております。つまり救急対応を要する疾患であります。従って、緊迫した実地の救急現場での対応を踏まえ、文章ではなく、脳炎を疑った際の検査手順および治療について巻頭にフローチャートで提示し、一目で何をすれば良いのかを明示いたしました。

改訂した第二点は、先に述べた世界の脳炎の診療動向を踏まえ、脳炎を疑った場合に本症の第一選択薬であるアシクロビルの静脈内投与を入院後6時間以内に開始することを明記いたしました。つまり、髄液を用いた Polymerase Chain Reaction 法、以下 PCR と略しますが、この PCR によるウイルス DNA の検出結果を待たずに、まずアシクロ

ビルを投与開始します。たとえ、入院時の髄液一般所見が正常でも、MRI で異常が検出されなくてもアシクロビルをまず開始します。

この理由は、本症は散発性ウイルス脳炎の中で最も頻度が高く、かつ重篤な疾患であること、単純ヘルペスウイルスは脳の神経細胞に浸潤し、この神経細胞が一度障害を受けますと、その再生が極めて乏しいことから、可能な限り、早期に治療を開始することが、患者の予後の上から極めて重要であるとの判断によります。

三つ目の改訂点として、アシクロビル治療に十分に効果のない症例、治療抵抗性の症例とありますが、この中にはアシクロビル耐性株も含まれますが、このような場合の治療指針も今回は明記しました。

改訂点の詳細

では、これら主な改訂点について少し詳しくお話しさせていただきます。

単純ヘルペス脳炎の症状です。成人例では、発熱や頭痛、上気道感染症状で発症し、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のが一般的です。しかし、病初期に発熱や頭痛がない症例も存在するので留意します。小児では痙攣、意識障害の初発が多く、成人に比して重篤な意識障害に至る例も多いです。

巻頭のフォローチャートですが、臨床症状から脳炎を疑ったら、まず、気道・呼吸・循環を評価し、これらの確保を第一にします。そして意識障害を評価し、血糖をチェックします。臨床所見から、視神経乳頭浮腫、一側または両側の瞳孔固定や散大、除脳・除皮質肢位、チェーンストークス呼吸、固定した眼球変位など、いわゆる脳ヘルニアを示唆する徴候を認めた場合、さらに意識障害、神経巣症状、痙攣発作、免疫不全患者、60歳以上の患者においては、髄液検査による脳ヘルニアの増悪や発症を避けるために、髄液検査前に頭部 CT や MRI 検査を行うことを推奨しました。ただし、頭部 CT では本症病初期における病巣検出率が非常に低値であります。一方、頭部 MRI では、83～96%で側頭葉に、4～17%で側頭葉以外に異常を認めます。拡散強調像は早期変化を捉える可能性が高く、撮像条件に加えます。以上より、迅速に頭部 MRI が行える場合には MRI を優先いたしました。なお、脳波は病因特異的な検査ではありませんが、発症早期より非常に高頻度に異常を検出でき、精神疾患との鑑別に有用であります。

なお、ショック状態、血小板減少や抗凝固療法などによる凝固系の異常、穿刺部の感染、呼吸不全、髄膜炎菌の菌血症が疑われる患者では髄液検査は原則禁忌としました。

このように臨床症状から脳炎が疑われた場合の頭部 CT/MRI や髄液検査の実施基準を含め検査手順を明確にしました。

本症の確定診断ですが、血清学的診断法として、経過に一致した髄液単純ヘルペスウイルス抗体価の有意な上昇または髄腔内抗体産生所見の確認およびウイルス学的診断法として、PCR による髄液内単純ヘルペスウイルス DNA 検出が挙げられます。この PCR による髄液内単純ヘルペスウイルス DNA 検出が現在では世界的な標準的診断法として

位置づけられています。但し、PCR ですが最小検出感度の点から高感度 PCR が推奨されます。しかし、この高感度 PCR でも、発症早期に陰性を示す場合もあり、入院時と発症から 48 時間以上経て、2 回検査をおこない、この両者がともに陰性の場合に、アシクロビルを中止するとしました。

治 療

最後に治療についてご説明します。

まずアシクロビルの投与量です。今回のガイドラインでは患者の年齢や状況を踏まえ区分し記載してあります。

成人例では、免疫能が正常と考えられる 15 歳以上の患者では、1 回あたり 10 mg/kg 8 時毎の静脈内投与で 14～21 日間、免疫不全状態の成人では同じ用量で 21 日間の投与を推奨いたしました。

一方、小児の用量ですが、新生児～生後 2 か月は倍量の 1 回あたり 20 mg/kg の 8 時間毎、生後 3 か月～15 歳では、1.5 倍の 1 回あたり 15 mg/kg の 8 時間毎、出生体重 2000g 以下かつ生後 7 日以内の低出生体重児では 1 回あたり 20 mg/kg ですが、8 時間毎ではなく 12 時間毎、さらに免疫不全状態の小児例では 1 回あたり 20 mg/kg の 8 時間毎を推奨しました。ただし、小児の 1 回あたりの最大投与量は 1000 mg としました。

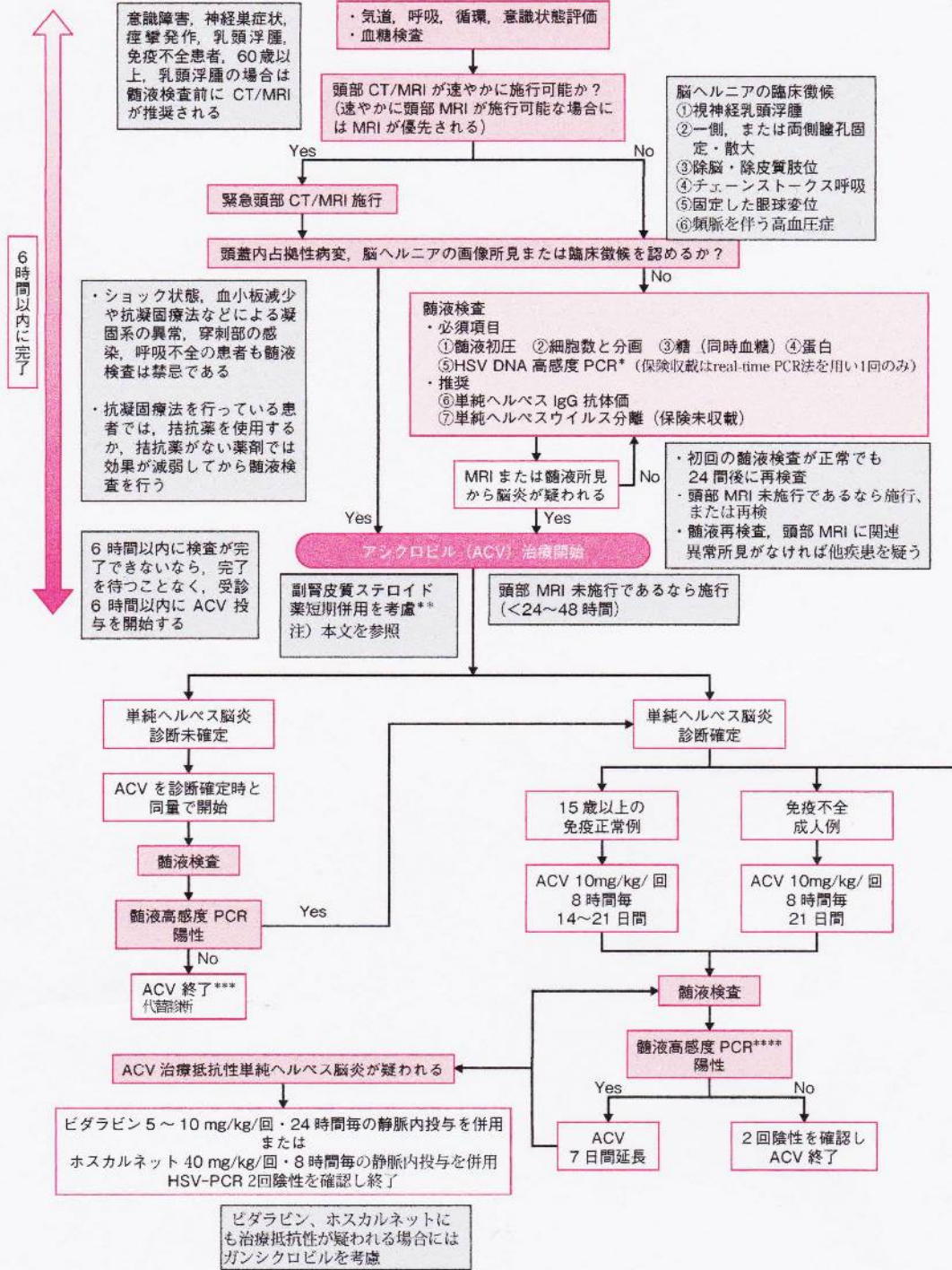
アシクロビル治療抵抗性の対応ですが、ホスカルネットまたはピダラビンの併用を推奨しました。これら薬剤は、アシクロビルと異なりウイルスのチミジンキナーゼを介さないで作用することのできる抗ウイルス薬であります。

おわりに

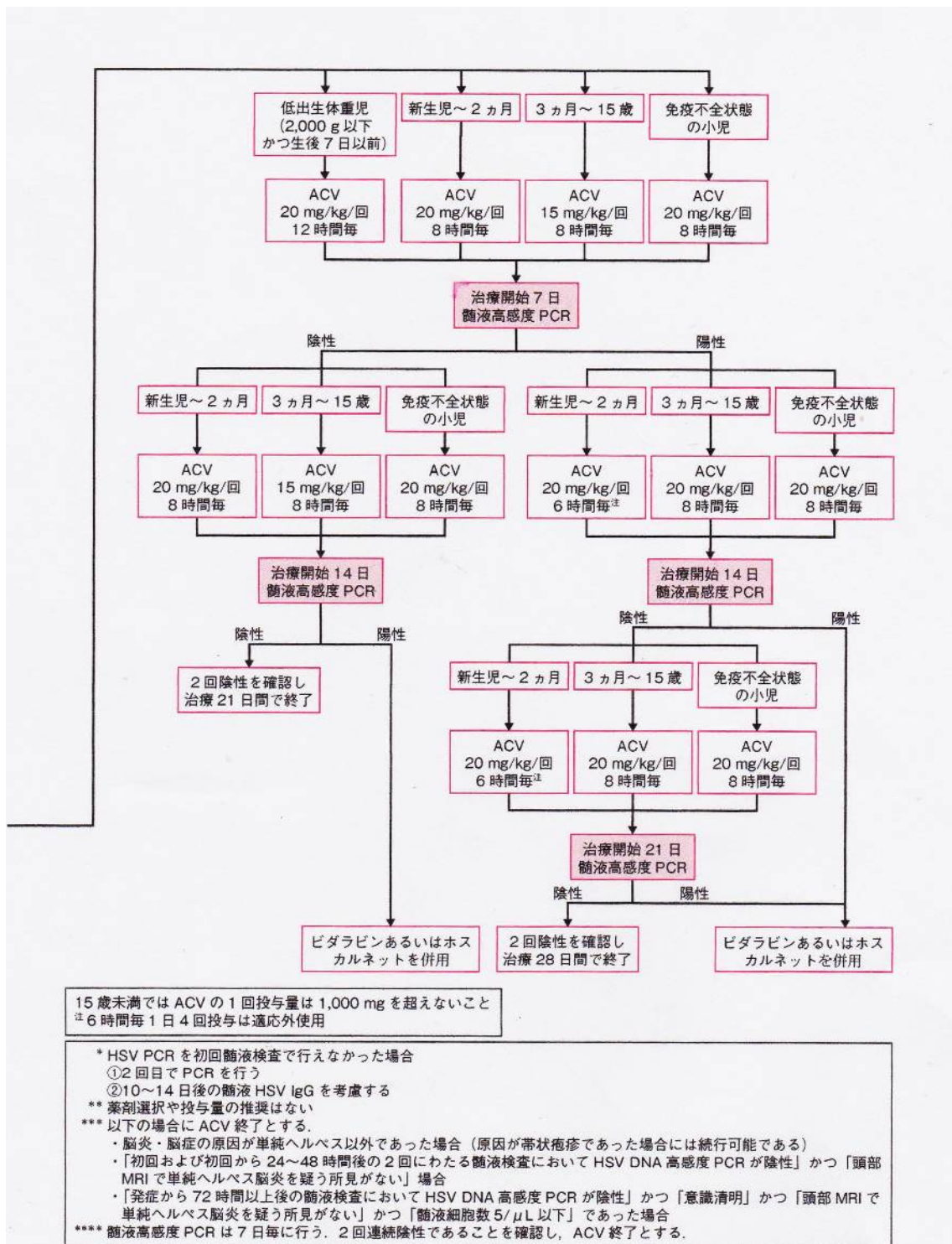
アシクロビルの開発により、単純ヘルペス脳炎の死亡率は 6-7 割から 10～15% と大きく低下致しました。しかしながら、現在でも生存例の約 25% が寝たきりまたは高度後遺症を残し、社会復帰できる患者は約半数と限られております。つまり、未だ不十分な治療成績であります。この新しい診療ガイドラインが、少しでも本症の治療成績の向上になればと願っております。

以上、「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017」について解説させて頂きました。先生がたの实地臨床の現場で少しでもお役に立てればと考えております。

臨床症状より脳炎が疑われた場合の検査・治療フローチャート



「日本神経感染症学会、日本神経学会、日本神経治療学会監修：単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017, p.viii-ix,2017,南江堂」より許諾を得て転載。



「日本神経感染症学会、日本神経学会、日本神経治療学会監修：単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017, p.viii-ix, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載。