

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
HHV-6

2018年2月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

I. 目的	1
II. HHV-6の概略	1
III. HHV-6感染の診断法	1
IV. ciHHV-6との鑑別	3
V. 同種造血細胞移植後のHHV-6再活性化	3
VI. 移植後HHV-6関連疾患	3
VII. HHV-6脳炎の症状と特徴的所見	4
VIII. HHV-6脳炎の発症頻度と危険因子	5
IX. HHV-6脳炎の確定診断	5
X. 他の移植後中枢神経合併症との鑑別	6
XI. HHV-6脳炎の治療	6
XII. HHV-6脳炎の予後	10
XIII. HHV-6脳炎の発症予防	10
XIV. HHV-6脳炎以外のHHV-6関連合併症	10
XV. 同種造血幹細胞移植に伴うHHV-6脳炎の要点と推奨	11
参考文献	12

I. 目的

HHV-6脳炎は10年前にはその存在さえ一部で疑われていたが、現在は同種造血幹細胞移植後にみられる中枢神経合併症の主要な原因とみなされている。本ガイドラインは移植後HHV-6脳炎の診断や治療に関し、現場での適切な判断に貢献できる内容となることに留意した。

執筆時点(2017年7月)において、国内ではHHV-6脳炎の診断に必須であるPCR検査および有効な治療薬は保険適用でない。そのため本ガイドラインでは保険適用にとらわれずに、海外のガイドラインやエビデンスのある診断、治療法は記載した。また治療判断などエビデンスでカバーされないが、予後の改善につながると思われる対応についてもガイドラインメンバーの経験に基づく意見として記載した。

なお、本ガイドラインはHHV-6脳炎の診断、治療に参考となる情報を含むが、その適応は様々な背景をもつ個々の患者の臨床病態に応じ、弾力的に判断されるべきである。本ガイドラインに記載された診断、治療法の遵守の有無により法的責任が医療担当者や本ガイドラインに及ぶものではない。

II. HHV-6の概略

HHV-6はヘルペスウイルス科(*Herpesviridae*)、ベータヘルペスウイルス亜科(*Betaherpesvirinae*)、ロゼオロウイルス属(*Roseolovirus*)に属し、2本鎖のDNAをゲノムとしてもつDNAウイルスである。HHV-6はHHV-6AとHHV-6Bの2種類があり、両者のゲノム配列の相同性は約90%である¹⁾。HHV-6AとHHV-6Bは以前にはvariantとされていたが、2012年に完全に別個のウイルス種と認定された²⁾。病原性が問題となるのはHHV-6Bである。HHV-6Bは乳児期に初感染を来し、幼児期以降のほぼすべてのヒトはHHV-6Bが潜伏感染している。HHV-6Bの潜伏感染部位として唾液腺、骨髄前駆細胞³⁾、中枢神経⁴⁾が報告されており、健常人の大多数で脳に潜伏感染している⁵⁾。潜伏感染したHHV-6は免疫抑制等で再活性化をきたす。HHV-6の複製増殖はCD4陽性T細胞において効率的に行われる⁶⁾。HHV-6Bが中枢神経でproductive infectionを来し得るのかは明らかでない⁴⁾。

HHV-6の初感染は高率に突発性発疹をきたす。まれに突発性発疹関連脳炎脳症を発症する⁷⁾。免疫能が保たれているヒトにおける再活性化が関係する疾患としては薬剤性過敏症症候群^{8,9)}が知られている。多発性硬化症^{10,11)}、内側側頭葉てんかん¹²⁾、免疫能正常者での髄膜脳炎^{13,14)}などもHHV-6の再活性化/慢性感染との関連が報告されているが因果関係は十分に明らかでない¹⁵⁾。一般には健常成人において病原性をきたすことは稀であり、日和見性の病原体と認識されている。

HHV-6AおよびHHV-6Bのユニークな感染形式としてchromosomally integrated (ci) HHV-6¹⁶⁾がある。HHV-6全ウイルスゲノムがすべての体細胞の染色体に組み込まれており、生殖細胞を通して子孫に伝播する。頻度は0.2-2.9%と報告されている¹⁶⁾。病的意義は明らかでない。

III. HHV-6感染の診断法

移植後のHHV-6再活性化やHHV-6脳炎の診断方法、および測定検体における利点、欠点を表1に記載した。

表 1. HHV-6 感染の診断法

	利 点	欠 点
Assay		
ウイルス培養	<ul style="list-style-type: none"> 陽性結果は活動性感染を示す Species の区別が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 技術的に困難 感度と定量性に劣る 結果が早期に得られない
Real time PCR	<ul style="list-style-type: none"> 感度と定量性に優れる 結果が早期に得られる 設定により Species の区別が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 標準化されていない 潜伏感染と ciHHV-6 も捉える
Reverse transcription PCR	<ul style="list-style-type: none"> 陽性結果は活動性感染を示す 	<ul style="list-style-type: none"> 高価 技術的負荷 感度と定量性に劣る
Real time PCR の対象検体		
血 漿	<ul style="list-style-type: none"> 陽性結果はほぼ活動性感染を示す 容易に得られる 	<ul style="list-style-type: none"> HHV-6 脳炎の良好なマーカーでない
全 血	<ul style="list-style-type: none"> ciHHV-6 の診断に有用 容易に得られる 	<ul style="list-style-type: none"> 白血球中の潜伏感染を捉える HHV-6 脳炎の良好なマーカーでない
脳脊髄液	<ul style="list-style-type: none"> 血漿、全血よりも HHV-6 脳炎のよりよいマーカー 	<ul style="list-style-type: none"> 偽陽性の可能性はある 採取困難
組織、BAL など	<ul style="list-style-type: none"> 局所の HHV-6 感染症のよりよいマーカー 	<ul style="list-style-type: none"> 採取が困難 潜伏感染も捉える

Real time PCR 検査がその診断に広く用いられている。しかし PCR 検査は活動性感染と潜伏感染、さらに ciHHV-6 全てを捉える。PCR 検査は標準化されておらず¹⁷⁾、測定系により測定値が大きく異なる。正確性に問題がある測定系もある¹⁷⁾。報告されている PCR 測定系の多くは HHV-6A と HHV-6B を区別できない¹⁸⁻²³⁾が、melting curves や両者の特異的 probe など用い、両者の区別が可能系²⁴⁻²⁷⁾もある。測定検体に関し、全血など細胞を含む検体は潜伏感染細胞を含む可能性がある。全血と血漿の HHV-6 DNA の動態を比較した場合、一旦両者が陽性化したのち、血漿 HHV-6 DNA は短期間で陰性化するが、全血は長期間(時に数ヶ月)陽性結果が持続し、白血球内での潜伏状態を捉えていると考えられる。再活性化のモニタリングにおいて血漿 HHV-6 DNA を用いた測定は解釈がより容易である²⁸⁾。

血漿 HHV-6 DNA 高値と HHV-6 脳炎発症との関連性が報告されており²⁹⁻³¹⁾、この測定は中枢神経症状を来した患者において、HHV-6 脳炎であることの推定に有用である。しかし血漿 HHV-6 DNA は HHV-6 脳炎について良好なサロゲートマーカーとはいえ、血漿 HHV-6 DNA 低値の HHV-6 脳炎も存在する³²⁻³⁴⁾。脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中 HHV-6 DNA は HHV-6 脳炎のよりよいマーカーであり、この証明は HHV-6 脳炎の診断条件である。しかし CSF HHV-6 DNA にも偽陽性も存在し³⁵⁾、また必ずしも脳組織における HHV-6 感染の活動性を反映しない³⁶⁾。HHV-6 DNA の検査値については上記のようなことに留意して解釈を行う。

IV. ciHHV-6との鑑別

ciHHV-6の同種造血細胞移植における病的意義は十分に明らかでない。ciHHV-6において染色体に組み込まれたHHV-6を由来としたHHV-6感染症の発症例が報告されているが^{16, 37)}、同種造血細胞移植後にciHHV-6からHHV-6脳炎を来した症例は知る限り「疑い例」が1例報告されているのみである³⁸⁾。ドナーあるいはレシピエントがciHHV-6であった場合、急性GVHDの頻度が高まる可能性が示されている³⁹⁾が、今後の検証が必要である。

現実にciHHV-6が同種造血細胞移植で問題となるのは活動性HHV-6感染症との鑑別である。ciHHV-6では1細胞あたり1つのHHV-6 DNAが組み込まれている。そのため血中HHV-6 DNAは常に陽性となる。またCSF中に細胞が存在する場合、CSF HHV-6 DNA検査は陽性となる。ciHHV-6を活動性HHV-6感染症と誤診すると不要な治療に繋がる可能性がある。

ciHHV-6はHHV-6関連疾患の症状なく血中HHV-6 DNA高値が持続する場合に疑われる。移植後HHV-6再活性化のほとんどはHHV-6Bを原因とするのに対しciHHV-6ではHHV-6A, -6Bいずれも原因となる^{16, 40)}。そのためHHV-6Aが検出された場合にはciHHV-6を疑う。ドナーがciHHV-6の場合、血中HHV-6 DNAは生着に一致して陽性化する^{30, 40, 41)}。HHV-6 DNA測定値は全血と血漿で大きく乖離する。確定診断には全血を用いたHHV-6 DNAの測定が有用であり、ほぼ白血球数と同様の値となる⁴²⁾ ($1-10 \times 10^6$ copies/ml) ことで診断される^{40, 41)}。レシピエントがciHHV-6の場合には移植前より血中HHV-6 DNAが陽性である。移植後は全血と血漿中のHHV-6 DNAは変動し³⁰⁾ (体細胞障害があった場合に上昇)、全血と血漿でのHHV-6 DNA値の乖離は少ない。確定診断は体細胞のHHV-6 DNAの証明である。毛根(頭髪以外の体毛も可能)を用いたHHV-6 DNAの証明^{30, 40, 41)}は侵襲が少ないため採取可能な症例においては、検体として勧められる。

V. 同種造血細胞移植後のHHV-6再活性化

同種造血細胞移植後に血漿HHV-6 DNAのモニタリングを行った場合、その陽性化(再活性化)は30-70%の患者に確認される^{29, 30, 43-45)}。そのほとんどは移植後2-6週目に集中し、白血球生着直後に陽性化する例が多い²⁹⁾。ホスカルネットなどで予防投与を行った例では再活性化時期が予防投与終了後にみられる場合もある。陽性化の期間は短く、1週間以内であることが多い^{29, 30, 46)}。この動態は同じベータヘルペスウイルス亜科に属するCMVとはかなり異なっている。

HHV-6再活性化と関連する移植前因子として男性³⁰⁾、臍帯血移植^{30, 44, 47)}、非血縁ドナー^{29, 43)}やHLAミスマッチドナーよりの移植^{29, 30, 44)}、骨髄破壊的前処置³⁰⁾が報告され、移植後の因子としてはGVHD³⁰⁾、ステロイド^{29, 30, 45)}が知られている。特に臍帯血移植はHHV-6再活性化の強い危険因子である。週2回血漿HHV-6 DNAのモニタリングを行った場合、HHV-6 DNAの陽性化は臍帯血移植以外で67%、臍帯血移植では87%の症例に観察されたと報告されており³⁰⁾、またウイルス量も臍帯血移植ではそれ以外に比較して高値を示す^{30, 47)}。

VI. 移植後HHV-6関連疾患

同種造血細胞移植においてHHV-6の再活性化は特有の脳炎(HHV-6脳炎)の原因となり、その因果関係性は確立している^{48, 49)}。その他様々な移植後合併症との関連性が報告されている(表2)が、それらとHHV-6との因果関係は十分に確立していない⁴⁸⁾。

表2. 移植後HHV-6関連疾患

HHV-6の関与	因果関係性	疾患/病態
原因	確立	脳炎
	未確立	脊髄炎 ^{50, 51)}
		骨髄抑制/血小板生着遅延 ⁵²⁻⁵⁴⁾
		肺疾患 ^{55, 56)}
		胃腸疾患 ⁵⁷⁾
		肝炎 ⁵⁸⁾
		せん妄 ^{59, 60)}
		認知能低下 ⁵⁹⁾
皮疹 ⁶¹⁾		
促進	未確立	CMV感染症 ⁶²⁾
		急性GVHD ^{54, 62)}

Ⅶ. HHV-6脳炎の症状と特徴的所見

ほとんどのHHV-6脳炎は2-6週目に発症し^{29, 33, 63, 64)}、最も頻度が高いのは移植後3週目(day 21付近)である^{29, 63-65)}。記憶障害、意識障害、痙攣が三大症状であり^{29, 65)}、特に記憶障害はHHV-6脳炎の特徴的な初発症状である。典型例では遠い過去の出来事については答えられるが、日々のイベントなどの短期記憶を思い出せない⁶⁶⁾。患者自身が物忘れを訴える場合もあるが、家族や医療者との会話を通じてや、自分の部屋やトイレの場所がわからなくなるなどの日常行動から健忘が確認される場合もある。典型例では記憶障害から意識障害、痙攣と段階的に症状が進行するが、記憶障害のみで経過する場合²⁹⁾や、突然の意識障害や痙攣で発症する場合もある。痙攣の発症頻度は30-70%と報告されている^{63-65, 67)}。進行が早い例では神経症状は時間単位で悪化し²⁹⁾繰り返す痙攣や呼吸抑制のため人工呼吸器管理を必要とする症例も少なくない。国内登録データを用いた検討では145例中40例(28%)で人工呼吸器管理を要していた⁶⁴⁾。また足のムズムズ感、異常な搔痒感、手足の激痛という異常感覚^{50, 51, 64)}や発汗過多、高度の頻脈という自律神経症状、不随意運動、および性格変化を来す場合もある。低Na血症で発症する場合もあり、HHV-6脳炎に伴うSIADHと考えられる⁶⁷⁻⁶⁹⁾。移植後中枢神経障害をきたす疾患において、記憶障害、異常感覚、およびSIADHはHHV-6脳炎の可能性を考慮する。なお、国内登録データを用いたHHV-6脳炎発症145例の検討においては、初発症状として意識障害(62%)、失見当識(52%)、記憶障害(48%)、痙攣(32%)、感覚障害(22%)、自律神経症状(6.2%)が報告されている⁶⁴⁾。

頭部MRI検査によって確認される側頭葉内側の海馬、扁桃体といった大脳辺縁系の両側性の異常所見、いわゆる辺縁系脳炎は特徴的である^{29, 65, 67, 70)}。異常所見のより早期の検出には拡散強調画像が有用であり、ついでFLAIR, T2で病変の指摘が可能となる⁷¹⁾。しかしいずれの方法でも発症早期には病変が指摘されない例がある⁷⁰⁾。また辺縁系脳炎所見はHHV-6脳炎で必ず伴うわけではなく、国内登録データを用いた検討ではMRIを行った131例中大脳辺縁系に異常を認めたのは約60%であったと報告されている⁶⁴⁾。大脳基底核やその他様々な大脳皮質に異常所見が確認される場合もある⁶⁴⁾。

Ⅷ. HHV-6 脳炎の発症頻度と危険因子

同種造血細胞移植後HHV-6脳炎の発症頻度は0.96%–11.6%と大きな幅を持って報告されている^{29, 31, 35, 44, 46, 51, 64, 70, 72–77}。明らかな危険因子は臍帯血移植であり、4.9–21.4%という頻度で報告されている。単施設1344例の後方視的解析³¹、過去の報告のメタ解析(n=2760)⁷⁷、およびHHV-6再活性化モニタリングを併用した多施設共同前向き試験³⁰において骨髄、末梢血幹細胞移植で0.5–1.2%、臍帯血移植で7.9–9.9%と類似した頻度が報告されている。国内における2007年–2011年の登録データを用いた検討ではHHV-6脳炎のday 100累積発症頻度は全体で2.3%、骨髄、末梢血幹細胞移植で1.6%(HLA一致血縁, 0.36%; HLA不一致血縁, 1.7%; HLA一致非血縁, 1.3%; HLA不一致非血縁3.3%)、臍帯血移植で5.0%とされている⁶⁴。HLA不一致非血縁においても発症頻度が高いことには注意が必要である。この検討は後方視的検討であり、中枢神経症状のモニタリングが十分に行われていないことや髄液検査でのHHV-6 DNAの証明を診断の条件としていることを考慮すると、実際の頻度はより高い可能性がある。HHV-6脳炎発症の危険因子として、骨髄および末梢血幹細胞移植においては男性とHLA一致血縁以外をドナーとする移植、臍帯血ではカルシニューリン阻害薬(CI)単独でのGVHD予防が示されている⁶⁴。

移植後早期の免疫反応: pre-engraftment immune reaction (PIR)⁵¹, engraftment syndrome^{29, 46}, GVHD^{29, 60}は重要な危険因子として知られている。特に臍帯血移植においてPIRは強い危険因子であるとともに、PIRを来しにくいGVHD予防法の選択はHHV-6脳炎発症の予防につながると考えられている。臍帯血移植においてはCI単独でのGVHD予防はmethotrexate⁷⁸やmycophenolate⁷⁹を併用する場合と比較して、PIRの頻度が高い。実際、国内登録データを用いた検討において臍帯血移植におけるGVHD予防法によるHHV-6脳炎発症率はCI + methotrexate, 3.5%; CI + mycophenolate 併用, 5.8%; CI単独, 8.4%と示されている⁶⁴。またこれら免疫反応に対するステロイドの使用も発症の危険性をさらに高める²⁹と考えられる。臍帯血移植を多数行う施設においてもHHV-6脳炎の発症頻度が異なることが知られているが、これはGVHD予防法やステロイドの使用に関する施設ポリシーの差が関係している可能性がある。

総じて、骨髄移植や末梢血幹細胞移植では生着直後の生着症候群やGVHDとこれに対するステロイドを使用する状況以外ではHHV-6脳炎の発症は稀と考えられる。一方、臍帯血移植後でPIRがみられ、ステロイドを開始する状況では発症のリスクはかなり高いと認識しておく必要がある。

その他の危険因子として2回目の臍帯血移植⁵¹、前処置でのアレムツズマブの使用⁷³が報告されている。小児に対する同種造血細胞移植ではHHV-6脳炎のリスクが低いとの意見も聞かれるが、この印象を裏付ける信頼性の高い疫学データは示されていない。

Ⅸ. HHV-6 脳炎の確定診断

脳炎の原因の確定診断には脳組織の生検がgold-standard⁸⁰だが、移植後の患者から病変部位(辺縁系)の組織を採取することは困難である。Wangらは⁸¹、CSF中HHV-6 DNAの証明はHHV-6脳炎の診断価値が高いことを報告している。移植後HHV-6脳炎は以下の3条件を満たす場合に診断可能とするとの報告が多い。すなわち i) 中枢神経症状が存在し、ii) CSF中HHV-6 DNAが陽性で、iii) 中枢神経症状を来す他の原因が否定される場合^{30, 48, 65, 70, 72, 82}である。

HHV-6脳炎は血中HHV-6 DNAの高値に一致して発症する傾向がある。血中HHV-6 DNAとHHV-6脳炎との関連について、国内の前向き試験では血漿HHV-6 DNA $\geq 1 \times 10^4$ copies/mlは感度100%、特異度64.6%、 $\geq 1 \times 10^5$ copies/mlは感度57.1%、特異度90.6%と報告されており³⁰、海外よりは $\geq 1 \times 10^4$ copies/mlは感度100%、特異度81%、 $\geq 1 \times 10^5$ copies/mlは感度71%、特異度94%と報告されている³¹。血漿HHV-6 DNA高値に一致して中枢神経症状を来した場合にはHHV-6脳炎の可能性が高い。

しかし血漿HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/ml 自体は臍帯血移植症例では約半数で観察され³⁰⁾、実際に脳炎を来すのはその一部でしかない。また血中HHV-6 DNA 陰性あるいは低値でHHV-6脳炎をきたす症例も存在し³²⁻³⁴⁾、とくにHHV-6脳炎に対する予防投与を行っている場合にはその傾向が強い。血中HHV-6 DNA は参考所見であり、HHV-6脳炎の確定診断はCSFでHHV-6 DNA の証明が必要条件である。

CSF中HHV-6 DNA 陽性の解釈においてもciHHV-6との鑑別や偽陽性³⁵⁾について注意が必要である。CSF中HHV-6 DNA の証明はHHV-6脳炎の必須条件であるが単独での決定的マーカーではなく、中枢神経症状の評価と他の原因の否定を慎重に行う必要がある。

頭部MRI検査で確認される辺縁系脳炎はHHV-6脳炎の特徴的所見として有名だが、先に示したように感度はあまり高くなく、特に発症から1週間以内には所見が検出されない場合が多い⁷⁰⁾。

X. 他の移植後中枢神経合併症との鑑別

HHV-6は移植後のウイルス性脳炎の原因として頻度が高く⁸³⁾、移植後に中枢神経症状を来した場合にはHHV-6を鑑別に入れる。一方その他の原因についても広く検討を行うことは重要である。ウイルス性脳炎の原因としてHHV-6に続く頻度となるのはEBV (lymphoproliferative disease), HSV, JC virus, VZV, CMV, adenovirusと報告されており⁸³⁾、臨床所見や発症時期を加味して鑑別を行う。その他エンテロウイルス、インフルエンザウイルスも暴露歴などで鑑別となる場合もある。ウイルス以外の病原体として細菌、真菌(*Aspergillus*)、結核、トキソプラズマも中枢神経症状の原因となる。結核は既往歴がある症例、トキソプラズマはトキソプラズマ抗体陽性でST合剤による予防投与を行っていない症例⁸⁴⁾では特に可能性を検討する。非感染性疾患において、Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)は好発時期がHHV-6脳炎と重なるため鑑別疾患として重要である。頭部MRIではPRESは早期より特有の異常所見(後頭葉優位の白質病変)が検出される⁸⁵⁾ため、鑑別診断に有用である。移植関連thrombotic microangiopathyは破碎赤血球の出現や並存する臓器障害⁸⁶⁾より考慮する。記憶障害やせん妄は麻薬やベンゾジアゼピン系の薬剤などが原因の場合もある。その他脳血管障害、中枢神経再発、肝臓や腎臓の高度の機能低下に伴う代謝性脳症や電解質障害も中枢神経症状の原因となる。

XI. HHV-6脳炎の治療

治療の基本はすみやかにfull doseのfoscarnet (PFA) (60 mg/kg, 8時間ごとに1日3回)を開始することであり、治療期間は最低3週間である。

HHV-6脳炎発症例に対しては早期の治療開始は極めて重要である。HHV-6脳炎発症例は短時間で急速に患者の状態が悪化することが多い。血漿HHV-6 DNAの動態より、脳炎発症例では短時間で急速にウイルスが増殖している^{30, 33, 87)}ことが示されている。治療開始の遅れは脳内で急速に増殖する時間をHHV-6に与えることにつながり、不良な予後や後遺障害に関連する。HHV-6脳炎が疑われる場合でCSF PCR結果が数時間以内に得られない場合はCSF中HHV-6 DNAの証明前にempiricに治療開始を行う。鑑別診断からHHV-6脳炎のempiric therapy開始にいたる判断の例を図1に示す。

治療薬はInternational Herpesvirus Management Forum⁸⁸⁾, European Conference on Infectious in Leukemia (ECIL)⁸⁹⁾, Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁹⁰⁾より同様の治療選択が推奨されており、第1選択はfoscarnet (PFA)またはganciclovir (GCV)、第2選択はcidofovir (CDV)である。

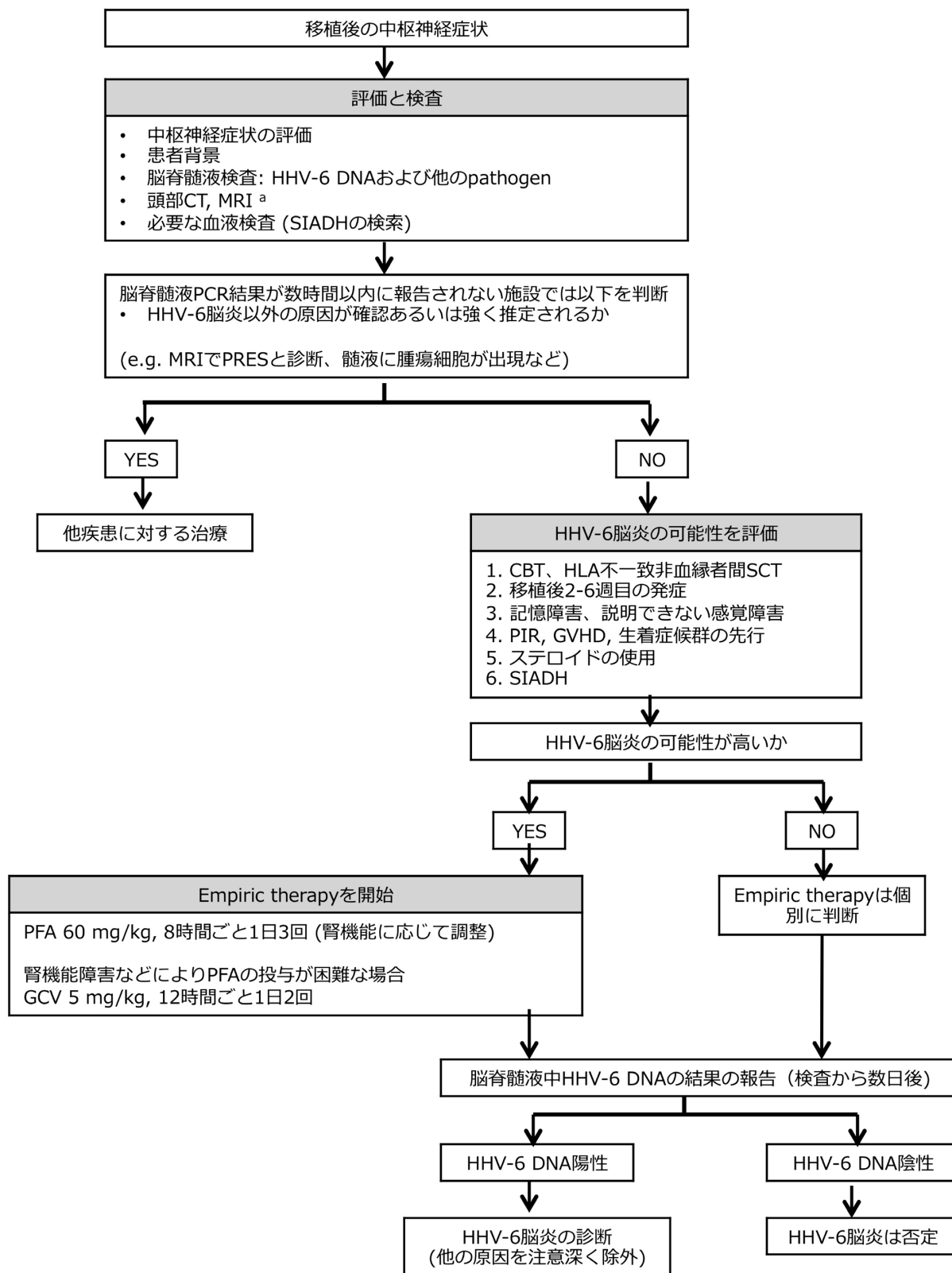


図1. 初期対応

^a HHV-6 脳炎では発症初期にはMRI で異常所見が検出されない場合がある。最終的にHHV-6 脳炎と確定された例では1-2 週間後に再検査を行うことが勧められる。

CDVが第2選択とされているのは強い腎毒性と薬剤のCSF中への移行不良のためとされる⁸⁸⁾。しかしこれら *in vitro* で効果が確認された^{91, 92)} 薬剤の、HHV-6脳炎発症例に対する臨床効果を確認する試験は現在まで実施されていない。治療選択のエビデンスレベルはBII⁸⁹⁾ またはBIII⁹⁰⁾ とされている。PFAとGCVは移植後CMV感染症に保険適用を有しており、腎機能正常患者における初期投与量はPFAにおいては180 mg/kg/day (60mg/kg, 8時間ごとに1日3回、又は90 mg/kg, 12時間ごとに1日2回)、GCVでは10 mg/kg/day (5 mg/kg, 12時間ごとに1日2回) とされている(これをfull doseとする)。

PFAとGCVの比較において、HHV-6に対する *in vitro* 活性はPFAが優れており⁹²⁾、GCVは薬剤耐性の存在が示唆されている⁹³⁻⁹⁵⁾。PFAは脳炎発症例においてはfull dose治療にてCSF中の有効濃度を保つ⁹⁶⁾。GCVはHHV-6脳炎に対しfull dose投与を行ってもCSF中濃度が必ずしも有効濃度に達しない可能性が報告されている³⁴⁾。この報告では治療2週目でGCVの投与をhalf doseに減量した後、CSF中HHV-6 DNAが再上昇している³⁴⁾。

国内で2007年から2011年に発症したHHV-6脳炎に対する抗ウイルス療法の効果についての後方視的検討⁶⁴⁾では133人中74例はPFA, 49例はGCV, 10例は両者併用で治療が行われていた。初期の治療反応性はPFAがGCVより優れた傾向があり(83.8% vs 71.4%, P=0.1), いずれの薬剤においてもfull dose治療はそれ以外と比較し、治療反応性に優れていた(PFA, 93% vs 74%; GCV, 84% vs 58%)。脳炎による後遺症あるいは死亡に至る患者の割合はfull dose治療が行われた患者で有意に低く(56% vs 75%)、HHV-6脳炎発症から30日以内の死亡率はPFAで治療が行われた症例で有意に低かった(12% vs 31%)⁶⁴⁾。Retrospectiveな観察の結果であり、解釈には注意が必要ではあるが、現状得られるデータよりはPFA full doseが推奨される治療選択であると考えられる。腎機能障害などによりPFAの投与が困難な症例においてはGCVが考慮されるが、GCV non full doseの効果は乏しいことには留意が必要である。

PFAの分割投与法は90mg/kg 12時間毎と、60 mg/kg 8時間毎のいずれの投与方法でも薬物動態は本質的に変わらない⁹⁸⁾。しかしPFAの半減期が2-3時間であることや、HHV-6は短期間で急激に増加することを考慮するとHHV-6脳炎発症例では60 mg/kg, 8時間ごとの1日3回がより好ましい可能性はある。腎機能障害を有する場合には添付文書に応じた減量を行う。PFAの投与に際しては水分負荷を行い、電解質、腎機能障害の注意深いモニタリングを行う。特に電解質異常は痙攣発症のリスクを高めるので積極的に補正する。腎機能障害やPFAに対するアレルギーなどによりPFAの投与開始あるいは継続が困難な場合にはGCVの投与を行う。GCVは *in vitro* 活性がPFAより劣ることより、full doseでの治療実施はより重要となる(これも腎機能障害に応じて減量を行う)。なお、臨床的に重症である例や単剤での治療で改善が得られない場合にはPFAとGCVの併用も考慮される^{88, 99)}。

治療効果は症状の改善および客観的指標としてCSF中のHHV-6 DNAで評価する。CSF中HHV-6 DNAは治療開始から1-2週間で評価する。血中のHHV-6 DNAの消失も治療効果判断の参考になるが、その場合全血HHV-6 DNAは不向きである。一旦高レベルで血中HHV-6 DNAが陽性化したのち、血漿検体を用いた場合と比較して全血ではHHV-6 DNAの陽性結果はかなり長期間(数カ月)持続する場合がある。これは白血球中の潜伏感染を反映していると考えられる。全血結果をガイドとして治療を行うと、過剰な治療と関連し得る。

CSF中でHHV-6 DNAが検出されなくなっても脳内ではHHV-6のreplicationが行なわれていると報告されている³⁶⁾。そのためウイルス消失が確認され、臨床的改善が良好であっても少なくとも全体で3週間は治療継続を行うことが推奨される。PFA full dose 3週間投与継続は腎毒性などで困難な場合も多く、その場合にはGCVへの変更も考慮される。臨床症状の改善が不良あるいはHHV-6 DNAが血漿中や髄液中から消失しない症例ではさらに長期(6週間まで)投与を行うとの意見⁹⁹⁾がある。HHV-6脳炎に対する治療フローを図2に示す。なお、PFA、GCVいずれも執筆時点(2017年7月)ではHHV-6に対して保険適用はない。

臨床的に明らかな痙攣を起こしていない患者でも脳波検査の実施が推奨される。脳波で痙攣の活動性があると判断された場合には予防的に抗てんかん薬を使用しておく。抗てんかん薬の選択においては薬剤相互作用に注意する。レベチラセタム(商品名イーケプラ)はチトクロームP450に影響を与え

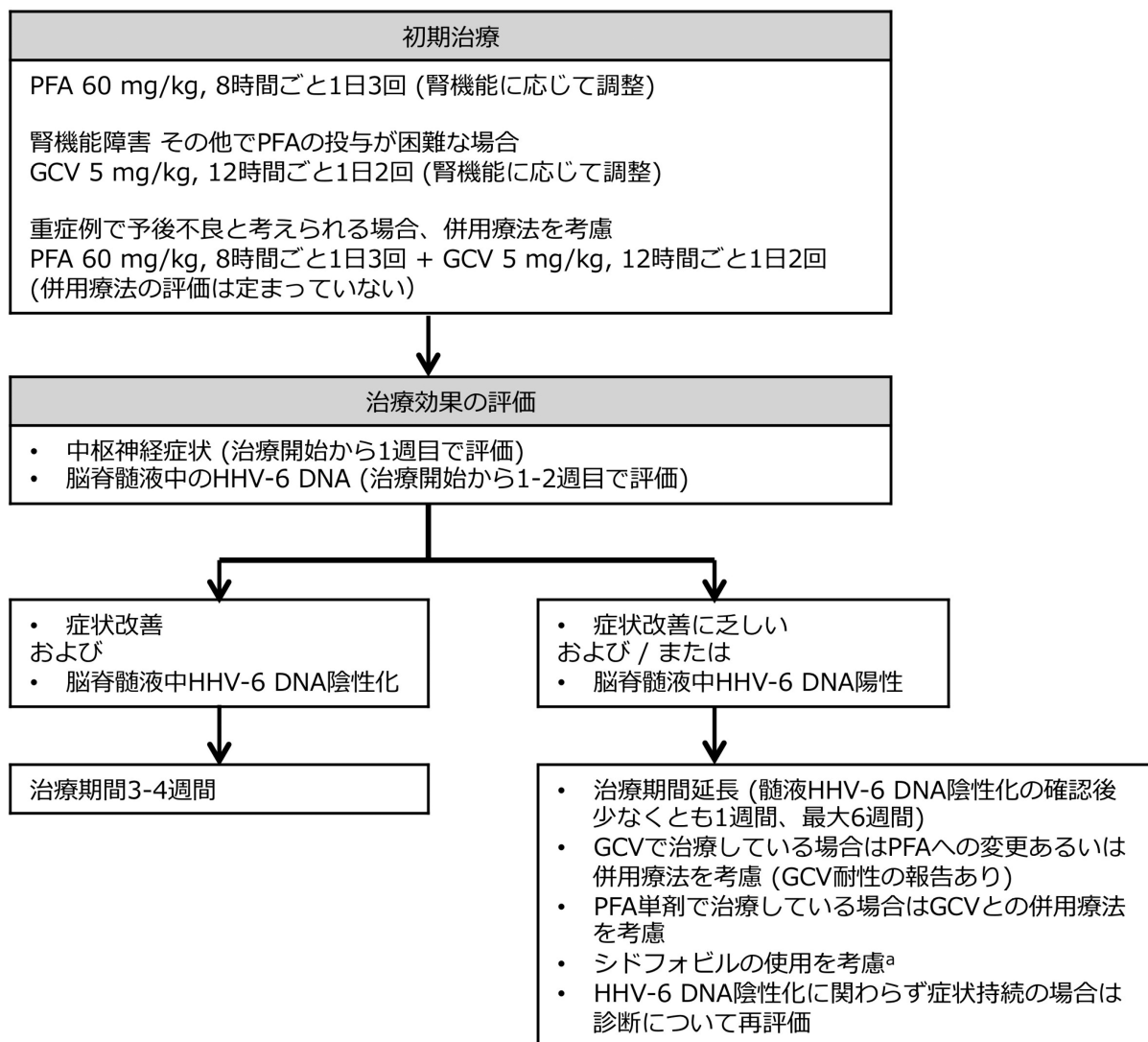


図2. HHV-6脳炎に対する治療 (UpToDate⁹⁹⁾ を参考に一部筆者修正)

^a セカンドライン治療としてシドフォビルが示されている⁸⁸⁻⁹⁰⁾が、実際には使用例の報告¹⁰⁰⁾は少なく有効性は不明である。

ない。臨床的に痙攣を来した場合やその他状態が悪化した場合は、治療や人工呼吸器管理などそれぞれの状況に応じて対処する。

HHV-6脳炎を来した例では脳炎に引き続いてGVHDの悪化、敗血症や肺炎¹⁰¹⁾などの感染症、骨髄不全¹⁰¹⁾、臓器障害など様々な合併症がみられ、これが死因となる例が多い^{51, 63, 64, 65)}。HHV-6感染にともなう合併症 (HHV-6肺炎¹⁰¹⁾、骨髄不全)、あるいはHHV-6感染がGVHD^{54, 62)}やCMV感染⁶²⁾に影響を与えている可能性がある。

XII. HHV-6 脳炎の予後

国内での多数例の検討では生存例の観察期間中央値1651日で、生存20%、脳炎死亡13%、他の合併症による死亡44%、原疾患死亡23%であった⁶⁴⁾。生存例でも過半数で記憶障害、無気力、見当識障害、てんかんなどの後遺障害を残していた⁶⁴⁾。予後と関連する因子の検討では“XI. HHV-6脳炎の治療”で示したように治療選択が予後と関連することが示された。これらはretrospectiveな結果であり、患者背景による投与選択への影響は考慮されていないが、適切な治療選択が予後の改善につながる可能性が示される。

XIII. HHV-6 脳炎の発症予防

GVHDやPIRおよびそれに対するステロイド使用がHHV-6脳炎の危険因子と考えられる。臍帯血移植においてはcalcineurin単独に比較しmethotrexateを併用したGVHD予防は、PIRを抑制することによりHHV-6脳炎発症率を減らす可能性がある⁶⁴⁾。またGVHDやPIRに対するステロイドの使用を抑制することもHHV-6脳炎発症予防につながる可能性がある。

HHV-6脳炎予防のための抗ウイルス薬の予防投与はECILの2008年ガイドラインでは薦めないとされている⁸⁹⁾。しかし臍帯血移植症例でHHV-6脳炎の頻発を経験した国内のいくつかの施設において予防投与が試みられている。しかしPFA 50mg/kg³³⁾あるいは90 mg/kgによる予防投与によってもHHV-6脳炎の発症は予防できないことが報告されている。現在まで発症の予防に成功した予防法は報告されていない。一方予防投与を行っている施設の経験によれば、予防投与はHHV-6脳炎の軽症化や脳炎死亡の減少、後遺障害の改善に貢献できている可能性は否定できない。予防投与の有用性は未確立であり、より高用量での予防投与試験が国内で進行中である。なお、HHV-6脳炎発症例において血中HHV-6 DNAのモニタリングをたとえ週2回行ったとしてもHHV-6 DNAは検出限界以下であった3日後には急激に高レベルに上昇し、同時に脳炎を発症する³⁰⁾など、短期間でダイナミックに変動するため、再活性化のモニタリング結果をガイドとしたpre-emptive therapyは無効^{87, 102)}である。

XIV. HHV-6 脳炎以外のHHV-6 関連合併症

HHV-6脊髄炎は主に国内から報告されている^{50, 51, 103, 104)}。臍帯血移植後で、PIRが先行し、感覚障害、皮膚の掻痒感、時にcalcineurin-inhibitor induced pain syndromeと鑑別を要するような下肢などの疼痛をきたす⁵¹⁾。膀胱直腸障害や発汗過多などの自律神経症状を伴う場合もある。脳炎を伴う場合と伴わない場合がある⁵¹⁾。CSF中HHV-6 DNAは陽性となる。移植後HHV-6脳脊髄炎の発症から6ヶ月後に死亡した患者の剖検で腰髄前角に壊死と脱髄を証明した症例が報告されている¹⁰³⁾。HHV-6脊髄炎はHHV-6関連疾患として確立していない¹⁰⁵⁾が、国内の各施設の経験よりその疾患単位は存在する可能性が高い。発症時にはHHV-6脳炎に準じて治療を行うことが推奨される。抗ウイルス療法に対する反応は比較的良好とされる。

HHV-6肺炎の存在は以前に注目されたが^{55, 56)}、その後長期にわたり関連性を補強する報告はみられなかった。最近の症例報告^{101, 106, 107)}で示されるCT画像は両側性の末梢側を保った、すりガラス状陰影という類似した所見を示しており、HHV-6肺炎の特徴かもしれない。HHV-6肺炎という疾患単位が存在するのか結論が出ていない⁹⁹⁾が、移植後に原因不明の肺炎を来し、気管支肺泡洗浄液でHHV-6 DNAが高値の場合にはGCVやPFAで治療を行う価値はある。組織検査で確定されたHHV-6肝炎症例も報告されている⁵⁸⁾。他の原因が確認されず、HHV-6感染の存在が示される(血中HHV-6

DNA陽性や肝組織でHHV-6が陽性)場合にはGCVやPFAによる治療を試みてもよいかもしれない。

XV. 同種造血幹細胞移植に伴うHHV-6脳炎の要点と推奨

HHV-6感染の診断法

- HHV-6感染症の評価にはreal time PCRを勧める。
- PCR陽性結果は潜伏感染やciHHV-6の可能性について注意して解釈する。
- HHV-6脳炎の診断に用いる最も適切な検体は脳脊髄液である。

chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) との鑑別

- 血中HHV-6 DNA陽性が持続する場合にはciHHV-6を疑う。
- ドナーciHHV-6は全血HHV-6 DNA測定(白血球数と比較)、レシピエントciHHV-6は毛根細胞のHHV-6 DNA陽性で診断可能である。

同種造血細胞移植後のHHV-6再活性化

- 移植後のHHV-6再活性化は約半数の症例にみられ、移植後2-6週目に集中する。
- 臍帯血移植はHHV-6再活性化の強い危険因子である。

移植後HHV-6関連疾患

- 再活性化したHHV-6は脳炎の原因となる。
脳炎以外にも様々な移植後HHV-6関連疾患が報告されているが、その因果関係性は確立していない。

HHV-6脳炎の症状と特徴的所見

- HHV-6脳炎は移植後3週間目をピークとして2-6週目に好発する。
- 症状は意識障害、記憶障害、痙攣、感覚障害、自律神経症状などである。
- 低Na血症で発症する場合がある。
- 辺縁系脳炎はHHV-6脳炎に特徴的だが、伴わないこともある。

HHV-6脳炎の発症頻度と危険因子

- 発症頻度は骨髄移植、末梢血幹細胞移植で約1%、臍帯血移植で5-10%と考えられる。
- 危険因子は男性、臍帯血移植、HLA不一致移植、非血縁者間移植、PIRなどの免疫反応、およびステロイド使用である。
- 臍帯血移植においてカルシニューリン単独のGVHD予防は発症の危険因子であり、MTX併用によるGVHD予防はHHV-6脳炎の発症率を低下させる可能性がある。

HHV-6脳炎の確定診断

- HHV-6脳炎は中枢神経症状の存在、脳脊髄液中HHV-6 DNA陽性、および中枢神経症状をきたす他の原因の除外により診断される。

他の移植後中枢神経合併症との鑑別

- HHV-6脳炎の診断に際しては、その他の様々な原因の注意深い除外が重要である。

治療

- HHV-6脳炎の可能性が高い場合やハイリスク例ではempiric therapyを開始する。
- 治療の基本はfoscarnet (PFA) 60 mg/kg, 8時間ごとに1日3回である。
- PFAが使用困難な場合にはGCV 5 mg/kg, 12時間ごとに1日2回投与を行う。
- 少なくとも3週間は治療を継続することが推奨される。

予後

- 生命予後は不良であり、脳炎以外の合併症による死亡も少なくない。
- 生存例においても過半数は記憶障害などの中枢神経後遺症を残す。
- PFAの選択は早期死亡を減らす可能性がある。

発症予防

- 有効性が確認された発症予防法は現時点で存在しない。

HHV-6脳炎以外のHHV-6関連合併症

- HHV-6脊髄炎による感覚異常が報告されており、抗ウイルス薬が有効である。

参考文献

1. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, et al. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 73: 8040–8052, 1999.
2. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol* 159: 863–870, 2014.
3. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. *J Virol* 73: 754–759, 1999.
4. Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, et al. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes. *J Virol* 79: 9439–9448, 2005.
5. Chan PK, Ng HK, Hui M, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol* 64: 42–46, 2001.
6. Takahashi K, Sonoda S, Higashi K, et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol* 63: 3161–3163, 1989.
7. Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 41: 353–358, 2009.
8. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 55: 1–8, 2006.
9. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 157: 934–940, 2007.
10. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 7440–7444, 1995.
11. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol* 9C: 127–133, 2014.

12. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 4: e180, 2007.
13. Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, et al. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. *Clin Infect Dis* 40: 887-889, 2005.
14. Trabue CH, Bloch KC, Myers JW, et al. Case report and literature review: HHV-6-associated meningoencephalitis in an immunocompetent adult. *Herpes* 15: 33-35, 2008.
15. Whitley RJ, Lakeman FD. Human herpesvirus 6 infection of the central nervous system: is it just a case of mistaken association? *Clin Infect Dis* 40: 894-895, 2005.
16. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 22: 144-155, 2012.
17. Flamand L, Gravel A, Boutolleau D, et al. Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 6 DNA in serum. *J Clin Microbiol* 46: 2700-2706, 2008.
18. Locatelli G, Santoro F, Veglia F, Gobbi A, Lusso P, Malnati MS. Real-time quantitative PCR for human herpesvirus 6 DNA. *J Clin Microbiol* 38: 4042-4048, 2000.
19. Gautheret-Dejean A, Manichanh C, Thien-Ah-Koon F, et al. Development of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of human herpesvirus-6 infection and application to bone marrow transplant patients. *J Virol Methods* 100: 27-35, 2002.
20. Tanaka N, Kimura H, Hoshino Y, et al. Monitoring four herpesviruses in unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26: 1193-1197, 2000.
21. Ihira M, Yoshikawa T, Enomoto Y, et al. Rapid Diagnosis of Human Herpesvirus 6 Infection by a Novel DNA Amplification Method, Loop-Mediated Isothermal Amplification. *J Clin Microbiol* 42: 140-145, 2004.
22. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, et al. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol* 32: 333-340, 2009.
23. Zerr DM, Huang ML, Corey L, et al. Sensitive method for detection of human herpesviruses 6 and 7 in saliva collected in field studies. *J Clin Microbiol* 38: 1981-1983, 2000.
24. Hymas W, Stevenson J, Taggart EW, et al. Use of lyophilized standards for the calibration of a newly developed real time PCR assay for human herpes type six (HHV6) variants A and B. *J Virol Methods* 128: 143-150, 2005.
25. Nitsche A, Muller CW, Radonic A, et al. Human herpesvirus 6A DNA Is detected frequently in plasma but rarely in peripheral blood leukocytes of patients after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 183: 130-133, 2001.
26. Razonable RR, Fanning C, Brown RA, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant a occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J Infect Dis* 185: 110-113, 2002.
27. Reddy S, Manna P. Quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6 subtypes in bone marrow transplant patients by using a single real-time polymerase chain reaction assay. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 530-541, 2005.
28. 緒方正男. ヘルペスウイルス感染症 (EBウイルスとCMVを除く). 大野竜三, 小寺良尚 (監修). 宮脇修一, 中尾真二 (編集). 白血病治療マニュアル. 改訂第3版. 東京, 南江堂; 2009: 278-281.
29. Ogata M, Kikuchi H, Satou T, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 193: 68-79, 2006.
30. Ogata M, Satou T, Kadota J, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 57: 671-681, 2013.
31. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an

- increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1638-1648, 2012.
32. Zerr DM, Gupta D, Huang ML, et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34: 309-317, 2002.
 33. Ogata M, Satou T, Inoue Y, et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 48: 257-264, 2013.
 34. Morita D, Hirabayashi K, Katsuyama Y, et al. Viral load and ganciclovir (GCV) concentration in cerebrospinal fluid of patients successfully treated with GCV or valGCV for human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis following umbilical cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 18: 773-776, 2016.
 35. Hill JA, Boeckh MJ, Sedlak RH, et al. Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 61: 289-292, 2014.
 36. Fotheringham J, Akhyani N, Vortmeyer A, et al. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 195: 450-454, 2007.
 37. Endo A, Watanabe K, Ohye T, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 59: 545-548, 2014.
 38. Hill JA, Sedlak RH, Zerr DM, et al. Prevalence of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 in Patients with Human Herpesvirus 6-Central Nervous System Dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 371-373, 2014.
 39. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, et al. Outcome of hematopoietic cell Transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood* 2017 (Epub ahead of print).
 40. Clark DA, Ward KN. Importance of chromosomally integrated HHV-6A and -6B in the diagnosis of active HHV-6 infection. *Herpes* 15: 28-32, 2008.
 41. Sato K, Sumi M, Ueki T, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 requiring differential diagnosis of reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki* 56: 406-411, 2015.
 42. Clark DA, Nacheva EP, Leong HN, et al. Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis. *J Infect Dis* 193: 912-916, 2006.
 43. Hentrich M, Oruzio D, Jager G, et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 128: 66-72, 2005.
 44. Yamane A, Mori T, Suzuki S, et al. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 100-106, 2007.
 45. Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 40: 932-940, 2005.
 46. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 45: 129-136, 2010.
 47. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 100: 2005-2011, 2002.
 48. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. In:

- Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management, 3rd edn. Oxford, UK: Elsevier; 2014: 217-34.
49. Zerr DM. Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 25: 438-444, 2012.
 50. Mori T, Mihara A, Yamazaki R, et al. Myelitis associated with human herpes virus 6 (HHV-6) after allogeneic cord blood transplantation. *Scand J Infect Dis* 39: 276-278, 2007.
 51. Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1596-1602, 2010.
 52. Johnston RE, Geretti AM, Prentice HG, et al. HHV-6-related secondary graft failure following allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 105: 1041-1043, 1999.
 53. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 111: 774-781, 2000.
 54. Dulery R, Salleron J, Dewilde A, et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1080-1089, 2012.
 55. Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK, et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 338: 147-149, 1991.
 56. Cone RW, Hackman RC, Huang ML, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 329: 156-161, 1993.
 57. Amo K, Tanaka-Taya K, Inagi R, et al. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis* 36: 120-123, 2003.
 58. Hill JA, Myerson D, Sedlak RH, et al. Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 16: 477-483, 2014.
 59. Zerr DM, Fann JR, Breiger D, et al. HHV-6 reactivation and its effect on delirium and cognitive functioning in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood* 117: 5243-5249, 2011.
 60. Hill JA, Boeckh M, Leisenring WM, et al. Human herpesvirus 6B reactivation and delirium are frequent and associated events after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50: 1348-1351, 2015.
 61. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 185: 847-853, 2002.
 62. Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1700-1708, 2012.
 63. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 37: S52-S56, 2006.
 64. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, in press
 65. Muta T, Fukuda T, Harada M. Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipients in Japan: a retrospective multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 43: 583-585, 2009.
 66. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 50: 612-619, 2001.
 67. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 69: 156-165, 2007.
 68. Kawaguchi T, Takeuchi M, Kawajiri C, et al. Severe hyponatremia caused by syndrome of

- inappropriate secretion of antidiuretic hormone developed as initial manifestation of human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis after unrelated bone marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 15: E54-57, 2013.
69. Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, et al. Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 36: 379-383, 2014.
 70. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 80: 1494-1500, 2013.
 71. Noguchi T, Mihara F, Yoshiura T, et al. MR imaging of human herpesvirus-6 encephalopathy after hematopoietic stem cell transplantation in adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 2191-2195, 2006.
 72. Fujimaki K, Mori T, Kida A, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 84: 432-437, 2006.
 73. Vu T, Carrum G, Hutton G, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39: 705-709, 2007.
 74. Cheng FW, Lee V, Leung WK, et al. HHV-6 encephalitis in pediatric unrelated umbilical cord transplantation: a role for ganciclovir prophylaxis? *Pediatr Transplant* 14: 483-487, 2010.
 75. Sakai R, Kanamori H, Motohashi K, et al. Long-term outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1389-1394, 2011.
 76. Shimazu Y, Kondo T, Ishikawa T, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic stem cell transplantation leads to poor prognosis. *Transpl Infect Dis* 15: 195-201, 2013.
 77. Scheurer ME, Pritchett JC, Amirian ES, et al. HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 48: 574-580, 2013.
 78. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant* 39: 31-39, 2007.
 79. Uchida N, Wake A, Nakano N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation* 92: 366-371, 2011.
 80. Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 138: 783-800, 2010.
 81. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, et al. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 28: 562-568, 1999.
 82. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 50: 1030-1036, 2015.
 83. Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 96: 142-149, 2011.
 84. Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, et al. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation—a single centre experience. *Ann Hematol* 91: 1081-1089, 2012.
 85. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet Neurology* 14: 914-925, 2015.
 86. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 124: 645-653, 2014.

87. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 41: 279-285, 2008.
88. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 11 Suppl 2: 105a-111a, 2004.
89. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, E et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 42: 227-240, 2008.
90. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47: 303-327, 2008.
91. Manichanh C, Grenot P, Gautheret-Dejean A, et al. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral compounds by flow cytometry analysis. *Cytometry* 40: 135-140, 2000.
92. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 11: 381-395, 2001.
93. Baldwin K. Ganciclovir-resistant human herpesvirus-6 encephalitis in a liver transplant patient: a case report. *J Neurovirol* 17: 193-195, 2011.
94. Isegawa Y, Hara J, Amo K, et al. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol* 44: 15-19, 2009.
95. Imataki O, Uemura M. Ganciclovir-resistant HHV-6 encephalitis that progressed rapidly after bone marrow transplantation. *J Clin Virol* 69: 176-178, 2015.
96. Raffi F, Taburet AM, Ghaleh B, et al. Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1777-1780, 1993.
97. Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, et al. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther* 40: 281-286, 1986.
98. Castelli F, Tomasoni L, Zeroli C, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of two dosage regimens of foscarnet in AIDS patients with Cytomegalovirus retinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 52: 397-401, 1997.
99. Zerr DM. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 01, 2016).
100. Pohlmann C, Schetelig J, Reuner U, et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 44: e118-120, 2007.
101. Nakayama T, Okada F, Ando Y, et al. A case of pneumonitis and encephalitis associated with human herpesvirus 6 (HHV-6) infection after bone marrow transplantation. *Br J Radiol* 83: e255-258, 2010.
102. Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, et al. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 46: 863-869, 2011.
103. Shintaku M, Kaneda D, Tada K, et al. Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: report of an autopsy case. *Neuropathology* 30: 50-55, 2010.
104. Aoki K, Arima H, Kato A, et al. Human herpes virus 6-associated myelitis following allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 91: 1663-1665, 2012.
105. Hill JA, Venna N. Human herpesvirus 6 and the nervous system. *Handb Clin Neurol* 123: 327-355, 2014.
106. Ishio T, Endo T, Okada K, et al. Human Herpesvirus-6 Pneumonitis around the Engraftment of Cord

Blood Transplantation following Foscarnet Prophylaxis in a Patient with Acute Leukemia. Case Rep Hematol 2015: 949265, 2015.

107. Bommer M, Pauls S, Greiner J. Challenging complications of treatment--human herpes virus 6 encephalitis and pneumonitis in a patient undergoing autologous stem cell transplantation for relapsed Hodgkin's disease: a case report. Virol J 6: 111, 2009.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 HHV-6 部会

- * 緒方 正男 (大分大学医学部腫瘍・血液内科)
内田 直之 (虎の門病院血液内科)
福田 隆浩 (国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科)

* 部会長・執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6

発行日 平成30年2月21日

発行者 日本造血細胞移植学会