

A large, stylized graphic in the center of the cover, consisting of a blue-to-orange gradient diamond shape with several glowing spheres of various colors (orange, yellow, green) scattered around it.

造血細胞移植

ガイドライン
HHV-6
(第2版)

2022年1月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

目 次

I. はじめに	1
II. HHV-6の概略	1
III. HHV-6感染の診断法	2
IV. ciHHV-6との鑑別	3
V. 同種造血幹細胞移植後のHHV-6B再活性化	4
VI. 移植後HHV-6B関連疾患	4
VII. HHV-6B脳炎の症状と特徴的所見	5
VIII. HHV-6B脳炎の発症頻度と危険因子	5
IX. HHV-6B脳炎の確定診断	6
X. 他の移植後中枢神経合併症との鑑別	7
XI. HHV-6B脳炎の治療	7
XII. HHV-6B脳炎の予後	13
XIII. HHV-6B脳炎の発症予防	13
XIV. HHV-6B脳炎以外のHHV-6B関連合併症	13
同種造血幹細胞移植に伴うHHV-6B関連疾患の要点	15
移植後HHV-6B感染症とHHV-6B脳炎の診断と治療に関する推奨の要点	16
参考文献	17
利益相反の開示	27

I. はじめに

同種造血幹細胞移植後にヒトヘルペスウイルス6B (human herpesvirus 6B; HHV-6B) の再活性化は高い頻度で観察される。HHV-6B再活性化と疫学的に関連する様々な移植後合併症が報告されているが、その多くで因果関係は十分に確立していない(VI章)。HHV-6B脳炎は再活性化したHHV-6Bを原因とすることが確立している合併症であり、また同種造血幹細胞移植レシピエントにみられる中枢神経合併症の主要な原因の一つでもある。このガイドラインでは主にHHV-6B脳炎の診断や治療とその注意点に関し記載する。本ガイドラインは2018年2月に日本造血細胞移植学会・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第1版として作成され、2020年6月刊行のJSHCT英語版ガイドライン¹⁾を経て、さらに新たな情報を加え作成したものである。

国内ではHHV-6B脳炎に対する治療薬として、ホスカルネットナトリウム水和物(以下ホスカルネット)が世界に先駆け2019年3月に保険承認された。しかしHHV-6B脳炎の診断に必須であるPCR検査や、ホスカルネット以外の治療薬は執筆時点(2021年2月)で保険適用となっていない。本ガイドラインでは保険適用にとらわれずに、エビデンスのある診断および治療法を記載した。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意見として記載した。

なお、以前より疾患名においては「HHV-6脳炎」などのように「HHV-6」が広く使用されてきた。しかしII章に示すように現在HHV-6はHHV-6AとHHV-6Bの異なる種(species)に分けられており、基礎と臨床研究いずれにおいてもHHV-6AあるいはHHV-6Bのいずれであるのかを示すべきであると提言されている²⁾。本総説では疾患名など可能な部分にはウイルス種を含めた記載を行う。しかし実際には現在使用されているPCR測定系の多くはHHV-6AとHHV-6Bを鑑別できない³⁾。そのためPCR対象を示す場合はHHV-6 DNAと表記する。また文献の引用においてspeciesを記載しないほうが適切と考えられる場合はHHV-6と記載した。

本ガイドラインはHHV-6B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。HHV-6はHHV-6AとHHV-6Bの2種類があり、これらは以前にはvariantとされていたが、2012年に2つの異なる種(species)であると認定された^{2,4)}。HHV-6Aはアフリカの一部地域で検出されるが⁵⁾、先進国では感染症の原因となることはほとんどない。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、骨髓前駆細胞⁶⁾、中枢神経⁷⁾が報告されており、健常人の多くで脳に潜伏感染している⁸⁾。潜伏感染したHHV-6は免疫抑制等で再活性化をきたす。同種造血幹細胞移植で再活性化するHHV-6のほとんどはHHV-6Bである^{9,10)}。HHV-6Bは活性化T細胞に発現しているCD134(OX40)をレセプターとし¹¹⁾、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¹²⁾。

HHV-6Bの初感染は高率に突発性発疹をきたす。まれに突発疹関連脳炎脳症を発症する¹³⁾。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^{14,15)}が知られている。多発性硬化症^{16,17)}、内側側頭葉てんかん¹⁸⁾、免疫能正常者での髄膜脳炎^{19,20)}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²¹⁾。一般には健常成人においてHHV-6による感染症を発症することは稀であり、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-6²²⁾がある。HHV-6全ウイルスゲノムがすべての有核細胞の染色体に組み込まれており、生殖細胞を通して親から子に遺伝的に伝播する。頻度は0.2-2.9%と報告されている²²⁾。病的意義は明らかでない。なお、HHV-6は潜伏感染を確立する場合も染色体のサブテロメア領域に組み込まれる²³⁾。この現象と区別するため、先天的なciHHV6についてはinherited chromosomally integrated HHV-6と称する場合もある。本ガイドラインではciHHV-6を使用する。

Ⅲ. HHV-6感染の診断法

HHV-6再活性化やHHV-6感染症の診断において用いられる方法の利点と欠点を表1に示した。またreal time PCRで使用される測定検体における利点と注意点を表2に記載した。

表1. 同種造血幹細胞移植におけるHHV-6感染の診断法^{a)}

	利点	欠点
ウイルス培養	<ul style="list-style-type: none"> 陽性結果はactive infection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active infectionを示す 	<ul style="list-style-type: none"> 標準化されていない 技術的負荷

a) 同種造血幹細胞移植患者において比較的多く使用されている方法を記載した。その他loop-mediated isothermal amplification (LAMP)²⁴⁾、next generation sequencing²⁵⁾、droplet digital PCR^{26,27)}などによる診断の報告がある。抗体検査は免疫不全患者におけるHHV-6感染症の診断には適さず³⁾、記載していない。

表2. Real time PCR検査における対象検体

	利点	欠点および解釈上の注意点
血漿	<ul style="list-style-type: none"> 検体が容易に得られる HHV-6の複製の存在に対する特異度が全血検体より高い(偽陽性率が低い) 	<ul style="list-style-type: none"> 陽性結果の多くは無症候性の再活性化に伴う 陰性結果は必ずしもHHV-6関連end organ diseaseの存在を否定できない 感度は全血に劣る ciHHV-6で陽性を示す
全血	<ul style="list-style-type: none"> 検体が容易に得られる HHV-6の複製の存在に対する感度が血漿検体より高い ciHHV-6の診断に有用 	<ul style="list-style-type: none"> HHV-6複製の存在に対する偽陽性率が高い 陽性結果の多くは無症候性の再活性化あるいは潜伏感染に伴う 陰性結果は必ずしもHHV-6関連end organ diseaseの存在を否定できない ciHHV-6で陽性を示す
脳脊髄液	<ul style="list-style-type: none"> HHV-6B脳炎の確定診断に有用 	<ul style="list-style-type: none"> 採取困難 偽陽性の可能性はある ciHHV-6で陽性を示す
End organより採取した検体(組織、気管支肺胞洗浄液など)	<ul style="list-style-type: none"> End organにおけるHHV-6再活性化について、血液よりも適切に反映する可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> 採取が困難 潜伏感染も捉える ciHHV-6で陽性を示す

執筆時点(2021年2月)において、移植後HHV-6感染症の診断に際し、保険診療の中で用いることが可能な方法はない。Real time PCR法は感度、定量性、迅速性に優れており、すでに移植後HHV-6B感染症の診断に広く用いられ、その有用性も確立している。HHV-6Bの再活性化の評価やHHV-6B関連疾患の診断の補助、および治療効果判定において、real time PCR法の使用を推奨する。

PCRによるEpstein-Barr virusやcytomegalovirusの再活性化の評価においては、検体として全血あるいは血漿が用いられる。HHV-6においては、HHV-6 mRNA陽性に対する感度は全血HHV-6 DNAのほうが血漿HHV-6 DNAより高いことが報告されている²⁸⁾。しかし全血を用いたPCR検査は潜伏感染状態のHHV-6を高頻度に捉える。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、全血は白血球中の潜伏感染を反映し長期間(時に2ヶ月以上)陽性結果が持続²⁸⁾する。HHV-6 mRNA陽性に対するHHV-6 DNAの偽陽性率は全血検体で33%、血漿検体で0%と報告されている²⁸⁾。全血PCR検査により潜伏感染のHHV-6による陽性結果が示された場合に、これをactive infectionと捉えるとHHV-6B感染症の誤診や不要な治療と関連することがある。このため造血幹細胞移植後のHHV-6B再活性化の評価においては全血ではなく血漿検体の使用を推奨する。

Real time PCR結果の解釈においては以下に示す点に注意が必要である。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。HHV-6B DNAのWHO国際標準品は存在する²⁹⁾が、普及しておらず、PCR測定系により結果が大きく異なる³⁰⁾。このため同一患者におけるHHV-6B感染症の経過観察を行う場合にはPCR測定系を途中で変えるべきでない。PCR測定系の一部はHHV-6AとHHV-6Bの区別が可能³¹⁻³⁴⁾だが、多くは両者の区別ができない³⁵⁻⁴⁰⁾。血漿HHV-6 DNA高値とHHV-6B脳炎発症との関連性が報告されており⁴¹⁻⁴³⁾、この測定は中枢神経症状を来した患者において、HHV-6B脳炎であることの推定に有用である。しかし血漿HHV-6 DNA低値のHHV-6B脳炎も存在する⁴⁴⁻⁴⁶⁾。脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中HHV-6 DNAはHHV-6B脳炎のよりよいマーカーであり、この証明はHHV-6B脳炎の診断条件の一つである。しかしCSF HHV-6 DNAにも偽陽性が存在し⁴⁷⁾、またウイルス量のレベルは必ずしも脳組織におけるHHV-6感染の活動性の程度を反映しない⁴⁸⁾。

IV. ciHHV-6との鑑別

ciHHV-6の同種造血幹細胞移植における病的意義は十分に明らかでない。ciHHV-6により染色体に組み込まれたHHV-6を由来としてHHV-6感染症を発症したことが証明されている小児の先天性免疫不全患者が報告されている^{22, 49)}。しかし同種造血幹細胞移植でciHHV-6由来のHHV-6感染症の発症が証明されている例は知る限りない。なお、HHV-6AによるciHHV-6レシピエントがHHV-6B再活性化をきたすことはある²⁶⁾。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⁵⁰⁾が、今後の検証が必要である。

実際にciHHV-6が同種造血幹細胞移植で問題となるのは活動性HHV-6B感染症との鑑別である。ciHHV-6では1細胞あたり1 copyのHHV-6 ウイルスゲノムがヒトゲノムに挿入されている。そのため全血HHV-6 DNAは常に陽性となり、血漿HHV-6 DNAもほとんどの場合陽性結果が示される。またCSF中に細胞が存在する場合、CSFのHHV-6 DNA検査は陽性となる。ciHHV-6を活動性HHV-6B感染症と誤診すると不要な治療に繋がる可能性がある。血漿HHV-6 DNAが持続的に陽性である場合や、CSF HHV-6 DNAが陽性であるがHHV-6B脳炎以外の原因も考えられる場合にはciHHV-6の確認検査を行う。

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とHHV-6Bの割合は本邦では6:4とほぼ同等となっている⁵¹⁾。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^{42, 52, 53)}。

HHV-6 DNA 測定値は全血と血漿で大きく乖離する。ドナー ciHHV-6 は全血を用いて白血球数とほぼ同値の HHV-6 DNA ($1 \sim 10 \times 10^6$ copies/ml) を証明することで確定診断される⁵²⁻⁵⁴⁾。ドナーの血液や毛根などに対する HHV-6 DNA 検査が可能な場合は、その陽性結果によりドナー ciHHV-6 が確定される。レシピエントが ciHHV-6 の場合には移植前より血中 HHV-6 DNA が高レベルで検出される。移植後には血中 HHV-6 DNA レベルは経時的に低下していくが組織細胞障害がある場合や血液疾患の再発時には上昇する^{42, 55)}。ドナー造血に置き換わっている場合は、全血と血漿での HHV-6 DNA 値の乖離は少ない。レシピエント ciHHV-6 の確定診断は血液細胞以外のレシピエント有核細胞における HHV-6 DNA の証明による。毛根(頭髮以外の体毛も可能)を用いた HHV-6 DNA の証明^{42, 52, 53)}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. 同種造血幹細胞移植後の HHV-6B 再活性化

同種造血幹細胞移植後に血漿 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^{9, 41, 42, 56, 57)}。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⁴¹⁾。陽性化の期間は短く、1-2 週間以内であることが多い^{41, 42, 58)}。

HHV-6 再活性化と関連する移植前因子として男性⁴²⁾、臍帯血移植^{42, 57, 59)}、非血縁ドナー^{41, 56)}や HLA ミスマッチドナーよりの移植^{41, 42, 57)}、骨髄破壊的前処置⁴²⁾が報告され、移植後の因子としては急性 GVHD⁴²⁾、ステロイド投与^{9, 41, 42)}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⁴²⁾、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とされている^{42, 59)}。

VI. 移植後 HHV-6B 関連疾患

同種造血幹細胞移植において HHV-6 の再活性化は特有の脳炎(HHV-6B 脳炎)の原因となり、その因果関係は確立している^{60-62, 63)}。その他様々な移植後合併症との疫学的な関連性が報告されている(表 3)が、それらと HHV-6 との因果関係は十分に確立していない^{55, 60, 63)}。

表 3. 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 ⁶⁴⁻⁶⁹⁾ 骨髄抑制/血小板生着遅延 ⁷⁰⁻⁷²⁾ 肺疾患 ^{73, 74)} 胃腸疾患 ⁷⁵⁾ 肝炎 ⁷⁶⁾ せん妄 ^{77, 78)} 認知能低下 ⁷⁷⁾ 皮疹 ⁷⁹⁾
促進	未確立	CMV 感染症 ⁸⁰⁾ 急性 GVHD ^{72, 80-82)}

Ⅶ. HHV-6B 脳炎の症状と特徴的所見

ほとんどのHHV-6B脳炎は移植後2-6週目に発症し^{41, 45, 83, 84)}、最も頻度が高いのは移植後3週目(day 21付近)である^{41, 83-85)}。移植登録一元管理プログラム(TRUMP)登録データと2次調査研究を用いたHHV-6B脳炎発症145例の後ろ向き研究においては、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⁸⁴⁾。特に記憶障害はHHV-6B脳炎の特徴的な初発症状である^{41, 85)}。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⁸⁶⁾。患者自身が物忘れを訴える場合もあるが、自分の部屋やトイレの場所がわからなくなるなどの行動や、医療者との会話で内服状況を覚えていないなどが判明するなどにより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⁴¹⁾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⁸³⁻⁸⁵⁾。進行が早い例では神経症状は時間単位で悪化し⁸⁷⁾繰り返す痙攣や呼吸抑制のため人工呼吸器の装着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%)で人工呼吸器の装着を要していた⁸⁴⁾。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^{64, 65, 84)}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。異常感覚は脳炎に合併した脊髄炎に伴う症状の可能性もある。また発症時に低ナトリウム血症を伴う場合があり、HHV-6B脳炎に伴うバゾプレッシン分泌過剰症(SIADH)と考えられる⁸⁷⁻⁸⁹⁾。血清ナトリウム値の異常はHHV-6B脳炎発症時の94%に認められ、その85%は低ナトリウム血症であったとの報告もある⁹⁰⁾。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、および低ナトリウム血症はHHV-6B脳炎に比較的特異的な所見でありこれが認められた場合にはHHV-6B脳炎の可能性を考慮する。

頭部MRI検査では側頭葉内側の海馬、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が特徴的である^{41, 85, 87, 91)}。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⁹²⁾。しかし脳炎の発症から1週間以内にはMRIは異常所見を示さないことが多い⁹¹⁾ことには注意が必要である。また辺縁系脳炎所見を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⁸⁴⁾。大脳基底核⁹³⁾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⁸⁴⁾。

Ⅷ. HHV-6B 脳炎の発症頻度と危険因子

同種造血幹細胞移植後HHV-6B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^{41-43, 47, 57, 58, 65, 84, 91, 94-99)}。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。国内で2007年~2011年に同種造血幹細胞移植を行った16歳以上の症例(n=6,593)を対象とした解析ではHHV-6B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%であった⁸⁴⁾。この後ろ向き研究では、CSFにおける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。単施設1344例の後ろ向き研究⁴³⁾、過去の報告のメタ解析(n=2760)⁹⁹⁾、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⁴²⁾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おり、この頻度がHHV-6B脳炎の発症率の目安となると考えられる。

骨髄および末梢血幹細胞移植におけるHHV-6B脳炎発症の危険因子として、男性とHLA一致血縁以外をドナーとする移植が報告されている⁸⁴⁾。臍帯血移植ではGVHD予防法の選択がHHV-6脳炎発症リスクと関連することが報告されている。すなわちカルシニューリン阻害薬(CI)単独での

GVHD 予防がHHV-6B 脳炎の発症リスクになり⁸⁴⁾、またCI + methotrexate に比較した場合は、CI + mycophenolate でHHV-6B 脳炎の発症頻度が高い可能性が国内より報告されている^{100, 101)}。TRUMP 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-6B 脳炎発症率はCI + methotrexate, 3.5%; CI + mycophenolate, 5.8%; CI 単独, 8.4% と示されている⁸⁴⁾。また2回目の臍帯血移植では特に発症リスクが高いことも報告されている⁶⁵⁾。

移植後早期の免疫反応: pre-engraftment immune reaction (PIR)⁶⁵⁾, engraftment syndrome^{41, 58, 100)}, GVHD^{41, 78)} はHHV-6B 脳炎発症の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国内では考えられている。先に臍帯血移植ではGVHD 予防法によりHHV-6B 脳炎の発症率が違うことを示したが、これはCI 単独でのGVHD 予防はmethotrexate¹⁰²⁾ やmycophenolate¹⁰³⁾ を併用する場合と比較して、PIR の頻度が高いためであるかもしれない。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⁴¹⁾ と考えられる。

HLA 半合致ドナーからの造血幹細胞移植(以下ハプロ移植)がHHV-6B 脳炎のリスクとなる可能性が報告されているが、十分に明らかとなっていない。欧米よりハプロ移植を受けた成人37例中8例¹⁰⁴⁾ やNaïve T細胞除去グラフトによるハプロ移植を行った小児25例中8例¹⁰⁵⁾、およびCD45RA T細胞除去などの処理を行ったグラフトを用いたハプロ移植を行った小児38例中9例¹⁰⁶⁾ と極めて高頻度のHHV-6B 脳炎の発症が報告されている。国内で実施例が増えている移植後シクロホスファミドを用いたハプロ移植では非血縁造血幹細胞移植と比較してHHV-6再活性化の頻度が高いことが報告されている¹⁰⁷⁾ が、HHV-6B 脳炎発症の頻度が増えるかは不明である。一方ではコルチコステロイドを使用したハプロ移植においてはHHV-6再活性化やHHV-6B 脳炎発症のリスクが臍帯血移植に比較して低いことが国内より報告されている¹⁰⁸⁾。様々な方法によるハプロ移植を一括りとしてHHV-6B 脳炎のリスクとして評価することは困難であり、ハプロ移植自体よりはその移植法に特徴付けられる免疫回復や生着時期の免疫反応がHHV-6B 脳炎の発症頻度に影響を与えている可能性もある。

小児に対する同種造血幹細胞移植後のHHV-6B 脳炎の発症頻度は十分に明らかではないが、成人例での発症より低い可能性がある。HHV-6再活性化については30.8%から68%の頻度で報告されており¹⁰⁹⁻¹¹⁷⁾、成人例と大きな差はなさそうであるが、HHV-6B 脳炎の発症については先に示したハプロ移植^{105, 106)} 以外での移植法における高頻度の報告は乏しい。HHV-6再活性化を評価するcohort studyにおいてもHHV-6B 脳炎の発症は記載のないものや、1~2例であったとの報告が多い^{109, 112-116)}。比較的発症頻度が高い報告として、米国からの単施設後ろ向き研究で、0-26歳(中央値10歳)89例(うち臍帯血移植28例)の同種造血幹細胞移植後に4例(3例は臍帯血移植)でCSFにHHV-6が証明される脳炎を発症したと報告されている¹¹¹⁾。国内における再活性化モニタリングを併用した後ろ向き研究では小児造血幹細胞移植219例中HHV-6B 脳炎の発症は1例のみであったと報告されている¹¹⁰⁾。

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-6B 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。

IX. HHV-6B 脳炎の確定診断

移植後HHV-6B 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^{42, 60, 85, 91, 94, 118)}が多く、本ガイドラインでも造血幹細胞移植後HHV-6B 脳炎の診断基準として推奨する。すなわち i) Mental status の変化、記憶障害、痙攣などの中枢神経系症状が存在、ii) CSF 中HHV-6 DNA が陽性、iii) 中枢神経系症状を来す他の原因が否定される場合、の3条件を満たした場合にHHV-6B 脳炎と診断する。

CSF 中のHHV-6 DNA の証明はHHV-6B 脳炎の診断価値が高いことが報告されている¹¹⁹⁾。しかしCSF 中HHV-6 DNA はciHHV-6や偽陽性⁴⁷⁾により陽性結果が示される場合がある。臨床像などがHHV-6B 脳炎に典型的でないと考えられる場合にはciHHV-6 (IV章)や中枢神経症状をきたす他の原

因(X章)の否定を慎重に行う。特にHHV-6 DNA量が低値の場合はHHV-6Bが中枢神経症状の原因でない可能性がある⁴⁷⁾。

HHV-6B脳炎は血漿HHV-6 DNAの高値に一致して発症する傾向はあるため、血漿HHV-6 DNAは診断の補助として一定の有用性があるが、解釈には注意が必要である。HHV-6B脳炎発症に対し、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⁴²⁾、海外からは $\geq 1 \times 10^4$ 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⁴³⁾。中枢神経症状発症時に血漿HHV-6 DNAが高値であった場合にはHHV-6B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⁴²⁾、実際に脳炎を来すのはその一部でしかない。また血中HHV-6DNA陰性あるいは低値でHHV-6B脳炎をきたす症例も存在し⁴⁴⁻⁴⁶⁾、とくにHHV-6B脳炎に対する抗ウイルス薬による予防投与を行っている場合にはその傾向がある¹⁰⁾。

頭部MRI検査で確認される辺縁系脳炎はHHV-6B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⁹¹⁾。すなわちMRIによる辺縁系脳炎を診断根拠とするとHHV-6B脳炎の見落としにつながる。また発症早期のMRIで異常所見を認めなくてもウイルス学的にHHV-6B脳炎と考えられる場合には発症1週目以降のMRI再検査が勧められる。

X. 他の移植後中枢神経合併症との鑑別

HHV-6Bは移植後のウイルス性脳炎の原因として頻度が高く¹²⁰⁾、移植後に中枢神経症状を来した場合にはHHV-6B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。Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, JC virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, adenovirus¹²⁰⁾、BK virus¹²¹⁾は同種造血幹細胞移植後ウイルス性脳炎の原因となり得る。臨床所見や発症時期を加味して鑑別を行う。その他enterovirus、influenza virus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、*Toxoplasma gondii*も中枢神経症状の原因となる。結核は既往歴がある症例、トキソプラズマ症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¹²²⁾では特に可能性を検討する。稀な病態としてAcute disseminated encephalopathy syndrome¹²³⁾も報告されている。非感染性疾患において、Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)は好発時期がHHV-6B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¹²⁴⁾ことが多いため、鑑別診断に有用である。ハプロ移植などでみられるcytokine release syndromeも中枢神経症状の原因となる¹²⁵⁾。移植関連thrombotic microangiopathyは破碎赤血球の出現や並存する臓器障害¹²⁶⁾より考慮する。記憶障害やせん妄は麻薬やステロイド、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異常も中枢神経症状の原因となる。

XI. HHV-6B脳炎の治療

HHV-6B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-6B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、脳炎発症例では短期間で急速にウイルスが増殖している^{42, 45, 127)}ことが示唆されており、治療開始の遅れは不良な予後や後遺障害に関連すると考えられる。HHV-6B脳炎が疑われる場合(参考所見: 臍帯血移植、HLA 不-

致非血縁者間移植、移植後2～6週目の発症、記憶障害、感覚異常、免疫反応 [PIR, GVHD, 生着症候群] の先行、ステロイドの使用、低ナトリウム血症など、詳細はVII, VIII章に示す) でCSF PCR結果が数時間以内に得られない場合はempiric therapyを行うことを推奨する。鑑別診断からHHV-6B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 Forum¹²⁸⁾, European Conference on Infectious in Leukemia (ECIL)⁵⁵⁾, Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹²⁹⁾よりホスカルネットおよびガンシクロビルが推奨されている。臨床現場ではホスカルネットあるいはガンシクロビルを如何に使用するかが問題となる。ホスカルネットは国内で2019年3月にHHV-6脳炎に対して保険適用が得られた。腎機能が保たれている患者(クレアチニンクリアランス >1.4 mL/分/kg)における初期投与量は180 mg/kg/day (60mg/kgを1日3回、8時間毎)とされている。ガンシクロビルは造血幹細胞移植後患者のサイトメガロウイルス感染症に適用を有し、腎機能が保たれている患者(クレアチニンクリアランス ≥ 70 mL/min)における初期投与量は10mg/kg/day (5mg/kgを1日2回、12時間毎)である。以下これをfull doseとする。

ホスカルネットとガンシクロビルの比較において、HHV-6Bに対するin vitro活性はホスカルネットが優れているという報告^{62, 130, 131)}と、同等との報告¹³²⁾がある。ガンシクロビルは薬剤耐性の存在が示唆されている¹³³⁻¹³⁵⁾。ホスカルネット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¹³⁶⁾。ガンシクロビルはHHV-6B脳炎に対しfull dose投与を行ってもCSF中濃度が有効濃度に達しない場合があることが報告されている⁴⁶⁾。

国内で2007年から2011年に発症したHHV-6B脳炎に対する抗ウイルス療法の効果についての後ろ向き研究⁸⁴⁾では133人中74例はホスカルネット、49例はガンシクロビル、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ホスカルネットがガンシクロビルより優れた傾向(有意差なし)を示し(83.8% vs 71.4%, $P=0.1$)、HHV-6B脳炎発症から30日以内の死亡率はホスカルネットで治療が行われた症例で有意に低かった(12% vs 31%, $P=0.008$)⁸⁴⁾。投与量に関し、ホスカルネット、ガンシクロビルいずれにおいてもfull dose治療はそれ以外と比較し治療反応性に優れ(ホスカルネット: 93% vs 74%, $p=0.044$; ガンシクロビル: 84% vs 58%, $P=0.047$)、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かった(56% vs 75%, $P=0.022$)。過去の移植後HHV-6B脳炎発症例の報告の文献解析($n=123$)では、後遺症がない生存はホスカルネット単独治療で44.7%、ガンシクロビル単独治療で36.4%、死亡はホスカルネット単独治療で17.0%、ガンシクロビル単独治療で22.7%であったと報告されている¹³⁷⁾。

現時点でHHV-6B脳炎発症例に対するホスカルネットとガンシクロビルの治療効果を比較したランダム化試験は行われていないため、上記結果を参考に治療選択を検討する必要がある。本ガイドラインは国内でのリアルワールドデータにおいてホスカルネット使用例で死亡が有意に少なかったことを重視し、第1選択としてホスカルネットを推奨する。腎機能障害などによりホスカルネットの投与が困難な症例においてはガンシクロビルを使用する。いずれの薬剤も可能な場合にはfull doseでの治療を推奨する。いずれの薬剤も腎機能による減量基準が示されており(表4、表5)治療中には頻回に腎機能検査を行い、投与量を調整する。なお、ECILのガイドラインではガンシクロビルとホスカルネットは同様に第一選択であり、薬剤の選択は薬の副作用と患者のcomorbiditiesにより決定されるべきであると記載されている⁵⁵⁾。またホスカルネット投与における分割方法については国内の保険適用では60mg/kgを1日3回、8時間毎とされているが、ECILガイドラインでは90 mg/kgを1日2回⁵⁵⁾と記載されている。

ホスカルネットとガンシクロビルの併用療法については、より良好な効果が期待されるが、毒性も問題となり、その評価は定まっていない。国内で2007年から2011年に発症したHHV-6B脳炎の後ろ向き研究では併用療法を行った10例における症状改善率は100%であった⁸⁴⁾。しかし症例数が少なく、また使用量が様々であるためその評価は困難である。過去の移植後HHV-6B脳炎発症例に関する報告の文献解析($n=123$)では、併用療法を受けた患者($n=32$)では後遺症が少ない可能性が示されている(後遺症ない生存; 併用療法: 62.5%, ホスカルネット単独: 44.7%, ガンシクロビル単独: 36.4%)

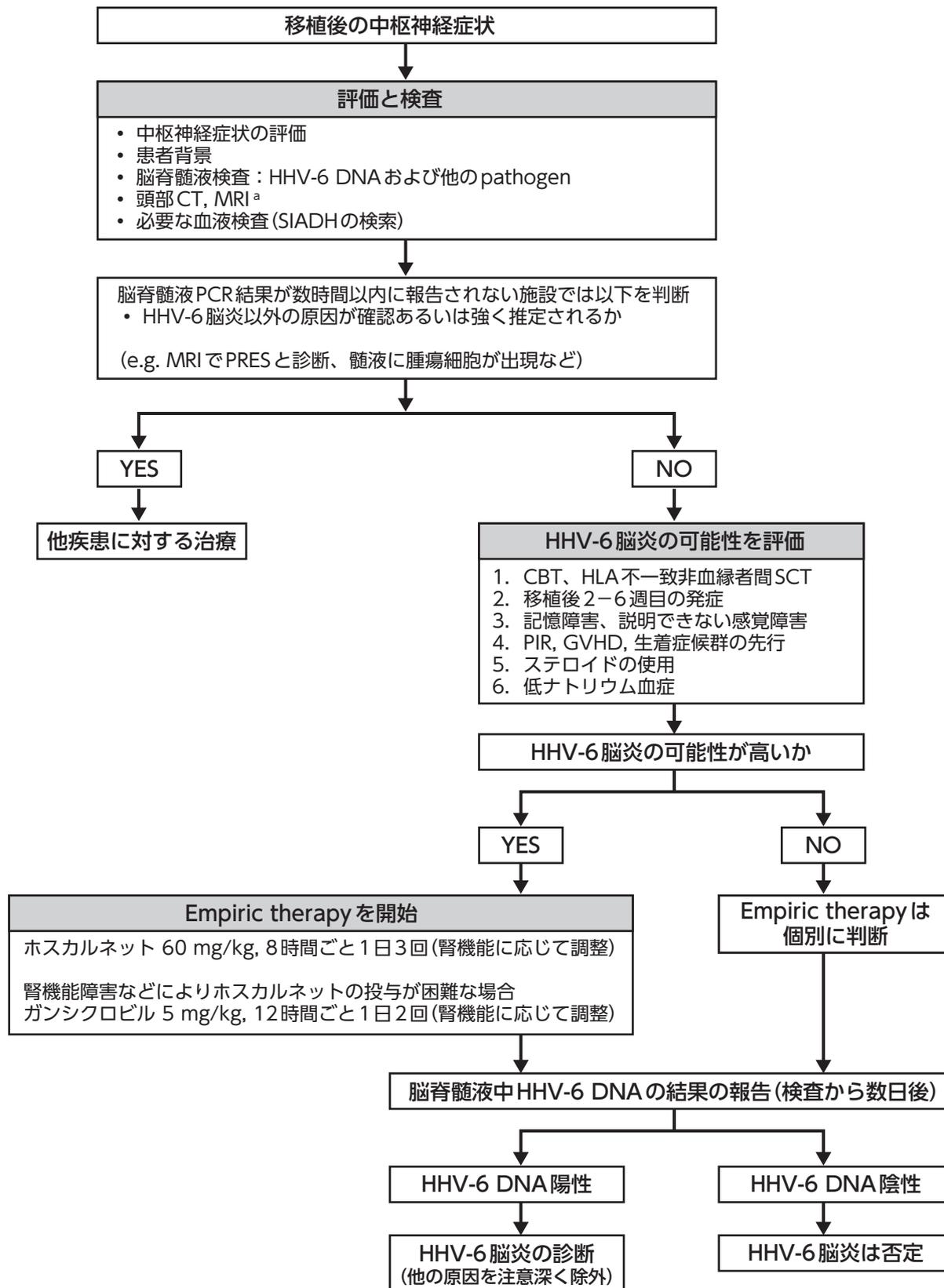


図1. 初期対応

a) HHV-6B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-6B脳炎と確定された例では発症から1週目以降に再検査を行うことが勧められる。

表4. 腎機能障害例におけるホスカルネット1回投与量の調整ガイド^{a)}

クレアチンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量 180 mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	
	1日3回(8時間毎)1回投与量(mg/kg)	
>1.4	60	
1.4≥ >1	45	
1≥ >0.8	35	
0.8≥ >0.6	25	
0.6≥ >0.5	20	
0.5≥ ≥0.4	15	
0.4>	投与しないこと	

a) ホスカビル[®]添付文書を引用した。本用量調整ガイドを使用するには、クレアチンクリアランス実測値(mL/分)を体重(kg)で除すか、血清クレアチニン値(mg/100mL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチンクリアランスを測定する。

[クレアチンクリアランス計算式]

(男性)クレアチンクリアランス(mL/分/kg)=(140-年齢[年])/(72×血清クレアチニン[mg/100mL])

(女性)クレアチンクリアランス(mL/分/kg)=(140-年齢[年])×0.85/(72×血清クレアチニン[mg/100mL])

表5. 腎機能障害例におけるガンシクロビル投与量の調整の目安(参考)^{a)}

クレアチンクリアランス (mL/分)	初期治療	
	1回投与量(mg/kg)	投与間隔(時間)
≥70	5.0	12
50~69	2.5	12
25~49	2.5	24
10~24	1.25	24
<10	1.25	透析後週3回

a) デノシン[®]添付文書の「サイトメガロウイルス感染症の初期治療」に関する用法用量の記載を一部改変し引用した。なお、ガンシクロビルはHHV-6脳炎に保険適用を有せず、この添付文書記載もHHV-6脳炎に対する設定ではない。

が、死亡率は併用療法と単剤療法で変わらなかったとされている¹³⁷⁾。欧米の総説・ガイドラインでは併用療法は考慮されると記載されている^{55, 128, 138)}。本ガイドラインでは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患者のcomorbiditiesの評価のもと併用療法の適応を検討するものとする。

HHV-6B脳炎に対する必要な治療期間をガイドするstudyは存在しないが、herpes simplex virus脳炎に対する治療においてはhigh doseのアシクロビル3週間投与が新生児での予後を改善し^{139, 140)}、アシクロビル短期終了では脳炎が再発する可能性¹²⁹⁾が示されており、これを参考とするのは合理的かもしれない。欧米での移植後HHV-6B脳炎に対するいくつかの治療ガイドでも治療期間は「少なくとも3週間」かつ「ウイルスの消失まで」と示されている^{63, 55, 141, 142)}。

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 は中枢神経症状の改善が良好な患者では投与開始から2～3週程度で評価する。症状の改善が良好で、CSF HHV-6 DNA の消失が確認された症例における治療期間は全体で3～4週間を推奨する。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⁴⁸⁾。短期間の治療終了とした場合、脳炎が再燃する可能性があるため、早期にCSF HHV-6 DNA が陰性化したとしても3週間未満での治療終了は推奨しない。ホスカルネット full dose 3週間投与継続は腎毒性などで困難な場合も多く、その場合には減量やガンシクロビルへの変更を考慮する。臨床症状の改善に乏しいと判断される場合は治療開始から1～2週目の早期にCSF のHHV-6 DNA 測定を考慮する。症状改善に乏しい症例、治療開始から1～2週目でのCSF ウイルス量の低下に乏しい場合(1 log₁₀ copies/mL 以上の低下がない場合)、または3週目でCSF HHV-6 DNA 陽性の場合は治療方針の変更を検討する。なおウイルス量の低下がない場合にはciHHV-6の可能性についても評価する。

初期治療が有効でない場合の治療をガイドするデータはほとんど存在せず、患者の状況(重症度、患者の臓器機能や全身状態)に応じた個別対応を行う。対応の選択として本ガイドラインは1. 治療期間延長(全投与期間で最大6週間)、2. 初期治療がガンシクロビル単独治療の場合はホスカルネット単独やホスカルネット・ガンシクロビル併用療法へ変更、3. 初期治療がホスカルネット単独の場合はガンシクロビルとの併用、4. 脳脊髄液のHHV-6 DNA 陰性化にも関わらず症状不変/悪化の場合は診断の再評価、5. ウイルス量の低下がない場合はciHHV6(中枢神経症状の原因は別にある)の可能性を検討、を提示する。例えば症状の改善が良好であるが、髄液中のウイルス量が3週目においてわずかだが残っている、という場合は治療期間延長で良い可能性がある。その場合、ウイルス消失の確認後、1週間程度の投与を追加し、治療完了するという設定が考慮される。なお定量PCRで治療終了をガイドする閾値は明らかでない。一方、痙攣を繰り返さず、意識障害が改善しないかまたは悪化、CSFのHHV-6 DNA の低下に乏しいなどにより早期の治療強化が望まれる場合はホスカルネットとガンシクロビルの併用療法を考慮する。

血中のHHV-6 DNA の消失も治療効果判断の参考になるため治療開始より血漿HHV-6 DNA のモニタリングを週1回程度で行うことを推奨する。なお、この場合全血HHV-6 DNA によるモニタリングは推奨しない。一旦血中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潜伏感染を反映して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²⁸⁾。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。

補助療法としてホスカルネット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。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。臨床的に明らか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(商品名イーケブラ)はチトクローム P450 に影響を与えない。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、治療や人工呼吸器装着下での管理などそれぞれの状況に応じて対処する。

HHV-6B 脳炎を来した例では脳炎に引き続いて急性GVHDの悪化、敗血症や肺炎¹⁴³⁾などの感染症、骨髄不全¹⁴³⁾、臓器障害など様々な合併症がみられ、これらが死因となる例が多い^{65, 83-85)}。HHV-6B 感染にともなう合併症(HHV-6B 肺炎¹⁴³⁾、骨髄不全)、あるいはHHV-6B 感染が急性GVHD^{72, 80)}やCMV 感染⁸⁰⁾の悪化に影響を与えている可能性がある。

小児でのHHV-6B 脳炎発症例における治療選択をガイドするデータは少ない。小児例に対するNaïve T細胞除去ハプロ移植後に8例のHHV-6脳炎を発症した報告では7例が抗ウイルス療法を受けており、内訳は3例がホスカルネット(90 mg/kg, 1日2回)、1例がガンシクロビル(5mg/kg, 1日2回)、4例がホスカルネットとガンシクロビルの併用療法であった¹⁰⁵⁾。ハプロ移植後に9例のHHV-6 辺縁系脳炎をきたした小児例の報告では1例がホスカルネット(90 mg/kg, 1日2回)、3例がガンシクロビル(5mg/kg, 1日2回)、5例がホスカルネット(90 mg/kg, 1日2回)とガンシクロビル(5mg/kg, 1日2回)の併用治療が行われ¹⁰⁶⁾、全例で治療に反応したが、2例で長期の神経学的後遺症を残したと報告され

ている。上記の報告では薬剤選択と投与量設定は成人例と同様であるが、より積極的に併用療法が行われたのかもしれない。小児に発症したHHV-6B脳炎について、成人と異なる方針で行うべきとの根拠もないため本ガイドラインでは成人の治療方針に準じるものとする。なお、ホスカルネット[®]の添付文書では「低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」とされ、小児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断された場合にのみ投与することと記載されている。一方ガンシクロビルは成人と同様にHHV-6脳炎に保険適用がなく、デノシン[®]の添付文書では小児等に対し「長期投与による発がん性および生殖毒性の可能性があることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」と記載されている。適切な判断のもと、治療適応を決定する。

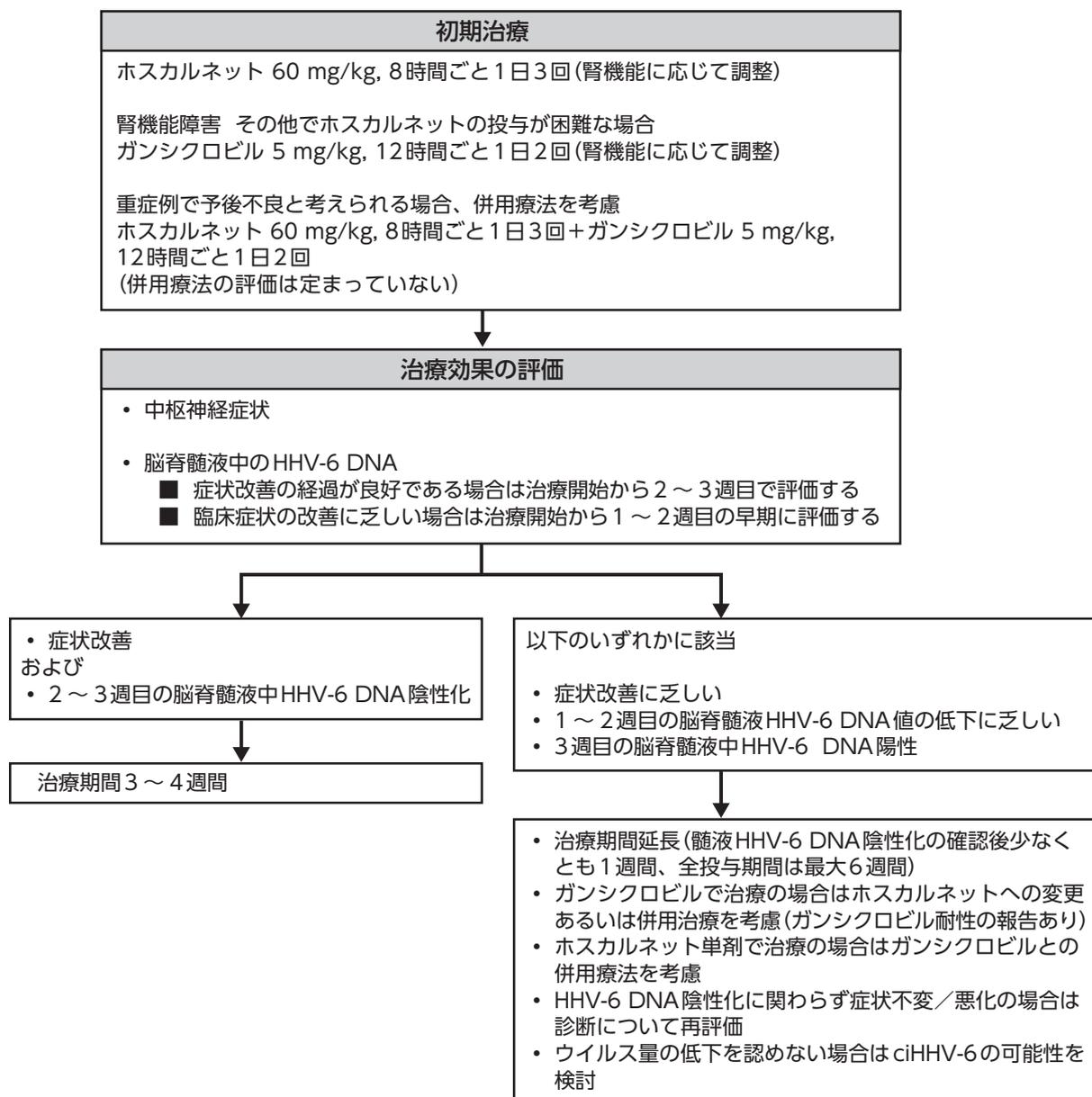


図2. HHV-6B脳炎に対する治療

XII. HHV-6B 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⁸⁴⁾。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⁸⁴⁾。予後と関連する因子の検討では“XI. HHV-6B 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ている。後ろ向き研究の結果であるが、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-6B 脳炎の発症予防

急性GVHDやPIRおよびそれに対するステロイドの使用はHHV-6B 脳炎の危険因子と考えられる^{41, 58, 65, 78, 100)}。臍帯血移植においてはCI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-6B 脳炎発症率を減らす可能性がある⁸⁴⁾。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-6B 脳炎発症の抑制につながる可能性がある。

HHV-6B 脳炎は血漿HHV-6 DNA高値のピークに一致して発症することが多い^{41, 42)}が、血漿HHV-6 DNAレベルは多くの場合短期間で急激に上昇する⁴²⁾。このため血漿HHV-6 DNAモニタリングをたとえ週2回行ったとしてもHHV-6B 脳炎の発症予測はほぼ不可能である。少数例を対象として血中HHV-6 DNAモニタリング結果をガイドとしたpre-emptive therapyの試みが報告されているが、血中HHV-6 DNAのダイナミックな動態のためHHV-6B 脳炎の発症予防には成功していない^{127, 144)}。このためHHV-6B 脳炎の発症予測や予防を目的とした血中HHV-6 DNAのルーチンでのモニタリングは推奨しない。しかし、実臨床では患者が中枢神経症状を発症したときに血漿HHV-6 DNAが高値との情報をもとに早期の対応が可能となることはしばしば経験される。臍帯血移植など高リスクの患者においては、血漿HHV-6 DNAを用いた再活性化モニタリングはHHV-6B 脳炎の早期診断の補助に有用な可能性がある。この場合移植後2～6週の期間に週2回程度モニタリングを行うことは早期診断を補助できる可能性がある。

現在まで抗ウイルス薬の予防投与がHHV-6B 脳炎の発症予防に有効であったとの試験結果は知る限りない。国内で臍帯血移植症例を対象として行われた非ランダム試験ではホスカルネット90 mg/kg/日 (day 7～27)の投与によりHHV-6B 脳炎の発症を予防することはできなかった(HHV-6B 脳炎発症率, historical control [n=63]: 4.9%; 予防投与群 [n=57]; 12.4%, P=0.14)¹⁰⁾。予防投与はHHV-6B 脳炎の軽症化や脳炎死亡の減少、後遺障害の抑制に貢献できている可能性はある¹⁰⁾が、十分に検証されていない。また移植患者におけるホスカルネットの使用は長期にわたる腎機能障害と関連することも報告されている¹⁴⁵⁾。このためHHV-6B 脳炎発症予防を目的としたルーチンでの抗ウイルス薬の投与は推奨しない。最近臍帯血移植患者を対象とした非ランダム試験において、ホスカルネット予防投与はhistorical controlと比較してよりよい生着率や生存率と関連していたことが報告されている¹⁴⁶⁾。今後HHV-6再活性化の抑制によるアウトカムの変化について、さらなる検証が必要である。

XIV. HHV-6B 脳炎以外のHHV-6B 関連合併症

HHV-6B 脊髄炎は主に国内から報告されている⁶⁴⁻⁶⁹⁾。四肢の感覚障害や疼痛、皮膚の搔痒感、時にcalcineurin-inhibitor induced pain syndromeと鑑別を要するような下肢などの激痛をきたす⁶⁵⁾。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。脳炎症状を伴う場合と伴わない場合がある⁶⁵⁾。臍帯血移植後の発症が多く、PIRの先行例が多い。発症時期は生着前後の時期であることが

多い。CSF中HHV-6 DNAは陽性となる。MRIで脊髄の責任病変と推定される部位に異常信号が確認された症例⁶⁹⁾や移植後HHV-6B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⁶⁶⁾。脊髄炎は欧米では移植後HHV-6B関連疾患として確立しておらず⁶²⁾、ECILガイドラインでは脊髄炎とHHV-6Bの関連性はmoderateで、日本人で関係していると記載されている⁵⁵⁾。しかし国内の報告で示される特異な臨床像とそのような症例で共通してCSF HHV-6 DNA陽性が示されることよりその疾患単位は存在する可能性が高いと考えられる。患者が上記症状を認め、HHV-6B脊髄炎が疑われる場合にはHHV-6 DNAを含む髄液検査を行うとともにHHV-6B脳炎に準じたホスカルネットやガンシクロビルによる治療を検討する。抗ウイルス療法に対する反応は比較的良好とされる。

HHV-6Bと肺炎の関連性は長期間議論の対象であった^{73, 74)}が、最近はその関連を示唆する報告がみられている。Idiopathic pneumonia syndromeを来した症例で気管支肺胞洗浄液中にHHV-6 DNAが高頻度に確認されるとの報告¹⁴⁷⁾や、HHV-6Bは肺で増殖可能であり、そのような患者への抗ウイルス薬の投与が予後を改善する可能性¹⁴⁸⁾が示されている。ハプロ移植後に高頻度のHHV-6感染症をきたした小児例の報告ではHHV-6 diseaseとして3例のpneumoniaが示されている¹⁰⁶⁾。HHV-6B肺炎としての報告におけるCT画像所見では^{143, 149, 150)}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が示されている。HHV-6B肺炎という疾患単位が存在するのかは結論が出ておらず¹⁴¹⁾ ECILのガイドラインではHHV-6Bと肺炎との因果関係性はweakとされている⁵⁵⁾。移植後に原因不明の肺炎を来し、気管支肺胞洗浄液などでHHV-6 DNAが高値の場合には他の原因の注意深い除外のうえでガンシクロビルやホスカルネットによる治療を行うことは考慮される。組織検査で確定されたHHV-6肝炎症例も報告されている⁷⁶⁾。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)場合にはガンシクロビルやホスカルネットによる治療を試みてもよいかもしれない。

同種造血幹細胞移植に伴うHHV-6B関連疾患の要点

同種造血幹細胞移植後のHHV-6B再活性化	<ul style="list-style-type: none"> 血漿HHV-6 DNAの陽性化は移植症例の約半数にみられ、陽性化は移植後2～6週目に集中する 臍帯血移植はHHV-6B再活性化の強い危険因子である
移植後HHV-6B関連疾患	<ul style="list-style-type: none"> HHV-6Bは移植後脳炎の原因となる HHV-6Bは移植後脊髄炎の原因となる可能性が高い HHV-6Bと骨髄抑制/血小板生着遅延、肺疾患、胃腸疾患、肝炎、せん妄、認知能低下、皮疹、CMV感染症、急性GVHDなどとの疫学的関連性が報告されているが因果関係は確立していない。
HHV-6B脳炎の症状と所見	<ul style="list-style-type: none"> 発症は移植後2～6週(特に3週目)に集中する 症状は意識障害、記憶障害、痙攣、異常感覚、自律神経症状などである しばしば低ナトリウム血症を伴う MRIによる辺縁系脳炎所見はHHV-6B脳炎に特徴的だが、必ずしも認めず、特に発症初期には認めないことが多い
HHV-6B脳炎の発症頻度と危険因子	<ul style="list-style-type: none"> HHV-6B脳炎の発症頻度は骨髄、末梢血幹細胞移植では0.5～1.2%、臍帯血移植では8.0～10%と推定される 危険因子として、臍帯血移植、男性、HLAミスマッチ移植、非血縁ドナーからの移植、ステロイドの使用、免疫反応(PIR、急性GVHD、あるいは生着症候群)が示されている ハプロ移植はHHV-6B脳炎の発症の危険因子かもしれない 小児はHHV-6B脳炎の発症頻度が成人より低いかもしれない
HHV-6B脳炎発症患者の予後	<ul style="list-style-type: none"> 予後は不良であり、多くの患者が脳炎や引き続く合併症で死亡する 生存例においても記憶障害などの後遺症を高頻度に残す

移植後 HHV-6B 感染症と HHV-6B 脳炎の診断と治療に関する推奨の要点

診断法	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-6B の再活性化の評価や HHV-6B 関連疾患の診断の補助、および治療効果判定において、real time PCR 法の使用を推奨する。 • HHV-6B 再活性化の評価においては全血でなく血漿検体の使用を推奨する。 • 同一患者における HHV-6B 感染症の経過観察を行う場合には PCR 測定系を途中で変えるべきでない。
ciHHV-6 との鑑別	<ul style="list-style-type: none"> • 血漿 HHV-6 DNA が持続的に陽性である場合や CSF HHV-6 DNA が陽性であるが HHV-6B 脳炎以外の原因も考えられる場合には ciHHV-6 の確認検査を行う。 • ドナー ciHHV-6 は全血を用いて白血球数とほぼ同値の HHV-6 DNA ($1 \sim 10 \times 10^6$ copies/ml) を証明することで確定診断される。ドナーの血液や毛根などに対する HHV-6 DNA 検査が可能な場合は、その陽性結果によりドナー ciHHV-6 が確定される。 • レシピエント ciHHV-6 の確定診断は血液細胞以外のレシピエント有核細胞における HHV-6 DNA の証明による。毛根を用いた HHV-6 DNA の証明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。
HHV-6B 脳炎の診断	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-6B 脳炎は mental status の変化、記憶障害、痙攣などの中枢神経系症状の存在、CSF 中 HHV-6 DNA 陽性、および中枢神経系症状を来す他の原因の除外により診断する • CSF 中 HHV-6 DNA は ciHHV-6 や偽陽性により陽性結果が示される場合がある。臨床像などが HHV-6B 脳炎に典型的でないと考えられる場合には ciHHV-6 や中枢神経系症状をきたす他の原因の否定を慎重に行う。
HHV-6B 脳炎の治療	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-6B 脳炎が疑われる場合 (参考所見: 臍帯血移植、HLA 不一致非血縁者間移植、移植後 2～6 週目の発症、記憶障害、感覚異常、免疫反応 [PIR, GVHD, 生着症候群] の先行、ステロイドの使用、低ナトリウム血症) で CSF PCR 結果が数時間以内に得られない場合は empiric therapy の実施を推奨する。 • 第1選択としてホスカルネットを推奨する。 • 第2選択としてガンシクロビルを推奨する。 • ホスカルネット、ガンシクロビルとも、可能な場合には full dose (ホスカルネット; 180 mg/kg/日、ガンシクロビル; 10 mg/kg/日) での治療を推奨する。投与量は腎機能に応じ適切に減量する。 • 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患者の comorbidities の評価のもと、ホスカルネットとガンシクロビルの併用療法の適応を検討する。 • 症状の改善が良好で、治療開始から 2～3 週目での CSF HHV-6 DNA の消失が確認された症例においては、治療期間は全体で 3～4 週間を推奨する。 • 投与期間 3 週間未満での治療終了は推奨しない。 • 症状改善に乏しい場合、治療開始から 1～2 週目での CSF ウイルス量の低下に乏しい場合 ($1 \log_{10}$ copies/mL 以上の低下がない場合)、または 3 週目で CSF HHV-6 DNA 陽性の場合は治療方針の変更を検討する。ウイルス量の低下がない場合には ciHHV-6 の可能性についても評価する。
HHV-6B 脳炎の予防	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-6B 脳炎発症予測や予防を目的とした血中 HHV-6 DNA のルーチンでのモニタリングは推奨しない。 • 臍帯血移植など高リスクの患者においては、血漿 HHV-6 DNA を用いた再活性化モニタリングは HHV-6B 脳炎の早期診断の補助に有用な可能性がある。 • HHV-6B 脳炎発症予防を目的としたルーチンでの抗ウイルス薬投与は推奨しない。
脳炎以外の HHV-6B 関連疾患への対処	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-6B 脊髄炎が疑われる場合には HHV-6 DNA を含む髄液検査を行うとともに HHV-6B 脳炎に準じたホスカルネットやガンシクロビルによる治療を検討する。

参考文献

1. Ogata M, Uchida N, Fukuda T, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1004–1013. doi: 10.1038/s41409-019-0752-5
2. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol* 2014; 159: 863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5
3. Gautheret-Dejean A, Agut H. Practical Diagnostic Procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger GRF, Ablashi D (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7 Diagnosis and Clinical Management* 3rd edn, Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014 pp 9–34.
4. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol* 2012; 157: 1411–1422. doi: 10.1007/s00705-012-1299-6
5. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol* 2009; 81: 779–789. doi: 10.1002/jmv.21455
6. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. *J Virol* 1999; 73: 754–759. doi: 10.1128/JVI.73.1.754-759.1999
7. Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, et al. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes. *J Virol* 2005; 79: 9439–9448. doi: 10.1128/JVI.79.15.9439-9448.2005
8. 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* 2001; 64: 42–46. doi: 10.1002/jmv.1015
9. Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 932–940. doi: 10.1086/428060
10. Ogata M, Takano K, Moriuchi Y, et al. Effects of Prophylactic Foscarnet on HHV-6 Reactivation and HHV-6 Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: a Prospective Multicenter Trial with a Historical Control Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 1264–1273. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.008
11. Tang H, Serada S, Kawabata A, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9096–9099. doi: 10.1073/pnas.1305187110
12. Takahashi K, Sonoda S, Higashi K, et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol* 1989; 63: 3161–3163. doi: 10.1128/JVI.63.7.3161-3163.1989
13. Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 353–358. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.012
14. 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* 2006; 55: 1–8. doi: 10.2332/allergolint.55.1
15. 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* 2007; 157: 934–940. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08167.x
16. 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* 1995; 92: 7440–7444. doi: 10.1073/pnas.92.16.7440
17. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol* 2014; 9C: 127–133. doi: 10.1016/j.coviro.2014.09.016

18. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 2007; 4: e180. doi: 10.1371/journal.pmed.0040180
19. 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* 2005; 40: 887–889. doi: 10.1086/427943
20. Trabue CH, Bloch KC, Myers JW, et al. Case report and literature review: HHV-6-associated meningoencephalitis in an immunocompetent adult. *Herpes* 2008; 15: 33–35.
21. Whitley RJ, Lakeman FD. Human herpesvirus 6 infection of the central nervous system: is it just a case of mistaken association? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 894–895. doi: 10.1086/427953
22. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012; 22: 144–155. doi: 10.1002/rmv.715
23. Arbuckle JH, Medveczky MM, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 5563–5568. doi: 10.1073/pnas.0913586107
24. Ihira M, Akimoto S, Miyake F, et al. Direct detection of human herpesvirus 6 DNA in serum by the loop-mediated isothermal amplification method. *J Clin Virol* 2007; 39: 22–26. doi: 10.1016/j.jcv.2007.02.001
25. Carpenter ML, Tan SK, Watson T, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing for Identification and Quantitation of Transplant-Related DNA Viruses. *J Clin Microbiol.* 2019; 57: e01113–19. doi: 10.1128/JCM.01113–19.
26. Sedlak RH, Hill JA, Nguyen T, et al. Detection of Human Herpesvirus 6B (HHV-6B) Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Inherited Chromosomally Integrated HHV-6A by Droplet Digital PCR. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1223–1227. doi: 10.1128/jcm.03275–15
27. Nakayama H, Yamazaki R, Kato J, et al. Human Herpesvirus 6 Reactivation Evaluated by Digital Polymerase Chain Reaction and Its Association With Dynamics of CD134-Positive T Cells After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis* 2019; 220: 1001–1007. doi: 10.1093/infdis/jiz237
28. Takano K, Ogata M, Kawano R, et al. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int J Hematol* 2018; 108: 535–542. doi: 10.1007/s12185-018-2498-z
29. Govind S, Hockley J, Morris C, et al. Collaborative Study to establish the 1st WHO International Standard for Human Herpes Virus 6B (HHV-6B) DNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays. WHOECBS Report 2017; WHO/BS/2017.2321. 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260259/WHO-BS-2017.2321-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accessed 8 Jan 2021).
30. 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* 2008; 46: 2700–2706. doi: 10.1128/JCM.00370–08
31. 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* 2005; 128: 143–150. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.05.003
32. 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* 2001; 183: 130–133. doi: 10.1086/317651
33. 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* 2002; 185: 110–113. doi: 10.1086/324772
34. 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* 2005; 11: 530–541. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.04.010
 35. Locatelli G, Santoro F, Veglia F, et al. Real-time quantitative PCR for human herpesvirus 6 DNA. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4042–4048. doi: 10.1128/JCM.38.11.4042–4048.2000
 36. 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* 2002; 100: 27–35. doi: 10.1016/s0166-0934(01)00390-1
 37. Tanaka N, Kimura H, Hoshino Y, et al. Monitoring four herpesviruses in unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1193–1197. doi: 10.1038/sj.bmt.1702710
 38. 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* 2004; 42: 140–145. doi: 10.1128/jcm.42.1.140–145.2004
 39. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, et al. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol* 2009; 32: 333–340.
 40. 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* 2000; 38: 1981–1983. doi: 10.1128/JCM.38.5.1981–1983.2000
 41. 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* 2006; 193: 68–79. doi: 10.1086/498531
 42. 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* 2013; 57: 671–681. doi: 10.1093/cid/cit358
 43. 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* 2012; 18: 1638–1648. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.016
 44. 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* 2002; 34: 309–317. doi: 10.1086/338044
 45. 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* 2013; 48: 257–264. doi: 10.1038/bmt.2012.121
 46. 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* 2016; 18: 773–776. doi: 10.1111/tid.12579
 47. 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* 2014; 61: 289–292. doi: 10.1016/j.jcv.2014.07.001
 48. 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* 2007; 195: 450–454. doi: 10.1086/510757

49. 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* 2014; 59: 545–548. doi: 10.1093/cid/ciu323
50. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood* 2017; 130: 1062–1069. doi: 10.1182/blood-2017-03-775759
51. Miura H, Kawamura Y, Hattori F, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. *J Med Virol* 2018; 90: 1636–1642. doi: 10.1002/jmv.25244
52. Clark DA, Ward KN. Importance of chromosomally integrated HHV-6A and -6B in the diagnosis of active HHV-6 infection. *Herpes* 2008; 15: 28–32.
53. 佐藤慶二郎, 住昌彦, 植木俊充, ほか. 同種移植後にウイルス再活性化との鑑別を要した chromosomally integrated human herpesvirus-6. *臨床血液*. 2015; 56: 406–411. doi: 10.11406/rinketsu.56.406
54. 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* 2006; 193: 912–916. doi: 10.1086/500838
55. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematological malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019; 104: 2155–2163. doi: 10.3324/haematol.2019.223073
56. Hentrich M, Oruzio D, Jager G, et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 66–72. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05254.x
57. 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* 2007; 13: 100–106. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.09.003
58. 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* 2010; 45: 129–136. doi: 10.1038/bmt.2009.116
59. 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* 2002; 100: 2005–2011.
60. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger GRF, Ablashi D (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7 Diagnosis and Clinical Management* 3rd edn, Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014 pp 217–234.
61. Zerr DM. Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 438–444. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283553362
62. Hill JA, Venna N. Human herpesvirus 6 and the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 327–355. doi: 10.1016/b978-0-444-53488-0.00016-x
63. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32: 584–590. doi: 10.1097/qco.0000000000000592
64. 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* 2007; 39: 276–278. doi: 10.1080/00365540600904803
65. 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 2010; 16: 1596–1602. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.009
66. Shintaku M, Kaneda D, Tada K, et al. Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: report of an autopsy case. *Neuropathology* 2010; 30: 50–55. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01020.x
 67. Aoki K, Arima H, Kato A, et al. Human herpes virus 6-associated myelitis following allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2012; 91: 1663–1665. doi: 10.1007/s00277-012-1444-z
 68. Shiroshita K, Mori T, Kato J, et al. Clinical characteristics of human herpesvirus-6 myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its favorable outcome by early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 939–945. doi: 10.1038/s41409-019-0755-2
 69. Ueki T, Hoshi K, Hiroshima Y, et al. Analysis of five cases of human herpesvirus-6 myelitis among 121 cord blood transplantations. *Int J Hematol* 2018; 107: 363–372. doi: 10.1007/s12185-017-2347-5
 70. Johnston RE, Geretti AM, Prentice HG, et al. HHV-6-related secondary graft failure following allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1999; 105: 1041–1043.
 71. 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* 2000; 111: 774–781.
 72. 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* 2012; 18: 1080–1089. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.579
 73. Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK, et al. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 1991; 338: 147–149. doi: 10.1016/0140-6736(91)90137-e
 74. 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* 1993; 329: 156–161. doi: 10.1056/nejm199307153290302
 75. Amo K, Tanaka-Taya K, Inagi R, et al. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 120–123. doi: 10.1086/345464
 76. 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* 2014; 16: 477–483. doi: 10.1111/tid.12208
 77. 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* 2011; 117: 5243–5249. doi: 10.1182/blood-2010-10-316083
 78. 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* 2015; 50: 1348–1351. doi: 10.1038/bmt.2015.154
 79. 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* 2002; 185: 847–853. doi: 10.1086/339411
 80. Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1700–1708. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.012
 81. Phan TL, Carlin K, Ljungman P, et al. Human Herpesvirus-6B Reactivation is a Risk Factor for Grade 2–4 Acute Graft-Versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2324–2336. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.021

82. Phan TL, Pritchett JC, Leifer C, et al. HHV-6B infection, T-cell reconstitution, and graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 1508-1517. doi: 10.1038/s41409-018-0225-2
83. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006; 37: S52-S56. doi: 10.1016/s1386-6532(06)70012-9
84. 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* 2017; 52: 1563-1570. doi: 10.1038/bmt.2017.175
85. Muta T, Fukuda T, Harada M. Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipients in Japan: a retrospective multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (7): 583-585. doi: 10.1038/bmt.2008.359
86. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2001; 50 (5): 612-619. doi: 10.1002/ana.1251
87. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2007; 69: 156-165. doi: 10.1212/01.wnl.0000265591.10200.d7
88. 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* 2013; 15: E54-57. doi: 10.1111/tid.12029
89. 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* 2014; 36: 379-383. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182a11676
90. Victoria NC, Phan TL, Agarwal KA. A Systematic Review of Sodium Disorders in HHV-6 Encephalitis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1034-1039. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.023
91. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 2013; 80: 1494-1500. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828cf8a2
92. 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* 2006; 27: 2191-2195.
93. Cury RG, Lopez WO. Bilateral striatal lesion due to herpesvirus-6 infection. *J Neurol Sci* 2015; 358: 538-539. doi: 10.1016/j.jns.2015.10.015
94. Fujimaki K, Mori T, Kida A, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 2006; 84: 432-437. doi: 10.1532/IJH97.06072
95. Vu T, Carrum G, Hutton G, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 705-709. doi: 10.1038/sj.bmt.1705666
96. Cheng FW, Lee V, Leung WK, et al. HHV-6 encephalitis in pediatric unrelated umbilical cord transplantation: a role for ganciclovir prophylaxis? *Pediatr Transplant* 2010; 14: 483-487. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01253.x
97. 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* 2011; 17: 1389-1394. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.01.014
98. Shimazu Y, Kondo T, Ishikawa T, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic

- stem cell transplantation leads to poor prognosis. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 195–201. doi: 10.1111/tid.12049
99. 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* 2013; 48: 574–580. doi: 10.1038/bmt.2012.180
100. Miyashita N, Endo T, Onozawa M, et al. Risk factors of human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2017; 19. doi: 10.1111/tid.12682
101. Inui Y, Yakushijin K, Okamura A, et al. Human herpesvirus 6 encephalitis in patients administered mycophenolate mofetil as prophylaxis for graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2019; 21: e13024. doi: 10.1111/tid.13024
102. 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* 2007; 39: 31–39. doi: 10.1038/sj.bmt.1705539
103. 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* 2011; 92: 366–371. doi: 10.1097/TP.0b013e318223d7ac
104. Greco R, Crucitti L, Noviello M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection Following Haploidentical Transplantation: Immune Recovery and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2250–2255. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.018
105. Sisinni L, Gasior M, de Paz R, et al. Unexpected High Incidence of Human Herpesvirus-6 Encephalitis after Naive T Cell-Depleted Graft of Haploidentical Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2316–2323. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.016
106. Perruccio K, Sisinni L, Perez-Martinez A, et al. High Incidence of Early Human Herpesvirus-6 Infection in Children Undergoing Haploidentical Manipulated Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2549–2557. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.033
107. Baker M, Wang H, Rowley SD, et al. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2047–2055. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.003
108. Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Low incidence of HHV-6 reactivation in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with corticosteroid as graft-vs-host disease prophylaxis compared with cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 2019; 21: e13073. doi: 10.1111/tid.13073
109. de Pagter PJ, Schuurman R, Visscher H, et al. Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk factor for clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 831–839. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.04.016
110. Miura H, Kawamura Y, Hattori F, et al. Human herpesvirus-6B infection in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: Risk factors and encephalitis. *Transpl Infect Dis* 2020; 22: e13203. doi: 10.1111/tid.13203
111. Winestone LE, Punn R, Tamaresis JS, et al. High human herpesvirus 6 viral load in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients is associated with detection in end organs and high mortality. *Pediatr Transplant* 2018; 22. doi: 10.1111/ptr.13084
112. Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2020; 29: e13453. doi: 10.1111/

- tid.13453
113. Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, et al. Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 820–825. doi: 10.1002/pbc.20337
 114. Iesato K, Hori T, Yoto Y, et al. Long-term prognosis of human herpesvirus 6 reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* 2018; 60: 547–552. doi: 10.1111/ped.13551
 115. Verhoeven DH, Claas EC, Jol-van der Zijde et al. Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1118–1127. doi: 10.1097/inf.0000000000000824
 116. Olson AL, Dahi PB, Zheng J, et al. Frequent human herpesvirus-6 viremia but low incidence of encephalitis in double-unit cord blood recipients transplanted without antithymocyte globulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 787–793. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.02.010
 117. Fule Robles JD, Cheuk DK, Ha SY, et al. Human herpesvirus types 6 and 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Transplant* 2014; 19: 269–276. doi: 10.12659/aot.889995
 118. 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* 2015. doi: 10.1038/bmt.2015.76
 119. 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* 1999; 28: 562–568. doi: 10.1086/515142
 120. 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* 2011; 96: 142–149. doi: 10.3324/haematol.2010.029876
 121. Bourlon C, Alamoudi S, Kumar D, et al. A short tale of blood, kidney and brain: BK virus encephalitis in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (6) : 907–909. doi: 10.1038/bmt.2017.18
 122. Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, et al. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation—a single centre experience. *Ann Hematol* 2012; 91: 1081–1089. doi: 10.1007/s00277-012-1406-5
 123. Tomonari A, Tojo A, Adachi D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2003; 82: 37–40. doi: 10.1007/s00277-002-0573-1
 124. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet Neurology* 2015; 14: 914–925. doi: 10.1016/s1474-4422 (15) 00111-8
 125. Abboud R, Keller J, Slade M, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1851–1860. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.06.010
 126. 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* 2014; 124: 645–653. doi: 10.1182/blood-2014-03-564997
 127. 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 2008; 41: 279–285. doi: 10.1038/sj.bmt.1705907
128. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11: 105a–111a.
 129. 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* 2008; 47: 303–327. doi: 10.1086/589747
 130. 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* 2001; 11: 381–395. doi: 10.1002/rmv.336
 131. Keith KA, Hartline CB, Bowlin TL, et al. A standardized approach to the evaluation of antivirals against DNA viruses: Polyomaviruses and lymphotropic herpesviruses. *Antiviral Res* 2018; 159: 122–129. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.09.016
 132. Chemaly RF, Hill JA, Voigt S, et al. In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review. *Antiviral Res* 2019; 163: 50–58. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.008
 133. Baldwin K. Ganciclovir-resistant human herpesvirus-6 encephalitis in a liver transplant patient: a case report. *J Neurovirol* 2011; 17: 193–195. doi: 10.1007/s13365-011-0019-4
 134. 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* 2009; 44: 15–19. doi: 10.1016/j.jcv.2008.09.002
 135. Imataki O, Uemura M. Ganciclovir-resistant HHV-6 encephalitis that progressed rapidly after bone marrow transplantation. *J Clin Virol* 2015; 69: 176–178. doi: 10.1016/j.jcv.2015.06.097
 136. Raffi F, Taburet AM, Ghaleh B, et al. Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1777–1780. doi: 10.1128/aac.37.9.1777
 137. Toomey D, Phan TL, Nguyen V, et al. Retrospective case analysis of antiviral therapies for HHV-6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2020; 12: e13443. doi: 10.1111/tid.13443
 138. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, 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* 2008; 42: 227–240. doi: 10.1038/bmt.2008.162
 139. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 243–246. doi: 10.1097/00001432-200406000-00012
 140. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11: 65a–76a.
 141. Zerr DM. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. Hirsch MS and Boeckh M, section editors. Thormer AR, deputy editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients?search=HHV-6%20encephalitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Accessed 8 January 2021).
 142. Zerr DM. Human Herpesvirus 6B in the Transplant Recipient: When to Worry, When to Act. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S75–s78. doi: 10.1093/jpids/piy111
 143. 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* 2010; 83: e255–258. doi: 10.1259/bjr/19375793
 144. 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* 2011; 46: 863–869. doi: 10.1038/bmt.2010.201

145. Foster GG, Grant MJ, Thomas SM, et al. Treatment with Foscarnet after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Is Associated with Long-Term Loss of Renal Function. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1597-1606. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.007
146. El Jurdi N, Rogosheske J, DeFor T, et al. Prophylactic Foscarnet for Human Herpesvirus 6: Effect on Hematopoietic Engraftment after Reduced-Intensity Conditioning Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020. online ahead of print. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.10.008
147. Seo S, Renaud C, Kuypers JM, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood* 2015; 125: 3789-3797. doi: 10.1182/blood-2014-12-617035
148. Hill JA, Vande Vusse LK, Xie H, et al. Human Herpesvirus 6B and Lower Respiratory Tract Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2670-2681. doi: 10.1200/jco.19.00908
149. 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; 2015: 949265. doi: 10.1155/2015/949265
150. 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. *Virology* 2009; 6: 111. doi: 10.1186/1743-422X-6-111

利益相反の開示

「HHV-6 (第2版)」の利益相反の開示

〈日本造血細胞移植学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)について、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2018年1月1日～2020年12月31日

HHV-6 (第2版) 部会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
緒方 正男					
高野 久仁子					
橋井 佳子				(株)OSPホールディングス 都市環境開発(株) 廣福(株) (株)エフアールシー ジャパン (株)ボネール	
植木 俊充					
森 康雄			ヤンセンファーマ* Bristol・マイヤーズ スクイブ* 協和キリン* アステラス製薬* 大塚製薬* 第一三共*	小野薬品工業* 第一三共* MSD* エーザイ* アステラス製薬* サノフィ* 中外製薬* 旭化成ファーマ* 富山化学工業* 協和キリン* 大鵬薬品工業* 大塚製薬* ムンディファーマ* 新日本科学* ヤクルト本社* 武田薬品工業* 塩野義製薬* 大日本住友製薬* 持田製薬* 日本新薬* アヅヴィ*	

*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

令和2学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					武田薬品工業 大塚製薬 MSD セルジーン プリストル・マイヤーズ スクイブ アステラス製薬 アムジェン アッヴィ
長谷川 大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ 小野薬品工業 武田薬品工業
澤 正史					ノバルティスファーマ プリストル・マイヤーズ スクイブ セルジーン
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					大塚製薬 大日本住友製薬株 中外製薬 ノバルティスファーマ
杉田 純一					
賀古 真一					

錦織 桃子					
		大日本住友製薬	エーザイ (株)ポプリ* エーザイ* 協和キリン* 中外製薬* アステラス製薬* 金氏高麗人参(株)* 武田薬品工業*		
南谷 泰仁					大塚製薬
福原 規子					協和キリン 中外製薬 HUYA Bioscience
		アッヴィ Incyte corporation エーザイ 小野薬品工業 ギリアドサイエンシズ セルジーン ソレイジアファーマ 中外製薬 バイエル薬品	協和キリン アステラス製薬		

*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業				
中外製薬	協和キリン	アステラス製薬	ノバルティスファーマ	大日本住友製薬
富士製薬工業	日本新薬	セルジーン	グラクソ・スミスクライン	大原薬品工業
武田薬品工業	ブリストル・マイヤーズスクイブ	MSD	エーザイ	日本化薬
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名				
なし				

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 HHV-6 (第2版) 部会

- * 緒方 正男 (大分大学医学部附属病院・血液内科)
高野久仁子 (大分大学医学部附属病院・血液内科)
橋井 佳子 (大阪国際がんセンター・小児科)
植木 俊充 (長野赤十字病院・血液内科)
森 康雄 (九州大学病院・血液・腫瘍・心血管内科)

* 部会長

編集

令和2学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和2年3月～)

- * 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)
上村 智彦 (原三信病院・血液内科)
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)
梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)
杉田 純一 (北海道大学病院・検査・輸血部)
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)
福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

* 委員長

日本造血・免疫細胞療法学会 HHV-6 (第2版)

発行日 令和4年1月18日
発行者 日本造血・免疫細胞療法学会