

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09090

研究課題名(和文) 同種造血幹細胞移植におけるHHV-6感染症と認知機能障害の関連性の解明

研究課題名(英文) Association between HHV-6 infection and cognitive functioning in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

緒方 正男(Ogata, Masao)

大分大学・医学部・講師

研究者番号：10332892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：HHV-6はすべての成人に潜伏感染しているヘルペスウイルスである。同種造血細胞移植後には約半数の症例でHHV-6は再活性化をきたし、その一部は脳炎を発症する。今回我々はHHV-6再活性化が脳炎の診断例以外においても中枢神経機能に潜在的に障害をきたしている可能性を考た。17例による中間解析結果では、HHV-6再活性化に一致して注意集中力障害が軽度以上56.3%、見当識障害が軽度以上31.3%、記憶障害が軽度以上37.5%と高頻度にみられた。HHV-6再活性化は臨床的に脳炎と診断されていない症例においても多くの症例において、中枢神経機能に急性の機能障害を与えていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はHHV-6が移植患者に対し潜在的に中枢神経機能障害を高頻度にきたし、これが認知機能障害、記憶能力や処理能力の低下、およびQOL低下につながっている可能性を示した。このことは、ウイルス再活性化の抑制が認知機能障害の予防につながる可能性を示しており、意義が大きい。HHV-6にはホスカルネットなどの抗ウイルス薬がその再活性化抑制に有効である。現時点で長期(移植1年後)にわたる評価が終了していないが、その結果により認知機能障害を目的とした介入試験につながると考えている。

研究成果の概要(英文)：HHV-6 is a herpes virus that is latently infectious in all adults. We designed this study because HHV-6 reactivation may potentially impair the central nervous system of transplant recipients. In an interim analysis, we found a high incidence of impaired attention and concentration and disorientation, consistent with HHV-6 reactivation, suggesting that HHV-6 reactivation causes acute dysfunction of central nervous system functions in many cases, even in those without clinically diagnosed encephalitis.

研究分野：血液内科学

キーワード：ヒトヘルペスウイルス6 認知機能 quality of life 集中力 観察研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患の治癒を目指した治療法であり、近年は年間約4,000人が国内で本治療を受けている。移植後には多くの患者で認知能力や注意機能の低下、Quality of lifeの低下を来すことが知られている。移植後1ヶ月以内に発症する譫妄がその後長期間にわたる認知機能障害と関連することが報告されている(Fann JR et al, JCO 2007; Basinski JR et al, BBMT 2010)。しかし、その機序は明らかではない。

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は人において唯一、脳に潜伏感染しているウイルスであり、記憶、意欲、自律神経を司る大脳辺縁系に親和性が高い。同種造血幹細胞移植後にはHHV-6の再活性化が高頻度(骨髄・末梢血幹細胞移植の1%, 臍帯血移植の5~10%)にみられ、その一部(骨髄・末梢血幹細胞移植の1%, 臍帯血移植の5~10%)はHHV-6脳炎を発症する。HHV-6脳炎発症例の予後は不良であり、生存例においても過半数で記憶障害などの後遺障害をきたし、この後遺症はほとんどの場合回復しない。

我々はこの「明確な中枢神経症状をきたし、診断基準に従い診断されるHHV-6脳炎」の発症以外にもHHV-6再活性化が様々なレベルの中枢神経障害を潜在的にきたし、これが移植後の長期にわたる認知機能低下、集中力や意欲の低下、ひいてはQOL低下をきたしているのではないかと考えた。HHV-6再活性化に対してはホスカルネットなどの抗ウイルス薬が有効である。移植後の中枢神経機能低下に移植後早期のHHV-6再活性化が関係しているなら、抗ウイルス薬による再活性化抑制により移植後中枢神経機能低下を予防できる可能性がある。

2. 研究の目的

本観察研究により移植後HHV-6再活性化と認知機能障害との関連性を疫学的に解明する。本研究の成果は移植後の認知機能障害の新たな予防法の開発につながるものである。

3. 研究の方法

16歳以上の同種臍帯血移植を予定する患者を多施設共同研究として募り、以下を観察項目として検討を行った。

研究デザイン: 非介入多施設共同前向き観察研究

研究組織: 日本造血細胞移植学会・学会主導研究として実施

対象: 同種臍帯血移植を行う16歳以上の患者

観察項目: 移植後 day 70 まで血漿 HHV-6 DNA (週 2 回)

移植後 day 70 まで譫妄評価 (DRS-R98) (週 2 回)

移植前、移植後 day 70 と 1 年における認知機能 (S-PA), 注意集中力 (記号探し)

移植前、移植後 day 70 と 1 年における QOL

精神神経学的評価項目

評価項目	検査名	実施時期
せん妄	DRS-R98	移植後 day 1-49 まで週 2 回 day 50-day 70 まで週 1 回

認知機能検査	標準言語性対連合 学習検査 (S-PA)	前処置開始前 移植後 day 70
注意集中力	記号探し	前処置開始前 移植後 day 70
QOL	SF36 FACT-BMT	移植後 day 70 移植後 1 年
	VAS	移植後 day 14, 28, 56, 70, 移植後 1 年

解析項目

- (1) 高レベル HHV-6 再活性化 (血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL) の経験の有無と移植後 70 日目における認知機能、注意集中力との関連
- (2) 高レベル HHV-6 再活性化 (血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL) の経験の有無と移植後 70 日目および 1 年目における QOL との関係
- (3) HHV-6 活性化 (血漿 HHV-6 DNA 陽性化) の経験の有無と移植後 70 日目および 1 年目における認知機能、注意集中力、および QOL との関係
- (4) HHV-6 再活性化の window period とせん妄発症との関連

4. 研究成果

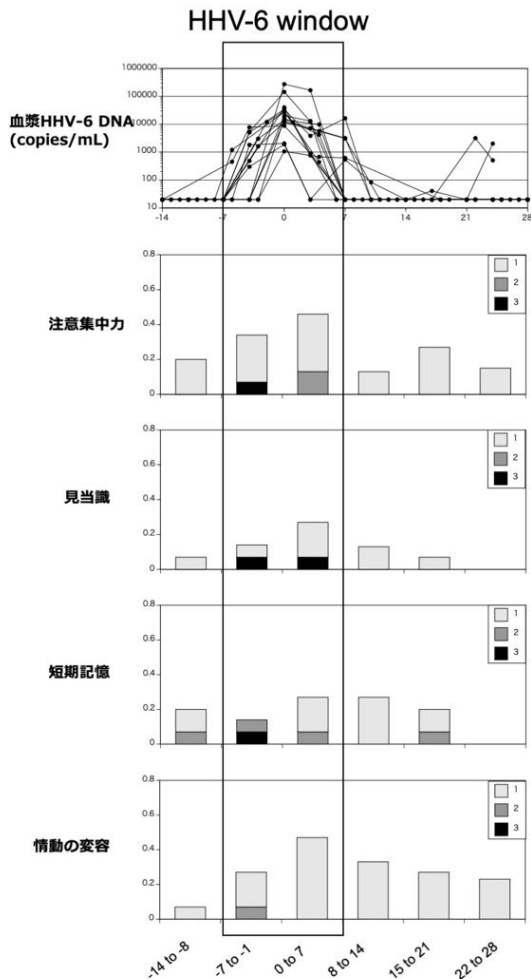
臨床研究計画の固定と学会主導研究としての実施の承認に時間を要し、2018 年 12 月 3 日症例登録開始となった。症例登録終了は 2020 年 12 月 31 日で、約 2 年の登録期間中に 45 例が本試験に参加した。試験期間が最終症例の登録から 1 年間としているため、データはまだ固定されていない。

上記解析項目のうち、HHV-6 再活性化の window period (再活性化ピークの前後 1 週間) と譫妄発症との関連に関し、2020 年 3 月時点で譫妄評価が完了していた 17 例における中間解析結果では、表 1 に示すように、注意障害と見当識障害において、HHV-6 window period でスコア 2～3 (中等度から重度) を示す症例の頻度が高い傾向がみられた。

表 1. HHV-6 再活性化と譫妄発症との関係

	譫妄スコア (DRS-R98)	HHV-6 window period	HHV-6 window period 以外	P
注意障害	スコア 1～3	56.3%	29.0%	0.11
	スコア 2～3	18.8%	3.2%	0.12
見当識障害	スコア 1～3	31.3%	12.9%	0.24
	スコア 2～3	18.8%	3.2%	0.11
短期記憶障害	スコア 1～3	37.5%	29.0%	0.74
	スコア 2～3	18.8%	9.7%	0.40
情動の変容	スコア 1～3	50.0%	29.0%	0.21

	スコア 2~3	12.5%	3.2%	0.26
睡眠障害	スコア 1~3	56.3%	54.6%	1.00
	スコア 2~3	31.3%	22.6%	0.73



また HHV-6 再活性化と各種譫妄症状発症との経時的関連性を図 1 に示す。HHV-6 再活性化の時期に一致して各種譫妄症状の発症がみられていることが示される。

図 1. HHV-6 再活性化に一致した譫妄症状の発症

これらの症状は譫妄スコアリングに基づいて評価を行わなければ移植後の反応性変化として見落とされる可能性が高い症状であるが、このように HHV-6 の再活性化は「脳炎と診断されていない症例においても」高い頻度で中枢神経に障害を及ぼしている可能性が示された。

なお、データ固定前のこれ以上の解析は許されていない。

本試験では最終症例（44 症例）の一年後の認知機能、注意集中力評価が終了後（2021 年 12 月）にデータを固定として、予定されている統計学的な評価を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ogata Masao, Uchida Naoyuki, Fukuda Takahiro, Ikegame Kazuhiro, Kamimura Tomohiko, Onizuka Makoto, Kato Koji, Kobayashi Hikaru, Sasahara Yoji, Sawa Masashi, Sawada Akihisa, Hasegawa Daiichiro, Masuko Masayoshi, Miyamoto Toshihiro, Okamoto Shinichiro	4. 巻 55
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-019-0752-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takano Kuniko, Ogata Masao, Satou Takako, Miyazaki Yasuhiko, Otsuka Eiichi, Saito Noriyuki, Ueki Toshimitsu, Kako Shinichi, Fukuda Takahiro, Shirao Kuniaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Correlations of cytokine levels in cerebrospinal fluid and peripheral blood with outcome of HHV 6B encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogata Masao, Phan Tuan L., Fukuda Takahiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Antiviral therapy for the treatment of HHV 6-associated syndromes after transplant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 306 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.15069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takano Kuniko, Ogata Masao, Kawano Rie, Satou Takako, Nashimoto Yuko, Shirao Kuniaki	4. 巻 108
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 535 ~ 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2498-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata M, on behalf of the Complication Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, Ueda Y, Mori T, Hashimoto H, Ogawa H, Eto T, Ueki T, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1563 ~ 1570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bmt.2017.175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Masao, Takano Kuniko, Moriuchi Yukiyo, Kondo Tadakazu, Ueki Toshimitsu, Nakano Nobuaki, Mori Takehiko, Uoshima Nobuhiko, Nagafuji Koji, Yamasaki Satoshi, Shibasaki Yasuhiko, Sakai Rika, Kato Koji, Choi Ilseung, Jo Yumi, Eto Tetsuya, Kako Shinichi, Oshima Kumi, Fukuda Takahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1264 ~ 1273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2018.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toomey Danny, Phan Tuan L., Nguyen Vanessa, Phan Thommas T., Ogata Masao	4. 巻 23
2. 論文標題 Retrospective case analysis of antiviral therapies for HHV 6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ogata Masao, Kawano Rie, Satou Takako, Takata Hiroyuki, Yoshida Natsumi, Honda Shuhei, Nagamatsu Kentaro, Takano Kuniko, Kohno Kazuhiro, Kirihara Takehiko, Sato Keijiro, Hiroshima Yuki, Sumi Masahiko, Kurihara Taro, Takeda Wataru, Ueki Toshimitsu, Kobayashi Hikaru	4. 巻 20
2. 論文標題 Kinetics and clinical significance of human herpesvirus 6 DNA shedding in saliva after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 緒方正男、植木俊光、大島久美、河野利恵、篠原明仁、瀬尾幸子、高野久仁子、福田隆浩、稲垣正俊
2. 発表標題 同種臍帯血移植後HHV-6再活性化の認知機能と生活の質に与える影響に関する前向き観察研究
3. 学会等名 平成30年度第2回造血幹細胞移植合同班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Miyamoto T
2. 発表標題 Development of the Japanese guideline for management of HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 The 11th International Conference on HHV-6&7 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata M
2. 発表標題 HHV-6 encephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: How should we manage it?
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata M
2. 発表標題 Human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic HSCT: better understanding the clinical impact, diagnosis, and treatment
3. 学会等名 第41回日本造血細胞移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogata M, Takano K, Kawano R, Satou T, Nashimoto Y, Shirao K
2. 発表標題 Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood among allogeneic HSCT recipients
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方正男、植木俊光、大島久美、河野利恵、篠原明仁、瀬尾幸子、高野久仁子、福田隆浩、稲垣正俊
2. 発表標題 同種臍帯血移植後HHV-6再活性化の認知機能と生活の質に与える影響に関する前向き観察研究
3. 学会等名 平成30年度第2回造血幹細胞移植合同班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogata M, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, Ueda Y, Mori T, Hashimoto H, Ogawa H, Eto T, Ueki T, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, and Fukuda T
2. 発表標題 Clinical characteristics and outcome of HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: results from a Japanese nationwide study
3. 学会等名 The 10th International Conference on HHV-6 & 7 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukuda T, Ogata M
2. 発表標題 Foscarnet to prevent HHV-6 encephalitis in cord blood transplant recipients: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial
3. 学会等名 The 10th International Conference on HHV-6 & 7 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogata M, Takano K, Moriuchi Y, Kondo T, Ueki T, Nakano N, Mori T, Uoshima N, Jo Y, Tanaka M, Yamasaki S, Choi I, Kato K, Shibasaki Y, Fukuda T
2. 発表標題 Foscarnet for the prevention of HHV-6 encephalitis in cord blood transplantation: a multicenter, phase 2 trial
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogata M, Inagaki M, Nakamura Y, Okada T, Toubai T, Ueda Y, Uoshima N, Ishida H, Ueki T, Kawano R, Takano K, Oshima K, Shinohara A, Seo S, Fukuda T
2. 発表標題 Cognitive and emotional changes are frequent around the time of HHV-6 reactivation in CBT recipients
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogata M
2. 発表標題 Advances in the diagnosis and treatment of HHV-6B encephalitis after allogeneic stem cell transplantation
3. 学会等名 The 12th JSH International Symposium 2021 in Kamakura (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 緒方正男、内田直之、福田隆浩	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会	5. 総ページ数 21
3. 書名 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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	河野 利恵 (Kawano Rie) (20468002)	大分大学・医学部・病院特任助教 (17501)	
研究 分担者	稲垣 正俊 (Inagaki Masatoshi) (60415510)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授 (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------