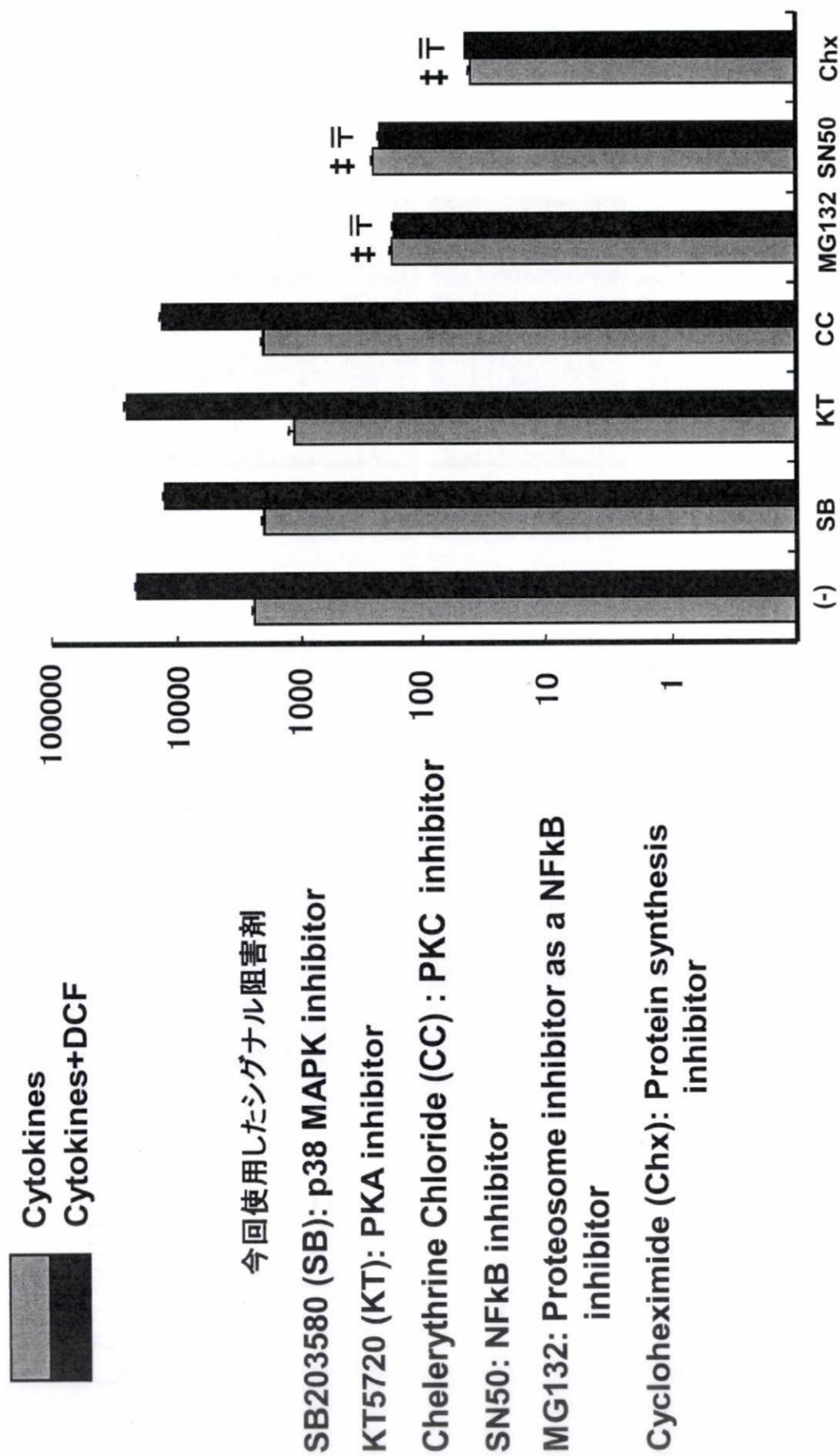


‡ : compared to cytokines
 † : compared to cytokines+ DCF

iNOS gene expression at 6h



細胞障害

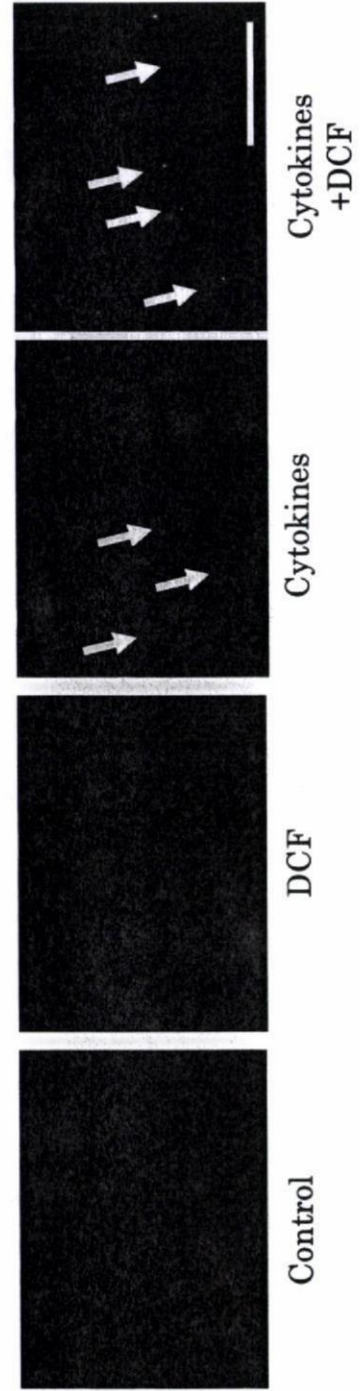
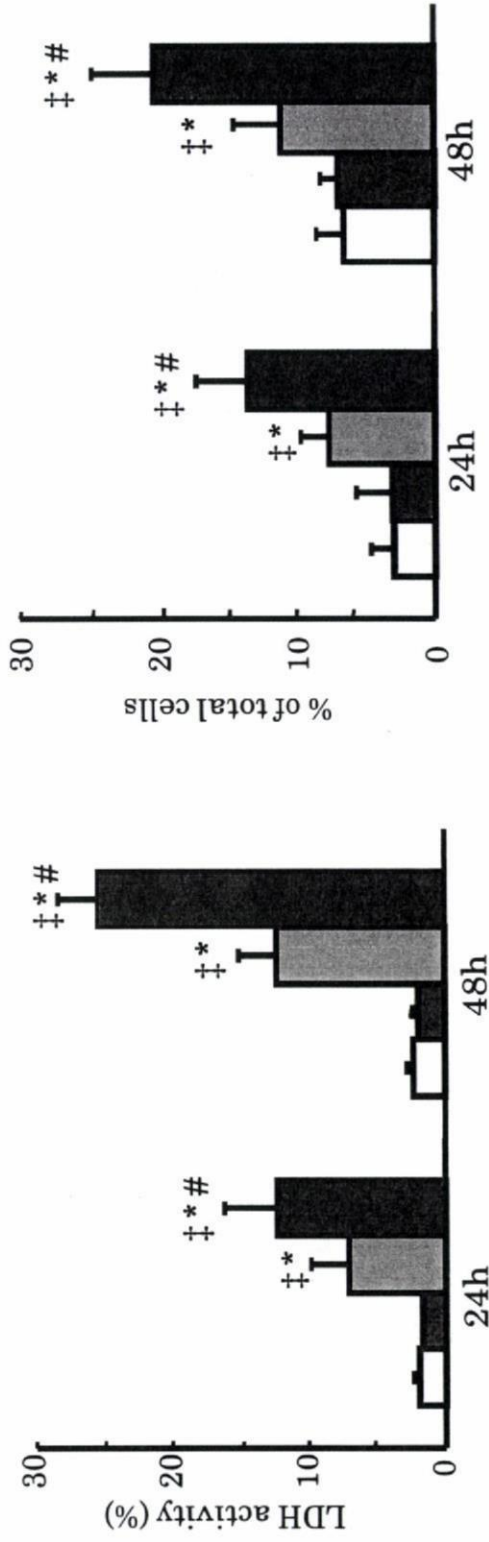
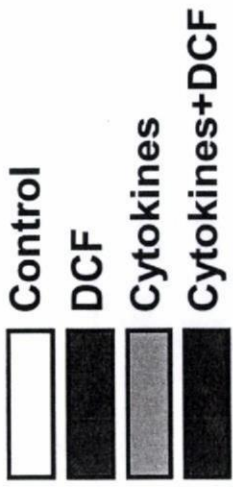
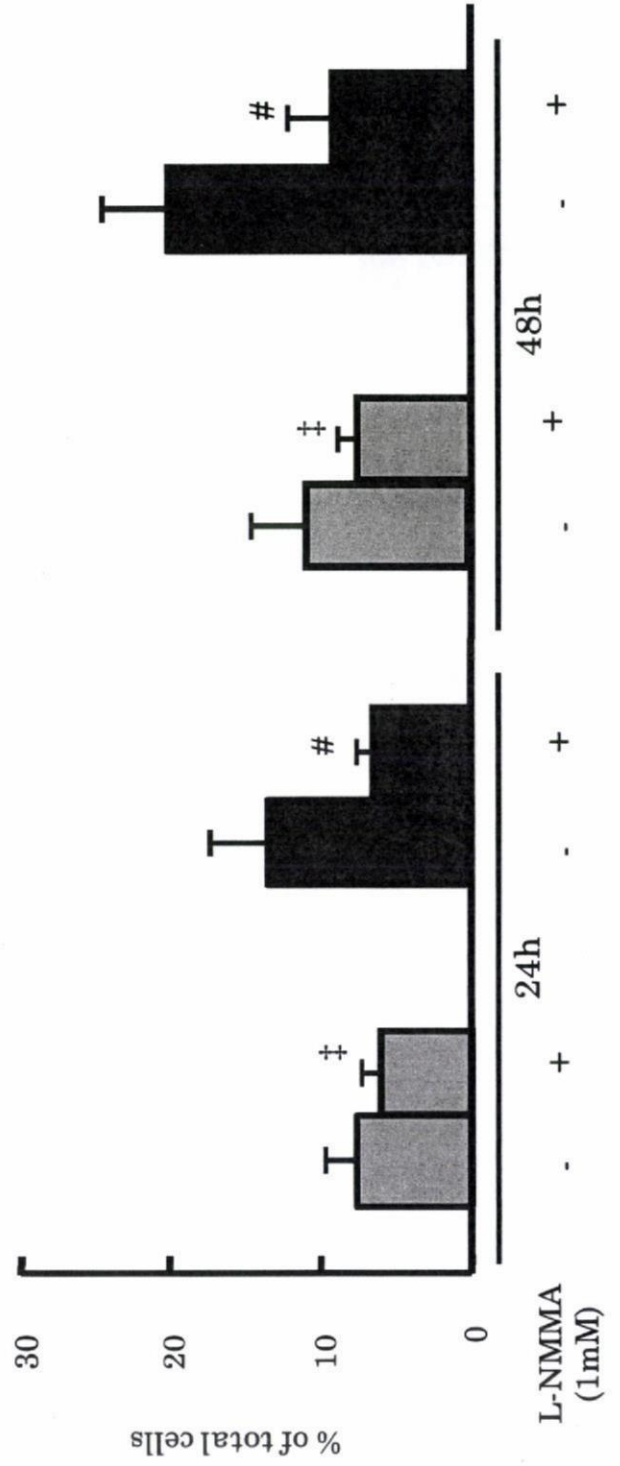
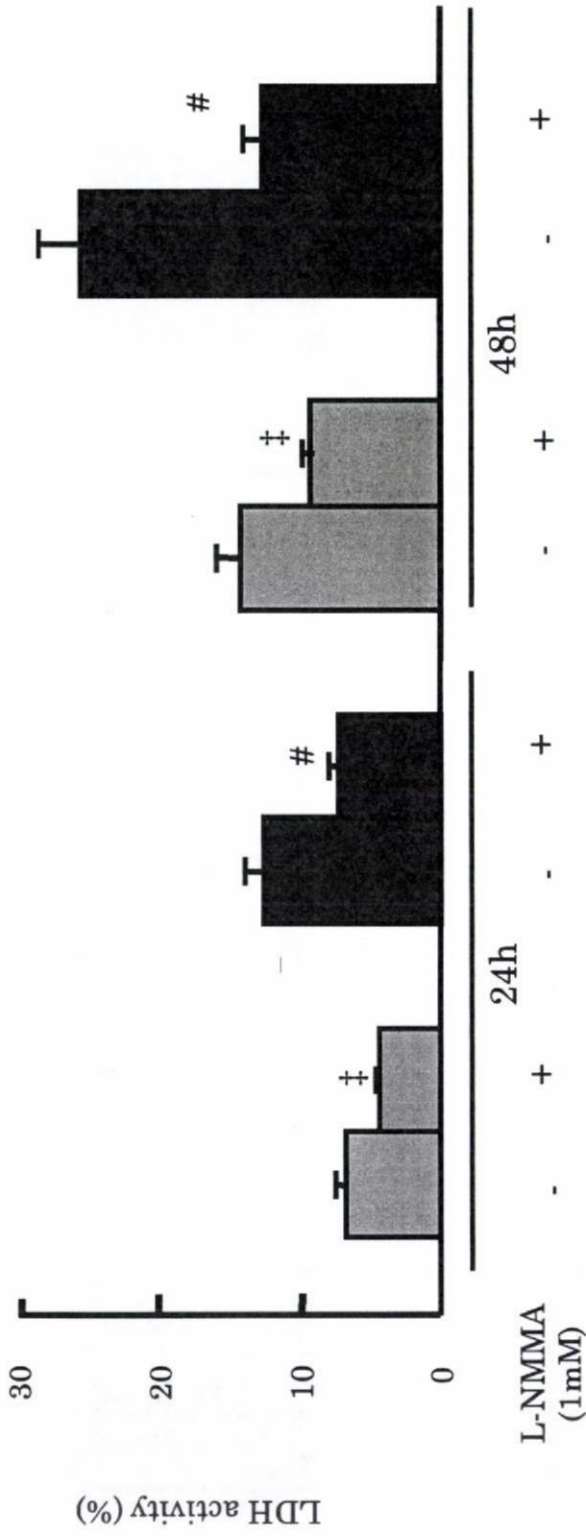


图8

細胞障害

Cytokines
Cytokines+DCF



インフルエンザ脳症の発症因子の解明と それに基づく発症前診断方法の確立に関する研究

研究分担者：長谷川 秀樹（国立感染症研究所感染病理部）

研究要旨：インフルエンザ脳症は小児が季節性インフルエンザに罹患後過剰な免疫応答の誘導によるサイトカインストームの関与が示唆されている。現在季節性インフルエンザ発症予防には皮下接種型のワクチンが用いられているが感染そのものを防ぐものではない。本研究では、季節性インフルエンザの現行ワクチンを用いて感染防御に有効な粘膜免疫誘導の研究を行った。

A. 研究目的

乳幼児がインフルエンザ罹患後に脳症を併発し急速な経過で死亡する例がインフルエンザ脳症とされている。その病因にはインフルエンザウイルス感染への過剰な免疫応答が引き起こすサイトカインストームの関与が強く示唆されている。脳症の発症を防ぐには従来の重症化予防のワクチンではなく感染そのものを防御するワクチンが必要である。本研究では季節性インフルエンザの現行ワクチンを用いマウスモデルを用いて感染防御に必要な粘膜免疫の誘導法の検討を行う事を目的とする。

B. 研究方法

材料と方法：

ワクチン株

2005/2006年シーズンのワクチン株である A/New Caledonia (H1N1), A/New York (H3N2), B/Shanghai のそれぞれの株を用いたスプリットワクチンを用いてマウス感染実験を行った。

アジュバントの調整

ヒトへの投与で安全が確認されている合成二本鎖 RNA (poly(I:C12U) Ampligen) を米国 Hemispherx Biopharma 社より分与を受けて実験に用いた。

免疫方法

6-8 週齢の BALB/c マウス（雌）を用いた。1 群 5 匹のマウスにエーテル麻酔下で 1 µg の 3 価ワクチンを 10 µg の polyI:polyC12U アジュバントと共に経鼻投与した。4 週後と 6 週間後に、初回免疫と同じ材料の追加免疫をおこない、その 2 週後に 5 匹/群から血清、鼻腔洗浄液、鼻腔関連リンパ組織 (NALT) および脾臓を回収し抗体応答と抗体産生細胞数の測定をおこなった。すべての動物実験は国立感染症研究所の動物実験ガイドラインに従っておこなった。

ELISA アッセイ

3 価ワクチンのそれぞれの株に対する IgA 抗体および IgG 抗体価の測定は、ELISA にておこ

なった。A/New Caledonia (H1N1), A/New York (H3N2), B/Shanghai 株それぞれのワクチン抗原を ELISA プレートにコートし、血清サンプルまたは鼻腔洗浄液を加えて培養後、ビオチン化ヤギ抗マウス IgA (α 鎖) または IgG (γ 鎖) を反応させた。アルカリホスファターゼ-ストレプトアビジンを加えて培養した後、基質を加えて発色させ吸光度を測定した。

抗原特異的 T 細胞応答の測定

ワクチン 3 回接種後 10 日目の脾臓細胞を回収し CD11b⁺, CD45R⁺, DX5⁺, Ter-119⁺ 細胞をそれぞれ Mac-1, B220, CD49b, Ter-119 に対する特異的抗体を用い magnetic cell sorting system (MACS; Miltenyi Biotec, Bergisch, Germany) で除去して用いた。抗原提示細胞は BALB/c マウスの脾臓細胞から CD90 (Thy1.2) 陽性細胞を除去し 2000cGy の放射線を照射して用いた。精製した T 細胞は放射線照射した抗原提示細胞と共にウイルス抗原存在下または非存在下で 4 日間培養し培養上清中のインターフェロン γ (IFN- γ) をマウスサイトカイン用の ELISA キット (Biosource International, Camarillo, CA) を用いて測定した。

C. 研究結果

ヒトでの安全性が確認されている合成二本鎖 RNA polyI:polyC12U を粘膜アジュバントに用い A/New Caledonia (H1N1), A/New York (H3N2), B/Shanghai 株の 3 価スプリットワクチンを皮下接種及び経鼻投与した時のそれぞれの株に対する特異的な IgA 抗体及び IgG 抗体応答を調べた。A/New Caledonia (H1N1), A/New York (H3N2), B/Shanghai 株のスプリットワクチンを総タンパク量 1 μ g 10 μ g の polyI:polyC12U を皮下接種及び経鼻接種した。経鼻接種したマウスの鼻腔洗浄液中にはそれ

ぞれのウイルス株に対する分泌型 IgA 抗体が高いレベルで検出された。アジュバントを含まない群や皮下接種群においてはこれらの IgA 抗体の誘導は認められなかった (図 1)。それぞれのワクチン株に対する血清中の IgG 抗体価はワクチンと polyI:polyC12U の経鼻接種群と皮下接種群において有意に上昇が認められた (図 1)。アジュバント無しの経鼻接種群やアジュバントのみの投与群においては血中の IgG 抗体応答はみられなかった。

次に 3 価スプリットワクチンの経鼻接種において相同ウイルス及び非相同ウイルスに対する特異的 T 細胞応答について調べた。最終免疫より 10 日目の脾臓細胞より T 細胞を分離し放射線照射した抗原提示細胞に 3 価ワクチンの構成成分それぞれ (0.1 または 1.0 μ g/ml) とともに培養を行った。

3 価ワクチンを polyI:polyC12U とともに経鼻接種した群のマウスより得られた T 細胞は 3 価ワクチンの構成抗原の量依存的に IFN- γ を産生した (図 2)。しかし 3 価ワクチン単独や非免疫群の T 細胞では抗原刺激により IFN- γ の産生はみられなかった。また 3 価ワクチンと polyI:polyC12U を併用した経鼻接種群では非相同ウイルス株であるインフルエンザ A/H5N1 株の全粒子抗原に対する交叉反応性が認められた (図 2)。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症には季節性インフルエンザウイルスの呼吸器への感染に関連した高サイトカイン血症の関連が示唆されている。ワクチン接種によりインフルエンザウイルスの感染自身を防御する事ができれば脳症の発症も防げると考えられる。しかし現行の皮下接種によるインフルエンザワクチンは感染そのものを防ぐ事はできない。感染防御の為に

は感染部位である呼吸粘膜上への分泌型抗体の誘導が必要である。本研究においてわれわれは2005/2006年シーズンの季節性3価インフルエンザワクチンを用い感染防御に有利な粘膜免疫誘導をヒトで安全性が確認されている二本鎖 RNA 製剤をアジュバントに用いた経鼻接種により試みた。3 価のワクチンそれぞれの構成抗原に対する鼻粘膜上の分泌型 IgA 抗体の誘導が確認され更にそれぞれの構成抗原に対する血清中の IgG 応答も確認された。分泌型 IgA 抗体は IgG 抗体と比較しその交叉防御が高い事が知られている。特に同じ亜型内のウイルスに対しては交叉防御効果が高い。今回の結果は 3 価のスプリットワクチンの経鼻接種により 3 株全ての株に対する粘膜誘導が得られた事が示され、季節性インフルエンザの感染阻止に繋がる方法として期待される。

E. 結 論

マウスモデルを用いて 3 価の季節性インフルエンザスプリットワクチンを合成二本鎖 RNA と共に経鼻接種する事により 3 株全てに対する粘膜免疫の誘導が可能である事が示された。様々な流行株に対する感染防御効果が高い事が期待され、季節性インフルエンザの感染防御によりインフルエンザ脳症の発症予防にもつながる予防法である事が期待される。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T. Mouse-passaged severe acute

respiratory syndrome-associated coronavirus leads to lethal pulmonary edema and diffuse alveolar damage in adult but not young mice. *Am J Pathol.* 2008 Jun;172 (6):1625-37.

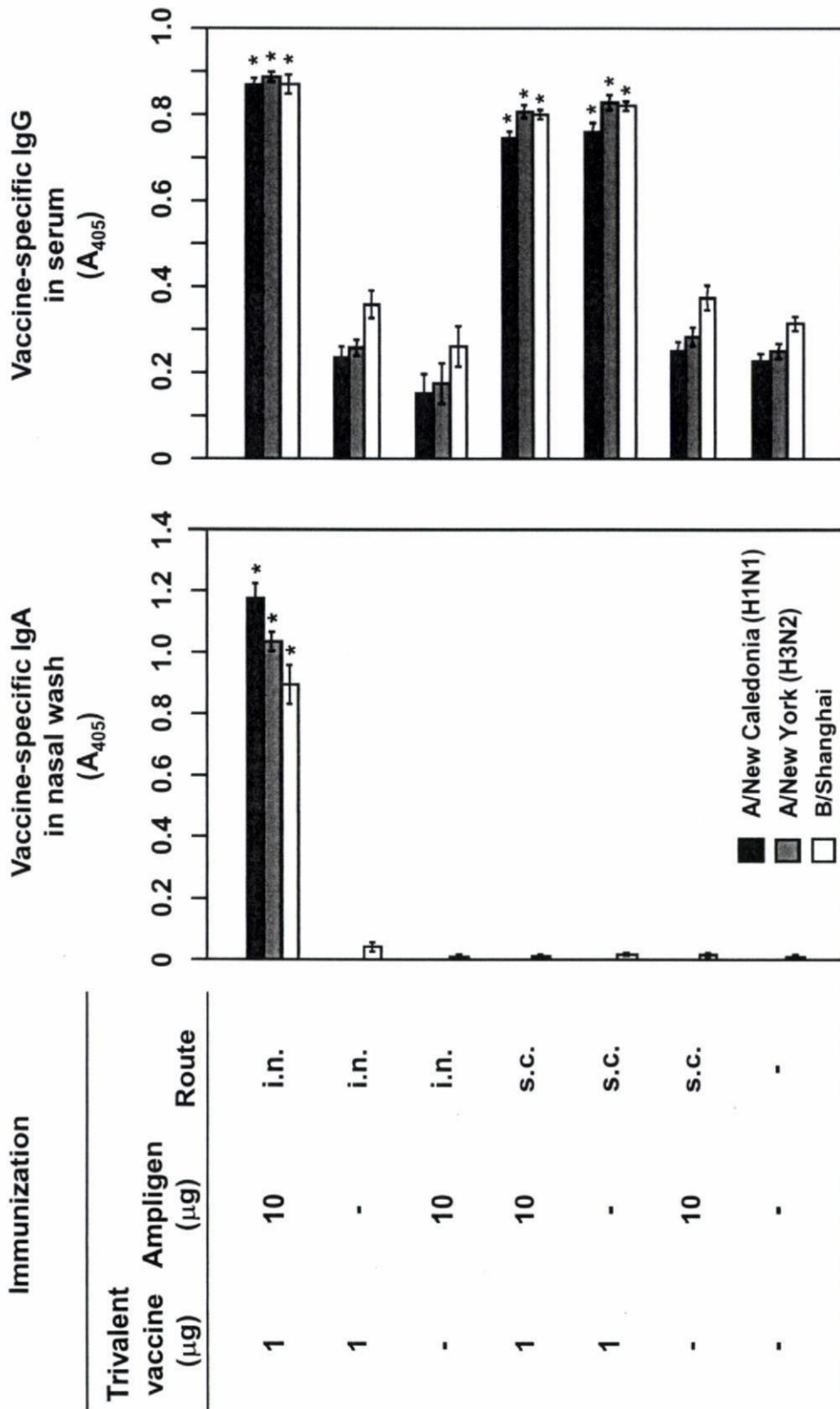
2. Kamijuku H, Nagata Y, Jiang X, Ichinohe T, Tashiro T, Mori K, Taniguchi M, Hase K, Ohno H, Shimaoka T, Yonehara S, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H*, Seino KI. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of alpha-galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 2008 May;1 (3):208-18. Epub 2008 Mar 5. *corresponding author
3. Ichinohe T, Iwasaki A, Hasegawa H. Innate sensors of influenza virus: clues to developing better intranasal vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2008 Nov;7 (9):1435-45.
4. Hasegawa H, Ichinohe T, Aina A, Tamura S, Kurata T. Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2009, in press.
5. Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14)-inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J Infect Dis*, in press.

2. 学会発表

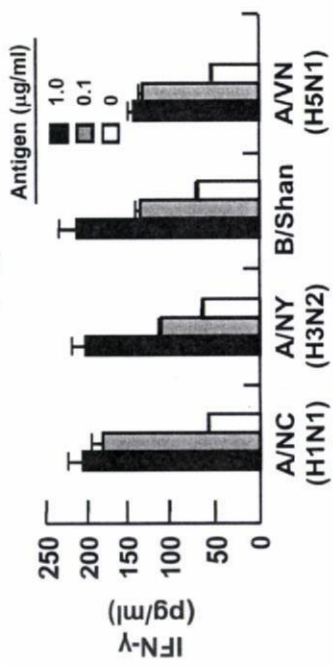
1. 長谷川秀樹、一戸猛志、相内 章、田村 慎一、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：キノコ類菌糸体抽出物を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用とインフルエンザウイルスの感染防御。第56回日本ウイルス学会総会（岡山）2008年10月
2. 相内 章、一戸猛志、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：経鼻ワクチンにおけるDectin-1リガンドによるアジュバント効果の亢進。第56回日本ウイルス学会総会（岡山）2008年10月
3. 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いたSARS発症機序の解明と治療法の検討。第56回日本ウイルス学会総会（岡山）2008年10月
4. 長谷川秀樹、一戸猛志、網 康至、永田典代、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンのカニクイザルを用いた効果検討。第12回日本ワクチン学会学術集会（熊本）2008年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

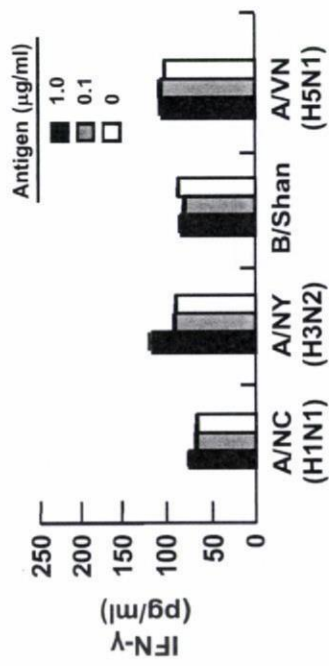
1. 特許取得（出願）
なし
2. 実用新案登録
なし



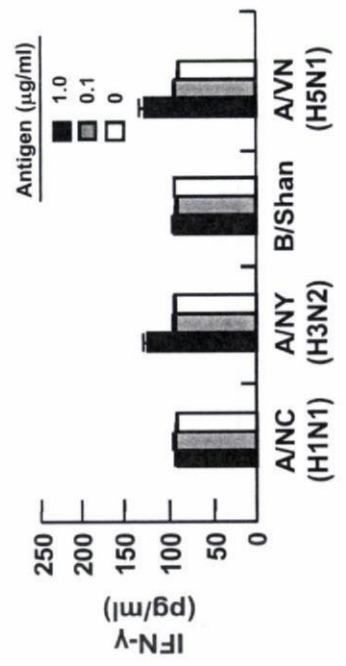
A Trivalent vaccine + Ampligen



B Trivalent vaccine



C Control



ヒトヘルペスウイルス6型脳症における髄液・血清中のウイルス量、 サイトカインおよびマトリックス分解酵素濃度の比較

分担研究者 伊藤 嘉規 名古屋大学医学部小児科学・助教

研究協力者 木村 宏 名古屋大学医学部ウイルス学・准教授

研究要旨 ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)脳症の病態について検討する目的で、HHV-6脳症13例について、急性期の髄液・血清ペア検体中のHHV-6 DNA量、サイトカインおよびマトリックス分解酵素濃度を測定した。比較のため、単純ヘルペス脳炎3例についても検討した。HSV脳症症例と比較して、HHV-6関連脳症例では血清中に比し髄液中のウイルス量が少なく、ウイルスの直接侵襲が脳症の主な原因ではないことが示唆された。炎症性サイトカイン濃度の上昇が髄液と血清では異なり、特に、血清と比べて有意に上昇していたIL-8は脳症発症に関連している可能性がある。

A. 研究目的

乳幼児期に好発するウイルス関連脳炎・脳症の病原体として最も頻度が高いのは、インフルエンザウイルスであるが、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)はそれに次ぐ原因ウイルスとして注目されている。インフルエンザ脳症は、ウイルスが中枢神経内に直接浸潤せず、感染による炎症性サイトカインの過剰産生などの「間接的」機序により脳症を引き起こすと考えられている。HHV-6による脳炎・脳症も同様な発症メカニズムによることを示唆する報告がある。そこで、HHV-6 脳症の急性期の髄液・血清のペア検体を用いて、ウイルス量、サイトカインおよびマトリックス分解酵素濃度を測定し、病態の解析を試みた。

B. 研究方法

1. HHV-6 脳症と考えられた患者(8 か月～2歳7か月、平均1歳5か月)の急性期における髄液・血清ペア検体から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法により HHV-6 DNA を定量した。
2. 比較検討のため、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎と診断した 3 名の患者の急性期における髄液・血清ペア検体中の HSV DNA を定量した。
3. 1 で HHV-6 を定量した髄液・血清ペア検体中のサイトカインおよびマトリックス分解酵素を測定した。サイトカインはサイトメトリック・ビーズ・アレイを用いてインターロイキン(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 p70、腫

瘍壊死因子 α を同時に測定した。マトリックス分解酵素は、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9 を ELISA により測定した。

C. 研究結果

1. HHV-6 脳症 13 例の髄液・血清中の HHV-6 DNA を定量した。髄液では 7 例(54%)、血清では 1 例(7.7%)でウイルス DNA は検出されなかった。ウイルス DNA の平均は 5.70×10^2 コピー/mL、血清中では 1.64×10^4 コピー/mL であり、後者が有意に高値であった ($p=0.003$)。また、平均ウイルス量の比は髄液:血清=1:288 であった(図1)。
2. HSV 脳炎 3 例の髄液・血清中の HSV DNA を定量した。髄液では全例でウイルスが検出され、髄液中では平均 1.81×10^4 コピー/mL であった。血清では全例で HSV DNA は検出されなかった(図1)。
3. 血清中の IL-6、IL-8、IL-10 は上昇が認められた(IL-6, 中央値 20.5 pg/mL; IL-8, 中央値 20.8 pg/mL- pg/mL; IL-10, 中央値 22.4 pg/mL)。また、同時期の髄液中では、IL-6 および IL-8 は上昇した(IL-6, 中央値 7.5 pg/mL; IL-8, 中央値 57.1 pg/mL; IL-10, 中央値 0 pg/mL)が、血清とは異なるパターンを示した(図2)。特に、髄液中の IL-8 は血清中の値より有意に高く、ウイルス DNA の局在と逆であった。

D. 考察

HHV-6 脳症患者の半数では、髄液からウイ

ルス DNA が検出されず、急性期の髄液中ウイルス量が血清ウイルス量の 1/300 程度であった。HHV-6 脳症では、ウイルスの直接侵襲による限局性病変を主体とする HSV 脳炎の病態とは対象的に、脳局所においてウイルスが増殖しない病態を反映する結果と考えられた。他方、炎症性サイトカイン濃度の検討では、IL-6、IL-8、IL-10 はウイルス DNA の局在とは異なった上昇パターンを示した。IL-8 の上昇は中枢神経内における炎症を示す結果と考えられるが、脳症の発症につながる機序については今後の検討が必要である。

E. 結論

HHV-6 脳症において、急性期の髄液・血清ペア検体におけるウイルス量の比較から、HHV-6 感染後の中枢神経内への直接的な侵襲は脳症惹起の主な要因ではないことが示唆された。サイトカイン濃度の検討では、IL-6、IL-8 および IL-10 の上昇パターンが髄液と血清では異なっていた。特に、髄液中の濃度が血清中に比べて高い IL-8 は脳症の発症に関係していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubota N, Wada K, Ito Y, Shimoyama Y, Nakamura S, Nishiyama Y, Kimura H. One-step multiplex real-time PCR assay to analyse the latency patterns of Epstein-Barr virus infection. *J Virol Methods*, 147 (1):26-36, 2008.
- 2) Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Ushijima Y, Kawada J, Nishiyama Y, Kojima S, Kimura H. Oligonucleotide Microarray Analysis of Gene Expression Profiles followed by a Real-time RT-PCR Assay in Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, *J Infect Dis*, 197 (5):663-666, 2008.
- 3) Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Takahashi Y, Yagasaki H, Kojima S, Nishiyama Y, Kimura H. Clinical and virologic characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation, *Clin Infect Dis*, 46 (10):1525-34, 2008.
- 4) Demachi-Okamura A, Ito Y, Akatsuka Y, Tsujimura K, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific CD4+ T cells directly kill EBV-carrying NK

and T cells, *Cancer Sci*, 99 (8):1633-42, 2008

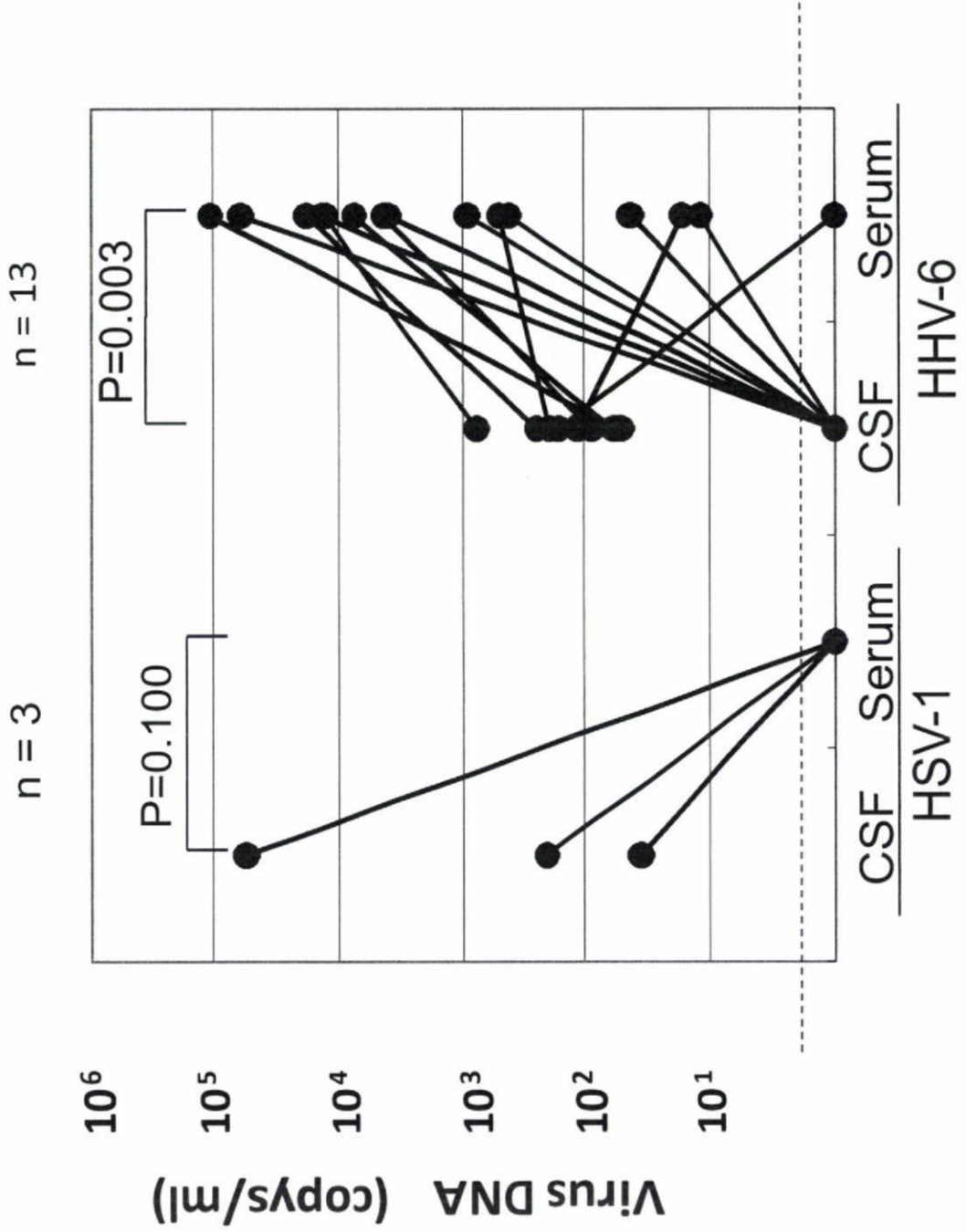
- 5) Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease, *Rev Med Virol*, 18 (3):305-319, 2008
 - 6) Ono Y, Ito Y, Kaneko K, Shibata-Watanabe Y, Tainaka T, Sumida W, Nakamura T, Kamei H, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Simultaneous monitoring by real-time PCR of Epstein-Barr virus, human cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 in juvenile and adult liver transplant recipients, *Transplantation Proceedings* 40 (10):3578-3582, 2008
 - 7) Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, Kawada J, Yamauchi Y, Morishima T, Nishiyama Y, Kimura H. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7, *Microbiol Immunol*, 53 (1):22-29, 2009
 - 8) Tanaka-Kitajima N, Iwata N, Ando Y, Sakurai H, Iwami M, Tsuzuki K, Kondo M, Ito Y, Kimura H. ARN Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy, *Eur J Pediatr in press*
 - 9) 伊藤嘉規、木村宏. 単純ヘルペスウイルス感染症: 小児内科 40(増刊号):1130-1135, 2008
- #### 2. 学会発表
- 1) 伊藤嘉規、渡邊友紀子、川田潤一、小島勢二、木村宏、慢性活動性EBウイルス感染症においてマイクロアレイ解析で発現増強を認めた遺伝子、第111回日本小児科学会、東京、2008.4.25-27
 - 2) 河邊慎司、伊藤嘉規、川田潤一、後藤研誠、岩田誠子、木村宏、HSV-1、HHV-6およびHHV-7同時定量システムの確立と脳炎・脳症診断への応用、第111回日本小児科学会、東京、2008.4.25-27
 - 3) 岩田誠子、後藤研誠、伊藤嘉規、木村宏、EBV 関連遺伝子の迅速定量システムの確立と慢性活動性 EBV 感染症への応用、第111回日本小児科学会、東京、2008.4.25-27
 - 4) 後藤研誠、伊藤嘉規、木村宏、肺炎、重度

- 肝障害および DIC を合併した重症水痘男児例の検討、第 49 回日本臨床ウイルス学会、犬山、2008.6.14-15
- 5) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、木村宏、脳炎・脳症迅速診断のための HSV-1、HHV-6 および HHV-7 同時定量システムの確立と髄液・血清中のウイルス量の比較、第 49 回日本臨床ウイルス学会、犬山、2008.6.14-15
 - 6) 北島直子、伊藤嘉規、木村宏、単純ヘルペスウイルス 2 型による急性網膜壊死 (acute retinal necrosis:ARN) の小児例、第 49 回日本臨床ウイルス学会、犬山、2008.6.14-15
 - 7) Yoshinori Ito, Kaoru Wada, Sachiko Mizoguchi, Jun-ichi Kawada, Yohei Yamauchi, Tsuneo Morishima, Yukihiko Nishiyama and Hiroshi Kimura. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. 33rd International Herpesvirus Workshop, Estoril, 2008.7.27-8.1
 - 8) Kensei Gotoh, Yoshinori Ito, Yukiko Shibata-Watanabe, Jun-ichi Kawada, Yoshiyuki Takahashi, Hiroshi Yagasaki, Seiji Kojima, Yukihiko Nishiyama and Hiroshi Kimura. Clinical and virologic characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. 33rd International Herpesvirus Workshop, Estoril, 2008.7.27-8.1
 - 9) 伊藤嘉規、木村宏、臓器・造血器幹細胞移植後の臨床検体を用いた比較検討による EBV および CMV 定量法の標準化に向けた多施設共同試験、第 56 回日本ウイルス学会、岡山、2008.10.26-28
 - 10) 後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、河辺慎司、太田里永子、木村宏、無症候性高 EBV ウイルス血症が長期間持続する生体肝移植後小児例についての検討、第 56 回日本ウイルス学会、岡山、2008.10.26-28
 - 11) 木村 宏、山内洋平、後藤研誠、伊藤嘉規、西山幸廣、Flow cytometry/*in situ* hybridization 法を用いた EBV 感染リンパ球の新規定量・同定法の確立と臨床応用、第 56 回日本ウイルス学会、岡山、2008.10.26-28
 - 12) 岩田誠子、和田かおる、後藤研誠、伊藤嘉規、西山幸廣、木村宏、One-step multiplex real-time RT-PCR 法を用いた CAEBV における EBV 関連遺伝子発現の解析、第 56 回日本ウイルス学会、岡山、2008.10.26-28
 - 13) 祖父江文子、長谷川慎司、森田誠、深沢達也、伊藤嘉規、後遺症を残した HHV-6 関連脳症 2 症例の臨床経過および病態についての検討、後遺症を残した HHV-6 関連脳症 2 症例の臨床経過および病態についての検討、第 40 回日本小児感染症学会、名古屋、2008.11.15-16
 - 14) 荒井直子、伊藤嘉規、西村直子、鈴木道雄、成田敦、小山慎郎、牛田肇、木村宏、尾崎隆男、07-08 シーズンのノロウイルス胃腸炎入院例の臨床像 (ロタウイルス胃腸炎との比較)、第 40 回日本小児感染症学会、名古屋、2008.11.15-16
 - 15) 中原宏、久枝義也、白数明彦、瓜生久美子、井代学、徳永千恵美、大田和美、島川哲郎、伊藤嘉規、病初期に脳梁膨大部病変を認めたけいれん群発型 HHV-6 脳症の一例、第 40 回日本小児感染症学会、名古屋、2008.11.15-16
 - 16) 安井正宏、安藤秀男、伊藤嘉規、CPTII 遺伝子変異が認められた HHV-6 脳症の一例、第 40 回日本小児感染症学会、名古屋、2008.11.15-16

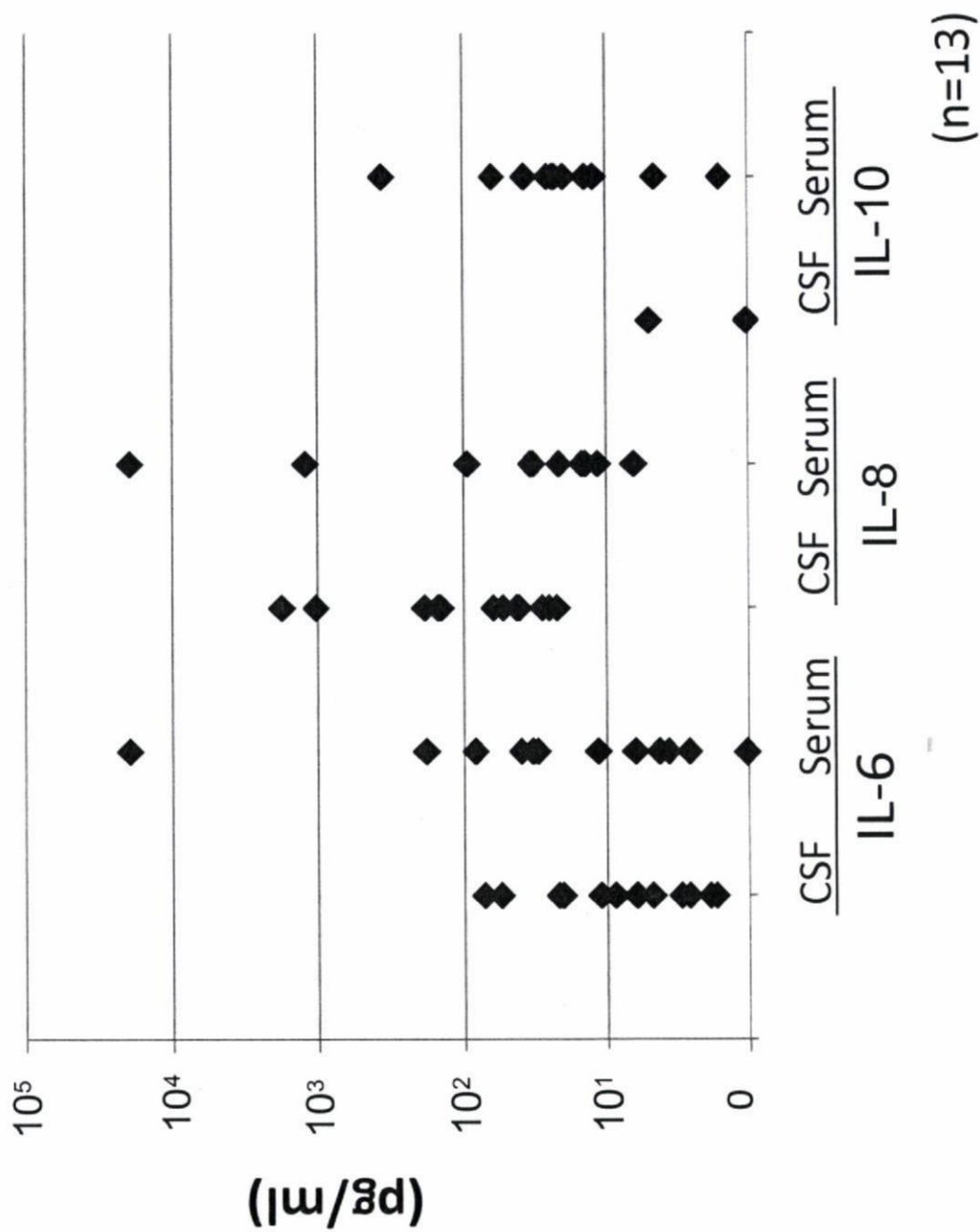
G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

(図1) 髄液・血清ペア検体におけるウイルスDNA量



(図2) 髄液・血清ペア検体におけるサイトカイン濃度



療育施設から見た急性脳炎・脳症のリハビリテーションと医療費改定の影響

研究分担者 宮崎千明 福岡市立西部療育センター・センター長

研究要旨

1991年～2008年の18年間に、急性脳炎・脳症の後遺症のリハビリテーションを目的にF市内の療育センターを受診した例は40例で、年平均2.2例であった。療育施設を受信する例は重度例が多く、全国で毎年約200例と思われる。2006年の医療費改正で大打撃を受けた療育機関や小規模医療機関は、2008年度の再改訂により、収益が改善された。しかし、全国的に脳炎・脳症後遺症を含め、小児のリハビリや療育を提供できる環境は十分でない。急性期の救命救急医療を担う基幹病院から、自宅（地域）での生活や継続的リハビリへの情報を資源を擁していると思われる全国の障害児療育施設一覧を紹介した。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症を含む小児の急性脳炎・脳症の後遺症の受診状況と、最近の2度にわたるリハビリテーションに関する健康保険制度による影響を明らかにする。

B. 研究方法

リハビリテーション目的でF市の2つの中心的な療育施設を受診したインフルエンザ脳症を始めとする脳炎・脳症後遺症児を集計した。

（倫理面への配慮）

具体的な症例が特定できないようにした。

C. 研究結果

1991年～2008年の18年間に計40例の脳炎・脳症患者が受診した（図1）。年平均2.2例である。うちインフルエンザ脳症後遺症児は計8例が受診した。全てA型ウィルス感染で、重度の運動麻痺、軽～重度の精

神遅滞（退行）、高率のてんかん合併がみられた（表は前回既報）。

表2に小児リハビリテーションの医療福祉的变化を挙げた。2006年4月の医療費改定により、F市立S療育センターでは、脳血管リハIIの基準で20分1単位が185点から100点に減少したことに加え、集団訓練が算定できなくなり大幅減収となった。

しかし、2008年4月に再度リハ医療の改正が行われ、主に脳性麻痺などの先天性疾患のリハを行っている施設は、「障害児リハビリテーション」という枠組みでリハビリが可能になり、点数も220点（6歳未満）190点（18歳未満）となり、施設基準II（100点/単位）から大幅にアップしたこと、集団コミュニケーション療法が再度認められたことにより、医療費収入が増加した（図2）。

また、2006年10月の障害者自立支援法施行により、訓練用装具や通園施設料の定率自己負担（10%）や給食費の実費負担な

どが導入された。装具類の作成に関しては多くの保護者が負担増になったが、通園療育に関する肥料についてはF市が減免を行ったため、実質的な自己負担増は防げた。

小児のリハビリテーションをあるレベルで行える施設は多くない。発達全般を評価したり、高次脳機能障害にも造詣の深い臨床心理士や、地域の福祉サービスや医療資源情報を紹介するケースワーカー（コーディネーター）を擁する施設はさらに少ない。

表2に、小児リハビリの現状分析と、脳炎・脳症リハビリテーションを急性期退院後に継続して担える施設として、全国肢体不自由児施設運営協議会と全国肢体不自由児通園施設連絡協議会（HP）を挙げた。各地の療育センターはこれらに属しており、急性期を脱して地域（自宅）での再適応を図っていく上で、有益な情報と資源を有していると思われる

D. 考察

療育センターを受診するのは比較的重度の脳炎・脳症後遺症例あり、F市の人口から推計して、これらの症例は全国で毎年約200例前後と推計される。脳炎・脳症の全体では症例数は横ばいであるが、インフルエンザ脳症は最近受診数がやや減少する傾向がある。発症数の減少か、早期治療介入による後遺症軽減化が示唆される。

感染性脳障害に対しては、急性期から回復期、維持期まで良質で継続的なリハビリテーションや療育・教育の充実が期待される。政令指定都市であるF市を例にとれば、療育センターのような4つの福祉的施設がこの分野で主体的な役割を果たしており、基幹病院は急性期ケア（一部入院中のリハビリも）と後遺症としてのてんかん診療を担っており、退院後のリハビリを継続的に行う施設としてはほとんど機能していない（表3）。

一方、2006年4月の健康保険改訂により、理学療法士（PT）、作業療法士（OT）、言語聴覚士（ST）などの療法士が少ない小規模施設での大幅点数減があり、F市S療育センターでも収入が激減した。しかし2008年の改訂で「障害児リハビリテーション」を算定できるようになったこと、集団でのコミュニケーション療法が算定できるようになったので収益がかなり改善された。

脳炎・脳症後遺症児のリハビリをよく担っていた全国の小規模の療育センターや療育施設はF市のS療育センター同様、少数の療法士しか擁していないところが多く、今回の改訂はプラスに作用していると思われる。

また、障害者自立支援法により、通園療育施設としては、通園日数に応じた収入しかないため、体調をくずして欠席しがちな重度重複障害児が通う肢体不自由児通園施設の民間運営はさらに厳しくなっている。障害児通園療育に関係する制度の見直しが行われる予定なので改善を期待したいが、今後医療・福祉分野での地域格差が広がることを懸念している。

E. 結論

小児の急性脳炎・脳症後遺症は重度例が多く、リハビリテーションも長期にわたる。

健康保険制度や障害者自立支援法は小児リハビリテーションに大きな影響を与えるので、よりよい療育やリハビリテーション医療が後遺症児に提供できる制度の創設と人材育成を期待したい。

F. 研究発表

1. 論文発表 学会発表なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得なし、2 実用新案登録なし、

図1) F市の療育機関を受診した急性脳炎・脳症後遺症見数：1991-2008年(40例)

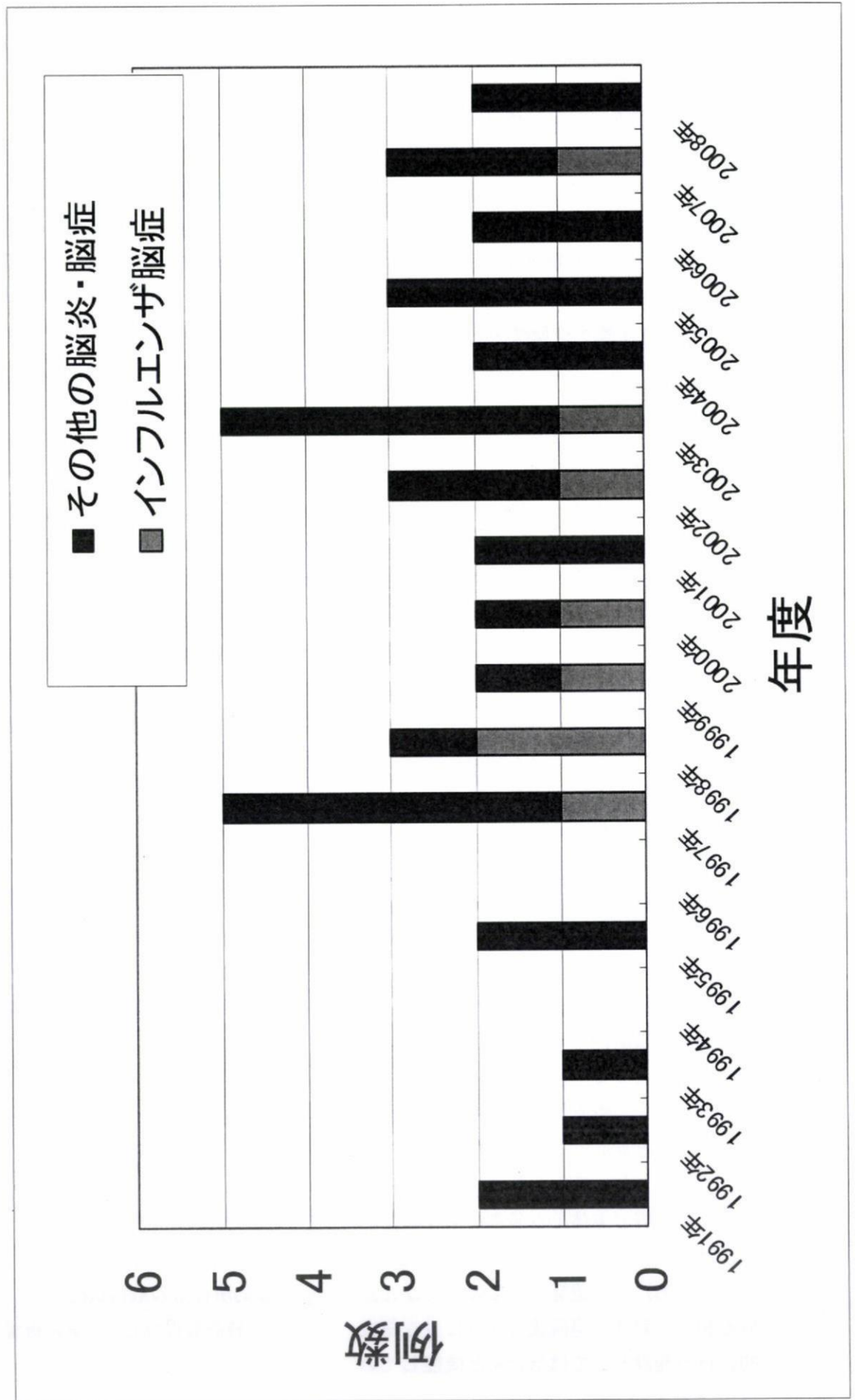


表1) リハビリテーション医療・障害児福祉の問題

○2006年4月の医療費改定(リハ改訂1)

- ・ 療法別から疾患別リハビリテーションへ
- ・ 集団訓練の廃止
- ・ 期間の限定、単価の切り下げ、集団訓練の廃止
脳血管リハⅠ 600点/40分→250点/単位(20分)
- ・ 脳血管障害リハⅡ 185点→100点/単位
- ・ 障害児リハ(新設) 190点/単位

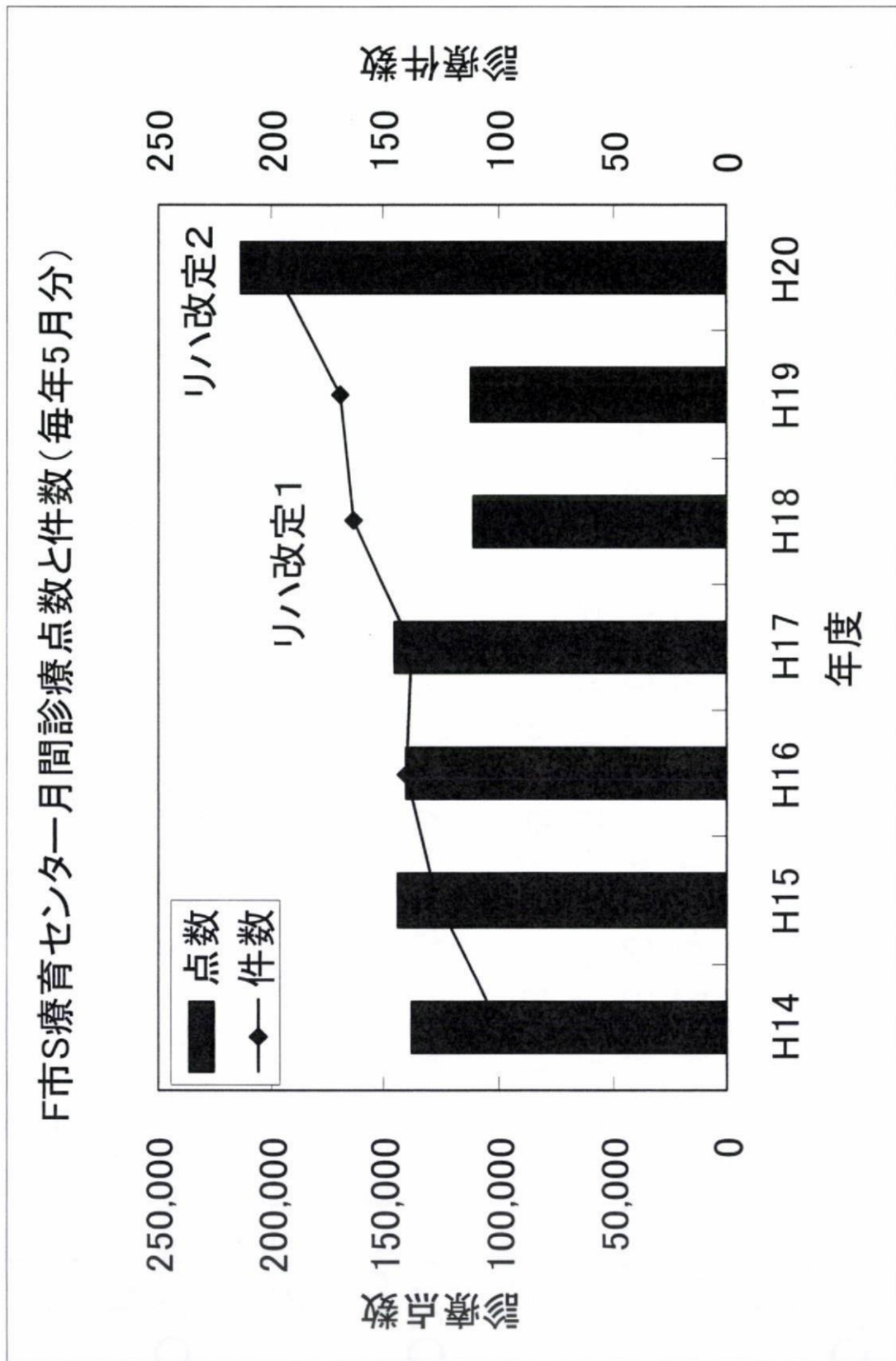
○2008年4月医療費改定(リハ改訂2)

- ・ STの集団訓練の復活
- ・ 主に脳性麻痺や先天性疾患のリハを行っている施設は「障害児リハ」が算定可能(6歳未満220点、18歳未満190点、18歳以上150点)

○2006年10月の自立支援法施行

- ・ 応能負担→定率(1割)負担 実費(給食費)全額負担
器具関係
- ・ 通園施設利用料
- ・ 日割り利用料収入

図2) 診療報酬改定による医療費収入の変化



リハ改訂1: 集団訓練なくなる。リハ単価185点→100点に(脳血管障害リハII)
 リハ改訂2: STの集団訓練復活。リハ単価100点→200点/190点に(障害児リハ)

表2)小児のリハビリテーションをどこが担うか

- 小児リハを行える療法士(PT,OT,ST)を十分に擁する医療機関は少ない
- 心理、ケースワーカーなども擁した施設はさらに少ない
- 地域の基幹医療機関は急性期リハと後遺症であるてんかん診療が主体である
- 発達やてんかん、高次脳機能障害リハを含めて包括的に医療が提供できる機関は非常に少ない
- 療育センターは下記2つの協議会にほぼ属しているので、地域リハの資源を探すのに有益である
 - ・ 肢体不自由児施設運営協議会 62施設
<http://www.sitaifujiyuujisisetu.jp/link.htm>
 - ・ 肢体不自由児通園施設連絡協議会107施設
<http://kaze.rgr.jp/kameisisetumeibo-koukai.html>