

インフルエンザ脳症ガイドライン改訂と新型インフルエンザ

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学・教授

研究要旨

2009年9月、パンデミックインフルエンザ(H1N1)の流行が拡大する中、インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版が刊行された。10月以降の大流行で発生した新型インフルエンザ脳症に対して、新版ガイドラインが適用されるという、二重の意味で新しい局面に入った。この間、ガイドラインの基本は不変であるが、インフルエンザ脳症の多様性に対応するための動きが始まっている。

A. ガイドライン改訂の理由と経緯

2005年11月に刊行されたインフルエンザ脳症ガイドライン初版は、インフルエンザ脳症の発症直後の初期対応から、二次・三次医療機関への搬送、急性期の診断・治療、さらに後遺症に対するリハビリテーション、予後不良例の家族・遺族に対するグリーフケアまで含む包括的・画期的なガイドラインであった。しかし、ガイドラインとしてはエビデンスが乏しいという問題を抱えていた。これには下記のような理由があった。

- ① 症候群としての歴史が浅い。インフルエンザ脳症が認識され始めたのは1985年以降、社会問題化したのは1996年以降である。
- ② 頻度が低い。罹病率は年に数十～数百人のため、臨床経験の蓄積が乏しい。

③ 発症が急激であり、ランダム化比較試験のような治療研究は非現実的。

④ 複数の症候群を含む。それぞれの病態・治療が異なる。

⑤ 症例により重症度がさまざまである。治療効果の判定が困難である。

しかし初版刊行後の数年間、研究は急速に進歩し、下記のように情勢が変化した。

① 治療経験の蓄積が進んだ。とくにステロイドパルス療法などについて、エビデンスが追加された。

② 小児集中治療の進歩、とくにPALS (Pediatric Advanced Life Support)の普及とけいれん重積治療の進歩を反映して、支持療法を考え直すべきと考えられた。

③ 急性脳症の症候群分類が進歩した。とくにけいれん重積型（ないし二相性臨床経

過と遅発性拡散低下をともなう急性脳症)の概念が確立した。

④ ガイドラインに対するさまざまな意見が寄せられた。

これらによりガイドラインの改訂の必要性、現実性がともに高まったため、厚生労働省インフルエンザ脳症研究班はガイドラインの改訂に着手した。

ガイドライン改訂は、下記のような過程・組織により2007年12月から2009年9月まで進められた。

- (1) インフルエンザ脳症ガイドラインに関するアンケート調査（日本全国20病院の小児科）
- (2) インフルエンザ脳症ガイドライン改訂委員会（厚生労働省インフルエンザ脳症研究班の作業部会、計15名、代表・水口雅 東京大学大学院教授）
- (3) インフルエンザ脳症ガイドライン評価委員会（小児科医、患者家族、法曹界・マスコミの代表、計10名、委員長・岩田力 東京家政大学教授）

これらの成果として、2009年9月、改訂版ガイドラインが刊行された。

B. ガイドライン改訂のポイント

改訂版ガイドラインの基本的構成は初版ガイドラインと同じであるが、頁数は26頁から46頁へと大幅に増えた。改訂版における初版との変更点は多数あるが（表）、そのポイントは以下のとおりである。

① インフルエンザ脳症が多く症候群（急性壊死性脳症、けいれん重積型急性脳症など）を含む不均一な集合体であることを強

調した。初版ではサイトカインストームをきたす病型が中心的存在として強調され、けいれん重積型は「特殊型」として扱われていたが、これを改めた。その背景として、症候群分類が進歩したことに加え、2000年以降、けいれん重積型の頻度が増加して、サイトカインストームをきたす病型の頻度を凌駕するに至ったという事実があった。

② フローチャート上、インフルエンザ脳症の診断（確定診断ないし疑い診断）を特異的治療（メチルプレドニゾロン・パルス療法や脳低体温療法など）に直結するのはやめ、治療に関して医療者の裁量を強調した。これはインフルエンザ脳症が多様であること（複数の症候群を含み、重症度もまちまち。したがって画一的な治療を推奨すべきでないこと）と、特異的治療のエビデンスレベルが低いことの両方の理由による。

③ 治療では支持療法の重要性を再認識して、これに関する記載を増やすとともに、小児救急の最新の進歩を取り入れた内容に改めた。

④ 特異的治療についてはエビデンスレベルを明示した。

⑤ 根拠を明示するべく務め、引用文献を増やした。

C. 新型インフルエンザと脳症

2008年3月にメキシコで発生した新型インフルエンザは、急速に世界へ広がるとともに、5月には早くも日本に到達した。国内で初めての患者が発生した直後には、ある種のパニックに近い状況が生じたものの、

春から夏までの間、患者数は少なかった。しかし秋以降、流行は全国規模に拡大し、10～11月に流行のピークに達した。流行の初期（9月まで）は10～19歳に感染者が多かったが、10～11月には5～9歳、さらに0～4歳へと、流行が漸次低年齢層へ拡大していった。12月までに日本人の少なくとも8人に1人（約1500万人）が新型インフルエンザのため医療機関を受診した。12月以降、患者数は減少傾向を見せているが、今後の動向に関してはなお注視を続ける必要がある。

新型インフルエンザに罹患した小児の重症化・死亡のパターンには、季節性インフルエンザと比較した場合、共通点と相違点がある。相違点のうち最も顕著なのは、肺炎を生じやすい傾向である。新型インフルエンザ肺炎には複数のパターンがあるが、最も典型的なのは病初期に生じるウイルス性気管支肺炎（無気肺と低酸素血症をきたす）であるという。いっぽう死因統計（15歳未満の小児）で脳症が首位を占める点は、季節性インフルエンザと共通である。脳症の死亡率も季節性インフルエンザの場合（5～10%）と大差ないようである。いっぽう脳症に関わる季節性インフルエンザとの相違点として、下記の傾向が推測されている。

- ① 年長児（4歳以上）の発症が多い（季節性では1～2歳が多い）。
- ② 初発症状は熱譫妄が多い（季節性ではけいれんが多い）。
- ③ 病型に関し、けいれん重積型の頻度が少ない（季節性では最も多い）。

ただし、いずれも量的な差（程度の相違）であり、現在まで質的な差は指摘されていない。

改訂版インフルエンザ脳症ガイドラインの刊行は、2009年9月、新型インフルエンザ（パンデミックインフルエンザ（H1N1）2009）の流行の渦中であった。このため改訂版ガイドライン刊行は、新型インフルエンザ対策の一環と見なされた。しかし、ガイドライン改訂の根拠となったのは、あくまで2008年までの季節性インフルエンザに関するデータとエビデンスである。したがって、新型インフルエンザによる脳症に対し、同ガイドラインをそのまま適応してよいかどうかについては今後、検討の必要がある。

D. 考察と今後の展望

インフルエンザ脳症ガイドラインの初版から続いている問題点で、改訂版においても解決できなかった問題点がいくつかある。その最大のもは「治療の個別化」の問題点である。

インフルエンザ脳症は、多くの症候群を含む不均一な集合体である。異なる症候群に対する治療法が同一でよい道理はないが、現在のガイドラインの治療法（とりわけ特異的治療）オプションは、ほとんど画一的に近い。また、同じ症候群であっても、重症度によって治療効果がことなることが示されている。しかし現行のガイドラインは、この点についても差別化ができていない。

ガイドライン初版編集時に、治療の主要

な標的とされたのは 1990 年代後半に猖獗をきわめたサイトカインストームを主病態とする脳症（急性壊死性脳症など）の中等症ないし重症例であったと考えられる。他の病型（けいれん重積型）や別の重症度（軽症および最重症）に対する対応がじゅうぶんでなかったきらいがある。この点に関して、改訂版である程度の配慮がなされたが、けいれん重積型や最重症例の診断・治療に対する知見の乏しさがネックとなり、大きな改善は得られていない。

今後の研究を通じてこの問題に集中的に取り組み、速やかな解決を目指すべきと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H: Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev (Tokyo)* 2009; 31(3): 221-227.
2. Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol* 2009; 53(5): 277-280.

3. Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A: Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev (Tokyo)* 2009; 31(8): 594-599.
4. Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T: Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. *Brain Dev (Tokyo)* 2009; 31(8): 622-624.
5. Trinh QD, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Shibata T, Shimotai Y, Kuroda K, Mizuguchi M, Ushijima H, Mor G, Hayakawa S: H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62(3): 139-146.
6. インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]. *小児科臨床* 2009; 62(11): 2483-2528.
7. 水口雅: 痙攣・意識障害. 五十嵐隆 (編) 目で見ると小児救急, 文光堂, 東京, 2009, pp. 18-19.
8. 水口雅: 意識障害の診かた. 鴨下重彦 (監修) 桃井真里子, 宮尾益知, 水口雅 (編) ベッドサイドの小児神経・発達の診かた, 改訂 3 版. 南山堂, 東京, 2009, pp. 281-293.
9. 水口雅: 脳炎・脳症. 山田至康 (編)

フローチャート 小児救急-緊急度に応じた診療の手順-, 総合医学社、東京、2009, pp. 184-188.

10. 山内秀雄, 塩見正司, 粟屋豊, 水口雅: 脳炎脳症-最近の話題-. 脳と発達 2009; 41(2): 124-126.
11. 水口雅: 意識障害の対応. 臨床と研究 2009; 86(4): 475-479.
12. 水口雅: 小児の脳死. 臨床麻酔 2010; 34(1): 17-25.

2. 学会発表

1. 乾健彦, 田村美沙, 柳澤敦広, 生井良幸, 高梨潤一, 藤井克則, 水口雅, 関根孝司, 五十嵐隆: 溶血性尿毒症症候群と両側視床病変を伴う脳症を合併した腸管出血性大腸菌感染の2例. 第112回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009年4月17日
2. 黒田友紀子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅, 五十嵐隆: 無呼吸で発症し急性脳症と考えられたRSウイルス感染症の1例. 第112回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009年4月17日
3. 齋藤真木子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅: テオフィリン関連けいれんの遺伝的素因について. 第112回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009年4月17日
4. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J, S-021812 Clinical

Study Group: Single-intravenous peramavir vs. oral oseltamivir to treat acute, uncomplicated influenza in the outpatient setting: A phase III randomized, double-blind trial. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009. San Francisco, 2009年9月13日

5. 水口雅: 急性脳症, インフルエンザ脳症. 第115回日本小児科学会山口地方会, 宇部, 2009年12月13日

F. 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。
3. その他
なし。

表 改訂版インフルエンザ脳症ガイドラインにおける主な改正点

章	改正点
はじめに	・I章の前に「はじめに」を入れ、インフルエンザ脳症の定義について述べた。
I章 初期対応	・Japan Coma Scaleに加え、Glasgow Coma Scale を採用した。
II章 診断	<ul style="list-style-type: none"> ・フローチャートを脳症の診断までにとどめ、「特異的治療」への直結を止めた。 ・脳波所見、MRI画像を追加した。 ・バイオマーカーについて記載した。 ・症候群分類を記載した。 ・「保健所への届出」を追加した。
III章 治療	<ul style="list-style-type: none"> ・医療者の裁量権を強調した。 ・エビデンスレベル、文献をできるだけ記載した。 ・支持療法の重要性を強調した。 ・特異的治療のエビデンスを記載した。
IV章 リハビリテーション	<ul style="list-style-type: none"> ・リハ・福祉・教育のシステムに地域差があることを考慮した。 ・退院後のリハ施設を探す際の情報源として、HPのアドレスを記載した。
V章 グリーフケア	<ul style="list-style-type: none"> ・グリーフケアについて、段階（時期）ごとに整理し、「現状」、「保護者の要望」、「医療者の望ましい対応」に分けて表示した。 ・後遺症を持った児の保護者に対するアンケート結果の要旨を記載した。

III 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水口雅	痙攣・意識障害	五十嵐隆	目で見る小児救急	文光堂	東京	2009	18-19
水口雅	意識障害の診かた	鴨下重彦(監修) 桃井真里子、宮尾益知、水口雅(編)	ベッドサイドの小児神経・発達の診かた, 改訂3版.	南山堂	東京	2009	281-293
水口雅	脳炎・脳症	山田至康	フローチャート 小児救急-緊急度に応じた診療の手順-	総合医学社	東京	2009	184-188
伊藤嘉規	単純ヘルペスウイルス感染症	尾内一信	小児科臨床ピクシス11 抗菌薬・抗ウイルス薬の使い方	中山書店	東京	2009	152-157

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T	Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness.	Brain&Development	31	158-162	2009
Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T	Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection.	Pediatrics International	51(5)	742-744	2009
Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T	Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres.	American Journal of Neuroradiology	30	825-830	2009

Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y	Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age.	Microbiology and Immunology	53(2)	83-88	2009
Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S	A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD	Molecular Genetics and Metabolism	96(2)	77-79	2009
四本由郁, 長谷川有紀, 小林弘典, 内田由里, 山口清次, 石川順一, 塩見正司	脂肪酸代謝障害の所見を示したセレウス菌食中毒に伴う急性脳症の5歳例	日本小児科学会雑誌	113(1)	75-78	2009
竹谷 健, 吉川陽子, 内田由里, 葛西武司, 安田謙二, 金井理恵, 山口清次	小児の発熱性疾患におけるプロカルシトニンの臨床的意義の検討	小児科臨床	62 (6)	1129-1135	2009
小林弘典, 虫本雄一, 山口清次	ESI-MS/MS と培養細胞を用いた in vitro probe acylcarnitine profiling assay による脂肪酸β酸化能の評価	JSBMS Letters	34(2)	21-26	2009
Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S	Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan	Brain & Development		in press	2009
Korematsu S, Kosugi Y, Kumamoto T, Yamaguchi S, Izumi T	Novel mutation of early, perinatal-onset, myopathic-type very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Pediatric Neurology	41(2)	151-153	2009

Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S	Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency	Molecular Genetics and Metabolism	98(4)	372-377	2009
Li H, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Yamaguchi S	Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial β -oxidation Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay	Brain & Development		in press	2009
Mushimoto Y, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Purevsuren J, Nakamaura I, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Enzymatic evaluation of glutaric academia type 1 by an in vitro probe assay of acylcarnitine profiling using fibroblasts and electrospray ionization/tandem mass spectrometry (MS/MS)	Journal of Chromatography B	877	2648-2651	2009
山口清次	新生児突然死の予防: タンデムマスによる早期発見	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	973-976	2009
虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次	経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の 2 例: 血清分析の必要性	日本マス・スクリーニング学会誌	19(3)	255-259	2009
虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 李 紅, 福田誠司, 近藤陽一, 脇口 宏, 藤枝幹也, 高杉尚志, 山口 結, 吉良龍太郎, 原寿郎, 山口清次	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症日本人 5 症例の発症形態の検討	日本小児科学会雑誌	113(12)	1800-1804	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H	Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin.	Brain Dev (Tokyo)	31(3)	221-227	2009

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M	Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases.	Microbiol Immunol	53(5)	277-280	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A	Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy.	Brain Dev (Tokyo)	31(8)	594-599	2009
Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T	Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus.	Brain Dev (Tokyo)	31(8)	622-624	2009
Trinh QD, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Shibata T, Shimotai Y, Kuroda K, Mizuguchi M, Ushijima H, Mor G, Hayakawa S	H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis.	Am J Reprod Immunol	62(3)	139-146	2009
インフルエンザ脳症研究班	インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]	小児科臨床	62(11)	2483-2528	2009
山内秀雄, 塩見正司, 栗屋豊, 水口雅	脳炎脳症-最近の話題-	脳と発達	41(2)	124-126	2009
水口雅	意識障害の対応	臨床と研究	86(4)	475-479	2009
水口雅	小児の脳死	臨床麻酔	34(1)	17-25	2010
Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S	Enhancement of activated β_1 -integrin expression by prostaglandin E_2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease.	Inflamm Res	58(4)	224-228	2009

Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S	Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis.	J Neurol Sci	280(1-2)	59-61	2009
Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S	Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis.	J Child Neurol	24(5)	557-561	2009
Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M	Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection.	Pediatr Infect Dis J	28(6)	554	2009
Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y	Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders.	Mitochondrial	9(6)	115-122	2009
Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S	Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia.	Brain Dev	31(8)	588-593	2009
Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S	Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media.	Pediatr Int	51(4)	484-487	2009
Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy.	Brain Dev	31(10)	731-738	2009
Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis.	J Neurol	256(11)	1846-1850	2009

Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S	Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma.	Pediatr Int	51(5)	657-660	2009
Hasegawa H, Ichinohe T, Ainai A, Tamura S, Kurata T.	Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus.	Ther Clin Risk Manag	Feb; 5(1)	125-32	2009
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	Jun 1; 199(11)	1629-37	2009
Ichinohe T, Ainai A, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H.	PolyI:polyC12U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants.	Vaccine	Oct 23; 27(45)	6276-9	2009
Ichinohe T, Ainai A, Nakamura T, Akiyama Y, Maeyama J, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Tamura S, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H.	Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia.	J Med Virol	82	128-137	2010
Ainai A, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T, Sata T, Tashiro M, Hasegawa H.	Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of Poly(I:C) in a nasal influenza vaccine.	J Med Virol	Mar; 82(3)	476-84	2010
Tamura S, Hasegawa H, Kurata T.	Estimation of the effective doses of nasal-inactivated influenza vaccine in humans from mouse-model experiments.	Jpn J Infect Dis	Jan; 63(1)	8-15	2010

Nakajima N, Hata S, Sato Y, Tobiume M, Katano H, Kaneko K, Nagata N, Kataoka M, Ainai A, Hasegawa H, Tashiro M, Kuroda M, Odai T, Urasawa N, Ogino T, Hanaoka H, Watanabe M, Sata T.	The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination.	Jpn J Infect Dis	Jan; 63(1)	67-71	2010
Takiyama A, Wang L, Tanino M, Kimura T, Kawagishi N, Kunieda Y, Katano H, Nakajima N, Hasegawa H, Takagi T, Nishihara H, Sata T, Tanaka S.	Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome.	Jpn J Infect Dis	Jan; 63(1)	72-4	2010
Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T.	Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness.	Brain Dev	31(2)	158-162	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H.	Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin.	Brain Dev	31(3)	221-227	2009
Okumura A, Suzuki M, Kidokoro H, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T.	The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere.	Eur J Paediatr Neurol	13 (2)	154-9.	2009
Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T.	Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres.	Am J Neuroradiol	30(4)	825-30	2009

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M.	Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases.	Microbiol Immunol	53(5)	277-80	2009
Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T.	Kernicterus in preterm infants.	Pediatrics	123(6)	e1052-8	2009
Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A.	Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy.	Brain Dev	31(8)	594-9	2009
Okumura A, Komatsu M, Kitamura T, Matsui K, Sato T, Shimizu T, Watanabe K.	Usefulness of single-channel amplitude-integrated electroencephalography for continuous seizure monitoring in infancy: A case report.	Brain Dev	31(10)	766-70	2009
Okumura A, Lee T, Shimojima K, Hisata K, Shoji H, Takanashi J, Yamamoto T, Shimizu T, Barkovich AJ.	Brainstem disconnection associated with nodular heterotopia and proatlantal arteries.	Am J Med Genet Part A	149A(1)	2479-83	2009
Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y.	Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age.	Microbiol Immunol	53(2)	83-8	2009
Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, Yamaguchi H, Natsume J, Negoro T, Watanabe K.	Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness.	Brain Dev	31(6)	414-8	2009
Sakai R, Okumura A, Shimizu T, Marui E.	Current explanations regarding febrile seizures provided by pediatricians in Tokyo.	Dev Med Child Neurol	51(8)	651-2	2009
Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Natsume J, Watanabe K, Kojima S.	Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia.	Pediatrics	124(3)	e477-84	2009

Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T.	Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection.	Pediatr Int	51(5)	742-4	2009
Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niijima SI, Yamashiro Y, Shimizu T.	Depressive tendency in children with growth hormone deficiency.	J Paediatr Child Health	45(11)	636-40	2009
Ikeno M, Okumura A, Hayakawa M, Kitamura Y, Suganuma H, Yamashiro Y, Shimizu T.	Fatty acid composition of the brain of intrauterine growth retardation rats and the effect of maternal docosahexaenoic acid enriched diet.	Early Hum Dev	85(12)	733-5	2009
Sekigawa M, Okumura A, Niijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T.	Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography.	J Pediatr	156(1)	158-60	2010
Wada K, et al.	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
Tanaka-Kitajima N, et al.	Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy	Eur J Pediatr	168(9)	1125	2009
Ito Y, et al.	Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses.	J Med Virol	81(8)	1399-402	2009
. Kimura H, et al.	Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases.	J Infect Dis	200(7)	1078-87	2009

Ichiyama T, et al.	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection.	Brain Dev	31(10)	731-8	2009
Iwata S, et al.	Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection.	J Gen Virol	91(1)	42-50	2010
Harai T, et al.	Acute cerebellar ataxia associated with primary Epstein-Barr virus infection.	Pediatr Int			in press
Funahashi Y, et al.	Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously	J Clin Microbiol			in press
Gotoh K, et al.	Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads	J Infect Dis			in press
Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Watanabe Y.	Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms.	J Infect	59(4)	299-301	2009
Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Matsumoto S, Nakayama T.	Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures from respiratory syncytial virus infection.	Scand J Infect Dis	41(3)	228-31	2009
森雅亮、河島尚志、中村秀文、中川雅生、楠田聡、佐地勉、堤裕幸、横田俊平、伊藤 進	RS ウイルス感染予防を必要とする小児に関する全国調査の解析	日児誌	113	1046-1048	2009

Nagasaka H, <u>Tsukahara H</u> , Yorifuji T, et al.	Evaluation of endogenous nitric oxide synthesis in congenital urea cycle enzyme defects	Metabolism	58 (3)	278-282	2009
Nagasaka H, Okano Y, <u>Tsukahara H</u> , et al.	Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin- deficiency even during the silent period	Mol Genet Metab	97 (1)	21-26	2009
徳力周子, <u>塚原宏一</u> , 巨田尚子, 他.	早産児の慢性肺疾患に おける酸化ストレスの 病態学的意義について の検討: CO-Hb と Met-Hb を指標として	小児科臨床	62 (5)	925-930	2009
Nagasaka H, Takayanagi M, <u>Tsukahara H</u> .	Children's toxicology from bench to bed - Liver Injury (3): Oxidative stress and anti-oxidant systems in liver of patients with wilson disease	J Toxicol Sci	34 (Spec6 ial Issue 2)	SP229-23	2009
<u>Nagasaka H</u> , <u>Okano Y</u> , <u>Aizawa M</u> , et al.	Altered metabolisms of mediators controlling vascular function and enhanced oxidative stress in asymptomatic children with congenital portosystemic venous shunt	Metabolism	59 (1)	107-113	2010

Tsukahara H, Nagasaka H, Tokuriki S, Mayumi M.	Coupling of the citrulline recycling to endothelial NO production	Mol Genet Metab	(in press)		2010
--	---	-----------------	------------	--	------

