

図 9. 2010/2011 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告数のウイルス型別割合（暫定値）

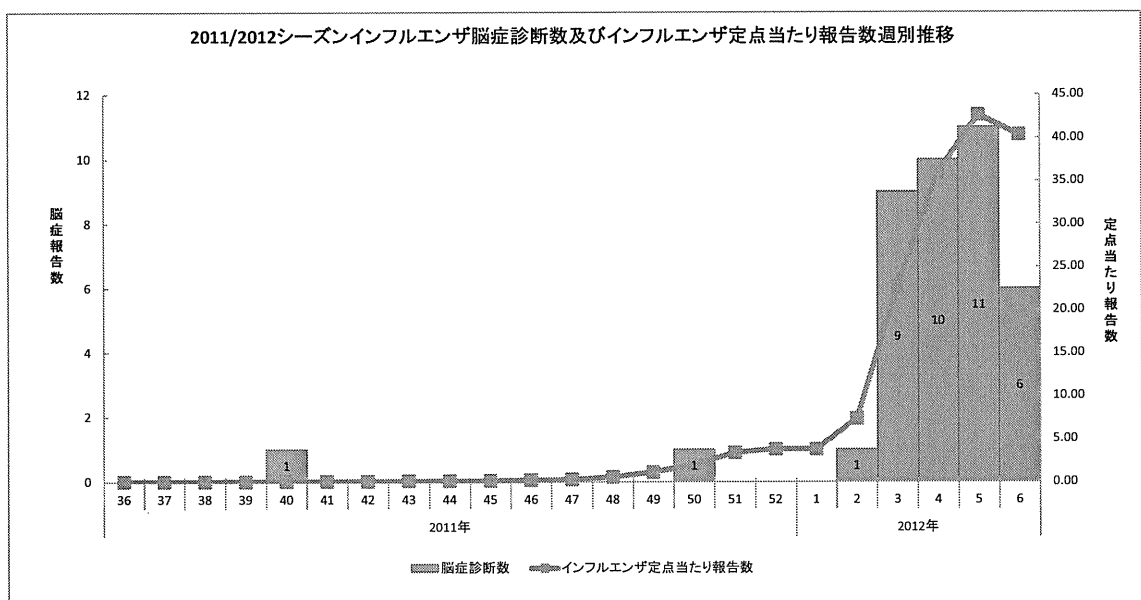


図 10. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）（インフルエンザ脳症累積報告数=39）

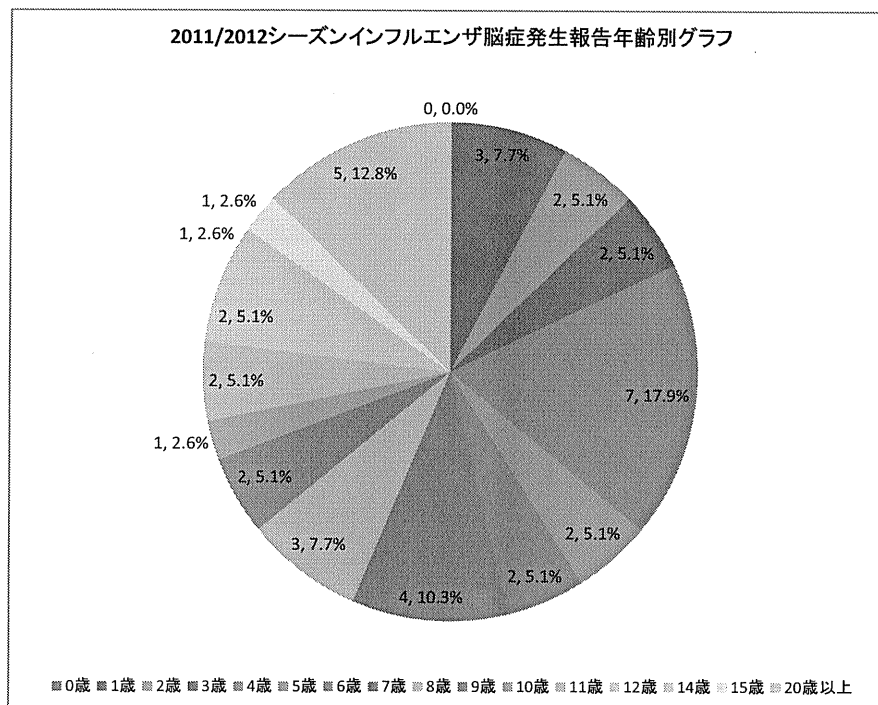


図 11. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告年齢別グラフ（暫定値）

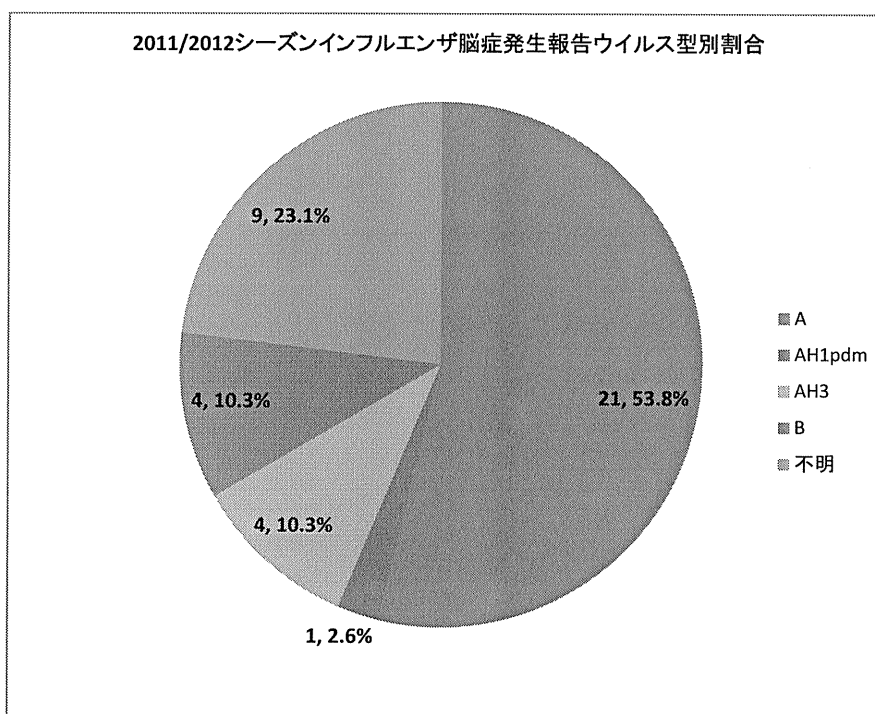


図 12. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告数のウイルス型別割合（暫定値）

No.	年齢	性別	ウイルス	診断年月日	診断週	都道府県	症状・他	死亡報告
1	57	女	AH3	20100927	39	東京都	発熱、意識障害	
2	5	女	AH3	20101205	48	京都府	発熱、意識障害、不随意運動	
3	67	男	AH3	20101207	49	神奈川県	発熱、意識障害	
4	40	男	A	20101217	50	神奈川県	発熱、意識障害	
5	6	女	A	20101221	51	埼玉県	意識障害	
6	7	男	A	20101229	52	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
7	69	女	AH3	20101231	52	大阪府	発熱、意識障害	
8	5	女	A	20101231	52	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
9	21	男	AH1pdm	20110106	1	佐賀県	発熱、意識障害	
10	8	男	AH1pdm	20110107	1	愛知県	発熱、意識障害、肺炎	
11	36	女	A	20110107	1	愛知県	発熱、意識障害	
12	5	男	AH1pdm	20110108	1	新潟県	発熱、意識消失発作	
13	42	男	AH3	20110109	1	新潟県	発熱、意識障害	○
14	4	女	A	20110110	2	神奈川県	発熱、意識障害	
15	4	女	AH1pdm	20110110	2	佐賀県	痙攣、意識障害	
16	13	男	AH1pdm	20110111	2	佐賀県	発熱、意識障害	
17	27	男	AH1pdm	20110113	2	東京都	発熱、痙攣、意識障害、失計算	
18	36	女	AH1pdm	20110113	2	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
19	2	女	A	20110113	2	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
20	7	女	A	20110117	3	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
21	1	男	AH1pdm	20110117	3	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
22	1	女	A	20110119	3	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
23	14	男	AH1pdm	20110120	3	三重県	発熱、意識障害	
24	68	女	AH1pdm	20110121	3	岩手県	発熱、意識障害	
25	46	男	A	20110124	4	東京都	発熱、意識障害	
26	85	女	A	20110125	4	群馬県	発熱、痙攣、意識障害	
27	2	女	AH1pdm	20110125	4	鳥取県	発熱、痙攣、意識障害	
28	8	男	A	20110126	4	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
29	7	男	AH1pdm	20110126	4	東京都	発熱、意識障害	
30	4	女	AH3	20110127	4	栃木県	痙攣、意識障害	
31	3	男	A	20110128	4	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
32	3	男	AH1pdm	20110128	4	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
33	1	女	不明	20110129	4	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
34	2	女	AH1pdm	20110201	5	北海道	発熱、痙攣、意識障害、出血傾向	
35	15	女	A	20110201	5	兵庫県	発熱、痙攣、意識障害	○
36	2	女	AH1pdm	20110201	5	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
37	16	女	AH1pdm	20110203	5	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	○
38	5	男	AH1pdm	20110204	5	香川県	発熱、意識障害	
39	8	女	A	20110205	5	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
40	1	女	AH1pdm	20110205	5	岐阜県	発熱、痙攣、意識障害	
41	61	男	A	20110205	5	高知県	発熱、意識障害	○
42	1	女	AH1pdm	20110207	6	千葉県	発熱、痙攣	
43	10	男	AH1pdm	20110207	6	千葉県	意識障害	
44	36	男	AH1pdm	20110207	6	東京都	発熱、意識障害	
45	7	男	A	20110207	6	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
46	10	女	AH3	20110208	6	東京都	発熱、意識障害	
47	78	男	AH1pdm	20110208	6	長野県	発熱、意識障害	
48	2	男	AH1pdm	20110208	6	愛媛県	発熱、痙攣、意識障害	
49	4	男	A	20110210	6	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
50	1	男	AH1pdm	20110211	6	静岡県	発熱、意識障害	
51	5	男	AH1pdm	20110216	7	岩手県	発熱、痙攣、意識障害	
52	15	女	AH1pdm	20110216	7	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
53	27	女	B	20110218	7	神奈川県	発熱、意識障害	
54	4M	男	A	20110219	7	大阪府	痙攣、意識障害	
55	8	女	B	20110222	8	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
56	36	女	AH3	20110224	8	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
57	6	男	B	20110228	9	千葉県	発熱、意識障害	
58	2	男	B	20110228	9	福岡県	発熱、痙攣、意識障害、異常行動	
59	4	女	AH1pdm	20110304	9	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
60	5	男	B	20110305	9	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
61	8	男	AH3	20110312	10	三重県	発熱、痙攣、意識障害	
62	2	男	A	20110318	11	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
63	2	女	AH3	20110318	11	静岡県	発熱、痙攣、意識障害、右下肢麻痺	
64	3	男	AH3	20110323	12	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
65	12	男	B	20110324	12	兵庫県	意識障害	
66	6	女	A	20110325	12	千葉県	意識障害、異常行動	
67	11M	男	B	20110325	12	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
68	6	男	AH3	20110401	13	北海道	発熱、意識障害	○
69	1	女	B	20110402	13	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
70	6	女	B	20110404	14	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
71	4	女	B	20110409	14	岐阜県	発熱、心肺停止	○
72	6	男	B	20110416	15	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
73	1	女	B	20110416	15	鹿児島県	発熱、心肺停止	○
74	6	男	AH3	20110419	16	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
75	6	男	B	20110420	16	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
76	8	男	B	20110426	17	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
77	84	女	A	20110506	18	愛知県	発熱、意識障害	
78	7	女	AH3	20110510	19	京都府	発熱、意識障害	
79	3	女	B	20110524	21	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
80	9	女	B	20110525	21	茨城県	意識障害	

表 1. 2010/2011 年シーズンインフルエンザ脳症報告一覧

No.	年齢	性別	ウイルス	診断年月日	診断週	報告都道府県	症状・他	死亡報告
1	9	男	不明	20111008	40	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
2	2	女	不明	20111212	50	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
3	4	男	不明	20120110	2	北海道	発熱、痙攣、意識障害	
4	3	男	A	20120116	3	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
5	14	女	A	20120117	3	青森県	発熱、意識障害	
6	3	男	不明	20120117	3	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
7	7	男	AH3	20120119	3	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
8	37	男	B	20120120	3	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
9	5	女	A	20120121	3	広島県	発熱、痙攣、意識障害	
10	8	男	A	20120121	3	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
11	1	女	A	20120122	3	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
12	22	女	A	20120122	3	鹿児島県	頭痛、嘔吐、せん妄、見当識障害、多弁	
13	5	女	A	20120123	4	広島県	発熱、痙攣、意識障害	
14	4	女	不明	20120124	4	埼玉県	発熱、意識障害	
15	7	女	AH3	20120125	4	愛知県	心肺停止	
16	4	女	A	20120125	4	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
17	12	男	不明	20120126	4	千葉県	発熱、頭痛、痙攣、意識障害	
18	27	女	A	20120127	4	茨城県	発熱、意識障害	
19	9	女	A	20120127	4	千葉県	発熱、意識障害	
20	6	男	A	20120127	4	大分県	発熱、痙攣、意識障害	
21	10	女	A	20120128	4	北海道	発熱、意識障害	
22	7	女	B	20120128	4	京都府	発熱、頭痛、嘔吐、意識障害	
23	15	男	A	20120130	5	神奈川県	発熱、意識障害	
24	11	男	A	20120131	5	千葉県	発熱、痙攣、意識障害、ショック状態	
25	8	男	B	20120201	5	新潟県	意識障害	
26	8	男	不明	20120202	5	北海道	発熱、痙攣、嘔吐、意識障害	○
27	6	男	AH3	20120202	5	茨城県	発熱、意識障害	
28	1	男	A	20120202	5	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
29	2	女	A	20120202	5	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
30	4	女	AH1pdm09	20120203	5	北海道	発熱、痙攣、意識障害	
31	4	男	A	20120203	5	東京都	発熱、意識障害	
32	4	男	A	20120204	5	福島県	発熱、痙攣、	
33	7	男	A	20120204	5	京都府	発熱、頭痛、意識障害	
34	4	男	A	20120206	6	埼玉県	発熱、意識障害	○
35	12	男	不明	20120206	6	大阪府	痙攣、意識障害	
36	83	女	AH3	20120207	6	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
37	11	男	B	20120208	6	新潟県	発熱、意識障害	
38	1	男	不明	20120209	6	千葉県	発熱、痙攣、	
39	55	女	A	20120210	6	北海道	発熱、痙攣、意識障害	○

表 2. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症報告一覧（2011 年第 36 週～2012 年第 6 週現在）

インフルエンザ A/H1N1 2009pdm による突然死例の臨床像

研究分担者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

研究要旨

インフルエンザ A/H1N1 2009 pdm によって 2010 年 3 月末までに死亡した満 20 歳未満の患者は 41 例であり、その死因としては予期せぬ心肺停止（突然死）と急性脳症とがそれぞれ 15 例で最多であった。今回は突然死例の臨床像を調査した。突然死例の年齢は中央値 43 か月で、1 例を除いて基礎疾患を有していなかった。心肺停止は 12 例でインフルエンザ発症の当日または翌日に起きた。心肺停止に気付かれた時間帯は 9 時から 18 時の昼間時間帯が多く、救急隊による搬送も滞りなく行われていた。病院到着直後の血液ガス分析ではほとんどの症例で極めて高度な混合性アシドーシスを呈していた。これらのことから、救命の可能性があった患児はないと考えられた。インフルエンザに伴う突然死を防ぐには、ワクチンなどによるインフルエンザの予防が重要であると思われる。

A. 研究目的

インフルエンザ A/H1N1 2009pdm (pH1N1) は新型インフルエンザとして社会的に大きなインパクトを与えた。また、諸外国から重症例の多発が早期から報告され、強い注目を集めた。厚労省の 2 つの研究班（森島班・近藤班）は調査チームを作り pH1N1 感染に伴う死亡例の実態を調査した。その結果、2010 年 3 月末までの満 20 歳未満の死亡例は 41 例であり、その死因としては予期せぬ心肺停止（突然死）と急性脳症とがそれぞれ 15 例で最多であった。今年度は pH1N1 感染に伴う突然死例の実態を報告する。

B. 研究方法

調査対象は、我々が把握した pH1N1 感染

に伴う満 20 歳未満の死亡例は 41 例のうち、調査チームのコンセンサスで死因が特定できない予期せぬ心肺停止であると判定した 15 例である。臨床症状や画像所見などから急性脳症・肺炎・心筋炎・ゼプシスが死因と判定した症例は除外した。調査チームのうち 1 名以上が担当医の医療施設を訪問して面接を行うとともに、調査票を用いてデータの収集を行った。了解が得られた場合は一部の画像検査についてデータの提供を受けた。

臨床情報の収集に当たっては、個人を特定できる情報を除外して行い、倫理面に配慮した。

C. 研究結果

突然死による死亡例の年齢は中央値 43

か月で、男女比は9:6であった。1例に先天性水頭症による重度重複障害を認めたが、他の14例は基礎疾患を有していなかった。

心肺停止は12例でインフルエンザ発症の当日または翌日に起きていた。心肺停止の起きた場所は13例が自宅、1例が医療機関の外来、1例が入院中の病棟であった。心肺停止に気付かれた時間帯は11例で9時から18時の昼間時間帯であった。最後の生存の目撃から急変までの間隔は7例で30分以内であり、4例ではほとんど目を離していない状態で起きていた。

変死として医療機関に搬送されなかった1例と病棟内の突然死の1例を除いた13例について、救急搬送の実態を調査した。救急要請から救急隊の現場着までの時間は中央値7分(範囲4~11分)、救急隊の現場着から病院到着までの時間は中央値20分(範囲12~37分)であった。

10例で到着直後に血液ガス分析が施行された。pHは中央値6.71(範囲6.54~7.17)、pCO₂は中央値98mmHg(範囲53~129mmHg)、BEは中央値-27mmol/l(範囲-9.9~-32mmol/l)とほとんどの症例で極めて高度な混合性アシドーシスを呈していた。施行された画像検査(死後の検査を含む)は、胸部写真12例・心エコー4例・胸部CT例・腹部CT1例・頭部CT7例であった。肺野に軽度の浸潤影を認める症例もあったが死亡の原因とはならないと判断した。

D. 考察

pH1N1感染による突然死は、基礎疾患を持たない幼児に好発していた。突然死はインフルエンザ発症後早期に出現しており、極めて急速に起きることが推測される。

pH1N1感染による突然死は、予想に反して昼間時間帯に多く、必ずしも長時間目を離していた時に起きていたとは限らなかつ

た。また、救急隊の活動状況は2009年の消防白書から判断すると迅速に対応できており、救急体制の不備が関与したとは考えられない。さらに、病院到着直後の血液ガス分析値は極めて高度な異常であった。これらの事実は、このような症例を救命することが著しく困難であることを示す。したがって、インフルエンザに伴う突然死を減少させるには、ワクチンなどによるインフルエンザの予防が重要であると思われる。

E. 結論

pH1N1感染による突然死例は、1例を除き基礎疾患を持っておらず、Flu発症の翌日までに急変する例が多かった。突然死の発症は日中に多く、約半数の例で生存確認から心肺停止までの間隔が30分以内であった。搬送直後の血液ガス分析値は著しい異常を呈しており、救命の可能性はないと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Komatsu M, Abe S, Kitamura T, Matsui K, Ikeno M, Shimizu T. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. Brain Dev 2011; 33 (1): 77-82.

Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. Pediatr Infect Dis J 2011; 30 (1): 92.

Okumura A, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. Transiently restricted diffusion in the corpus callosum in bacterial meningitis.

J Pediatr Infect Dis 2011; 6 (4): 51–53.

Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Honda Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. Refractory neonatal epilepsy with a de novo duplication of chromosome 2q24.2q24.3. *Epilepsia* 2011; 52 (7): e66-e69.

Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (11): 1993-2000.

Kubota T, Suzuki T, Kitase Y, Kidokoro H, Miyajima Y, Ogawa A, Natsume J, Okumura A. Chronological diffusion-weighted imaging changes and mutism in the course of rotavirus-associated acute cerebellitis/cerebellopathy concurrent with encephalitis/encephalopathy. *Brain Dev* 2011; 33 (1): 21-27.

Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T. Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. *Brain Dev* 2011; 33 (1): 28-34.

Ikeno M, Okumura A, Ito Y, Abe S, Saito M, Shimizu T. Late-onset sensorineural hearing loss due to asymptomatic congenital cytomegalovirus infection retrospectively diagnosed by polymerase chain reaction using preserved umbilical

cord. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50 (7): 666-668.

Tanabe T, Okumura A, Komatsu M, Kubota T, Nakajima M, Shimakawa S. Clinical trial of minimal treatment for clustering seizures in cases of convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2011; 33 (2): 120-124.

Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011; 33 (3): 213-220.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Hayakawa M.

Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 2011; 87 (3): 217-221.

Tsuji M, Mazaki E, Ogiwara I, Wada T, Iai M, Okumura A, Yamashita S, Yamakawa K, Osaka H. Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2011; 42 (2): 78-81.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Evaluation of brain maturation in pre-term infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalograms. *Clin Neurophysiol* 2011; 122 (10): 1967-1972.

Yamashita S, Okumura A, Yamamoto T, Shimojima K, Tanabe T, Shimizu T. SCN1B is not related to benign partial epilepsy in infancy or convulsions with gastroenteritis. *Neuropediatrics* 2011; 42 (4): 135–137.

Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011; 52 (10): 1835-1842.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Transient and mild reduction of consciousness during febrile illness in children. *Neuropediatrics* 2011; 42 (5): 183-187.

2. 学会発表

Akihisa Okumura. Acute encephalopathy in children. Lecture at National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, 2011.5.23.

奥村彰久. 教育セミナー：脳波検査. 第 53 回日本小児神経学会総会、横浜、2011.5.28.

奥村彰久、河島尚志、清水俊明、近藤直実、新型インフルエンザ死亡例調査グループ. 2009 Pandemic Flu A (H1N1)による急性脳症死亡例の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会総会、横浜、2011.5.27.

奥村彰久、中川聡、河島尚志、六車崇、斎藤修、藤本潤一、問田千晶、久我修二、今村壽宏、清水俊明、近藤直実、森島恒雄.

2009 Pandemic Flu A (H1N1)小児死亡例の実態調査. 第 114 回日本小児科学会学術集会、東京、2011.8.14.

Akihisa Okumura. Neonatal seizures and epilepsy. 29th International Epilepsy Congress, Rome, Italy, 2011.9.1.

奥村彰久、山本俊至、下島圭子、本田義信、安部信平、清水俊明. 2 番染色体長腕の微小重複を伴う難治性新生児てんかんの 1 例. 第 45 回日本てんかん学会総会、新潟、2011.10.6.

奥村彰久、早川昌弘、竹内章人、山本裕、岩田欧介、山本ひかる、伊藤美春、西田吉伸、鈴木俊彦、吉本順子、松沢麻衣子、神山寿成、寺澤大祐、清水俊明. 新生児発作・新生児発作様イベントの症状型分類の実証的検討. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会、東京、2011.11.14.

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

3. その他

なし

インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく
治療法・予防法の確立に関する研究

ーインフルエンザ脳症における特殊治療の実態と効果の検討

分担研究者 河島尚志 東京医科大学小児科 講師

研究要旨

2009 年 6 月以降に世界的にウイルス学的性状を異にする新型インフルエンザ（pandemic influenza A(H1N1) 2009）が流行した。毎年の流行では、多種類のインフルエンザが同時に流行するが、この時期に pandemic influenza A(H1N1) 2009 感染にともなう脳症が出現した。これは、naïve な状況での脳症の発症であり、脳症の病態を考えるうえで重要な示唆に富むことが予想される。アンケート調査を行い、207 例の脳症患者に関して情報が収集できた。その結果、特に治療面で判明したことは、①ワクチン接種では、ワクチン未接種者は統計的に有意に予後不良であった。②特殊治療のステロイドパルス療法は、ほとんど全例の患者に施行され、予後への差は明らかではなかった。③脳症の病型毎の治療の予後への影響では、2 相性痙攣のタイプは 12 例で、死亡例はいないが、半数は予後不良であった。サイトカインストーム型とされた 14 例では、2 例が死亡。また、MRI では、予後良好群 149 例中 29 例が脳梁膨大部病変を伴っており、予後良好であった。深昏睡（Glasgow Coma Scale 8 点以下）に限っての各種治療の検討では、年齢、性別、基礎疾患の有無、熱性けいれん、ワクチン歴と予後とは関連しなかったが、AST 高値と高血糖は統計的に有意に予後不良因子で、抗ウイルス薬は有意に後遺症を減らしていた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の病態にはサイトカイン、フリーラジカルなどが関与することが以前の研究より知られている。インフルエンザ脳症の予後改善のための治療法として、これらをターゲットとした各種の特殊治療が試みられ、死亡率は減少し一定の効果をあげてきた。しかしながら、未だに死亡例や後遺症を残す例は完全にはなくなり、さらなる病態解明と治療法の開発が望まれている。一方で、2009 年 6 月以降に世界的にウイルス学的性状を異にする新型インフルエンザ（pandemic influenza A(H1N1) 2009）が流行した。当初は呼吸器感染者がほとんどであったが、流行が拡大するなかで、感染に伴う脳症を認める

ようになった。pdm 2009 はウイルス学的性状が異なることや、感染集団が異なることから、中枢神経感染（脳炎・脳症）に関して、季節型の脳症と病像がことなる可能性があり、至急その実態を明らかにする必要がある。昨年度の本研究において、全国調査を行い、その結果から、季節型インフルエンザと同様に、各年齢層で重症例があり、既往で熱性けいれんをもっている患児が多いことや、MRI 画像での異常所見のうち、後遺症なしの群で、脳梁膨大部病変が半数を占めることなどを発見した。今回は、治療の面で、ワクチン接種、抗ウイルス薬の効果、特殊治療施行の実態などを調査した。

B.研究方法

全国調査により新型インフルエンザ脳症の臨床的特徴、インフルエンザ脳症を診察する機会があると考えられる 845 施設にアンケート調査を行い、207 例の脳症患者に関して情報が収集できた。また、死亡症例は施設を訪問し、画像を含めて、情報を収集した。対象期間は、2009 年 8 月～2010 年 1 月の 6 カ月間である。予後との関連対象児は、予後・後遺症の詳細が判明した 188 例を対象とした。神経学的後遺症を残さなかった群を予後良好群、後遺症を残した例を重度（寝たきり）、軽度（てんかんならびに軽度の発達障害）、中等度（重症と軽症の間）ならびに死亡例を予後不良群とし検討を行った。

統計的手法は、統計処理には Statcel 2 (Oms-publishing, Saitama, Japan) を用いて Student's t 及び Mann-Whitney 法を利用した。P<0.05 を有意とした。

C.研究結果

1) ワクチンと抗ウイルス薬（オセルタミビルないしザナビル）の効果

予後は死亡が 16 例(8.5%)で、後遺症があったのは、有 23 例(12.2%)であり、そのうちの重度後遺症が 5 例 (2.7%)で、後遺症なしが 149 例(79.3%)であった。死亡症例も各年齢層にいた。脳症の型が判明した中では興奮毒性型に分類される 2 相性痙攣のタイプでは死亡例はいないが、半数は予後不良であった。予後良好と不良で、男女比、年齢差はなかった。ワクチン接種では、ワクチン未接種者は統計的に有意に予後不良であった。ワクチンの種類は季節型接種で有意差はあり、pdm influenza A (H1N1) 2009 特異ワクチンを接種が 2 回行われていた症例は少なかった。

抗ウイルス薬（オセルタミビルないしザナビル）は予後良好と不良群では、差がなかった。

2) 特殊治療の予後への影響

特殊治療の予後への影響を、予後を死亡、重症、中等症・軽症、後遺症なしでランク付けし、統計的検討を調べた。ステロイドパルス療法は、ほとんど全例の患者に施行され、ガンマグロブリンも 188 例中 72 例に初日に投与されていた。ステロイドパルス療法は、ほとんど全例の患者に施行されており、予後への差は明らかではなかった。ガンマグロブリン療法も重症例に主に施行されており、予後への差は明らかではなかった。

3) 脳症の病型毎の治療の予後への影響

脳症の型が判明した中では興奮毒性型に分類される 2 相性痙攣のタイプは 12 例で、死亡例はいないが、半数は予後不良であった。サイトカインストーム型とされた 14 例では、2 例が死亡していた。また、MRI では、予後良好群 149 例中 29 例が脳梁膨大部病変を伴っており、MERS と考えられた。これらの 3 病型に分けての、各種治療の実態調査では、予後不良の患者に主に、特殊治療がなされており、治療ごとの予後の差はなかった。

4) 深昏睡（Glasgow Coma Scale 8 点以下）での各種治療の影響

188 中 63 例で、Glasgow Coma Scale (GCS) が記載されていた。年齢、性別、基礎疾患の有無、熱性けいれん、ワクチン歴と予後とは関連しなかった。しかしながら、aspartate aminotransferase (AST) 高値と高血糖は統計的に有意に予後不良であった。乳酸と、フェリチンも予

後不良患者では、測定してある患者は少なかったが、予後不良例が高かった。治療では、これらの深昏迷では、抗ウイルス薬は統計的に有意に死亡を減少させていた。

D. 考察

全国調査から、207 例の脳症患者に関して情報が収集でき、予後・後遺症の詳細が判明した 188 例を対象とし、各種治療の効果や施行実態を調べた。ワクチン接種では、ワクチン未接種者は統計的に有意に予後不良であった。ワクチンの種類は季節型接種で有意差はあり、pdm influenza A (H1N1) 2009 特異ワクチンを 2 回接種が行われていた症例は少なかった。これは流行に pdm influenza A (H1N1) 2009 特異ワクチンが間に合わなかったと考えられる。また、型がワクチンと合致していなくても、脳症の予後改善に一定の効果を示すものと推察される。特異ワクチンの効果や、ワクチン接種は任意接種であるためのその他のバイアスに関しては今後の課題である。

特殊治療の予後への影響を、予後を死亡、重症、中等症・軽症、後遺症なしでランク付けし、統計的検討を行った。ステロイドパルス療法は、ほとんど全例の患者に施行されていたため、予後への差は明らかではなかった。ガンマグロブリン療法や他の特殊治療も重症例に主に施行されており、予後への差は明らかではなかった

脳症の病型毎の治療の予後への影響では、2 相性痙攣のタイプは 12 例で、死亡例はいないが、半数は予後不良であった。サイトカインストーム型とされた 14 例では、2 例が死亡、また、MRI では、予後良好群 149 例中 29 例が脳梁膨大部病変を伴っており、MERS と考えられ、これらが予後良好の脳

症の主体であり、早期の MRI が治療法選択に有用であると考えられた。

深昏迷（Glasgow Coma Scale 8 点以下）の限った各種治療の影響は、AST 高値と高血糖は有意な予後不良因子であった。これは過去の季節型インフルエンザの脳症と一致した。また、治療では、これらの深昏迷患者では、抗ウイルス薬は統計的に有意に死亡を減少させていたことは、ウイルス量を早期に減らすことが治療面で有効であることを示唆する。

E. 結論

- ワクチン接種では、ワクチン未接種者は統計的に有意に予後不良であった。
- 特殊治療のステロイドパルス療法は、ほとんど全例の患者に施行され、予後への差は明らかではなかった。
- ガンマグロブリン療法や他の特殊治療も重症例に主に施行されており、予後への差は明らかではなかった
- 脳症の病型毎の治療の予後への影響では、2 相性痙攣のタイプは 12 例で、死亡例はいないが、半数は予後不良であった。
- サイトカインストーム型とされた 14 例では、2 例が死亡。また、MRI では、予後良好群 149 例中 29 例が脳梁膨大部病変を伴っており、MERS と考えられ、これらが予後良好の脳症の主体であった。
- 深昏迷（Glasgow Coma Scale 8 点以下）の限った各種治療の影響では、年齢、性別、基礎疾患の有無、熱性けいれん、ワクチン歴と予後とは関連しなかったが、AST 高値と高血糖は統計的に有意に予後不良因子であった。また、治療では、これらの深昏迷患者

では、抗ウイルス薬は統計的に有意に死亡を減少させていた。

F.研究発表

(1) 論文発表

①著書

1. 河島尚志, 五百井寛明、山中岳。急性脳炎・脳症「急性脳症とRSウイルス感染症」(五十嵐隆、塩見正司 編集) 小児科臨床ピクルス 中山書店200-203,2011

②学術論文

1. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Deaths Associated with Pandemic (H1N1) 2009 among Children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1993-2000.
2. Kawashima H, Ishii C, Yamanaka G, et al. A boy with non-herpes simplex acute limbic encephalitis and antiglutamate receptor antibodies. *Clin Med Insights Case Rep.* 2011;4:43-7.
3. Morichi S, Kawashima H, Ioi H, et al. Classification of acute encephalopathy in respiratory syncytial virus infection. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):776-81.
4. Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S. [Rota virus encephalopathy] *Nihon Rinsyo* 69:429-34,2011
5. Kawashima H, Go S, Nara S, et al. Extreme efficiency of airway pressure release ventilation (APRV) in a patient suffering from acute lung injury with pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Indian J Pediatr.* 2011 Mar;78(3):348-50.
6. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother.* 2011;17:254-63.
7. Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:117-20.
8. Suzuki S, Kashiwagi Y, Kawashima H, et al. Cerebrospinal fluid cytokine in central nervous system involvement associated with rotavirus infection. *Tokyo Medical University* 69:227-233, 2011
9. 河島尚志、五百井寛明、柏木保代他.突然死を含む重症 RS ウイルス感染症.臨床と研究 2011, 88,105-109
- 10.河島尚志、五百井寛明.重症 RS ウイルス感染症の特徴と治療小児科診療 52:217-223:2011
- 11.河島尚志、奈良昇乃助、森地振一郎。急性脳炎・脳症 ロタウイルス脳症.日本臨床 69; 429-434, 2011
- 12.河島尚志 RSV 等ウイルス感染に伴う乳幼児の急性死亡.日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 11:18-23: 2011
- 13.河島尚志.急性脳症：サイトカインとフリーラジカル *NEUROINFECTION* 神経感染症 16; 105-116.2011

14. 千代反田雅子、河島尚志、呉宗憲 他.
サイトカイン動態からみた pandemic
H1N1 2009 肺炎の検討. 臨床とウイル
ス 39: 257-262, 2011

(2) 学会発表

1. 河島尚志. 脳炎・脳症における急性死亡.
第 43 回日本小児感染症学会
(2011.10.29-30) 岡山
2. 河島尚志. 重症ロタウイルス感染症の病
態. 第 52 回日本臨床ウイルス学会
(2011.6.11-12) 三重
3. 河島尚志. 乳幼児に急性死をきたす疾患
とそのアプローチ. 第 6 回小児救急医
療ワークショップ (2011.7.23-24)
北九州
4. 河島尚志. RSV 等ウイルス感染にと
もなう乳幼児の急性死亡. 第 17 回日本
SIDS・乳幼児突然死予防学会
(2011.3.4-5) 出雲
5. 河島尚志. RS ウイルス脳症を含む小児
急性脳症第 14 回日本脳低温療法学会
(2011.7.1-2) 鹿児島
6. 河島尚志. RS ウイルス感染症を含む小
児重症ウイルス感染症—基礎から臨床
まで. 第 7 回近畿小児循環器パブリ
マブ投与検討委員会 (2011.8.6) 大阪
7. 河島尚志. RS ウイルス感染症と最新の
話題第 281 回所沢小児科医会学術集会
(2011.10.25) 所沢
8. 河島尚志. 急性脳症を考える—インフル
エンザ、RS 脳症を中心に第 5 回都心
臨床小児カンファレンス
(2011.10.12) 新宿
9. 三浦太郎, 柏木保代, 五百井寛明, 河島尚
志, 武隈孝治, 星加明德. RSV 感染症にお
ける胸部レントゲン像および鼻汁中サ
イトカインと重症度の比較検討第 25

回日本小児救急医学会
(2011.6.10-11) 東京

10. 森地振一郎, 河島尚志, 山中岳, 柏木
保代, 武隈孝治, 星加明德. ウイルス感染
に伴う急性脳症の髄液中サイトカイン
とフリーラジカルからみた病態解析第
167 回東京医科大学医学会総会
(2011.6.4) 東京
11. 森地振一郎, 河島尚志, 森島恒雄,
奥村彰久. pandemic influenza
A(H1N1) 2009 脳症における発熱か
ら神経症状発現までの時間からみた病
型と予後との関連第 52 回日本臨床ウ
イルス学会 (2011.6.11-12) 三重
12. 森地振一郎, 河島尚志, 奥村彰久,
中川聡, 森島恒雄*全国調査による
pandemic influenza A(H1N1)
2009 脳症の予後からみた臨床的特
徴の検討第 114 回日本小児科学会総会
(2011.8.12-14) 東京
13. 森地振一郎, 河島尚志, 石田悠, 鈴
木一徳, 佐藤智, 小穴信吾, 山中岳, 宮
島祐, 武隈孝治, 星加明德. 脳低温療法
を施行した HHV-6 によるけいれん重
積型脳症の 2 例. 第 16 回日本神経感染
症学会 (2011.11.4-5) 東京
14. 鈴木慎二, 西亦繁雄, 山中岳, 柏
木保代, 河島尚志, 星加明德. ウイルス排
泄が長引いた低体温療法を施行したイ
ンフルエンザ脳症の一例第 14 回日本
脳低温療法学会 (2011.7.1-2) 鹿
児島

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

ウイルス性脳症の病理学的解析に関する研究

研究分担者：長谷川 秀樹（国立感染症研究所感染病理部）

研究協力者：中島典子、片野晴隆（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を含むウイルス性脳症はウイルス感染に伴い発症する脳症であり発症メカニズムはいまだ不明である。本研究ではパンデミック H1N1 インフルエンザウイルスにより発症したインフルエンザ脳症の解析と原因不明の脳症症例について病理組織を用いて原因ウイルスの同定を試みる方法について解析を行った。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス A/H1N1pdm の感染に伴って死亡した患者の剖検例においてその死因を病理学的に調べ脳症例について解析を行うまた、国内発生の原因不明の脳炎脳症症例についてその原因病原体を同定することを目的とした。

B. 研究方法

材料と方法：

パンデミックインフルエンザH1N1感染後亡くなった患者さんの剖検病理組織および原因不明脳炎脳症の生検組織、髄液及び血液検体。

病理学のおよび免疫組織学的検索

剖検で得られた検体をいずれも10%ホルマリン緩衝液による固定後、常法どおりパラフィン包埋切片を作製した。脱パラ

フィン後、一部はヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を実施した。また、ウイルス抗原を検出するために、抗インフルエンザNPモ

ノクローナル抗体をもちいた。脱パラフィンした切片を0.025% トリプシンで37℃ 30分間処理し、Labeled StreptAvidin-Biotin (LSAB) 法（ダコLSABキット、DakoCytomation）による免疫組織化学染色を行った。

核酸の抽出

凍結組織を2分し、一つをRNA用に、他の一つをDNA用とした。RNA用サンプルをISOGEN（ニッポンジーン社）中に浸漬し、ポリトロン（キネマティカ社）を用いてホモジナイズ後、プロトコールに沿ってRNAを抽出した。また、DNA用サンプルからは通法のフェノールクロロホルム法にてDNAを抽出した。DNA, RNAともに吸光度計にて濃度、OD比を確認した。

定量的PCR法によるウイルスの検出

ヒトに病原性を持つと考えられる163種類のウイルスを96穴プレート上で一度に検出できるreal-time (RT-)PCRシステムを本研究室で独自に開発し、これによりRNAおよびDNAサ

ンプルからウイルスの検出を試みた。このシステムの概要は以下のようなものである (Katano H, et al. J Med Virol 2011, 83:322-330)。まず、ヒトに病原性のある DNA ウイルス 47 種類、RNA ウイルス 116 種類、計 163 種類のウイルスについて個々にプローブとプライマーを設計した。各ウイルスにおける標的遺伝子は、文献等を参考に、ウイルス株間により変異の少ない部位を選定した。また、報告がないものに関しては GenBank 等のデータから独自に標的遺伝子を定め、Primer Express (アプライド・バイオシステムズ社) を用いて、プライマー・プローブを選定した。それぞれのプローブ (FAM-TAMRA または HEX-BHQ1 標識 TaqMan Probe、シグマジェネシス社) とプライマーの混合液を 96 ウェルプレート上に配し、一つのウェルで 2 つのウイルスを検出できるよう設計した。また、同一プレート上に内因性のコントロールとして GAPDH 遺伝子のプライマー・プローブ混合液を置いた。さらに、陽性コントロールプラスミドを 101-108 コピーまで段階希釈したサンプルを同一プレート上に反応させ、標準曲線を作成することにより、各ウイルスの大まかなコピー数が定量できるようにした。定量的 PCR は MX3005P (ストラタジーン社)、または ABI Prism 7900HT (アプライド・バイオシステムズ社) を用いて行った。

C. 研究結果

パンデミックインフルエンザウイルス 2009 による死亡患者の 21 剖検例を解析した結果肺炎で死亡した例は 4 例、脳症で死亡した例は 2

例あった。その他細菌性肺炎 4 例、基礎疾患の増悪 3 例、脳出血 2 例、原因不明が 5 例であった。

脳症例ではいずれの脳組織においても免疫組織化学でウイルス抗原は見られなかった。そこで Real time RT-PCR 法を用いインフルエンザウイルス A(H1N1)pdm09 の特異的プライマー・プローブを用い脳組織 5 か所、肺組織 5 か所、その他肝臓、脾臓、骨髄、心臓、副腎の組織中のインフルエンザウイルス RNA 量を定量した。結果 Real time RT-PCR の検出限界である 10 copy/reaction 以上のコピー数は検出されなかった。肺の 3 つの検体で 0.8copy/reaction 程度のきわめて低いコピー数が検出された。免疫組織化学でインフルエンザウイルス NP 抗原が検出されたのはこのうち 2 つのサンプルである。

Multivirus real time PCR による不明脳炎・脳症の検索

国内で発生するウイルス性脳炎・脳症は発症時点でその原因を特定するのが困難である。そこで我々は生検で得られた組織や髄液及び血液検体より DNA, RNA を抽出し同時に 163 種類のウイルスの検出が可能な Multivirus Real-time PCR 法により原因の特定を試みた。本システムで検出可能なウイルスの一覧を表 1 に示す。DNA ウイルス 47 種類 RNA ウイルス 116 種類の合計 163 種類である。

2006 年以降原因不明脳炎・脳症として国立感染症研究所感染病理部でコンサルトを受けた 16 症例について脳生検、髄液、血清をサンプルに用い multivirus real time PCR を行っ

た。結果を表 2 に示す。検出されたウイルスは HSV-1 が 4 例、parecovirus3 が 1 例、HHV-6 が 1 例、JCV が 1 例、TTV が 1 例であった。陽性例については単独の PCR による確認と免疫組織化学による確認を行った結果表 2 に示した 7 例でそれぞれ HSV-1 (4 例)、parecovirus3 (1 例)、HHV-6 (1 例)、JCV (1 例) が最終診断として確定し 16 例中 7 例 (43%) で病原ウイルスの同定に成功した。

HSV-1 脳炎と診断された症例の病理組織像を図 1 に示す。HE 染色検体では単純ヘルペス感染時の典型的な封入体像を示していないが免疫組織化学による確認では陽性を示しており今回の multivirus real time PCR 法による検索が有効であった。

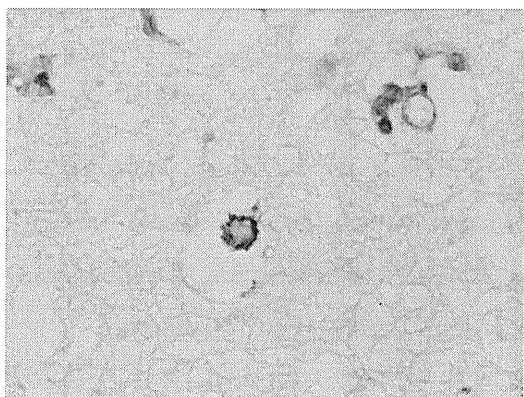
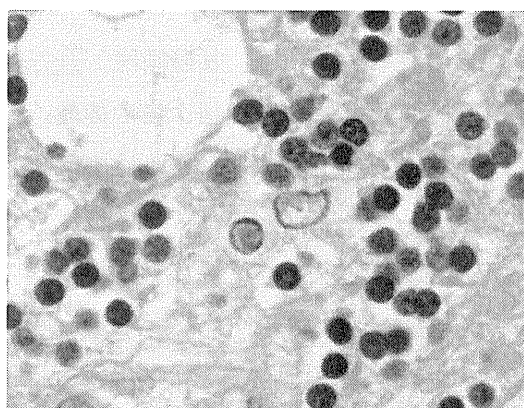


図 1、 Multivirus real time PCR で原因が特定された HSV-1 脳炎 HE 像は典型的な HSV 脳炎の像を示していない。下は抗 HSV-1 抗体による免疫組織化学

D. 考察

インフルエンザ脳症の症例の病理検体において脳組織ではウイルス抗原は同定されてこなかった。更に感度の高い PCR 法をもちいて検索した結果やはり脳におけるウイルス RNA の検出はできなかった。一方原因不明の脳炎・脳症の原因ウイルス特定の為一度に 163 種類のウイルスを同定する multivirus real time PCR 法を開発し原因不明脳炎脳症例を解析した。本方法により病理学的には非典型例であった HSV-1 脳症や組織診断では診断できなかった原因ウイルスが同定できた。今後も原因不明脳炎・脳症の原因検索に本 multivirus realtime PCR 法が有効である事が示された。

E. 結論

インフルエンザウイルス H1N1pdm 感染関連インフルエンザ脳症例の剖検例では感度の高い PCR 法でもウイルスゲノムは同定されなかった。一方原因不明脳炎脳症例の原因同定の為、multivirus real time PCR は有効である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagita H, Yamamoto N, Fuji H, Liu X, Ogata M, Yokota M, Takaku H, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T. Mechanism of Drug Resistance of Hemagglutinin of Influenza Virus and Potent Scaffolds

- Inhibiting Its Function. **ACS Chem Biol.** 2012 Jan 13.
2. Ainai A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. **J Med Virol.** 2012 Feb;84(2):336-44.
 3. Nakao R, Hasegawa H, Ochiai K, Takashiba S, Ainai A, Ohnishi M, Watanabe H, Senpuku H. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* elicit a mucosal immune response. **PLoS One.** 2011;6(10):e26163. Epub 2011 Oct 14.
 4. Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Sawa H, Hasegawa H. A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase. **Biochem Biophys Res Commun.** 2011 Nov 4;414(4):719-26. Epub 2011 Oct 6.
 5. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H. Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. **Front Microbiol.** 2011;2:175. Epub 2011 Aug 25.
 6. Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. **Mod Pathol.** 2012 Jan;25(1):1-13. Epub 2011 Aug 26.
2. 学会発表
1. 長谷川秀樹、成人 T 細胞性白血病(ATL)モデルマウスを用いた新規治療法の試み 第 100 回日本病理学会総会（横浜）2011 年 4 月
 2. 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹、熊坂利夫、羽田悟、田中伸哉、笠井孝彦、鄭子文、飯塚利彦、仲里巖、樋野陽子、濱松晶彦、堀尚、田中智之、長谷川章雄、尾矢剛志、佐多徹太郎 2009H1N1 パンデミックインフルエンザウイルス感染症 20 剖検例の臨床病理学的解析 第 100 回日本病理学会総会（横浜）2011 年 4 月
 3. Akira Ainai, Ryo Ito, Hideki Asanuma, Tadaki Suzuki, Takeshi Tanimoto, Takato Odagiri, Shin-Ichi Tamura, Tetsutaro Sata, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa. INTRANASAL ADMINISTRATION OF 2009/10 ANNUAL INFLUENZA VACCINE INDUCE THE CROSS-PROTECTION

AGAINST 2009 PANDEMIC INFLUENZA
VIRUS INFECTION, XV International
Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo

AND THE NASAL WASH IN HUMAN XV
International Congress of Virology, Sep 2011
Sapporo

4. Elly van Riet, Akira Ainai, Ryo Ito, Tadaki Suzuki, Shin-Ichi Tamura, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa. INFLUENZA SPECIFIC IGA PRODUCING SERUM MEMORY B CELLS CORRELATE TO PROTECTIVE ANTIBODIES IN THE SERUM AS WELL AS LOCAL IGA RESPONSES, XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
5. Ryo Ito, Akira Ainai, Hideki Asanuma, Tadaki Suzuki, Joe Chiba, Shin-Ichi Tamura, Masato Tashiro, Tetsutaro Sata, Hideki Hasegawa. ANALYSIS OF THE IMMUNE RESPONSES AFTER INTRANASAL BOOSTER INFLUENZA VACCINE WITH HETEROLOGOUS VIRUS PRIMING XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
6. Hideki Hasegawa, Akira Ainai, Elly van Riet, Tadaki Suzuki, Ryo Ito, Takeshi Tanimoto, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Tetsutaro Sata, Takeshi Kurata, Shin-Ichi Tamura, INTRANASAL ADMINISTRATION OF AN INACTIVATED WHOLE-VIRION INFLUENZA VACCINE EFFECTIVELY INDUCES THE NEUTRALIZING ANTIBODIES BOTH IN THE SERUM
7. Hideki Asanuma, Mina Nakauchi, Kayoko Sato, Eri Nobusawa, Akira Ainai, Norio Yamamoto, Nami Konomi, Hideki Hasegawa, Masato Tashiro. COMPARISON OF INFLUENZA A/H1N1 PDM09 VACCINE PRODUCTIONS IN EGGS VERSUS CELL CULTURES AND THE PROTECTIVE IMMUNE RESPONSES INDUCE IN MICE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
8. Tadaki Suzuki, Akira Ainai, Noriyo Nagata, Tetsutaro Sata, Hideki Hasegawa. ROLE OF THE N-TERMINAL REGION OF THE PA SUBUNIT IN NUCLEAR IMPORT AND ASSEMBLY OF INFLUENZA A VIRUS RNA POLYMERASE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
9. Tatsuya Yamazaki, Yasutomo Teshima, Daisuke Ninomiya, Maria Nagashima, Yuka Arai, Akira Fujimoto, Akira Ainai, Hideki Hasegawa, Joe Chiba. PASSIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST INFLUENZA VIRUS INFECTION USING THE EXPRESSION OF NEUTRALIZING ANTI-HEMAGGLUTININ MONOCLONAL ANTIBODIES FROM PLASMIDS BY

HYDRODYNAMICS-BASED

PROCEDURE XV International Congress of
Virology, Sep 2011 Sapporo

10. Hidekatsu Iha, Emi Ikebe, Akira Kawaguchi, Shinya Taguchi, Akira Nishizono, Yuetsu Tanaka, Hirofumi Sawa, Masao Ogata, Mitsuo Hori, Jun-Ichi Fujisawa, Hideki Hasegawa. MOLECULAR CHAPERON INHIBITOR-BASED TREATMENT AGAINST ATL:ITS IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
11. Masayuki Saijo, Yasushi Ami, Yuriko Suzaki, Noriyo Nagata, Naoko Yoshikawa, Hideki Hasegawa, Shuetsu Fukushi, Tetsuya Mizutani, Tetsutaro Sata, Ichiro Kurane, Shigeru Morikawa. IMMUNE RESPONSES AGAINST EEV AND IMV IN NON-HUMAN PRIMATES INFECTED WITH MONKEYPOX VIRUS OR VACCINATED WITH A HIGHY ATTENUATED SMALLPOX VACCINE LC16M8 AND PROTECTION FROM LETHAL MONKEYPOX XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
12. Noriyo Nagata, Naoko Iwata, Hideki Hasegawa, Yuko Sato, Shigeru Morikawa, Tetsutaro Sata, INTERFERON GAMMA PROTECTS ADULT BALB/MICE FROM LETHAL RESPIRATORY ILLNESS AFTER

MOUSEADAPTED SARS-COV

INFECTION XV International Congress of
Virology, Sep 2011 Sapporo

13. 長谷川秀樹 感染防御に効くインフルエンザワクチンを目指して 第15回日本ワクチン学会学術集会（東京）2011年12月
14. 相内章、浅沼秀樹、谷本武史、小田切孝人、田村愼一、田代真人、長谷川秀樹 2009/10 季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与による A/H1N1pdm09 ウイルスの感染防御第15回日本ワクチン学会学術集会（東京）2011年12月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得（出願）
特許第 4817625 号 粘膜免疫誘導アジュバントを含む新規ワクチン 登録日平成 23 年 9 月 9 日
2. 実用新案登録
なし

表1. Multivirus real time PCRで検出できるウイルス一覧

DNAウイルス	RNAウイルス	フラビウイルス科
パポウイルス科 JCウイルス BKウイルス Simian virus 40 ヒトパピローマウイルス 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 バルボウイルス科 アデノ随伴ウイルス 1, 2, 3, 5 バルボウイルス B19 ヒトボカウイルス アデノウイルス科 アデノウイルス A, B, C, D, E, F 型 ヘルペスウイルス科 単純ヘルペスウイルス I 型 単純ヘルペスウイルス II 型 水痘帯状疱疹ウイルス エプスタイン・バーウイルス サイトメガロウイルス ヒトヘルペスウイルス 6, 7, 8 B 型肝炎ウイルス ボックスウイルス科 痘瘡ウイルス サル痘ウイルス 伝染性軟属腫ウイルス ヘパドナウイルス科 B 型肝炎ウイルス アネロウイルス科 TTV ミミウイルス	フィロウイルス科 エボラウイルス マールブルグウイルス プニヤウイルス科 クリミア・コンゴ出血熱ウイルス 腎症候性出血熱ウイルス (ハンタール、ドブラバ、プーマラ、ソウル) リフトバレーウイルス ハンタウイルス肺症候群ウイルス (Sin Nombre) アレナウイルス科 ラッサウイルス 南米出血熱ウイルス (フニン、ガナリト、マチュポ、サビア) トガウイルス科 ベネズエラ馬脳炎ウイルス 東部馬脳炎ウイルス 西部馬脳炎ウイルス シンドビスウイルス マヤーロウイルス ゲタウイルス チクンゲンヤウイルス 風疹 ビコルナウイルス科 エンテロウイルス pan, 68, 71 ポリオウイルス 1, 2, 3 コクサッキー A2, A3, A4, A5, A6, A8, A9, A10, A16, A21, A24, B1, B2, B3, B4, B5, B6 エコーウイルス 65, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 25, 30 ヒトパレコウイルス 1, 3 ノロウイルス 1, 2 サボウイルス アストロウイルス レオウイルス ライノウイルス A, B ロタウイルス 1-4 コラドダニ熱ウイルス	デングウイルス 1, 2 日本脳炎ウイルス マレー・溪谷脳炎ウイルス セントルイス脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス クンジンウイルス ダニ媒介性脳炎ウイルス群 黄熱ウイルス オルソミクソウイルス科 インフルエンザ A, B 鳥インフルエンザウイルス パラミクソウイルス科 パラインフルエンザ 1, 2, 3 ヘンドラウイルス ムンプスウイルス 麻疹 センダイウイルス RSウイルス A, B メタニューモウイルス ニバウイルス ラブドウイルス科 狂犬病ウイルス リッサウイルス 5, 6 チャンディプーラウイルス デュベンヘーシウイルス コロナウイルス科 コロナウイルス OC43, 229E, NL63 SARSコロナウイルス* 肝炎ウイルス科 A 型, C 型, D 型, E 型肝炎ウイルス GB 型肝炎ウイルス レンチウイルス科 ヒト免疫不全ウイルス HTLV-1, 2 ヒト内因性レトロウイルス K, H, W ボルナ病ウイルス

表2. Multivirus real time PCRによる不明脳炎・脳症サンプルの検索

No.	ID	age	sex	sample	Detected virus	Final diagnosis
1	06-39	61	F	Biopsy of brain	HSV-1	HSV1
2	07-04	22	m	Biopsy of brain	no	-
3	07-08	71	F	autopsy of brain	no	-
4	07-51	1	F	spinal fluid	no	-
5	07-74	22	m	Biopsy of brain	no	-
6	08-66	37	m	Biopsy of brain	no	-
7	08-79	0	m	spinal fluid	parecovirus 3	parecovirus 3
8	09-64	0	F	autopsy of brain	no	-
9	09-88	45	F	autopsy of brain	no	-
10	09-93	1	F	serum	HHV-6, TTV	HHV-6
11	09-175	50	F	Biopsy of brain	HSV1	HSV1
12	11-66	80	m	brain autopsy	HSV1	HSV1
13	11-74	76	m	brain autopsy	no	-
14	11-77	60	m	brain autopsy	JCV	JCV
15	11-90	18	m	brain biopsy	HSV1	HSV1
16	11-97	39	m	brain biopsy FFPE	no	-