

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	5	男	A	20131117	46	東京都	発熱、意識障害	
2	7	男	B	20131204	49	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
3	3	男	型不明	20131219	51	北海道	発熱、頭痛	
4	36	男	A	20140101	1	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
5	7	男	A	20140107	2	奈良県	発熱、痙攣、意識障害	
6	24	男	型不明	20140109	2	千葉県	発熱、項部硬直、意識障害	
7	9	男	AH1pdm	20140111	2	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
8	2	女	A	20140111	2	滋賀県	発熱、痙攣、意識障害	
9	28	女	A	20140113	3	兵庫県	発熱、頭痛、痙攣	
10	5	男	A	20140114	3	大阪府	発熱、意識障害	
11	8	女	A	20140115	3	千葉県	痙攣、意識障害	
12	1	女	A	20140115	3	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
13	84	女	A	20140116	3	岩手県	発熱、意識障害	
14	3	男	AH1pdm	20140117	3	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
15	1	男	A	20140117	3	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
16	7	男	B	20140121	4	東京都	発熱、意識障害	
17	7	女	AH1pdm	20140121	4	神奈川県	痙攣、意識障害	
18	6	男	AH1pdm	20140121	4	新潟県	発熱、嘔吐、呼吸障害、発疹、浮腫、意識障害	
19	13	女	B	20140122	4	三重県	発熱、嘔吐、意識障害	
20	7	女	A	20140122	4	広島県	発熱、意識障害	
21	10	女	B	20140123	4	長崎県	発熱、意識障害	
22	43	男	B	20140124	4		意識障害	○
23	86	女	A	20140126	4	青森県	発熱、意識障害	○
24	61	女	B	20140126	4	大分県	発熱、項部硬直、意識障害	
25	5	男	A	20140127	5	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
26	13	女	B	20140127	5	奈良県	発熱、意識障害	
27	3	女	B	20140128	5	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
28	1	男	A	20140129	5	宮崎県	発熱、嘔吐、痙攣、意識障害	○
29	3	男	A	20140130	5	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
30	80	男	B	20140130	5	神奈川県	発熱、振戦、歩行障害、意識障害	○
31	5	男	A	20140130	5	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	○
32	5	男	AH3	20140131	5	千葉県	発熱、意識障害	
33	3	男	B	20140204	6	宮城県	発熱、意識障害	

表 1. 2013/2014 シーズンインフルエンザ脳症報告一覧（2013 年第 36 週～2014 年第 6 週）（暫定値）

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2013年

研究分担者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究協力者 三崎貴子 清水英明 川崎市健康安全研究所

研究要旨

川崎市において感染症法により届けられた急性脳炎・脳症の発生状況を把握し、検出された病原体情報と合わせて検討した。

2007年から2013年までに、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった例および定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された例の計29例を対象とし、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。

男女比は1.1:1.0で、小児が22例（5歳未満16例）であった。72.4%は5類感染症法としての届出があったが、27.6%は定点等からの依頼により検査を実施したものであった。検査実施数は年々増加しているものの、48.3%は病原体不明であった。発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは1～2月が多く、他の病原体によるものは6～10月に多かった。推定原因はインフルエンザウイルスが4例、次いでヒトヘルペスウイルス6型が3例と多かった。インフルエンザが原因とされる4例中3例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった。インフルエンザの4例中2例は死亡し、2例は転帰が不明であった。剖検例の届出が1例あったが、髄液、血液、便、咽頭拭い液、鼻腔拭い液で陽性であった。髄液を採取した18例のうち、PCR検査もしくは培養で陽性となったのは剖検例を含む5例のみであった。便検体で確定した症例が2例みられた。

全体像の把握するためには、積極的に経過を調査し病原体診断を実施し、病原体情報と疫学情報を結びつけることで原因究明そして治療や予防に役立てることが重要である。

A. 研究目的

我が国の感染症発生動向調査事業は昭和56年（1981年）7月から18疾病を対象に開始され、昭和62年（1987年）1月からはコンピュータを用いたオンラインシステムにおいて27疾病を対象に拡大した。平成10年（1998年）9月に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が成立（平成11年（1999年）4月から施行開始）し、感染症発生動向調査は同法第三章（第12条～第16条）による施策として

位置づけられた。その後複数回の一部改正を経て、平成25年（2013年）10月14日からは、一類から五類の全数および定点把握疾患の他に、厚生労働省令で定める疑似症を含めて対象疾患は全109疾患に拡大している。

我が国における急性脳炎は、2003年の感染症法一部改正（2003年11月5日施行）によって基幹定点からの報告による定点把握疾患から5類感染症全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、法第12条

第1項の規定により診断から7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられている。急性脳炎の届出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれ(熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する)、届出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められている。しかしながら、必ずしも病原体サーベイランスの情報が十分に反映されているとは言えず、発生状況が正確に把握されていないことも多い。

川崎市における急性脳炎・脳症の発生状況を把握し、検出された病原体の情報と合わせて解析し、とくに原因がインフルエンザウイルスによると考えられる症例について疫学的な詳細を明らかにする。

## B. 研究方法

2007年から2013年までの7年間に、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった者については国の感染症サーベイランスシステム(NESID)より情報を収集し、定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された者については健康安全研究所の検査担当者より病原体サーベイランス及び検査に関する情報を収集し、重複する症例を除いた計28例を対象として、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。

### (倫理面への配慮)

国が実施している感染症発生動向調査事業により収集した情報を利用した調査であり、個人に係る情報は年齢、性別、居住区のみであるため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接

の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

## C. 研究結果

対象期間内の届出数は、男女比1.1:1.0(男15例、女14例)で、年齢中央値は4歳(0カ月~75歳)であった。発症は小児が22例(男13例、女9例)と、成人7例(男2例、女5例)の3.1倍であり、主に5歳未満が16例(男8例、女8例)と多かった(図1)。

全29例中、21例(72.4%)は5類感染症法としてNESIDに届出があり、うち7例(33.3%)は健康安全研究所に検体が搬入され病原体検索が試みられていた。検体を収集し検査を実施したもののNESID上に届出のなかったもの、すなわち定点等からの依頼により検査を実施したものが8例(27.6%)あった。

発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは1~2月が多く、他の病原体によるものは6~10月に多かった(図2)。コクサッキーB3ウイルスを原因とする1例が、12月に発生していた(表1)。

検査実施数は年々増加しているものの、半数に近い14例(48.3%)は病原体が不明として届け出られていた(図3)。このうち10例は、病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定することができなかった。

推定原因が報告されている15例では、インフルエンザウイルスが4例、次いでヒトヘルペスウイルス6型が3例と多かった。

インフルエンザが原因とされる4例中1例は咽頭拭い液のPCR検査を実施しており陰性であったが、3例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった(表2)。インフルエンザが原因として届け出られた急性脳症の4例中2例が死亡、2例は転帰不明であった。

剖検例1例では尿を除く髄液、血液、便、咽頭拭い液、鼻腔拭い液で陽性であった。

髄液を採取された症例は 18 例であったが、PCR 検査もしくは培養で陽性となったのは剖検例を含む 5 例のみであった。

便検体により診断が確定した 2 症例は、ヒトヘルペスウイルス 6 型およびアデノウイルス 56 型が原因であった。

#### D. 考察

急性脳炎は、種々の病原体により引き起こされた脳組織の炎症を主な病態とする疾患群の総称である。また、急性脳症は、各種のウイルス感染症を契機として急激に発症し、意識障害など急性脳炎と類似の臨床症状を呈するが、脳組織における炎症や病原体が確認できないことがあり、診断に苦慮する場合も少なくない。いずれも小児期に多いとされており、今回の調査においても小児例が成人例のほぼ3倍であった。全年齢層における男女差は認めなかったが、小児では男児の割合が多く、急性脳炎・脳症が男児に多いとの報告と一致していた。

急性脳炎・脳症は、診断したすべての医師に届出が義務づけられているにもかかわらず、国の発生動向調査として把握できていたのは全体の72.4%に留まり、このうち健康安全研究所に検体が搬入され、病原体検索が試みられていたのはわずか33.3%であった。逆に、検査は実施されたものの届出のなかった症例も27.6%に上り、5類感染症全数把握疾患としての把握が十分になされていないことが示された。

発生時期は、インフルエンザの流行する1～2月の冬季と、アデノウイルスやエンテロウイルス感染症の流行する6～10月の夏季に多く、一般的な感染症の流行時期に一致していたが、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）や単純ヘルペスウイルスなどヘルペスウイルス科のウイルスによるものは、いずれの時期にも発生がみられた。コクサッキーウイルスを原因とする1例が12月に

発生しており、かつて夏と秋に見られたエンテロウイルス属による感染症の流行が、近年は冬まで継続することと関連している可能性も示唆された。

病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定できなかった症例が10例（34.5%）にも上り、病原体の検出が困難であることが推察される。しかしながら、インフルエンザに関しては4例中3例で検体が搬入されておらず、迅速診断キット等を用いた簡易検査のみで診断されている可能性が高いことが示された。インフルエンザによる脳症は重症例が多く、全体像を把握するためにも病原体検索は非常に重要であり、合併症による重症化との鑑別は必須であると考えられる。

急性の転帰を辿り、剖検により脳症と判明した1例については、剖検を実施した医師からの届出という稀な事例であり、原因究明のためには届出のシステムも含めた検討が必要と考えられた。

中枢神経症状を呈する場合、検体として髄液を採取されることが多いが、髄液から病原体が検出されたのはわずか5例（27.8%）に留まり、便検体など他の部位からの検体の採取も重要であることが示された。

#### E. 結論

現時点において、感染症発生動向調査の届出のみでは正確な発生数や転帰の把握、原因の究明は未だ難しく、病原体検索を含めた情報の収集が重要と考えられた。突然死の場合など剖検時の病原体検索が原因解明の唯一の手段となることもあるため、届出疾患であることの周知徹底とともに積極的に経過を調査・報告するシステムを構築し、医療機関と行政機関の協力によって病原体情報と疫学情報を結びつけることで全体像を把握し、治療や予防に役立てることが重要と考える。

## (謝辞)

発生动向調査にご協力いただきました各医療機関および市内の各区役所保健福祉センターの皆様に深謝いたします。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. パンデミックインフルエンザ H1N1 2009 の総括 小児内科 45(11):1965-1970, 2013.
2. Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(6):1390-9.
3. Mitamura K, Shimizu H, Yamazaki M, Ichikawa M, Nagai K, Katada J, Wada A, Kawakami C, Sugaya N. Clinical evaluation of highly sensitive silver amplification immunochromatography systems for rapid diagnosis of influenza. J Virol Methods. 2013;194(1-2):123-8.
4. Mitamura K, Kawakami C, Shimizu H, Abe T, Konomi Y, Yasumi Y, Yamazaki M, Ichikawa M, Sugaya N. Evaluation of a new immunochromatographic assay for rapid identification of influenza A, B and A(H1N1)2009 viruses. J Infect Chemother. 2013;19(4):633-8.

## 2. 学会発表

三崎貴子、岡部信彦 川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 第56回日本小児神経学会総会. 2014年5月. 浜松市(予定)

## G. 知的所有権の取得状況

なし

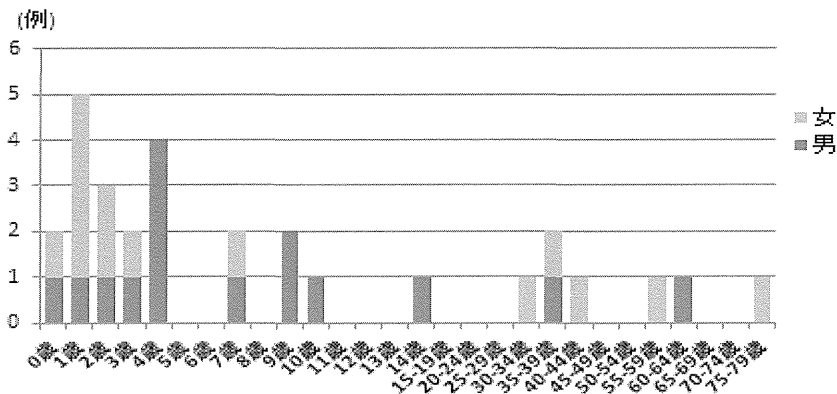


図1 2007年～2013年 急性脳炎・脳症 年齢別性別発生状況 (n=29)  
年齢中央値4歳(0カ月～75歳)

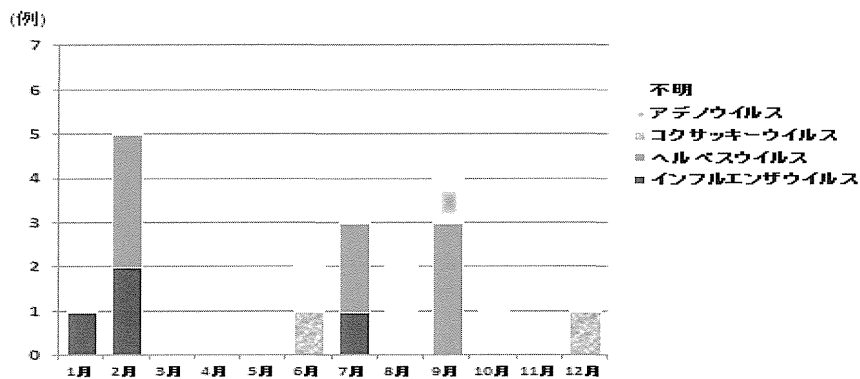


図2 2007年～2013年 急性脳炎・脳症 月別病原体検出状況 (n=29)

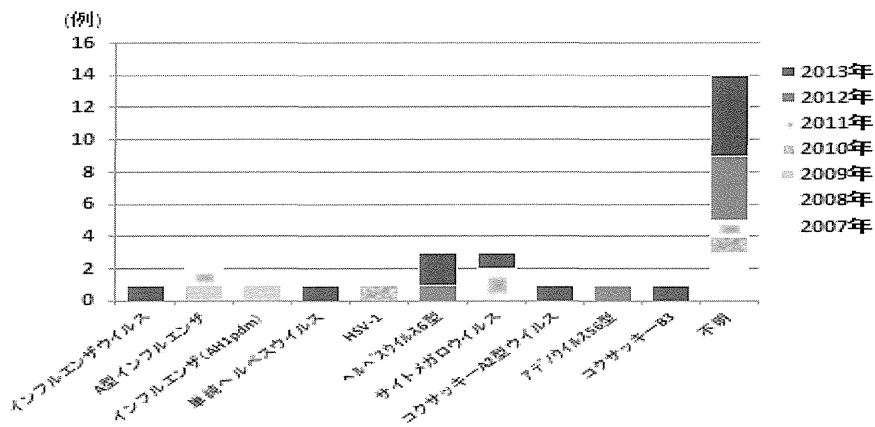


図3 2007年～2013年 急性脳炎・脳症 病原体検出状況 (n=29)

表1 2007年～2013年 急性脳炎・脳症月別推定原因の内訳(n=29)

届出	推定原因	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
急性脳炎	インフルエンザウイルス		1										
	A型インフルエンザ	1	1										
	インフルエンザ(AH1pdm)							1					
	単純ヘルペスウイルス		1										
	単純ヘルペスウイルス1型							1					
	サイトメガロウイルス		1							1			
	コクサッキーA2型ウイルス						1						
	不明		1	1			2		2	1	2		1
急性脳炎 合計	1	5	1			3	2	2	2	2		1	
脳症	アデノウイルス56型									1			
	サイトメガロウイルス		1										
	ヒトヘルペスウイルス6型							1		2			
	コクサッキーB3ウイルス												1
	不明	1			1			1	1			1	
脳症 合計	1	1		1			2	1	3		1	1	
計	2	5	1	1		3	4	3	5	2	1	2	

表2 2007年～2013年 急性脳炎・脳症死亡例およびインフルエンザ推定例

年	月	年齢	性別	原因	転帰	備考
2009	1	4	男	A型インフルエンザ	死亡	病原体診断なし 発病当日に死亡
2009	7	7	男	インフルエンザ (AH1pdm)	不明	病原体診断なし
2011	2	4	男	A型インフルエンザ	不明	病原体診断なし
2013	2	75	女	インフルエンザ	死亡	迅速診断キットでA型陽性 咽拭子・尿のPCR検査陰性 肺炎、肺膿瘍を合併(血液、痰、 尿よりブドウ球菌検出) 糖尿病(未治療)
2013	6	2	女	コクサッキーA2型	死亡	突然死 剖検後のPCR検査にて判明

重症例の治療効果および予後に関する検討

研究分担者 池松 秀之 九州大学先端医療イノベーションセンター 臨床試験部門  
研究協力者 日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班

研究要旨

2009年に出現し新型インフルエンザとされたH1N1pdm09による被害は、比較的少なかったが、次に新型インフルエンザが出現した際の備えを怠ると、今回の新型の経験とは異なった大きな被害が出ることも予測される。その際に「重症肺炎」は大きな問題となることは確実と思われる。

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究に登録された症例で、肺炎例の情報を収集した。2011-12年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA型が340例、B型が126例で、肺炎あるいは入院の報告は4例で全員H3N2型であった。2012-13年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA(H3N2)が340例、B型が126例で、A(H1N1)pdm09は5例で、A型であった。肺炎は、2011-12年流行期は2例、2012-13年流行期も2例で、全体における割合はそれぞれ0.4%、0.3%であった。70才以上の肺炎あるいは入院の割合はそれぞれ15%、4%と高率で、高齢者において重症例の発生頻度が高いことが確認された。福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果でも、ICU入室や人工呼吸器の利用は70才以上に集中していた。高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いメカニズムは不明であるが、高齢者人口が今後も増加することを考えると新型インフルエンザ発生時に高齢者にも多数の重症例が出る可能性は高く、その対策については十分な検討が必要と思われた。

A. 研究目的

2009年4月に出現したブタ由来と考えられる新型インフルエンザウイルスH1N1pdm09は世界中に流行が拡大し、日本でも2009-2010年流行期はH1N1pdm09が流行の主体となった。新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、H1N1pdm09と共にH3N2とB型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となった。2011-2012年流行期は、H3N2とB型の流行がみられH1N1pdm09はほとんどみられなくなった。

新型インフルエンザと呼ばれたH1N1pdm09の流行による被害は少なかったが、次に新型が出現した際の備えを怠ると、今回の経験とは異なった大きな被害が出ることも危惧される。その際に重要なポイントの一つは「重症肺炎」であることは確実と思われる。現在の毎年のインフルエンザ流行においても肺炎の合併は稀ではなく、重症肺炎による死亡もめずらしくない。しかしながらその疫学や病態についてのデータは少ない。

本研究では日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が実施しているインフルエンザ研究における肺炎例の情報を集め、肺炎及び重症肺炎の発

生やリスクファクター、有効な治療、予後などについて検討を行う。また、九州地区における協力病院でのデータや、厚生労働省が行っているサーベイランス事業のデータを参照し、重症肺炎の治療法やガイドラインについて考えることを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の研究は、日本臨床内科医会に所属する全国の医療機関の中で研究への参加を希望した医療機関による研究である。その研究対象はインフルエンザを疑って迅速診断が実施された外来患者である。研究への協力について同意が得られた患者について、迅速診断の結果が陽性、陰性に関わらず原則としてウイルスの分離とPCR法によるインフルエンザウイルス検出が実施されている。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液を用い、ウイルス分離は標準的な方法でMDCK細胞を用いて実施している。PCRには、H1N1pdm09および季節性インフルエンザのAH1N1、AH3N2、B、それぞれのインフルエンザウイルスに特異的なプライマーを用いている。入院や肺炎に



関する情報は、主として患者本人及び家族からの聞き取りによって行われている。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。登録基本データはID、イニシャル、性別、生年月日とし、個人名や住所などの個人の特定につながる情報は記載しなかった。また、臨床検体については別にID番号を設定し、第三者が個人の特定をできないように配慮を行った。

### C. 研究結果

2011-12年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA型が340例、B型が126例であった。A型は全例H3N2型でA(H1N1)pdm09はみられなかった。2012-13年流行期に登録されたインフルエンザ患者はA(H3N2)が340例、B型が126例で、A(H1N1)pdm09は5例であった。患者の年齢分布においては、2012-13年流行期はA(H3N2)が30歳以上に比較的多数みられ、特に70歳以上の患者が多かった(図1)。

2011-12年流行期の肺炎あるいは入院の報告は4例で全員H3N2型であった(表1)。肺炎は2例で全体における割合は0.4%であった。患者の年齢は6才と71才であり男性1名女性1名であった。入院の報告は2例で74才の男性と82才の女性であった。70才以上における肺炎あるいは入院の割合は15%(3/20)と高率であった(図1、上段)。2012-13年流行期の肺炎あるいは入院の報告は肺炎が2例で、70才と85才の男性で、全員A型であった(表1)。肺炎の全体における割合は0.3%であった。

福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスでは、基幹病院における入院患者の総数は2012年が350人、2013年が186人であった(表2)。その中で2012年はICU入室が8例、人工呼吸器の利用は3例となっている。2013年はICU入室が12例、人工呼吸器の利用は3例となっている。年齢分布をみると、2012年は1才から9才と70才以上に集中していた。2013年は70才以上の占める割合が75%(8/12)と高率であった。

### D. 考察

重症肺炎はインフルエンザにおける重要な合併症であり、その対策はインフルエンザ対策、特に新型インフルエンザ対策において重要な課題

であるということはいままでのない。ノイラミニダーゼ阻害薬を用いた発症から48時間以内の治療により、肺炎の発症頻度は大幅に低下したと考えられる。2011年9月より国がインフルエンザ入院に関するサーベイランスを基幹病院にて実施し、入院や肺炎症例のデータが蓄積され始めたが、まだまだ肺炎や重症インフルエンザの発生についてのデータは少ない。日本臨床内科医会インフルエンザ研究班の調査では、2011-12年流行期は466例のウイルス分離による確定例において2例の肺炎と2例の入院が報告されている。2012-13年流行期は532例中2例の肺炎が報告されている。ノイラミニダーゼ阻害薬により肺炎合併は減少していると考えられるが、肺炎例の年齢をみると6歳の小児例を除くと5例全員が70才以上であり、肺炎は高齢者において発生頻度が決して低いことが確認された。

何故高齢者においてインフルエンザの発症頻度が低いのに肺炎や重症例が多いのかについて、そのメカニズムは不明である。2年間の調査結果では、糖尿病や高血圧は基礎疾患としてみられなかったが、慢性呼吸器疾患、とくに気管支喘息が3名において基礎疾患であったことは興味深い。慢性呼吸器疾患が重要な因子となっているかについてはさらに検討する価値があると思われる。しかし、慢性疾患を持たない高齢者においても肺炎や入院が少なからず起こることを認識することが重要であることには変わりはないと思われる。

今回の研究の直接的な結果ではないが、福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランスの結果でもICU入室や人工呼吸器の利用が70才以上に集中していることをみると、高齢者におけるインフルエンザ予防と肺炎の発症を予防するための治療が重要であると思われる。

また昨年度実施された、九州地区における入院肺炎の調査でインフルエンザと診断された肺炎入院患者がインフルエンザ流行と時期を同じくして増加している。新型インフルエンザ流行時にその流行の速度を低下させる対策やそのピークにおける発生患者数を低下させる対策は重症インフルエンザ患者の治療対策とともに重要な問題であると考えられる。

高齢者人口は今後も増加すると考えられる。新型インフルエンザ発生時に高齢者に多数の肺炎発症者が出る可能性があり、その頻度が1%を越

える可能性が高いことを考えると、その対策として病床の確保とICU入室が必要な重症例への受け入れ態勢については事前に十分な検討が行われていることが必要と思われた。

#### E. 結論

(1) インフルエンザ罹患時の肺炎や入院はノイラミニダーゼ阻害薬を用いた早期治療が普及した現在でもその頻度は低いが発生しており、特に70才以上ではその頻度が高い。

(2) ICU入室や人工呼吸器が使用された重症例は70才以上で特に多く、重症化のメカニズムについては年齢という因子を考慮した研究が必要である。

(3) 重症例や肺炎例の発生はインフルエンザ自体の流行に関連しておりインフルエンザの流行対策は間接的に重症インフルエンザの治療体制を考える上で重要な点であると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ①Ikematsu, H., N. Kawai, and S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother*, 2012. 18(4): p. 529-33.
- ②Ikematsu, H. et al., The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan: an observational study. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012. 6(3): p. 211-7.
- ③Kawai, N. et al., Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season: a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother*, 2012. 18(2): p. 180-6.
- ④Kawai, N. et al., Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and

B. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012.

- ⑤河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル2012-2013年シーズン版. インフルエンザ研究班編集(柏木征三郎、岩城紀男監修). *日本臨床内科医会誌* 27巻2号臨時付録, 2012
- ⑥河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル2013-2014年シーズン版. インフルエンザ研究班編集(柏木征三郎、岩城紀男監修). *日本臨床内科医会誌* 28巻2号臨時付録, 2013
- ⑦Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011-2012 influenza season. *J Infect Chemother*. 2013.

##### 2. 学会発表

- ①池松秀之. インフルエンザウイルス感染症. 第109回日本内科学会講演会(京都)、2012.4.15
- ②池松秀之. インフルエンザ診療の進歩. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会(長崎)、2012.4.25
- ③池松秀之. 50歳以上の急性呼吸器感染患者におけるインフルエンザの臨床症状および社会経済的影響の検討. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会(長崎)、2012.4.25
- ④H. Ikematsu, N. Kawai, N. Iwaki, S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012
- ⑤池松秀之. インフルエンザにおける迅速診断キットとHI抗体価測定の成績. 第26回日本臨床内科医学会(徳島) 2012.10.7
- ⑥池松秀之. 最近のインフルエンザの流行状況と抗インフルエンザ薬の有効性. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第59回日本化学療法学会東日本支部総会(東京)、2012.10.12
- ⑦池松秀之. インフルエンザの診断と治療. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会/第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会(福岡)、2012.11.05

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 各流行期における肺炎合併例および入院例

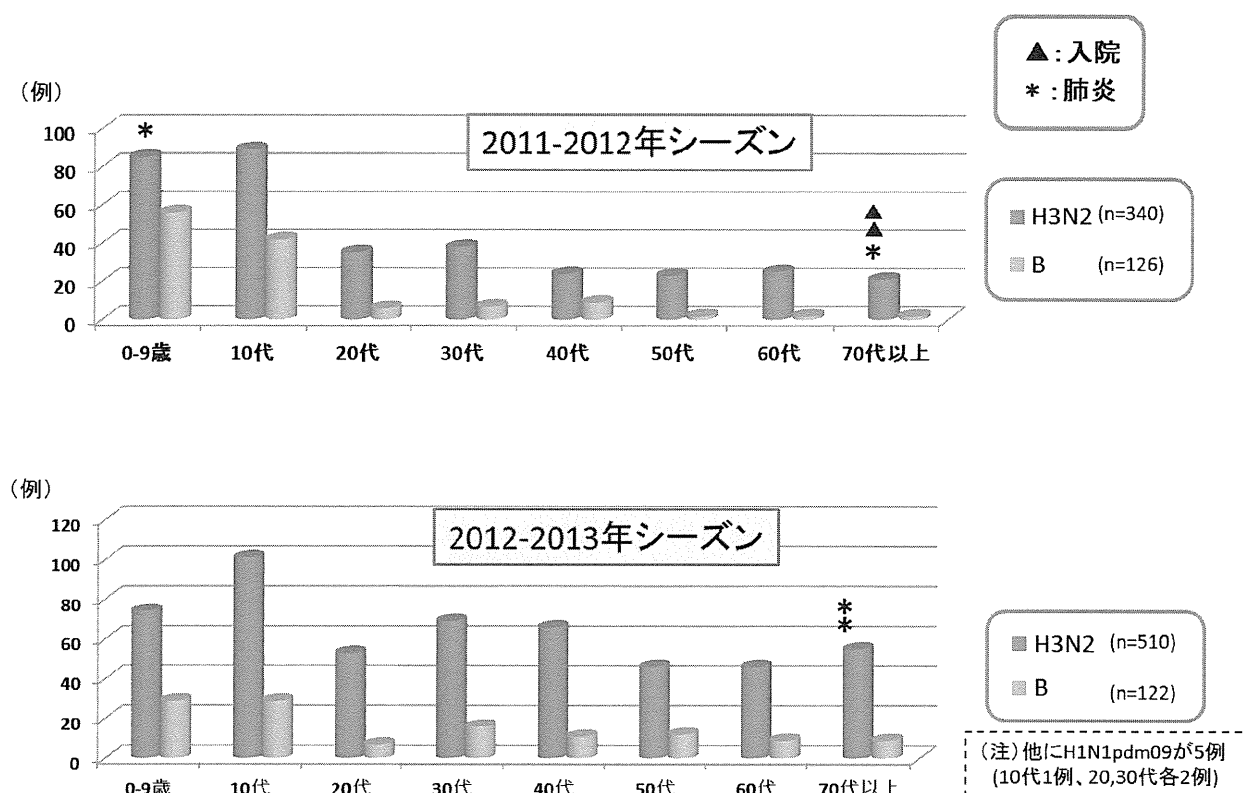
流行期	年齢 (yr)	性	型・ 亜型	体重 (kg)	合併 症	転帰	治療 薬	発症 から 治療 開始 まで	CRP	WBC	昨年 罹患	ワク チン		基礎疾患
												昨 年	今 年	
2011-12年	6	F	A/H3	23	肺炎	外来 治癒	L	27hr			なし	なし	なし	なし
	71	M	A/H3	50	肺炎	外来 治癒	P	1hr	5.3	4800	なし	1回	1回	心疾患、脳卒中
	74	M	A/H3		喘息 発作	入院 治癒	P	43hr	6.8	8200	なし	1回	1回	気管支喘息、 脳卒中、糖尿病
	82	F	A/H3	67.4		入院 治癒	P	2.5hr	1.6	7000	なし	1回	2回	気管支喘息
2012-13年	85	M	A/H3	40	肺炎	外来 治癒	P	24hr	13.2	1210 0	なし	なし	なし	気管支喘息 COPD
	70	M	A	80.7	肺炎	外来 治癒	O	22hr			なし	1回	なし	なし

L : laninamivir P : peramivir O : Oseltamivir

表2 福岡県におけるインフルエンザ入院サーベイランス2012～2013年

年齢		1歳 未満	1～4 歳	5～9 歳	10～14 歳	15～19 歳	20～29 歳	30～39 歳	40～49 歳	50～59 歳	60～69 歳	70～79 歳	80歳 以上	計
ICU入室	2012 年	0人	2人	3人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	2人	8人
	2013 年	0人	3人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	3人	5人
人工呼吸器の 利用	2012 年	0人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	2人	3人
	2013 年	0人	0人	0人	1人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	3人
インフルエンザ 入院全数	2012 年	21人	83人	43人	16人	9人	4人	5人	6人	11人	21人	52人	79人	350人
	2013 年	19人	52人	14人	8人	1人	1人	4人	4人	11人	12人	20人	40人	186人

図1. 各年代における各型の患者数



題目

「病態及び解析結果からみた重症インフルエンザ肺炎・脳症治療ガイドライン作成のための根拠収集」

研究分担者 河島 尚志〔東京医科大学小児科主任教授〕

協力研究者 森地 振一郎〔東京医科大学小児科助教〕

研究要旨

本年度の研究から主に以下の結果が得られた。①2009 pdm fluA(H1N1)脳症の全国調査をおこなったアンケート結果をもとに、治療法などの解析を行い、深昏睡（GCS8点以下）では抗ウイルス薬の有用性が確認された。②時間軸を整理してのMRI画像の解析では、48時間以内のMRIは死亡例を除き予後推測に役立たなかった。③重症例におけるペラミビル投与・重症肺炎におけるAPRVは治療に試すべき治療と考えられた。④神経栄養因子のBDNFは髄膜炎群と急性脳症群ではコントロール群と比較して血清・髄液ともに両群で上昇していた。④脳症の疑い例を含む入院例を解析では、脳症確定群と否定群間で、髄液IL6、AST、ALT、CPKにおいて有意差を認めたが、脳症確定群と脳症非確定群間で有意差はなかった。髄液IL-6、AST、ALT、CPKにおいて、統計学的な有意差はないが、予後不良群が高値の傾向がみられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症治療ガイドライン改訂版が作成され、すでに5年以上が経過し、この間に2009 pdm flu Aの流行や各種薬剤の開発、特殊治療、画像解析など多くの変化があった。これらの結果を踏まえ、よりよいガイドラインを作成すると同時に、鳥インフルエンザを含めての新たなインフルエンザのパンデミックにも対応できるガイドラインあるいは体制作りとなる指針を作成する。

B. 研究方法

① 2009 pdm fluA(H1N1)脳症における治療法の解析と急性期MRIの検討

- ② 重症肺炎におけるAPRV (airway pressure release ventilation) の有用性の検討
- ③ 小児期中枢神経感染症、特に急性脳症における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の検討
- ④ 熱性けいれん複雑型と鑑別困難な軽症急性脳症の検討
- ⑤ インフルエンザ脳症を含むインフルエンザ感染症におけるペラミビル投与の検討

C. 研究結果

① 2009 pdm fluA(H1N1)脳症の全国調査をおこなったアンケート結果をもとに、治療法などの解析を行った。深昏睡（GCS8点以下）では抗ウイルス薬の有用性が確認された（表1）。特殊治療は重症例に多く施行されていたため、解析不能であった。また、82%にステロイドパ

ルス療法がおこなわれていた。また、時間軸を整理しての MRI 画像に解析では、48 時間以内の MRI は死亡例を除き予後推測に役立たなかった (図 1)。

② 重症肺炎における APRV の有用性を自験例と文献的調査を行い、多数例の報告はないため、治療指針に試すべき治療として入れるべきと考えられた。

③ BDNF は髄膜炎 (細菌性・ウイルス性) 群と急性脳症群ではコントロール群と比較して血清・髄液ともに両群で上昇し、髄液では特に細菌性髄膜炎群が上昇していた。急性脳症群の起因ウイルス別では、血清 BDNF はインフルエンザ脳症群が RS 脳症群より有意に上昇。髄液 BDNF はインフルエンザ脳症群が他の群より有意に上昇していた。脳症のタイプ別で BDNF を比較すると血清、特に髄液検体ではサイトカインストーム型が有意に上昇 (図 2)。神経学的後遺症を呈した例は、BDNF が高値例に集中。興奮毒性型の神経学的後遺症の程度 (PCPC) と髄液 BDNF は正の相関性を示した。IL-6 と BDNF の相関性は、血清・髄液検体ともに正の関係を示した。

④ 127 例の脳症多疑い例を含む入院症例を解析し、脳症確定群、脳症非確定群、脳症否定群とわけて解析し、確定群と否定群間で、髄液 IL 6、AST、ALT、CPK において有意差を認めたが、非確定群と脳症否定群間、脳症確定群と脳症非確定群間で有意差はなかった。また、けいれん重責型において、予後不良群と、良好群を比較すると、性別、平均年齢、けいれんの持続時間に差はなかつたが、髄液 IL-6、AST、ALT、CPK において、統計学的な有

意差はないが、予後不良群が高値の傾向がみられる (表 2, 3)。

⑤ 重症例におけるペラミビル投与の有用性を示すエビデンスはないが、静注薬であること、解熱までの日数が短いことなどから使用すべきであるが、連日複数日重症例では投与が必要である。

#### D. 考案

治療法では、抗ウイルス薬を早期に使用することが推奨される。また、新規採用薬剤であるペラミビル投与は、重症例では複数日投与が必要であるが、今後のエビデンスを目的に今後も情報収集が必要である。また、特殊治療は重症例に多く施行されていたため、さらなる症例検討が必要である。また、MRI 画像を含めて早期の予後を推測する指標として、BDNF 測定や、脳症確定群、脳症非確定群、脳症否定群との鑑別に MRI 以外の他の検査の解析がまたれる。

治療法では、重症肺炎における APRV は治療指針に試すべき治療として入れるべきと考えた。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1: Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T. Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *J Infect Chemother.* 2013 Oct;19(5):833-42.

2: Sakai E, Yamanaka G, Kawashima H, Morishima Y, Ishida Y, Oana S, Miyajima T, Shinohara M, Saitoh M, Mizuguchi M. A case

of recurrent acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus with carnitine palmitoyltransferase II variation. *Neuropediatrics*.

2013;44(4):218-21

3: Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(5):759-60.

4: Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol*. 2013;56(1):25-30.

5: Morichi S, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Kawashima H. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *Int J Neurosci*. 2013;123(1):17-23.

#### 学会発表

1. Kawashima H. The present situation of influenza-associated encephalopathy. PAS (Pediatric Academic Societies Annual Meeting) 2013 meeting in Washington, DC (2013, 5. 3-5)

2. Yamanaka G, Kawashima H, Morishita N, Oana S, Ishida Y, Morichi S, Miyajima T, Hoshika A. Clinical analysis of Japanese patients with acute encephalopathy including suspected cases for 5 years. 27th

International Pediatric Association Congress of Pediatrics (2013. 8) Melbourne

3. Morichi S, Kawashima H, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A.

Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy 27nd

International Congress of Pediatrics 2013 (2013. 8. 24-29) Melbourne, Australia

4. 河島 尚志. インフルエンザ脳症の現状 第116回日本小児科学会学術集会 {2013. 4. 19-21) 東京

5. 河島尚志 ロタウイルス感染症一重症化の病態 杉並区小児科医会セミナー (2013. 5. 22)

6. 河島尚志. ウイルス性脳炎・脳症の最近の知見 第94回東京小児科医会学術集会 (2013. 10. 20)

7. 河島尚志. インフルエンザを含む重症ウイルス感染症の病態 仙台医師会講演会 (2013. 8. 25)

8. 河島尚志 インフルエンザ脳症を中心とした急性脳症の現況 日本小児神経学会関東地方会 (2013. 3. 9)

9. 山中岳, 河島 尚志, 森下那月美, 藤野美佳, 森地振一郎, 石田悠, 小穴信吾, 柏木保代, 宮島祐, 星加明德. 2005-2010年当院における脳症疑いにて入院した127例の臨床的検討- 第2報- 第115回日本小児科学会総会 (2013. 4. 20) 広島

10. 山中岳, 森地振一郎, 石田悠, 小穴信吾, 森島靖行, 鈴木一徳, 河島尚志, 宮島祐, 星加 明德 重度の後遺症を伴ったけいれん重積型脳症の長期予後 第56回日本小児神経学会総会 (2013, 5. 30) 大分

#### G. 知的所有権の取得状況

なし



図 1

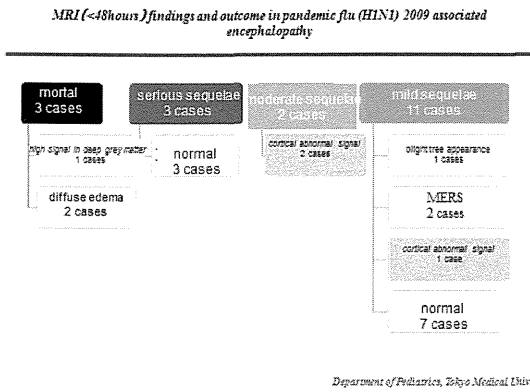


表 2

検定項目

- WBC, TP, Na, BUN, NH<sub>3</sub>, PT, FDP, pH
- PLT, Alb, CPK, Cr, CRP, APTT, Ddimer, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- Hb, AST, Fe, Glu, IL-6, Fib, AT3, -BE
- ALT, CSFIL-6

	確定群	非確定群	否定群
CSF IL-6 (pg/ml)	124.9 ± 60.4	192.6 ± 145.7	20.7 ± 6.6 **
AST (U/L)	372.7 ± 319.5	49.4 ± 6.9	39.4 ± 2.5 **
ALT (U/L)	74.6 ± 56.5	18.7 ± 3.9	12.8 ± 1.2 **
CPK (U/L)	743.5 ± 374.2	166.2 ± 31.5	210.7 ± 51.3 **
Cr (mg/dl)	0.56 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.31 ± 0.01 *

\* 確定群 VS 非確定群 \*\* 確定群 VS 否定群

図 2

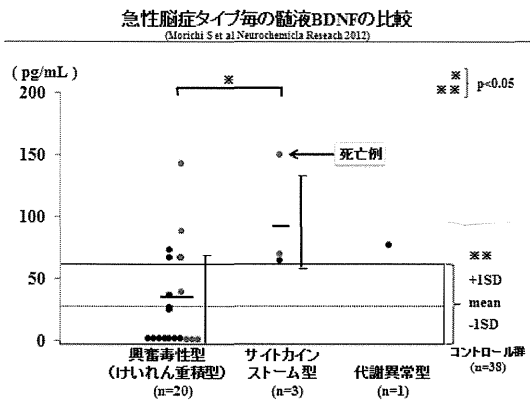


表 3

検定項目

- WBC, TP, Na, BUN, NH<sub>3</sub>, PT, FDP, pH
- PLT, Alb, CPK, Cr, CRP, APTT, Ddimer, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- Hb, AST, Fe, Glu, IL-6, Fib, AT3, -BE
- ALT, CSFIL-6

	確定群	非確定群	否定群
CSF IL-6 (pg/ml)	124.9 ± 60.4	192.6 ± 145.7	20.7 ± 6.6 **
AST (U/L)	372.7 ± 319.5	49.4 ± 6.9	39.4 ± 2.5 **
ALT (U/L)	74.6 ± 56.5	18.7 ± 3.9	12.8 ± 1.2 **
CPK (U/L)	743.5 ± 374.2	166.2 ± 31.5	210.7 ± 51.3 **
Cr (mg/dl)	0.56 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.31 ± 0.01 *

\* 確定群 VS 非確定群 \*\* 確定群 VS 否定群

表 1

深昏睡(GCS<8)患者のプロフィール

項目	深昏睡 (n=10)	意識障害 (n=19)	統計的有意性
性別 (平均 ± 標準偏差)	5.7 ± 4.36	7.1 ± 2.50	NS
性別(男:女)	5:5	15:5	NS
Plt × 10 <sup>4</sup> /mL	24.1 ± 8.98	24.5 ± 7.43	NS
AST (U/L)	116.5 ± 157.6	37.8 ± 13.1	P < 0.05
CK (U/L)	167.7 ± 108.8	103.2 ± 64.3	NS
glucose (mg/dL)	197 ± 66.2	142 ± 41.6	P < 0.05
PT-INR	1.37 ± 0.29	1.23 ± 0.18	NS

Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.

## 急性脳炎・脳症に対するホスフェニトインの有効性と安全性

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科・教授

### 研究要旨

急性脳症の治療において、けいれんの抑制は神経学的予後の改善に重要である。しかし、現在までのところ、急性脳症のけいれんに対する抗てんかん薬の使用法には明確なエビデンスが乏しい。近年日本で発売されたホスフェニトイン（fPHT）は急性脳症における発作抑制に適した薬剤である可能性があるため、症例を集積しその有効性と安全性とを検討した。今回は、小児神経科医のメーリングリストを利用して38例48投与機会のデータを集積した。二相性脳症が17例26機会、その他の脳炎・脳症が21例22機会であった。fPHTの効果は、著効が29機会、有効が11機会、無効が8機会であり、投与機会あたりの有効率は83%であった。fPHTの有効性は脳症のタイプによる差を認めなかった。有害事象は、3例に軽度のものを認めたのみで、ルート閉塞をきたした症例は皆無であった。fPHTは高い有効性と安全性を備えており、急性脳症のけいれんの治療に選択すべき薬剤であると思われる。

### A. 研究目的

急性脳症の治療において、けいれんの抑制は神経学的予後の改善に重要であるといわれている。その理由は、けいれんが長時間持続すると興奮毒性のため二次的な神経細胞障害が起きるためである。しかし、現在までのところ、急性脳症のけいれんに対する抗てんかん薬の使用法には明確なエビデンスが乏しく、それぞれの施設で経験に基づいた薬剤投与が行われているのが現状である。

フェニトイン（PHT）は発作抑制効果が強力である上に意識状態への影響が少なく、

急性脳症における発作抑制に適した薬剤である。しかし、血管外漏出による壊死・静注時の血管痛/血管炎・結晶析出によるルート閉塞などのため、小児に対して使用するのが容易でなく敬遠されている。近年日本でも発売されたホスフェニトイン（fPHT）は、PHTのプロドラッグで、血管痛・血管炎や血管外漏出による壊死が少ない。また、他の輸液と同じルートで投与しても析出しによるルート閉塞が起きにくい。このような特徴があるため、fPHTは急性脳症のけいれんコントロールに有用と予想される。

我々は、急性脳症に対し fPHT を使用し

た症例を集積し、その有効性と安全性とを検討した。

## B. 研究方法

小児神経科医のメーリングリストである蔵王セミナーメーリングリストを用いて、症例の収集を行った。まず、メーリングリストに急性脳症に対し fPHT を使用した症例について、研究への報告を呼びかけた。研究に協力を申し出た医師に、連結不可能匿名化を施した調査票を配布しその回答を依頼した。この研究については、順天堂大学医学部の倫理委員会の承認を得た。

調査票の内容は、症例の臨床情報と fPHT 投与前後のけいれんの経過などである。fPHT の有効性は、著効：発作の消失、有効：発作回数・持続時間の減少、無効：これらに該当しない場合、として判定した。

## C. 研究結果

38 例 48 投与機会のデータを集積した(表 1)。男女比は 23 : 15 で、年齢の中央値は 22 か月であった。二相性脳症が 17 例 26 機会、その他の脳炎・脳症が 21 例 22 機会であった。fPHT の前に使用した薬剤は、ミダゾラムが 22 機会でもっとも多く、次いでジアゼパムが 17 機会に使用されていた(表 2)。

fPHT の効果は、著効が 29 機会、有効が 11 機会、無効が 8 機会であり、投与機会あたりの有効率は 83%であった(表 3)。二相性脳症における投与機会あたりの有効率は 81%、その他の脳炎・脳症では 86%であり、fPHT の有効性は脳症のタイプによる差を認めなかった。

有害事象は、口部ジスキネジア 1 例、意識レベル低下 1 例、血圧低下および不整脈 1 例であり、ほとんどの症例で問題なく使用することができた。また、投与経路にかかわらずルート閉塞をきたした症例は皆無であった。

## D. 考察

急性脳症の急性期にはけいれんが高率に出現し、しかもその抑制は困難であることは稀でない。今回の調査では、fPHT の有効率は 80%以上と極めて高い有効性を示した。さらに、脳症のタイプによる有効性の差を認めなかった点も注目される。ミダゾラムやフェノバルビタールの急性脳症のけいれんに対する有効率についてはまとまった報告がなく不明であるが、我々の調査では fPHT の有効性は高く、効果の観点で fPHT は選択すべき薬剤であるといえる。

ミダゾラムやフェノバルビタールはある程度以上の投与量で使用すれば意識レベルに影響が出ることが多く、意識状態をモニタリングする必要がある急性脳症の治療においては不都合である。これに対し、fPHT は意識状態への影響が小さい。我々の調査では fPHT による過鎮静や意識レベルの低下を認めた症例はほとんどなく、この点も fPHT の重要な利点であると考えられる。

今回の調査では、fPHT 投与に伴う有害事象は頻度が低く、軽症のものであった。したがって、急性脳症の治療において fPHT は安全性が高い薬剤であるといえる。さらに、PHT ではしばしば治療の障壁となっていたルート閉塞が fPHT では皆無であったことも注目される。これらの事から fPHT は安全性や利便性も高い薬剤であると思われる。

## E. 結論

急性脳症のけいれんに対し、fPHT は脳症のタイプにかかわらず高い有効性を示した。また、有害事象も低頻度で軽症であり、ルート閉塞を起こさず利便性も高い。これらのことから fPHT は急性脳症のけいれんの治療に選択すべき薬剤であると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto JI, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 2013; 56(1): 25-30.
- Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Shimojima K, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* 2013; 35(3): 274-279.
- Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T. Attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. *Epilepsy Behav* 2013; 27(1): 264-266.
- Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* 2013; 35(7): 641-646.
- Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(5): 759-760.
- Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*. 2013; 33(5): 553-560.
- Saito M, Okumura A, Kidokoro H, Kubota T, Abe S, Ikeno M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K. Amplitude spectral analyses of disorganized patterns on electroencephalograms in preterm infants. *Brain Dev* 2013; 35(1): 38-44.
- Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Natsume J. Amplitude-integrated electroencephalogram 1h after birth in a preterm infant with cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2013; 35(1): 75-78.
- Igarashi A, Okumura A, Kitamura Y, Jinbo K, Akatsuka S, Tanuma N, Shimizu T, Hayashi M. Acute limbic encephalitis with focal hyperperfusion on single photon emission computed tomography. *Brain Dev* 2013; 35(2): 181-184.
- Suganuma H, Okumura A, Kitamura Y, Shoji H, Shimizu T. Effect of Hypoxic-Ischemic Insults on the Composition of Fatty Acids in the Brain of Neonatal Rats. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(2): 123-128.
- Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H,