

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児脳炎・脳症の短期及び長期予後の改善に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

キーワード : 小児の脳炎・脳症

研究成果 : 小児の脳炎・脳症は、生命予後の不良な疾患であり、たとえ救命できても、重篤な神経学的後遺症を残すことの多い疾患である。途上国においては、現在も診断そのものも確立しておらず、なんら有効な治療がなされないまま自然経過に委ねられているのが現状である。ベトナム国での小児の脳炎・脳症の実態を調べ、その診断方法および治療成績の向上、予後改善を目指した診療指針を提案していくことを研究のテーマとする。ベトナムでの脳炎・脳症の現状ははっきりしたデータはまだほとんどなく、本研究ではベトナムでの小児の脳炎・脳症の実態を調べ、原因検索や治療成績の向上を目指した診療を行うことを本研究の目標とする。国立フエ中央病院（ベトナム）と、研究計画について相互に意見を交わしカウンターパートであるフエ中央病院小児科 Hung 部長と研究の覚書を締結した。2年目にあたる本年度は、計画通りに進行した。

研究は後方視的、前方視的二つに分かれており、分担研究者より報告の中間データを現在まとめている。データの不十分などところがあり、この点に関しても再度データの確認中である。

- 1) 後方視的研究-フエ中央病院小児科での、小児脳炎・脳症の過去三年間に絞って検索を行なった。現在約 200 例の患者データを解析中である。先方からはさらに 50 例のデータを供与される予定である。過去のカルテベースのデータであるため、一部不足しているものも多数あり、こちらはさらにアップデートしていく。退院した患者のフォロー体制は十分でないため、過去症例の予後調査や神経学的フォローアップについては、十分なデータは得られないが、できる限りのデータ抽出を計画し、記入シートを作成してデータ記入を行なってもらっている。
- 2) 前方視的研究-新患症例について、1) とほぼ同様の診療情報項目を調査中で、現在約 65 症例のエントリーがある。(2014 年 3 月まで) 可能な限り予後調査(神経学的、生命)も行えるように項目を作成しており、短期間ではあるが、フォローアップ体制の必要性も含め、検討する。いままでほとんど行われていなかった病因検索(ウイルス学的検索)については、血清および髄液の検体を得て、日本(国立感染症研究所、NCGM 研究所)でなるべく多くの症例の検索を行うことを目標とし、検体採取および保存方法、保存場所の整備、搬送方法を整備、いままでにエントリーされた全症例の検体を日本に移送して、検索している。同時に病因検索のための迅速診断キット(インフルエンザ、ロタウイルスなどウイルス学的な検索ができる迅速キット)も準備して使用方法などを教示、活用されており、データも収集中である。ベトナム側からも採取と保存に関し、いくつかの要望がでたため、処理方法のマニュアルの作成もおこなっている。新規症例治療に関しては、日本側よりアドバイスした治療方針、ガンマグロブリン療法とステロイドパルス療法を条件が許す限り行ってもらっている。ガンマグロブリン投与に関しては他の疾患(細菌性髄膜炎や重症敗血症など)ですでに使用されていることもあり、その使用に関して問題はないが、高価であるため、全例に使用することはできないようであった。またその投与量に関しては、オプションを設ける必要があると感じている。また、高サイトカイン血症抑制の目的で用いられるステロイドパルス療法については、この疾患での大量ステロイド投与の経験がなく、ルチンでの投与は難しいということになった。そこでとくに重症例についてはデキサメサゾン投与(髄膜炎量に準ずる)を検討し、最重症例についてはパルス療法も検討できる、ということとなっている。いずれも、ベトナム小児科学会の治療ガイドラインに準ずるような内容で行うこととしている。現在進行形でデータ集積を行っている。
- 3) その他、日本症例との比較のために、日本での症例調査が開始されており(松下、瓜生)原因ウイルス、予後調査、治療の違いによる結果などを次年度に比較検討する予定である。

Subject No. : 24D109

Title : Analyses of both short- and long-term prognosis of pediatric encephalitis/encephalopathy in Vietnam.

Researchers : Noriko Sato, Takeji Matsushita, Hideko Uryu, Teruo Kirikae, Masahiko Saijo, Tomohiko Takasaki

Key word: Childhood encephalitis/encephalopathy, detecting virus, treatment

Abstract : Pediatric encephalitis/encephalopathy (E/E) is an acute, life-threatening emergency disorder, requiring prompt intervention. However, the disease has not been aggressively treated in Vietnam because of dismal prognosis, and there is no reliable clinical and epidemiological data that show a current status of the disease. Our research aim is to survey of the current status of E/E in Vietnam, and conduct a prospective intervention to improve the outcome for this disease. At the first year of this project, we went through the negotiation with collaborators of the National Hue Central Hospital (HCH) in Vietnam and exchanged the memorandum with Dr. Hung, who is the director of pediatric department. Our research consists of two halves;

1) Retrospective analyses of pediatric E/E at HCH, Vietnam : This study is intended to achieve a better understanding of the current clinical status of pediatric E/E at the division of pediatrics, HCH. The clinical data was extracted retrospectively from the medical records of patients with pediatric E/E at HCH. In order to extract the data efficiently, we created the data sheet of which is prepared through the interactive discussion between Vietnamese researchers and our Japanese counterpart about the actual feasibility to collect the data in Vietnam. The system of data collection has already developed and started. We have got data of about two hundred cases for 3 years. These collected data is being analyzed and discussed in each case by doctors of both countries.

2) Prospective analyses of pediatric E/E at HCH: Newly referred patients to HCH will be enrolled to the study. 65 cases have already nominated, that investigated items include almost equivalent as listed in the retrospective study to compare each data. We also focus on the prognosis, especially, sequelae, neurological problems. In Vietnam, the patient follow-up system after pediatric E/E is insufficient as once the patients discharged from the hospital, the patients have been followed up by local physicians and the regular visits to HCH has not been scheduled. As lumbar puncture to evaluate CSF should be performed in all patients (unless contraindicated) with suspected E/E, CSF examination (virus isolation or PCR analysis) is determined as a required item. These examinations for detecting viruses of which may become causative organisms of E/E will be performed in National Institute of Infectious Disease and Research Institute NCGM, Japan. Regarding the treatment of E/E in the study protocol, we intended to apply the standard regimen of pediatric E/E in Japan to the Vietnamese patients to the utmost extent. In this study, treatment in line with the Guideline for Influenza Encephalopathy in Japan will be recommended for patients, but we make some options for dose and duration of corticosteroid / dexamethasone by attending doctors under consideration of severity, economic status and other factors.

And we are also collecting cases of E/E patients in Japan, for comparison purpose with Vietnamese situation.

Researchers には、分担研究者を記載する。

ベトナム小児の脳炎・脳症の予後改善

研究内容

1. 後方視的研究:ベトナムにおける脳炎・脳症の現状:最近3年間の症例調査を行う
2. 前方視的研究:ベトナムにおける脳炎・脳症の診断・治療
→新しい診断方法、治療方針を決定して予後を比較

- ・調査項目(抽出可能な病歴、患者データ、予後調査)
- ・診療状況の調査
- ・新患症例では、ウイルス学的検索など、原因検索を積極的に
- ・治療における新しい戦略～日本での経験とデータ

→ベトナム側との頻回の話し合いで、現状把握と研究同意

後方視的研究 →現在250症例集積、解析中

前方視的研究では患者のエントリーが開始され、すでにウイルス学的検索などを開始している。治療成績はまだ進行形であり得られていない。 →現在約60症例、解析中、エントリーも進行中

後方視的検討

前方視的検討

ベトナム国の脳炎・脳症の
現況調査
レトロスペクティブな調査

(過去3年の発症状況)
過去の症例検討

脳炎・脳症
ウイルスの関与

日本脳炎、デング熱、
ヘルペス、インフルエンザ、他

あり

なし

インフルエンザ脳症に準じた治療

他の治療

治療効果の判定
臨床状態の評価・神経予後含む

期待される効果

ベトナムにおける脳炎・脳症の実態が明らかとなる
予後の改善するものとしめないものが明らかとなる
予後不良群の抽出と対策
前方視的研究による治療効果が期待できれば、RCTも可能

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の診療上の課題に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

分担研究者名 : 佐藤典子

キーワード : 小児の脳炎・脳症、治療方針現状

研究成果 : 近年我が国では、小児脳炎・脳症に対して積極的な対策が取られ、予後の目覚ましい改善が得られている。これは、とくに重症例の救命と神経学的予後の改善を目指して、主にインフルエンザ脳症の診療ガイドライン（厚労省研究班）作成と実践が行われるようになってきたためと考えられる。ベトナムでの脳炎・脳症の治療の現状ははっきりしたデータはまだほとんどなく、予後不良な疾患として十分な治療がなされていないのが現状であるため、今までの治療方針について調査を行っている。国立フエ中央病院にて、PICU および小児神経科スタッフを交えておもに現在進行形の症例について、治療の内容について調査を継続中である。

中枢神経感染症の原因など：脳炎・脳症に加え細菌性髄膜炎などもふくめた中枢神経感染症として研究開始から約60例のエントリーがある。そもそもほとんどの症例は臨床診断であり、すべての症例を検索できているわけではないこと、ベトナムでも地域によって感染症の流行がやや異なることもあるようである。ハノイ、ホーチミンなどでは統計的なデータがいくつか報告されているが、フエ中央病院周囲のデータはほとんどない。病院ではその時の流行などから日本脳炎（20～30%）、デング熱（10～30%）、その他ヘルペスや手足口病症状などからヘルペス脳炎やエンテロウイルスなどによる脳炎脳症と診断している。特に近年は手足口病の重症例が多く報告されている。また原因が unknown とされている症例もおおい。細菌感染症に関しては、臨床診断や血液検査などから血液培養や髄液培養などは可能な限り行われている。手足口病(HFMD)に関しては、エンテロ 71 の流行した年（2011年）には、フエ中央病院でも多数の患者が入院しており Intensive care を受けている。ベトナムでは2011年110897名（うち死者166名）、2013年は71627名（死者16名）が報告されており、死亡数の3/4は3歳未満の小児であった。多くは大都市ホーチミン症例であり、フエでも症例が散見される。しかし、ウイルス分離ではそれほど多くの検出はなく、ベトナム小児科学会（2014年5月、フエ中央病院主催、佐藤も参加）では、重症例、死亡例は主に脳炎、脳症ではなく、肺水腫が死因になっているという報告が多数あり、肺水腫の原因が中枢神経感染に続発するものか（神経原性肺水腫）どうかの検討が必要と思われた。今後の症例蓄積を行っていく。

治療など：多くは対症療法的に行われている。細菌感染と言う診断であれば抗生剤（第3セフェム）を中心とした治療が施行されており、デキサメサゾン投与も全例ではないが行われている。ガンマグロブリンは、重症例、敗血症例などには使用されることもあるが必須ではない。HFMDにはベトナム政府よりガンマグロブリン投与など重症管理が推奨されているようで、症例にばらつきはあるものの、PICUでの管理が主であった。日本脳炎は全例けいれん重積と意識障害のある症例がPICUで管理されており、人工呼吸器管理、血圧などのバイタル管理をおこなっている。治療方針のベトナム側からの情報提供の中で、治療の方針は「ベトナム小児科学会ガイドライン」に準じた治療をやっているということ（どのぐらい遂行されているかも確認必要）であったが、症例によって治療にばらつきがあるようであった。

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の病態に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

分担研究者名 : 松下竹次

キーワード : 小児の脳炎・脳症、ステロイドパルス、インフルエンザ脳症、意識障害、痙攣重積
研究成果 :

フエ中央病院データとの対比と評価のため、国立国際医療研究センター（NCGM）小児科における脳炎・脳症の診療実態の調査を開始した。フエ中央病院（2008～2010年）では、死亡395例中100例の脳炎・脳症に死亡がみられた。現在研究期間中の後方視的データを集積し、まとめているところである。カルテベースのデータであり、日本の症例と比較して十分な評価がしにくい部分はあるようである。当科における脳炎・脳症の検討は、2011-2012年の2年間の検討は以下のとおりである。対象は23例（男11女12）で、0才以下3例、1-2才6例、3-5才10例、6才以上4例である。10例が痙攣で救急車搬送された。全例が来院時に意識障害を認めており、脳症診断時のJapan Coma Scale (JCS) は20未満が14例、意識障害の持続時間は1日未満3、1-2日間10、3-5日間3、6日間以上8例であった。脳症診断時に、嗜眠傾向、いつもと様子が違う、易怒性や異常行動・言動などの症状を認めた。原因は、インフルエンザ6、突発性発疹（臨床例含）4、エコー6型2、ロタウイルス1、水痘1、不明10であった。全例にγグロブリン療法とステロイドパルス療法が施行され、急性期に見られた症状は消失し、軽快退院した。発症6か月で何らかの異常有は4例（てんかん3、熱性けいれん繰り返し1、難聴1、その他2）であった。いずれの症例についても、CTやMRIなど何らかの画像診断が行われた。（CT、MRIが一般的に行われる検査であるが、臨床症状として神経学的な異常所見がみられても画像上は異常がみられないことが知られている）今回、19例に脳SPECT検査が施行され、多数例に何らかの異常がみられた。CT検査は4/15、MRI検査は、2/18で異常がみられた。患者の臨床状態の正確な把握のためには脳波検査同様に、場合によっては複数回の画像検査の重要性も更に認識されるべきである。昨年2013年の症例も今後検討に入れる。

現在の日本における脳炎・脳症の治療には、診断後早期にステロイドパルス療法が強く支持されて実際に良好な経過を得ている。特に、我が国における小児のインフルエンザ脳症、成人のヘルペス脳炎に対する本療法の効果はほぼ確立されたものと言ってよい。また、他の原因による感染症によると考えられる脳症についても同療法が施行されている。しかし、感染による脳炎・脳症の治療は国際的にはステロイドパルス療法は未だ、十分に理解されたものとは言い難いのが現状である。最近になって欧米の成書にもこの点の記述がみられるようにはなったが、確立された治療法ではないと明記されていることが多い。現状では化膿性髄膜炎に用いるデキサメサゾン程度が限界であるとのことであった。この研究班の脳炎・脳症に対する推奨治療であるステロイドパルス療法は、ベトナムにおいても認知度が低く当地に医師からは率直な疑問が寄せられており、研究プロトコルの策定にも大きな影響をもたらした。これは我々、研究者自身の認識が不十分であった点もあるが、この治療法に対する日本以外での認知の低さが大きな要因としてある。今後は、この点についての啓蒙活動も重要となる。

日本の症例における脳炎・脳症の病原体の検索は、新規症例は感染症研究所（他の分担研究者）に数例依頼中である。

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症とインフルエンザ等の関与の研究

主任研究者名 : 佐藤典子

分担研究者名 : 切替照雄

キーワード : 小児脳炎・脳症、インフルエンザ脳症、迅速診断キット

研究成果 :

小児の脳炎・脳症は、我が国でも予後の厳しい重篤な疾患でとくに小児のインフルエンザ脳症が社会的問題になっている。H1N1 のパンデミック以降、迅速検査キットがさらに普及してその検査の精度も向上し、同時に PCR 法を用いて原因ウイルス、型の特定がほぼ可能になっている。途上国ではウイルスが原因となる脳炎・脳症が多数存在するにも関わらず、こうして我が国では検査体制が確立しつつあるインフルエンザすらも十分な検査や治療がなされていないのが現状である。インフルエンザ脳炎・脳症の病因は、臨床診断のみなのが現状であり、迅速診断キットのある日本とは違い、ベトナムでは誤った診断がなされている可能性がある。ベトナムでの急性脳炎のうちインフルエンザ脳炎の占める割合はどれくらいなのか、またパンデミックとなった H1N1 インフルエンザや、鳥インフルエンザ、H7N9 などの紛れ込みはどの程度あるのかなど、途上国の状況はまだ明らかになっていない一方で、日本でもインフルエンザの型と症状やその重症度の関連はあきらかになっていない。インフルエンザ脳炎・脳症の診断確定には迅速キットによる診断、さらには病初期の髄液、血液の確保が重要であり、これらにより脳症の成因についてもヒントが得られるとおもわれる。ベトナム国において、小児の脳炎・脳症の疑われる疾患の、おもにインフルエンザの関与する症例の原因検索を行ない、疫学的な実態を明らかにして、治療成績の向上を図ることを目的として研究を開始した。

ベトナム中央部の中核病院である国立フエ中央病院小児科で脳炎・脳症と診断された症例で、まずはインフルエンザウイルスの迅速キットを日本から持参し、その使用方法を説明して臨床応用している。同時に、各種検体の PCR 法を用いた原因検索を含む診断をおこなう。前方視的検討で、意識障害や痙攣を伴った患者のうち、脳炎・脳症と疑われる症例に対して、その診断時（治療開始前）に得られた迅速キットや血清・髄液検体などを用いて、インフルエンザ脳症の病態解明を行う。本年流行した H7N9 などを含んだ型の検索を行ない、その重症例に脳炎・脳症症例が含まれるかどうかを検討する。我が国では、インフルエンザ脳炎・脳症症例では、髄液からのウイルス分離は基本的にはないことから、ウイルスの直接の侵襲という機序より、むしろサイトカイン血症や興奮毒性の関与などがいわれており、ベトナムでのインフルエンザ脳症診断例についての実態も明らかにする。

とくに、ベトナムの症例は、日本で実践されている「インフルエンザ脳症治療ガイドライン」が用いられていない症例であり、得られたデータを日本の症例と比較検討して、新しい診断と治療方針の提言につなげていけることを期待している。日本の症例に関しても、同様の検討を行い比較する。

課題番号 : 24指109
研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の予後に関する研究
主任研究者名 : 佐藤典子
分担研究者名 : 瓜生英子
キーワード : 小児の脳炎・脳症、治療方針、神経学的予後
研究成果 : 近年我が国では、小児脳炎・脳症に対して積極的な対策が取られ、予後の目覚ましい改善が得られている。ベトナムでの脳炎・脳症の現状ははっきりしたデータはまだほとんどない。国立フエ中央病院（ベトナム）での、神経学的所見フォローはいまだほとんど行われておらず、今後そうしたフォローアップ体制を構築していく方策を立てていくことを目標とする。現在ベトナムでの現状を調査中であるが、日本（当院）での神経学的予後とフォローアップについて、比較検討のためのデータ集積を行っている。現在 2013 年分に関してはデータ集積中である。

当院（NCGM）での 2011 年からの 2 年間の小児脳炎・脳症症例で、24 例の神経学的予後調査を行った。病原体はインフルエンザ、HHV6 または 7、エコー、ロタ、水痘、サイトメガロウイルス、パルボウイルスなどで、不明例もある。全例運動マヒなどの後遺症は退院の時点ではみられておらず、脳波異常やけいれん重積発作などで抗けいれん薬内服を行なった症例が 3 例ある。発症してから 6 ヶ月時点で神経学的後遺症を指摘された症例は 4 例（脳症後てんかん 3 例、いずれも脳波異常をのこしそのうち 2 例は退院後にけいれん発作や、くりかえす頭痛発作で抗けいれん剤が増量されている。また 1 例は、退院後けいれんを発症し、抗けいれん剤の内服を開始した。こうした症例は、脳炎・脳症初発時の重症度とは関連がなく、軽度の傾眠傾向や熱性けいれんで発症した症例もあった。またその後の長期的なフォローで頭痛や運動機能異常指摘、夜驚症、多動傾向などが指摘されている児もおり、脳炎、脳症との関連の検討が必要である。長期的なフォローアップを継続する。

ほとんどの例で画像検査が行われているが、急性期 CT では 4 例/15 例で異常所見あり、MRI は発症から 9 日以内に全例施行されているが、2/18 で異常がみられたのみであった。脳波異常は 13/18 でみられており、SPECT では 11/19 であった。SPECT 所見では、後遺症ののこった症例で血流低下がみられる例があり、とくに診察上の異常が見られない症例でも、画像での異常所見がみられているものがある。SPECT の異常が神経学的予後と関連しているかどうかは、まだ議論のわかれるところだが、今回の検討では、CT や MRI で異常がなくても SPECT で異常所見の残る症例があり、今後、そうした症例の長期にわたる神経学的予後を追求していくことが必要である。また、脳炎や脳症では、血中や髄液のサイトカインの検討が細胞障害の程度の評価に有用であるとの報告があり（今回は検討していない）、さらに神経予後の予測に期待されるバイオマーカー（S100-B、GFAP、tau protein）などの検討を行うっていくことも必要と考える。現在もさらなる症例集積中である。

日本とベトナムでは、疾患の背景や、医療状況、治療内容、フォロー内容などに多くの差がある。まだ十分なフォロー体制のないベトナムにおいてどの程度の予後検索が行えるか、ということが問題となる。ベトナム過去症例の検討では、退院まではフォローが来ているが、その後近隣の病院に送ってしまう例なども含め十分なフォロー体制がなされていないこと、画像検索の限界（CT のみ）や脳波異常のフォローが神経科医師に十分に申し送られていないということがあることなども問題と思われる。しかし、こうした日本の症例の提示、またフエの脳症症例のレビューやオンラインカンファレンスなどをおこないながら、出来る限りの神経学的予後のフォロー、くわえて長期的な治療やリハビリ体制なども、構築の提言が出できればよいとおもわれる。すでにオンラインカンファレンスの準備が整っており、近々に開始予定である。

ベトナムでは、日本で脳炎・脳症にたいして標準的に行われている治療としてのステロイドパルス療法などが行われておらず、高サイトカイン血症による脳障害への対策がない。また、病院へのアクセス不良による初期治療の遅れもみられる。こうしたことがどのように神経学的予後にかかわるかなども、日本の症例との比較検討を行い、治療方針への介入も行っていければよいとおもわれる。

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の病因解明に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

分担研究者名 : 高崎智彦

キーワード : 日本脳炎、デング熱、脳炎・脳症

研究成果 : 我が国の小児の脳炎・脳症は、近年インフルエンザ脳炎・脳症が注目されるようになり、予後の厳しい重篤な疾患であることもあいまって検査法が格段に進歩した。ウイルスキットを用いた迅速診断と臨床経過でその診断ができるが、逆に言えばそれ以外の脳炎・脳症では、原因不明となってしまうことも多い。途上国では、日本脳炎を始めとする種々のウイルスが原因となる脳炎・脳症が多数存在しても、十分な検査や治療がなされておらず、流行状況などから診断しているのが現状である。ベトナム国において、小児の脳炎・脳症の疑われる疾患の、おもにウイルス学的な原因検索を行ない、疫学的な実態を明らかにする。また検査方法の現地にあったやりかたを確立することを目的とする。非細菌性急性脳炎、無菌性髄膜炎の病因は、大部分実験室診断されていないのが現状であり、これはベトナムだけでなく日本においても同様である。ベトナムでの急性脳炎のうち日本脳炎の占める割合はどれくらいなのか、実際には臨床症状で行われている症例を、検査で明らかにする。また、日本脳炎ウイルスと近縁であるデングウイルスによって引き起こされる急性脳炎が存在するという報告があるが、実際にデングウイルス感染により引き起こされる急性脳炎いわゆるデング脳炎ほどの程度存在するのかを確認することは重要である。急性脳炎の病因確定には病初期の髄液、血液の確保が重要であり、輸送された検体は現在約 60 症例程度になっており、ウイルス学的検索を開始している。

急性脳炎の病因検索に関しては、我が国においても細菌性のものとヘルペス脳炎を除いて、それ程実施されていない。日本の感染症法においても、急性脳炎の届け出基準では「日本脳炎、ウエストナイル脳炎、ダニ媒介脳炎、西部ウマ脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラ馬脳炎、リフトバレー熱を除く」となっているが検査実施の義務はない。また、わが国では商業的検査会社が検査後 2-3 週間には、検体を処分するため後から急性期の検体に関して再検査を実施できない場合が多く、結局診断が確定できない。この様なことから、商業的検査会社が存在しないベトナムにおいて、本研究を実施することが、しっかりとした検体の確保が可能であり、確実な解析が可能であることを説明し、同意を得た。現在までに、抗日本脳炎 IgM 抗体検査法、ウイルス遺伝子検出法を確立している。デングウイルスに関しては、日本への輸入症例にウイルス分離、実験室診断を行い、症例報告、検査法の開発・改良を実施してきた。リアルタイム遺伝子検出法の確立、また商業ベースの検査キットの評価などを行ってきた。これらの方法を用いて本研究の遂行を速やかに行えるようにした。得られた髄液検体、血清検体の病因についてウイルス学的な検討を行う。病因検索としては髄液の日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、エコーウイルスなどの流行を鑑みた検索を行う。またその臨床像から、なんらかの知見が得られるものとする。

課題番号 : 24指109
研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の発症に關与する因子の研究
主任研究者名 : 佐藤典子
分担研究者名 : 西條政幸
キーワード : 小児脳炎・脳症、ヘルペスウイルス、エンテロウイルス
研究成果 : 熱帯・亜熱帯地域における小児における脳炎・脳症の疫学的研究は比較的多く実施されている。しかし、ベトナムにおけるこのような研究はまだ、十分な報告はない。
熱帯・亜熱帯地域における小児における脳炎・脳症の実態（疫学、病因等）は、いわゆる先進国におけるそれとは異なる。特に日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス等のアルボウイルスによる脳炎の流行が発生しているものと予想されるが、その実態は明らかにされていない。本研究で、ベトナム国における小児の脳炎・脳症の実態の一端をウイルス学的に解析して、その成績に基づいて対策を提言することは、温暖化の進んでいる今日においては、ベトナム国における小児感染症対策に寄与するだけでなく、我が国における小児感染症対策にも寄与することになると考えられる。近年手足口病に続発する重症例が多数報告されており、そうした例の本当の臨床像を明らかにしていくことも求められる。

ベトナム国では、まだ十分に検討されず全く明らかになっていない小児の脳炎・脳症の疫学的な調査のため、ベトナム中央部の中核病院である国立フエ中央病院小児科において、本症と診断された患者の、ウイルス学的な原因検索を含む診断を開始した。事前に協議を重ねたのち、患者検体採取方法、採取と保存手技や適当な時期、先方で患者血清や髄液などの検体を保存する場所（冷凍庫その他）や、保存のための機器、血清分離手技や清潔操作、など、実際に現地に行き、担当者と意見を交換して、アドバイスを行った。いくつか問題点があったが、フエ中央病院小児科と検査科の医師、担当者に、一般的な知識とともに、日本脳炎、デング熱などを含むウイルス性脳炎に関する講義を行った。先方からは活発な議論をもとめられ、関心の高さを感じ、今後の速やかな研究に結びつくものと思われた。

研究に関しては、発熱、意識障害や痙攣を伴った患者のうち、脳炎・脳症と思われる症例に対して、その診断時（治療開始前）に得られた髄液検体、血清検体の病因についてウイルス学的な検討を行っている。病因検索としては髄液の日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルスなどの流行を鑑みた検索を行う。とくに単純ヘルペスウイルス感染症の病態解析、薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症、治療法の開発と評価、等の研究を行っており、国立感染症研究所ウイルス第一部で新興ウイルス感染症の診断法開発、疫学、基礎ウイルス学の研究にも従事しているため、こうしたウイルス疾患の検査体制は整えられている。ウイルス学的検討は、共同研究者との協議と合意に基づいて、日本において施行。検体の処理法、移送、検査方法などについては、十分な検討を行った上で、安全におこない、正確なデータを得る。国立フエ中央病院において脳炎・脳症は年間40例ほどの入院数があるので、ベトナム、とくに central zone とよばれるエリアでの脳炎・脳症の疫学的な実態があきらかになり、当疾患の予防や治療法確率から予後改善につながる事が期待される。現在日本の脳炎症例に関しても、同様の検索を平行しておこなっており、興味深い結果が得られると考えている。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指109

研究課題名：ベトナムにおける小児脳炎・脳症の短期及び長期予後の改善に関する研究

主任研究者名：佐藤典子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
日本脳炎の感染・発症と妊婦・胎児への影響.	高崎智彦	日本医事新報.	No. 4633 p55	2013年
Validation of a transcutaneous bilirubin meter in Mongolian neonates: comparison with total serum bilirubin.	Akahira-Azuma M Mori R Hosokawa S Matsushita T Bavuusuren B Shonkhuuz E	BMC Pediatrics 2013	13:151 found at: http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/151	2013年
A Japanese Neonatal Case of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Presenting as Severe Jaundice and Hemolytic Anemia without Apparent Trigger.	Tsuzuki S Akahira-Azuma M Kaneshige M Shoya K Hosokawa S Kanno H Matsushita T	SpringerPlus 2013	2:434 doi:10.1186/2193-1801-2-434 found at : http://www.springerplus.com/content/2/1/434	2013年
Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group.	Hyakuna N Shimomura Y Watanabe A Taga T Kikuta A Matsushita T Kogawa K Kawakami C Horikoshi Y Iwai T Okamoto Y Tsurusawa M Asami K; Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG).	J Pediatr Hematol Oncol	36巻1号	2014年
HIV母子感染予防が無効であった1例	大熊香織 赤平百絵 大熊喜彰 田中瑞恵 兼重昌夫 佐藤典子 細川真一 松下竹次	日本小児科学会雑誌	117巻10号	2013年
国立国際医療研究センターにおけるHIV母子感染予防対策実施42症例の検討	細川真一 赤平百絵 國方徹也 宮澤廣文 松下竹次	日本小児科学会雑誌	118巻	2013年
小児の医療は総合医療	松下竹次	和歌山医学	65巻	2014年
日本脳炎一予防接種を中心として一	高崎智彦	小児科臨床	66 (7):1499-1503. 2013	2013年
Survey of Japanese encephalitis virus in pigs and wild boars on Ishigaki and Iriomote Islands in Okinawa, Japan	Nidaira M, Kyan H, Taira K, Okano S, Oshiro T, Kato T, Kudo N, Azama Y, Mahoe Y, Kudaka J, Tamanaha K, Takasaki T	Epidemiol Infect	10.1017/S0950268813001611. Epub 2013 Jul 5.	2013年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Improving quality of Pediatric Care	T Matsushita	2nd Central Vietnam Workshop on Children Cancer 2013	Hue	2013年3月
Managing side effects of ALL and AML treatment	N Sato	2nd Central Vietnam Workshop on Children Cancer 2013	Hue	2013年3月
筋弛緩薬の持続投与が有用であった脳性麻痺児における横紋筋融解症の1例	正谷憲宏 高砂聡志 山田律子 田中瑞恵 瓜生英子 森伸生 佐藤典子 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
川崎病治療中に消化管出血を認めたガンマグロブリン不応川崎病の1例	久保田舞	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月

研究発表及び特許取得報告について

リウマチ熱と不全型川崎病の鑑別に難渋した一例	森朋子 大熊香織 大熊喜彰 佐藤典子 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
肝生検により線維化を伴うNASHと診断した2型糖尿病を持つ女兒の一例	泊弘毅 森朋子 久保田舞 山田律子 佐藤典子 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
Current Situation of Child Health in Mongolia	バブスレンバヤッサ ガラントイ エンクトールシュー 赤平百絵 細川真一 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
意識障害を呈し緩徐な経過を辿った急性脳炎・脳症の自験例18例のまとめ	飯竹千恵 大熊喜彰 山田律子 田中瑞恵 森伸生 瓜生英子 佐藤典子 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
HIV陽性妊婦から出生し、頭部MRIで異常所見を呈した兄妹例	都築慎也 細川真一 松下竹次	第116回日本小児科学会学術集会	広島	2013年4月
Etsuko Nakagami-Yamaguchi, Hideko Uryu. Interactive learning tools for CCS in Japan-story book, game and animatio.	Hideko Uryu	11th PanCare Meeting	Genova	2013年4月
Clinical feature of hospitalized children with influenza infection for eight years.	Takeji Matsushita, Hideko Uryu, Junko Yamanaka, Nobuo Mori, Yoshiaki Okuma, Kaori Okuma, Mizue Tanaka, Ritsuko Yamada, Mai Kubota, Shinya Tuzuki, Kazuhiro Shouya, Chie Iitake, Koutaro Nomura Noriko Sato.	31th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious disease	Milano	2013年5月
Tenascin-C as a novel predictor of unresponsiveness to high-dose intravenous immunoglobulin and coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease	Okuma Y Imanaka K. Hiroe M Matsushita T Abe J Ichida F Shiraishi I Suda K Mitani Y Yoshikane Y	47th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology	London	2013年5月
重症川崎病における血清テネascinC値の推移に関する検討	大熊喜彰 山田律子 田中瑞恵 森伸生 瓜生英子 山中純子 佐藤典子 松下竹次	第31回 関東川崎病研究会	東京	2013年6月
正常新生児と低出生体重児、その母体における血中セレン濃度の差異	都築慎也 森本奈央 細川真一 松下竹次	第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会	横浜	2013年7月
当センターにおけるHIV陽性妊婦より出生した児の神経学的予後について	細川真一 松下竹次	第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会	横浜	2013年7月
HIV感染女性から出生した児の診療体制構築に向けた取り組み	田中瑞恵 柏直之 細川真一 瓜生英子 松下竹次	第45回小児感染症学会	札幌	2013年10月
よりよい小児HIV診療を目指して～治療・ケアにおける問題点と対策の検討～	田中瑞恵 森本奈央 大熊香織 瓜生英子 山中純子 細川真一 池田和子 大金美和 木内英 田沼順子 菊池嘉 岡慎一 松下竹次	第27回日本エイズ学会	熊本	2013年11月

研究発表及び特許取得報告について

The results of using the Japanese guideline for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection: A report from one institution.	Shinichi Hosokawa Mizue Tanaka Nao Morimoto Naoyuki Kashiwa Satoshi Takasago Tomoko Mori Hiroki Katou Kazuhiro Shoya Koutarou Nomura Chie Iitake Shinya Tsuzuki Mai Kubota Kaori Ookuma Yoshiaki Ookuma Ritsuko Yamada Nobuo Mori Hideko Uryu Junko Yamanaka Moe Akahira Noriko Sato Takeji Matsushita Shigeki Minoura Yoshimi Kikuchi Shinichi Oka	The 11th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific	タイ	2013年11月
当院における新生児の微量元素血中濃度の実態調査	森本奈央 細川真一 松下竹次	第58回日本未熟児新生児学会	石川	2013年11月
社会的ハイリスク妊婦から出生し当院NICUに入院した児のフォローアップ体制について	西端みどり 細川真一 松下竹次	第58回日本未熟児新生児学会	石川	2013年12月
新生児医療における酸素使用例の酸化ストレス度評価	細川真一 松下竹次	第58回日本未熟児新生児学会	石川	2013年12月
Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry.	Junko Yamanaka Valentijn Bon Andr? Schrauder, Christina Peters, G?nter Henze, and Arend von Stackelberg	54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition	Atlanta	2013年12月
The degree of oxidant stress in neonates with oxygen.	Shinichi Hosokawa Takeji Matsushita	Hot Topics in Neonatology 2013	アメリカ	2013年12月
HLA不一致血縁間移植後に遅発性重症肝中心静脈閉塞症を発症し Defibrotide投与と血漿交換を施行した一例	久保田舞 高砂聡志 山田律子 山中純子 佐藤典子 松下竹次	第36回日本造血幹細胞移植学会総会	沖縄	2014年3月
ACUTE ENCEPHALITIS/ ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN - CASE STUDIES	Noriko Sato, Junko Yamanaka, Hideko Uryu, Takeji matsushita	27th International congress of pediatrics 2013	Melbourne	2013年8月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。