

第 40 回日本小児感染症学会会長講演

水痘，突発疹研究の経験をもとに，
若き臨床研究者への伝言

浅野喜造*

はじめに

第 40 回日本小児感染症学会年次集会を平成 20 年 11 月 15 日（土），16 日（日）の 2 日間，名古屋市中企業振興会館（吹上ホール）にて開催し，全国から約 1,100 名の先生方に参加いただきました。学会進行に熱心にご協力いただき，主催者側一同，心より感謝し，お礼を申し上げます。

学会のテーマを「基礎と臨床との融合研究から質の高い小児科臨床へ」としましたが，その意図するところは，基礎も臨床もおのおのの専門とするところの研鑽はもちろんですが，基礎研究者は臨床分野に，臨床家は基礎分野の動向に可能な限り目を向け，相互に刺激を受け，わくわくするような感動を味わい，これらの連鎖が結果として小児科臨床に生かされ，その質を高め，小児の健やかな成長発達につながってほしいという願いでありました。日本の感染免疫・感染症研究では世界の最先端に位置する研究者は多々おられますが，その中でも最もインパクトの強い先生方を特別講演にお呼びし，皆様にわくわくするような感動を味わっていただくことを意図しました。

自然免疫研究の審良静男先生（大阪大学微生物病研究所），インフルエンザ研究の河岡義裕先生（東京大学医科学研究所），麻疹ウイルス研究の柳雄介先生（九州大学），薬剤耐性菌研究の荒川宜親先生（国立感染症研究所）の 4 人の先生方のお話

はいかがでしたでしょうか。内容の理解は十分でなくても，何か強い影響波を感じられたのではないのでしょうか。感染症情報センターの岡部信彦先生には緊急提言として麻疹の elimination を取りあげていただき，熱っぽく語りかけられる内容には感銘を受けられたものと思われま。教育講演では峯岸克行先生（先天性免疫不全症原因遺伝子解明，東京医科歯科大学），齋藤昭彦先生（米国小児感染症専門医としての実践，カリフォルニア大学サンディエゴ校），古川漸先生（川崎病の原因究明でわかったこと，山口大学），鈴木宏先生（GIS を用いた感染症研究，新潟大学）のお話なども印象深いものと思われま。シンポジウムでは感染症の予防（これからの予防接種はどうなるか）と感染症の治療（感染症診断治療ガイドラインの解説）の 2 つを取りあげ，第一線の基礎・臨床研究者のお考えを聞くことができ，臨床に生かすことができる内容と感じられま。Meet the Experts では疾患，症例につきエキスパートと一体になり病態，治療法を勉強することを意図しましたが，なお改善の余地があるとの意見を聞きま。また学会終了後の ICD 講習会では呼吸器ウイルス感染症（札幌医科大学 堤裕幸先生），下痢症ウイルス感染症（長崎大学 中込治先生），細菌感染症感染制御（三重病院 中野貴司先生）の勉強に多くの先生方が集中しておられま。

本稿では会長講演内容について過去を振り返り

* 藤田保健衛生大学医学部小児科
〔〒 470-1192 豊明市杣掛町田楽ヶ窪 1-98〕

ながら、若い先生方に、何かを伝えられればと期待を込めて記載しました。

I. 卒業直後

昭和 44 (1969) 年名古屋大学を卒業し医師になった。当時、卒試はもとより国試においても落ちると考える者は皆無の時代であった。今から考えれば驚くほど医学的知識の蓄積なくして卒業できたものであった。卒業してからが本当の勉強だという身勝手な言い訳が通用していた、おおらかな時代であったともいえよう。このように、学生時代の不勉強のため卒業してからは何か本当の仕事をしなければという切実な思いがスタートにあったような気がする。

II. 社会保険中京病院

名古屋市内にある社会保険中京病院の小児科医であった 1970 年代初頭、小児科臨床では感染症が花盛りであった。それらのなかで、多くの患児が罹患し、臨床像がはっきりしており、ポピュラーな疾患の割にはわかっていないことの多い水痘を臨床研究の対象とした。目の前を当たり前のように過ぎていく日常疾患にも不明点の多々あるもの、日常的すぎて世界的にあまり調べられていないものを対象としたわけであった。当時、入手可能であった胎児や胎児肺を自分で細切しトリプシン処理後、胎児細胞や胎児肺細胞を作製し、自分で分離した水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) を用い cell-free VZV を作製、中和抗体測定法を確立し水痘と帯状疱疹の経過を臨床的ならびに血清学的、ウイルス学的に評価できるようになった¹⁾。それまでは失敗の連続でもあり病院で生活をしながらときどき家に帰るような生活であった。このような生活にも利点はある、入院中の患児が急変しても、いつでも直ちにみる事ができた点などがあげられる。

その当時、阪大微研の高橋理明先生が水痘ワクチンの開発を開始されており、同ワクチン臨床研究の一翼を担うことができた。中京病院小児病棟で水痘患者が発生した際、水痘ワクチンを緊急接種し水痘の院内流行を阻止できた成績、すなわちワクチンの実際の有効性を世界に公表することが

できた^{2,3)}。その後、水痘ワクチンには接触感染がない⁴⁾、水痘ワクチン緊急接種の効果を家族内でも証明⁵⁾、水痘ワクチンにより産生された免疫はその後の発病を防止する^{6,7)}、などを公表した。

研究を開始し、没頭していると、だんだん面白くなってくるものである。水痘の感染病理、診断、治療、予防に関する成績が徐々に世界の一流誌に公表されるようになり、それらは大きな喜びにつながっていった。こうなれば臨床研究が面白くて仕方なくなり、多少辛いことも苦しいことも問題ではなく、切れ目なく継続できるようになるであろう。この、のめりこんでいくような面白さを感じることが大切である。

III. 大阪大学微生物病研究所麻疹部門

社会保険中京病院での臨床と研究を 4 年弱続けているうちに、もう少し基礎研究ができないものかと思うようになった。臨床は一生続けるのだから、一時期、基礎研究に没頭することは将来の臨床にも必ずプラスになるであろうと考えたわけである。基礎研究の素養は全くなかったが、高橋理明先生のご指導のもと 2 年間に VZV 特異的ポリペプチドの同定^{8,9)}ならびに soluble VZV skin test 抗原作製¹⁰⁾などの成績を公表することができた。

IV. 藤田保健衛生大学

阪大微研での 2 年間の研究生活の間、基礎研究分野での将来性のなさを見抜かれていたのであろう、藤田保健衛生大学の矢崎雄彦先生から、そろそろ臨床に戻らないかと、お誘いを受けた。冷静に自分をみつめれば、そのとおりであるため、謹んでお受けし、以降、長い大学生活が始まった。教育と診療が中心の私立医科大学であるが、おもしろい先輩、よき後輩に恵まれ、その後も、かなり自分流の大学生活を送ることができているものと思っている。

VZV 関連の臨床研究、ウイルス学的研究は以下のようにまとめることができる。

1. VZV サル感染実験

VZV のワクチン株と野生株を区別する、はっきりとした *in vitro*, *in vivo* のマーカーがないためサルでの発病の有無、抗体反応の差異などがあれば

有用である。当時、チンパンジーなどの類人猿では水痘を発病することは知られていたが実験に供することはできなかつた。2度にわたり研究生活を送ることのできた米国 FDA, Center for Drugs and Biologics, Office of Biologics Research and Review, Division of Virology で実験を行い, pygmy marmoset と rhesus monkey で発病こそ認めなかつたが抗体反応で区別することができること^{11,12)}を高感度中和抗体測定法の開発成績^{13,14)}とともに公表することができた。

2. VZV ウイルス血症

健常児水痘のウイルス血症は血中からのウイルス分離により Ozaki ら¹⁵⁾により世界に先駆け証明され、そのウイルス血症は水痘発病の5日前～1日後までであること^{16,17)}、ワクチン接種後には同じ方法では認められないこと¹⁷⁾、血中のウイルス量は水痘の重症度に比例すること¹⁸⁾などを順次公表していった。

3. VZV IgG サブクラス抗体

水痘自然感染とワクチン接種後の VZV IgG サブクラス抗体反応はおおむね同等であること¹⁹⁾とそれらの胎盤移行性を明らかにした²⁰⁾。

4. 健常児水痘における VZV 体内増殖動態の推測

水痘の感染発病モデルがないため通常の水痘における体内でのウイルス増殖動態は不明である。2例の健常児水痘突然死例の剖検所見から VZV の全身播種、病巣形成、特に肝臓、肺における巣状の病巣が一般的に存在し第二次ウイルス血症のウイルス供給源であること、肺の病巣からの空気伝播も推測した^{21,22)}。

5. アシクロビルの水痘潜伏期投与による水痘の予防

アシクロビル (acyclovir: ACV) は水痘、帯状疱疹の治療に有効で安全性も高いため広く用いられている。水痘患児に接触後3日以内であれば水痘ワクチンの緊急接種が有効であるが、それ以降は対処法がない。水痘潜伏期後半に想定される臓器感染時期ならびに、すでに証明された第二次ウイルス血症の時期にアシクロビルを用いれば効果が期待できるのではないかと推測し、実際投与してみると想定どおりであった²³⁾。その発病阻止効

果は第二次ウイルス血症の想定される潜伏期後半の1週間に限られ、前半の1週間の投与では効果が認められなかつた²⁴⁾。潜伏期後半は VZV が体内で活発に増殖しており VZV 特異的チミジンキナーゼが存在するために ACV の活性化、効果がみられたのであろうと考えた。発病阻止効果は ACV の投与量に関係し、治療量の半量が発病阻止効果と VZV 免疫産生のバランスがとれていた²⁵⁾。ACV の潜伏期投与で発病が阻止あるいは修飾されても VZV 特異免疫の産生は良好で、しかも持続性も自然感染後と同等であることが証明された²⁶⁾。図に VZV 初感染の感染病理の模式図と各種対処法を示す。

6. 水痘ワクチンの長期的有効性

水痘ワクチン接種後産生される免疫は自然流行が存在すれば何度も再感染を受けることになり長期間持続することは考えやすい。このことをワクチン接種5～20年の時点で調査し水痘ワクチンの長期的有効性を証明、公表した^{27～30)}。

7. 水痘、帯状疱疹からのウイルス撒布

水痘は空気伝播する感染力の強い疾患として知られ、帯状疱疹も水痘ほどではないが水痘の感染源になる。水疱からのウイルス分離は容易であるが空気から分離することは不可能であった。このため微量のウイルス DNA を増幅する polymerase chain reaction 法を用いて患児からのウイルスによる環境汚染を調査した。水痘患児からは発病早期から、広範囲にウイルスが撒布されており、長期間、患児周囲の環境は汚染されていることが判明した^{31～33)}。ウイルス排出部位としては気道、水疱などを考えた。帯状疱疹患者でも同様のことが観察されたが^{34,35)}、特殊シールで覆うことによりウイルス撒布が防止できることが判明した³⁶⁾。帯状疱疹の主なウイルス排出部位は水疱であることが示された。

V. 大学での HHV6, 7 研究

もう一度訪れたチャンスは 1980 年代後半であった。当時、小児科領域で原因不明の大物 common disease は川崎病と突発性発疹症であった。両疾患の原因解明に向け準備を整えつつあった。そのときは、2度目の FDA 勤務後で、AIDS のサルを用

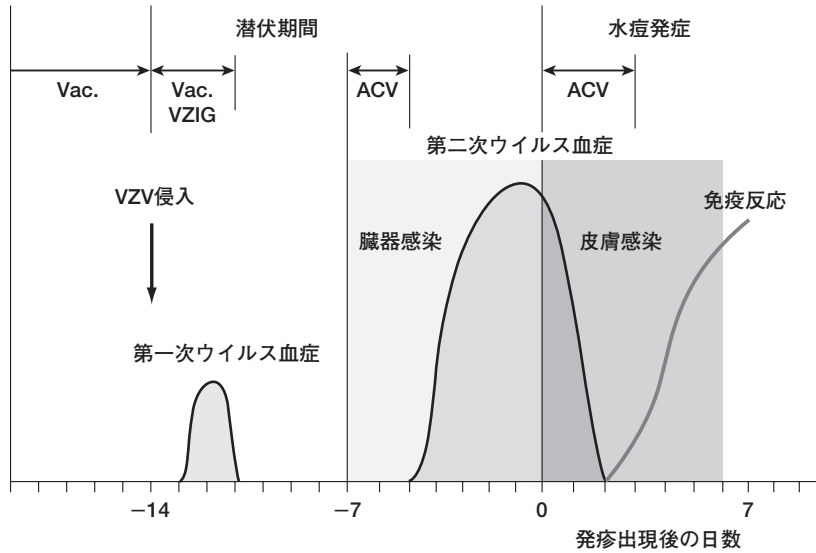


図 VZV 初感染の感染病理と予防法，治療法との関係

Vac : varicella vaccine, VZIG : varicella-zoster immune globulin, ACV : acyclovir

いた疾患モデルを作る仕事でリンパ球からウイルス分離することを行っていたため，この技術が役立つ。そして 1988 年には突発疹の原因が human herpesvirus 6 (HHV6) であることを示す成績を大阪大学の山西弘一先生らと Lancet に公表することができた³⁷⁾。

その後，ウイルスが培養できるようになり，血清ウイルス学的診断法を開発し，HHV6 初感染の各種臨床象や種々の合併症を証明，突発性発疹症の HHV6 感染病理の成績公表も増加していった。

1. 初期の HHV6 論文

当初の論文には情熱がこもっていたことが，いま読み返しても感じられる。突発疹患児のウイルス血症を血中からのウイルス分離で調べ単核球からは day 7 まで，cell-free のウイルス血症である血漿からのウイルス分離は day 4 まで可能であり，血中からのウイルスの消退は中和抗体の産生に関係した。水痘のウイルス血症と同じである。PHA で刺激した臍帯血の単核球と混合培養すると 7 日目に巨細胞がみられ，その巨細胞は患児回復期血清と反応し蛍光を発生し，その細胞を電子顕微鏡で見ると直径約 200 nm のヘルペス様ウイルス粒子が観察された figure は，ある疾患と起因病原体の関係を証明する古典的方法の最後の例を示している

のであろうか³⁸⁾。当時 exanthem subitum virus (ESV) と称していたが，その後 HHV6 になった。

2. 血清疫学調査

新しいウイルス感染症の実態把握には血清疫学調査が必須で重要である。蛍光法 (IF 抗体)，中和法 (NT 抗体)，酵素抗体法 (EIA 抗体) などを開発した。胎盤移行抗体は生後 4~5 カ月頃底値になり 1 歳までに急速に抗体を獲得し，乳児期後半にほとんどの児が初感染を経験することが判明した。Human herpesvirus 7 (HHV7) も同様であったが HHV6 の初感染時期より遅い傾向があった。また両ウイルスの交叉反応の問題も明らかになった^{39~45)}。

3. HHV6 初感染臨床象

ウイルス学的に HHV6 初感染を証明した突発疹の臨床象を多数例で解析した⁴⁶⁾。発症のピークは生後 6~7 カ月で，4 日間の発熱，下熱後発疹が出現し 3 日間持続するというのが一般的な臨床経過であることが判明した。また HHV6 初感染には発熱だけのもの⁴⁷⁾，発疹だけのもの⁴⁸⁾ など不全型も存在することが明らかになった。その他，乳児期後半には当時麻疹もめずらしくなかったためか HHV6 との同時感染例も存在し突発疹の重症例あるいは修飾麻疹と思われた例も存在した⁴⁹⁾。新生

児期の HHV6 初感染も報告した⁵⁰⁾。独歩のできない乳児は感染源に自ら近づくことはできないため感染源は児の近くに存在しなければならないが、両親とは思われるものの感染経路はいまだ直接証明されないままである。

4. HHV7 初感染臨床象

日常診療で臨床的に HHV7 初感染を診断することはほぼ不可能である。ウイルス学的に HHV7 初感染の証明された患児の初感染時期のピークは HHV6 よりも 6~7 カ月遅いものであったが、臨床経過はほぼ HHV6 と同じであった。HHV6 既感染児は HHV7 初感染により約半数に HHV6 抗体の上昇がみられ両ウイルス間の交叉反応ならびに HHV7 による HHV6 の再活性化が示唆された^{51,52)}。

5. HHV6 感染病理, 他疾患への影響

おそらく経口的に乳児に侵入したであろう HHV6 は約 10 日の潜伏期の後に突発疹を発症する。有熱期にはほぼ全例にウイルス血症を認める。血中のウイルス量の多いものは有熱期間が長い、すなわち疾患重症度に関係した⁵³⁾。突発疹治癒後、他のヘルペスウイルス同様、HHV6 は腎臓⁵⁴⁾などの各種臓器、単核球^{55,56)}などの種々の細胞に潜伏する。麻疹罹患時、潜伏している HHV6 が再活性化し血中から分離が可能⁵⁷⁾で、臓器移植後のウイルス血症と同様であろうと考えられた。HHV6 の初感染は造血系への影響も臨床的に認められ特発性血小板減少性紫斑病の悪化も経験された⁵⁸⁾。白血病児や肝移植後の HHV6 初感染では発疹を認めず臨床経過とウイルス血症が遷延する臨床象も認められた^{59,60)}。健常児突発疹急性期は HHV6 のシステミックな増殖時期であるが、その後は長期間にわたって唾液、便中にウイルス DNA が証明される。その患児の両親は約半数唾液中にウイルス DNA を保有しており感染源であることを示唆していた^{61,62)}。

6. 合併症

HHV6, HHV7 初感染時の合併症、続発症は多彩であり表 1 にまとめ得る。この表の多くの症例を報告することができた^{63~69)}。

7. 再活性化時の病態

造血幹細胞移植や他の臓器移植患者などの免疫不全宿主では HHV6 の再活性化がみられる^{70~83)}。

表 1 HHV6, HHV7 感染症の合併症, 続発症

<ul style="list-style-type: none"> ・ HHV6 熱性けいれん 脳炎/脳症 (死亡例含む) 髄膜炎, 脊髄炎 急性小児片麻痺 急性散在性脳脊髄炎 顔面神経麻痺 ギランバレー症候群 肝炎 (劇症肝炎死亡例含む) 腸重積症 肺炎 血小板減少性紫斑病 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 血球貪食症候群 (死亡例) 全身播種 (死亡例) など
<ul style="list-style-type: none"> ・ HHV7 熱性けいれん 急性小児片麻痺 脳炎/脳症 慢性持続性肝炎 ジベルばら色靴糠疹 など

移植後の再活性化の時期は同じ β ヘルペスウイルスである CMV より早く、移植後 2~4 週間に集中している。これは極めて特徴的で、ウイルス再活性化に伴う合併症の診断をするうえで重要な点である。再活性化の頻度は約 40~50% と考えられているが、実際にウイルス血症を伴う (血中からウイルスが分離される) のは造血幹細胞移植では 40%、肝移植や腎移植ではそれより低く 10~20% 程度と思われる。この差は、免疫抑制の程度の差に加え、allogeneic な刺激に伴う単核球活性化の有無が影響している可能性が考えられる。われわれは宿主サイトカインが HHV-6 の再活性化に重要な役割を担っていると考え、重症型薬疹患者や肝移植患者においてウイルス学的解析に加え患者血清中サイトカインの測定を行い、TNF- α , IL-6 が重要な役割を演じていることを明らかにした^{84,85)}。HHV-6 再活性化メカニズムに関してはいまだ不明な点も多く残されているが、移植患者におけるウイルス再活性化に伴う臨床症状については表 2 に示すようなものがあげられる。脳炎/脳症をはじめとした中枢神経系合併症に加え、CMV 感染症と類似したさまざまな臨床像との関連性が

表 2 HHV6 再活性化時の臨床症状

発熱
Acute GVHD 様の皮疹
GVHD の増悪
骨髄生着不全
骨髄抑制
間質性肺炎
脳炎/脳症
Thrombotic microangiopathy
腸炎
肝炎
拒絶反応
真菌感染の増加

示唆されている。

8. 初感染時の中枢神経系合併症

突発疹罹患時に大泉門膨隆を認めることは多く、熱性けいれんの合併率も他の熱性疾患に比べて高い。このため、HHV6 発見前より突発疹起因病原体の中枢神経系直接侵襲の可能性が示唆されていた。HHV6 初感染時の熱性けいれんの合併頻度は、約 10% 前後と考えられている。われわれの検討では、HHV6 初感染に伴う熱性けいれん例ではけいれん反復例、長時間けいれんが持続する症例、部分けいれんをきたした症例の頻度が高く、熱性けいれん後のてんかん発症の要注意因子を満たすものが多いことが明らかとなった^{86~91)}。しかし、一方で熱性けいれんの反復と HHV6 感染の関連性を否定する報告もあり、今後さらに検討しなければならない課題である。

より重症な HHV6 初感染時の中枢神経合併症である脳炎/脳症は、全国調査の結果わが国で年間約 70 例程度発生しており、そのうち半数に重篤な神経学的後遺症を残すことが明らかにされた。このような症例の臨床像をまとめると、神経症状は有熱期あるいは解熱後発疹が出現してから認められるものもあり、さまざまである。先に述べた突発疹罹患時のウイルス増殖ならびに宿主免疫反応から考えると、一時的脳炎と免疫関連脳炎の両者が存在するようである。

おわりに

以上のように VZV, HHV6, HHV7 などの感染

に関する臨床的、ウイルス学的研究成績の多くを一流英文誌に公表することができた。そのなかで何度も学んだこととしては、誰よりも早く研究に着手することの重要性をあげることができる。また、わくわくするような気持ちをもちながら研究成果の公表を継続するには研究計画立案が大切である。その実現には子どもたちの親と心が触れ合うことが大切であり、研究計画に積極的に参加してもらうことが鍵になる。常日頃から頻繁に、詳細に、親切に子どもたちをみて、正確に、客観的に記録をし、仮説に合致するか論理的に考察し、何らかの結論を導き出す臨床研究の一連の流れは、まさに質の高い小児科臨床そのものであろう。またこのような真剣な姿勢は親の気持ちにも通じ、新知見を得るべく正の循環として機能するものである。

謝辞：第 40 回日本小児感染症学会年次集会開催にあたっては本学の関係諸氏、本学会の諸先生方、ならびに年次集会運営に当たりご努力を賜った多くの方々へ深謝いたします。

文 献

- 1) Asano Y, Takahashi M : Studies on neutralization of varicella-zoster virus and serological follow-up of cases of varicella and zoster. *Biken J* 21 : 15-23, 1978
- 2) Takahashi M, Otsuka T, Okuno T, et al : Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* ii : 1288-1290, 1974
- 3) Asano Y, Yazaki T, Miyata T, et al : Application of a live varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken J* 18 : 35-40, 1975
- 4) Asano Y, Yazaki T, Ito S, et al : Contact infection from varicella vaccine recipients. *Lancet* i : 965, 1976
- 5) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al : Protection of varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 59 : 3-7, 1977
- 6) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al : Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediat-*

- rics 59 : 8-12, 1977
- 7) Asano Y, Takahashi M : Clinical and serologic testing of a live varicella vaccine and two-year follow-up for immunity of the vaccinated children. *Pediatrics* 60 : 810-814, 1977
 - 8) Asano Y, Takahashi M : Studies on the polypeptides of varicella-zoster (V-Z) virus. I. Detection of varicella-zoster virus polypeptides in infected cells. *Biken J* 22 : 81-89, 1979
 - 9) Asano Y, Takahashi M : Studies on polypeptides of varicella-zoster (V-Z) virus. II. Synthesis of viral polypeptides in infected cells. *Biken J* 23 : 95-106, 1980
 - 10) Asano Y, Shiraki K, Takahashi M, et al : Soluble skin test antigen of varicella-zoster virus prepared from the fluid of infected cultures. *J Infect Dis* 143 : 687-692, 1981
 - 11) Asano Y, Albrecht P, Vickers JH : Immunogenicity of wild and attenuated varicella-zoster virus strains in pygmy marmosets. *Proc Soc Exp Biol Med* 173 : 501-505, 1983
 - 12) Asano Y, Albrecht P, Behr DE, et al : Immunogenicity of wild and attenuated varicella-zoster virus strains in rhesus monkeys. *J Med Virol* 14 : 305-312, 1984
 - 13) Asano Y, Albrecht P, Stagno S, et al : Potentiation of neutralization of varicella-zoster virus by antibody to immunoglobulin. *J Infect Dis* 146 : 524-529, 1982
 - 14) Asano Y, Albrecht P, Vujcic LK, et al : Evaluation of humoral immunity to varicella-zoster virus by an enhanced neutralization test and by the fluorescent antibody to membrane antigen test. *Arch Virol* 75 : 225-228, 1983
 - 15) Ozaki T, Ichikawa T, Matsui Y, et al : Viremic phase in nonimmunocompromized children with varicella. *J Pediatr* 104 : 85-87, 1984
 - 16) Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al : Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 106 (1) : 69-71, 1985
 - 17) Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al : Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 152 : 863-868, 1985
 - 18) Asano Y, Itakura N, Kajita Y, et al : Severity of viremia and clinical findings in children with varicella. *J Infect Dis* 161 : 1095-1098, 1990
 - 19) Asano Y, Hiroishi Y, Itakura N, et al : Immunoglobulin subclass antibodies to varicella-zoster virus. *Pediatrics* 80 : 933-936, 1987
 - 20) Asano Y, Hiroishi Y, Itakura N, et al : Placental transfer of IgG subclass-specific antibodies to varicella-zoster virus. *J Med Virol* 26 : 1-6, 1988
 - 21) Asano Y, Yoshikawa T, Urisu A, et al : Varicella-zoster virus replication site in internal organs of an otherwise healthy child with varicella and sudden death. *Acta Paediatr Jpn* 35 : 348-351, 1993
 - 22) Ueda T, Miyake Y, Imoto K, et al : Distribution of human herpesvirus 6 and varicella-zoster virus in organs of a fatal case with exanthem subitum and varicella. *Acta Paediatr Jpn* 38 (6) : 590-596, 1996
 - 23) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 : 219-222, 1993
 - 24) Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, et al : Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 69 : 639-643, 1993
 - 25) Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, et al : Dose-dependent effects of oral acyclovir in the incubation period of varicella. *Acta Paediatr* 85 (12) : 1418-1421, 1996
 - 26) Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, et al : Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral acyclovir in the family setting. *Arch Dis Child* 78 : 61-63, 1998
 - 27) Asano Y, Albrecht P, Vujcic LK, et al : Five-year follow-up study of recipients of live varicella vaccine using enhanced neutralization and fluorescent antibody membrane antigen assays. *Pediatrics* 72 : 291-294, 1983
 - 28) Asano Y, Nagai T, Miyata T, et al : Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 75 : 667-671, 1985
 - 29) Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al : Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94 (4) : 524-526, 1994
 - 30) Asano Y : Varicella vaccine : the Japanese

- experience. *J Infect Dis* 174 (Suppl 3) : S310-S313, 1996
- 31) Asano Y, Yoshikawa T, Kanematsu M, et al : Rapid contamination with varicella-zoster virus DNA to the throat of a daycare attendee and environmental surfaces from a child with varicella. *Pediatr Int* 41 (2) : 233-236, 1999
 - 32) Asano Y, Yoshikawa T, Ihira M, et al : Spread of varicella-zoster virus DNA to family members and environments from siblings with varicella in a household. *Pediatrics* 103 (5) : e61, 1999
 - 33) Suzuki K, Yoshikawa T, Ihira M, et al : Spread of varicella-zoster virus DNA to the environment from varicella patients who were treated with oral acyclovir. *Pediatr Int* 45 (4) : 458-460, 2003
 - 34) Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al : Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patients with herpes zoster. *J Med Virol* 63 : 64-66, 2001
 - 35) Suzuki K, Yoshikawa T, Tomitaka A, et al : Detection of varicella-zoster virus DNA in throat swabs of patients with herpes zoster and on air purifier filters. *J Med Virol* 66 (4) : 567-570, 2002
 - 36) Suzuki K, Yoshikawa T, Tomitaka A, et al : Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster. *J Infect Dis* 189 : 1009-1012, 2004
 - 37) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al : Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* i : 1065-1067, 1988
 - 38) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Viremia and antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 114 : 535-539, 1989
 - 39) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 84 : 675-677, 1989
 - 40) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : Neutralizing antibody assay for human herpesvirus-6. *J Med Virol* 30 : 14-19, 1990
 - 41) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Neutralizing antibodies to human herpesvirus-6 in healthy individuals. *Pediatr Infect Dis J* 9 : 589-590, 1990
 - 42) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG antibody to human herpesvirus-6. *J Med Virol* 32 : 119-123, 1990
 - 43) Yoshikawa T, Asano Y, Kobayashi I, et al : Seroepidemiology of human herpesvirus-7 in healthy children and adults in Japan. *J Med Virol* 41 : 319-323, 1993
 - 44) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiol Immunol* 36 : 495-506, 1992
 - 45) Yoshikawa T, Black JB, Ihira M, et al : Comparison of specific serological assays for diagnosing human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Clin Diag Lab Immunol* 8 (1) : 170-173, 2001
 - 46) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 93 : 104-108, 1994
 - 47) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection (exanthem subitum) without rash. *Pediatrics* 83 : 1003-1006, 1989
 - 48) Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al : Human herpesvirus type 6 infection (exanthem subitum) without fever. *J Pediatr* 115 : 264-265, 1989
 - 49) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : Simultaneous infection of human herpesvirus-6 and measles virus in infants. *J Med Virol* 31 : 306-311, 1990
 - 50) Kawaguchi S, Suga S, Kozawa T, et al : Primary human herpesvirus-6 infection (exanthem subitum) in the newborn. *Pediatrics* 90 : 628-630, 1992
 - 51) Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al : Clinical features and virus excretion in an infant with primary human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 95 (2) : 187-190, 1995
 - 52) Suga S, Yoshikawa T, Nagai T, et al : Clinical features and virological findings in children with primary human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 99 (3) : e4, 1997
 - 53) Asano Y, Nakashima T, Yoshikawa T, et al : Severity of human herpesvirus-6 viremia and clinical findings in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 118 : 891-895, 1991
 - 54) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Human herpesvirus 6 harbouring in kidney. *Lancet* ii : 1391, 1989
 - 55) Yoshikawa T, Suzuki K, Ihira M, et al : Human her-

- pesvirus 6 latently infects mononuclear cells but not liver tissue. *J Clin Pathol* 52 (1) : 65-67, 1999
- 56) Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, et al : Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol* 66 (4) : 497-505, 2002
- 57) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : Activation of human herpesvirus-6 in children with acute measles. *J Med Virol* 38 : 278-282, 1992
- 58) Yoshikawa T, Asano Y, Kobayashi I, et al : Exacerbation of idiopathic thrombocytopenic purpura by primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 12 : 409-410, 1993
- 59) Yoshikawa T, Kobayashi I, Asano Y, et al : Clinical features of primary human herpesvirus-6 infection in an infant with acute lymphoblastic leukemia. *Amer J Pediatr Hematol Oncol* 15 : 424-426, 1993
- 60) Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al : Primary human herpesvirus 6 infection in liver transplant recipients. *J Pediatr* 138 (6) : 921-925, 2001
- 61) Suga S, Yazaki T, Kajita Y, et al : Detection of human herpesvirus 6 DNAs in samples from several body sites of patients with exanthem subitum and their mothers by polymerase chain reaction assay. *J Med Virol* 46 (1) : 52-55, 1995
- 62) Suga S, Yoshikawa T, Kajita Y, et al : Prospective study of persistence and excretion of human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum and their parents. *Pediatrics* 102 (4) : 900-904, 1998
- 63) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 335 : 862-863, 1990
- 64) Sobue R, Miyazaki H, Okamoto M, et al : Fulminant hepatitis in primary human herpesvirus-6 infection. *N Engl J Med* 324 : 1290, 1991
- 65) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Simultaneous occurrence of human herpesvirus-6 infection and intussusception in three infants. *Pediatr Infect Dis J* 10 : 335-337, 1991
- 66) Hashida T, Komura E, Yoshida M, et al : Hepatitis in association with human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 96 (4) : 783-785, 1995
- 67) Yoshikawa T, Morooka M, Niinomi Y, et al : Five cases of thrombocytopenia induced by primary human herpesvirus 6 infection. *Acta Paediatr Jpn* 40 (3) : 278-281, 1998
- 68) Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al : Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *J Clin Pathol* 54 (10) : 792-795, 2001
- 69) Miyake F, Yoshikawa T, Suzuki K, et al : Guillain-Barre syndrome after exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J* 21 (6) : 569-570, 2002
- 70) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al : Reactivation of herpesvirus type 6 in children receiving bone marrow transplants for leukemia. *N Engl J Med* 324 : 634-635, 1991
- 71) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78 : 1381-1384, 1991
- 72) Yoshikawa T, Nakashima T, Asano Y, et al : Endonuclease analyses of DNA of human herpesvirus-6 isolated from blood before and after bone marrow transplantation. *J Med Virol* 37 : 228-231, 1992
- 73) Yoshikawa T, Kojima S, Asano Y : Human herpesvirus-6 infection and bone marrow transplantation. *Leukemia Lymphoma* 8 : 65-73, 1992
- 74) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 54 : 879-883, 1992
- 75) Frenkel N, Katsafanas GC, Wyatt L, et al : Bone marrow transplant recipients harbor the B variant of human herpesvirus 6. *Bone Marrow Transplant* 14 (5) : 839-843, 1994
- 76) Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, et al : Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 171 (2) : 273-280, 1995
- 77) Yoshikawa T, Ihira M, Furukawa H, et al : Four cases of human herpesvirus 6 variant B infection after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 65 (9) : 1266-1269, 1998
- 78) Yoshikawa T, Suzuki K, Ihira M, et al : Prediction of human herpesvirus 6 infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 92 (7) : 2597-2599, 1998
- 79) Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al : Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation. *J Med Virol* 62 (1) : 52-59, 2000
- 80) Ihira M, Yoshikawa T, Suzuki K, et al : Correlation between human herpesvirus 6 and 7 infections

- after living related liver transplantation. *Microbiol Immunol* 42 (3) : 225-232, 2001
- 81) Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, et al : Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28 (1) : 77-81, 2001
- 82) Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, et al : Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients : clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 185 : 847-853, 2002
- 83) Yoshikawa T, Yoshida J, Hamaguchi M, et al : Human herpesvirus 7-associated meningitis and optic neuritis in a patient after allogeneic stem cell transplantation *J Med Virol* 70 : 440-443, 2003
- 84) Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, et al : Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol* 37 (Suppl 1) : S92-S96, 2006
- 85) Ohashi M, Sugata K, Ihira M, et al : Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients. *Liver Transpl* 14 (1) : 100-109, 2008
- 86) Yoshikawa T, Nakashima T, Suga S, et al : Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics* 89 : 888-890, 1992
- 87) Asano Y, Yoshikawa T, Kajita Y, et al : Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch Dis Child* 67 : 1484-1485, 1992
- 88) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al : Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 33 : 597-603, 1993
- 89) Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al : Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV 6 infection. *Arch Dis Child* 82 (1) : 62-66, 2000
- 90) Yoshikawa T, Asano Y : Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 22 (5) : 307-314, 2000
- 91) Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al : Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child* 83 : 170-171, 2000