

第 43 回日本小児感染症学会会長講演

急性脳炎・脳症の病態解析から治療へ

森 島 恒 雄*

はじめに

日本小児感染症学会編集委員会より強い推薦をいただき、昨年(2011)の第 43 回本学会・学術集会での会長講演の概要をまとめました。筆者の約 35 年余の重症ウイルス感染症分野における研究・教育・診療の個人の歴史です。なかには今日のウイルス学・小児感染症学からみて少し古くなった内容も含まれますが、どうぞお許しください。本稿をまとめる機会をいただいた学会編集委員長牛島先生に厚くお礼申しあげます。

I. 研修医時代—大学院での研究のスタート (1973~1979)

1973 年静岡市の病院で小児科医としての研修をスタートさせた。当時は、第 2 次ベビーブームの真只中で、約 50 床の小児科病棟を 3 人の実働部隊(筆者も含む)と 1 人の部長で診療するという、文字通り目の回る忙しさであった。細菌性髄膜炎・膿胸・麻疹の内攻(DIC)・麻疹脳炎・ロタウイルス胃腸炎による高度の脱水など、重症感染症で常に病棟が満室で、その病院だけで年に何人もの子どもたちが重症感染症で亡くなった。こうして、特に麻疹脳炎・風疹脳炎・原因不明の脳炎・細菌性髄膜炎など中枢神経感染症の病態に関心をもつようになり、1975 年名古屋大学小児科入局(鈴木榮教授)と同時に大学院入学、ウイルス研究室に入った。翌年、東大医科研病理学研究室(青山友三教授)に 1 年間国内留学する機会を得

て、ウイルス性髄膜炎における局所の細胞性免疫の研究を始めた。この時期は「感染免疫学の黎明期」にあたり、Zinkernagel たちが H-2 restriction の概念を発表した頃である。つまり、今でいう「HLA が一致しないとウイルス感染した自己の細胞に対して宿主のウイルス特異的 cytotoxic T cell が killer 活性を示さない」ことが初めて明らかにされた時期であった¹⁾。研修医時代からの「髄液中で増加する細胞は、何か合目的な働きをしているに違いないが、それは何だろうか?」という疑問の答えを探したかったのである。ワクチニアウイルス髄膜炎を発症させたマウスの髄膜に浸潤している細胞を集め(大変な作業であった)実際にそれが T cell マーカーをもち、ウイルス特異的に cytotoxic 活性を示し、かつ H-2 拘束性に働くこと、すなわち髄膜という感染の現場=局所に合目的に働く T cell が集まることを世界で初めて明らかにできた(図 1)^{2,3)}。この局所免疫の研究は、その後、ウイルス性中枢神経感染症における髄液浸潤細胞の同定や髄液中のインターフェロン活性の検討、種々の中枢神経ウイルス感染症における脳内抗体産生の評価などに発展していった^{4~6)}。

II. 米国 NIH 留学と帰国後の単純ヘルペス感染症の研究 (1979~1990 年代前半)

1979~1981 年米国 NIH, NIDR (Notkins 博士)に留学することができ、ウイルスとレセプターの interaction によって病原性が規定されることを示した^{7~9)}。自分の研究の合間に NIH で著明な研究

* 岡山大学大学院小児科医学科
〔〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1〕

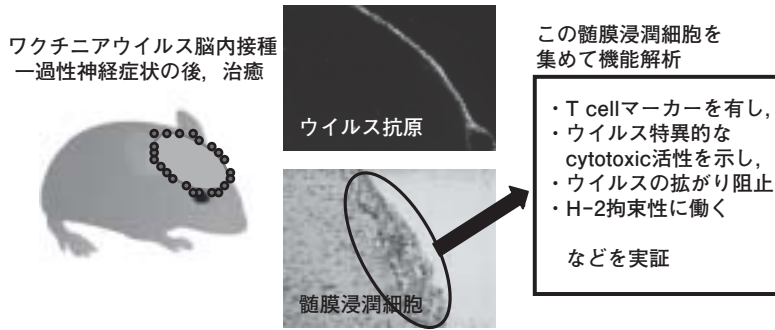


図 1 中枢神経ウイルス感染症研究の第一歩

髄液中の細胞の存在意義への疑問 から (髄膜浸潤細胞) の機能解析へ
感染局所に集まったリンパ球の機能を初めて明らかにした。(Infect Immun, 1978 など)

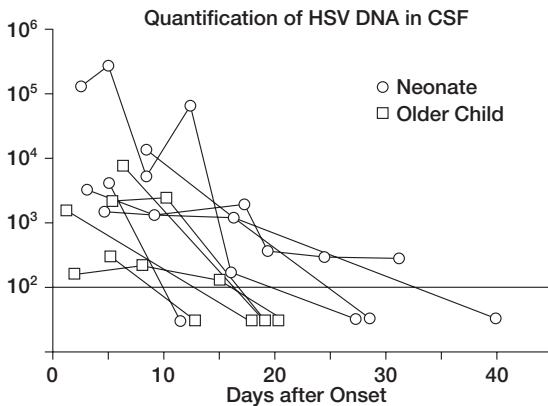


図 2 ACV 治療に伴う髄液中 HSV DNA 量の推移 (J Med Virol, 1993 より引用)

者の講演を聞くことも大きな楽しみであった。帰国後、ウイルス感染症の分野で重要な変化が起こりつつあった。それは、「ウイルスに効く薬はない」という従来の概念を覆す、HSV 感染症におけるアシクロビル (ACV) の登場であった¹⁰⁾。「有効な治療法がある」ということは、早期の病因診断の重要性が増すことを意味する。「よい治療薬があるなら、早期診断を！」、われわれは、まず髄液中の HSV 抗体検出のための高感度 ELISA 法を作り¹¹⁾、次いで 1980 年代後半に break through した新たな手法、すなわち PCR 法をいち早く単純ヘルペス脳炎患者髄液中の HSV DNA 検出に応用した。全症例で髄液中に HSV DNA を検出でき、早期診断での実用化にこぎつけた (図 2, 3)¹²⁾。ま

た、DNA の定量にも取り組み、ACV の治療により髄液中の HSV DNA 量が劇的に減少することがわかった¹³⁾。

この PCR 法は重症ウイルス感染症の病態解析にも有用であった。すなわち、単純ヘルペス脳炎では、HSV DNA は髄液のみで陽性であるのに対して、新生児ヘルペスでは全身型だけでなく中枢神経型でも血中 HSV DNA は陽性であった。つまり、前者は神経に沿って脳内にウイルスが侵入するのに対して、後者では血流に乗って脳内に感染が広がることを示唆する (図 4)¹⁴⁾。こうした病態の研究と診療の経験は、当時理事をしていた日本神経感染症学会による「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」の確立に役立った (表 1)^{15~19)}。

III. 小児の中枢神経感染症における急性脳症の重要性

1990 年代に入り、PCR 法などさまざまな手法で小児の急性脳炎・脳症の病因診断ができるようになった。図 5 に、愛知県における 15 歳未満の小児の 10 年間における急性脳炎の病因調査結果を示す。ここで明らかになったことは、麻疹、風疹、HSV などの脳炎以外に、病因不明例が多く、その予後も悪かったことである。またこの病因不明のなかに「急性脳症」、すなわち脳内や髄液中に病原体が確認できないのに重い神経障害が認められる症例が非常に多いことに気づき始めた。1994 年札幌の富樫先生や、大阪の府立公衆衛生研究所か

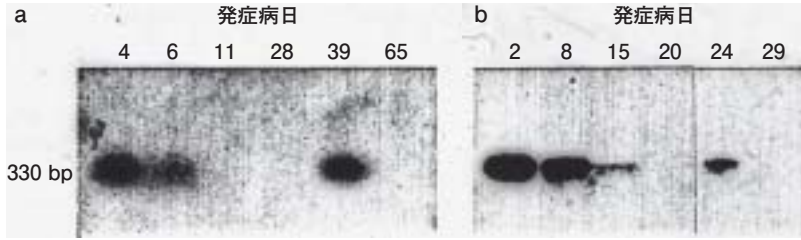


図 3 再発例における髄液中 HSV DNA の再出現

ACV の使用量が少ないと高頻度 (25%) に再発 (Case a 病日 39, Case b 病日 24).
(Pediatrics, 1992)

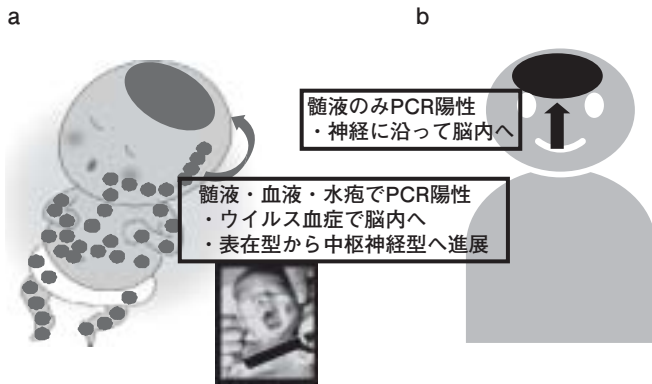


図 4 単純ヘルペスウイルスの脳内への侵入経路

a: 新生児の単純ヘルペス脳炎 (= 新生児ヘルペス中枢神経型).
b: 年長児の単純ヘルペス脳炎.

らインフルエンザに伴う脳障害の貴重な報告がなされ、インフルエンザ感染に伴いウイルスが脳内で増殖しなくても重篤な神経障害が起こり得ることがわかり、その後のインフルエンザ脳症研究の大きな一歩になった (図 6)。

IV. インフルエンザ脳症との出会い (1990 年代後半～)

表 2 に、インフルエンザ脳症との出会いを示す。単純ヘルペス脳炎研究の始まりが名古屋市郊外の 15 歳の症例との出会いだったと同様、bed-side の経験がスタートであった。1997/98 年シーズン、A 香港型の大流行があり、愛知県でインフルエンザと診断され神経症状を示しながら死亡する小児例が多発した。1994 年のことを思い出し、全国の仲間と連絡をとり、その年インフルエンザ脳症で 100 例以上が死亡したとの推定値を発表した。反響は大きく、このことがきっかけとなり、厚生労働省の「インフルエンザ脳症研究班」がスタートした (ここでは、インフルエンザ脳症研究

班と略)。翌シーズン 202 例の全国調査の解析から、致命率約 30%、後遺症率約 25% と重い予後が明らかになり、また多くの症例で多臓器不全が認められるなど、病態にサイトカイン・ケモカインの上昇が関与することが推定された^{20,21)}。また、15 例の剖検例について全例の調査を国立感染症研究所感染病理部に依頼し、全国の担当者全員が集まり検討した結果を表 3 に示す。この時点で脳内でのウイルスの増殖は認められず、急性脳症の病態であることも確認された。また、神経系およびその他の臓器で apoptosis が急速に進行していることも明らかになった。一方、NSAIDs がインフルエンザ脳症の予後の悪化につながる事が明らかになったのもこの頃である²²⁾。ジクロフェナク Na、およびメフェナム酸は多変量解析によっても脳症の致命率上昇につながる事が明らかになり、この結果の公表が NSAIDs の使用の制限につながった。その後の NSAIDs による神経障害のメカニズムは、研究班の Asai らにより後日明らかにされた²³⁾。班発足後まもなく、インフルエンザ脳

表 1A 単純ヘルペス脳炎（小児）の診断基準
ウイルス学的検査所見（確定診断）日本
神経感染症学会ガイドライン

- (1) 髄液を用いた PCR 法で HSV-DNA が検出されること。ただし陰性であっても診断を否定するものではない。特に、治療開始後は陰性化する可能性が高いので、治療前の髄液の検査を行うことが望ましい。
- (2) 単純ヘルペスウイルス（HSV）抗体測定による診断。髄液 HSV 抗体価の経時的かつ有意な上昇があり、また、髄腔内抗体産生を示唆する所見がみられること。
- (3) 髄液からのウイルス分離はまれである。

上記の 1, 2 から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」、3 のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」とする。

表 1B 単純ヘルペス脳炎（小児）の治療指針
—日本神経感染症学会ガイドライン—

- 1) 一般療法
呼吸・循環管理，輸液・栄養管理，電解質バランスの維持
- 2) 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与
 - ・単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する。
アシクロビル 30 mg/kg/day（1日3回）に点滴静注，14日間使用。
 - ・重症例
アシクロビル 45 mg/kg/day 8時間ごとに点滴静注，21日間使用。
 - ・新生児例
アシクロビル 30~60 mg/kg/day 8時間ごとに点滴静注，21日間使用。
 - ・アシクロビル不応例
ピラビンの使用も考慮する。

単純ヘルペス脳炎が否定された時点で抗ウイルス療法を中止する。

症・家族の会「小さいのち」の方々（代表 坂下裕子さん）との交流が深まり，研究班への参加を依頼，「リハビリテーション」「グリーンケア」について家族の立場からまとめていただくことができた（ガイドライン参照）。

V. インフルエンザ脳症：病態解明から治療法の確立へ（2000年以降）

病理学的解析と同時に，サイトカイン・ケモカ

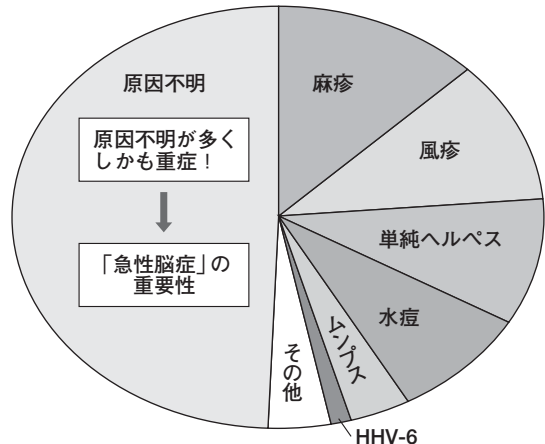


図 5 15歳未満の急性脳症の病因調査
愛知県 331 例の解析（1984~1993 年）。（森島，1994）

インの血中および髄液中の高値が確認された^{24~26}。図 7 に，インフルエンザ脳症重症例における sTNFR1, IL-6 などの上昇を報告した Ichiyama らの結果を示す。研究班を含む多くの研究成果を基に，図 8 に示す本症の病態が明らかになり，それに基づいて治療法の検討が始まった。治療法はサイトカイン・ケモカインの抑制，apoptosis の制御，抗炎症，REDOX の制御を基本とした。詳細は，インフルエンザ脳症ガイドライン（2005 年版，2009 年改訂版）を参照していただきたいと思う。本ガイドラインの特徴として，病態解析から予後の改善につながる治療法を組み立てたこと，日本以外では本症の症例報告が少なく，外国の治療経験を参考にできなかったこと，したがって必ずしも高い evidence に支えられたガイドラインではなく，まず作って速やかに検証する必要性があったことなどがあげられる。幸い致死率は 30% から 10% 以下に低下し，これ以降さらに検討を重ね，2009 年 9 月インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版を作ることができた^{27~34}。表 4 に，教室の Nagao らが示したインフルエンザ脳症におけるリスクファクターを示す³³。AH12009pdm（新型インフルエンザ）によるわが国の小児死亡は 41 例と，米国の 1,200 例（CDC）に比べ著しく少なかったのだが，そのなかで脳症の占める割合は 36% と高く，依然として多くの解決すべき課題を残している³⁵。

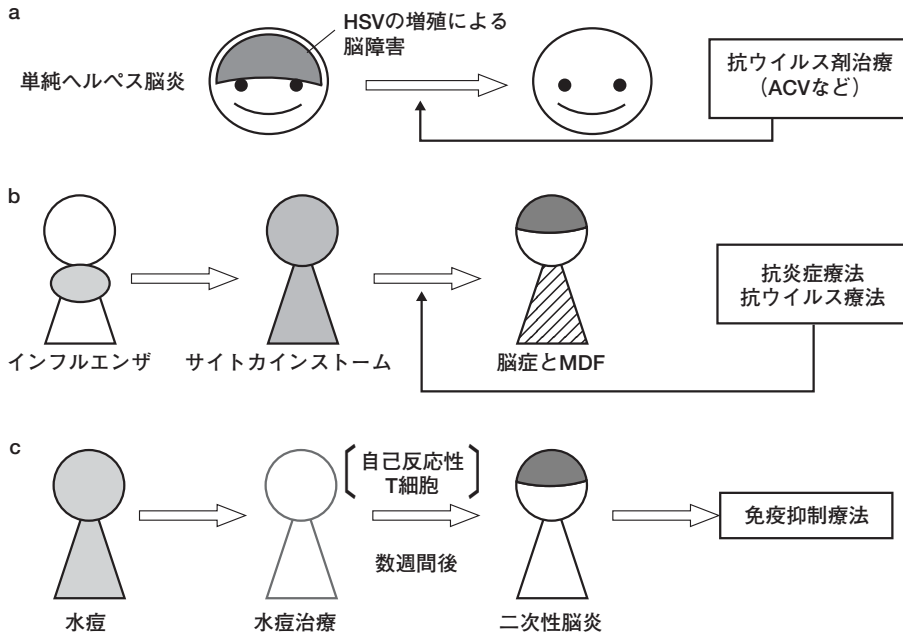


図 6 急性脳炎・脳症の概念

- a : ウイルスが直接増殖することによる CNS 障害.
- b : ウイルス感染をきっかけとする生体の反応 (炎症反応など) による CNS の障害.
- c : ウイルス感染後に起きる自己免疫による CNS の障害 [水痘 (後) 脳炎など].

表 2 インフルエンザ脳症との出会い

<ul style="list-style-type: none"> ・ 1994/95 年シーズン, インフルエンザに伴う重症脳障害の報告 大阪・北海道 (富樫先生, 奥野先生) ・ 1997/98 年, 全国で A 香港型が小児で大流行—愛知県でも死亡多数— 多くの小児が死亡 (後に「小さないのち」設立へ) ・ シーズン後, 病因診断確定例 (脳炎・脳症) 都道府県調査の協力依頼 北海道・千葉・愛知・三重・大阪・福岡・神奈川など ・ 15 歳未満小児人口約 30%の地域で 40 人の死亡 ・ 推定 100 人以上がインフルエンザ脳炎・脳症で死亡—公表 ・ 厚生労働省研究班を組織し, 全容の解明へ ・ インフルエンザ脳症家族の会「小さないのち」との連携
--

表 3 病理学的検討の概要 (15 例)

<ol style="list-style-type: none"> (1) 高度な脳浮腫がある (しばしば小脳扁桃ヘルニアなどを伴う). (2) 脳内に炎症細胞の浸潤は認めない. (3) 血管壁の硝子化および血漿成分の脳実質への漏出が著明—しばしば全身の血管に認められる—. (4) 脳および全身のフィブリン血栓. (5) 血球貪食像 (白血球, 赤血球) がしばしば認められる—influenza-associated hemophagocytosis—. (6) 気管支, 肺の炎症性変化は軽度. (7) 脾臓や消化管などのリンパ節腫脹, リンパ濾胞の壊死, リンパ球の脱落を認める. (8) 脳内および多臓器で, 急激な apoptosis の進行. (9) 脳内にインフルエンザウイルスを認めない.

(Options for the Control of Influenza, 2001)

VI. インフルエンザ脳症以外の急性脳炎・脳症について

図 9 に, 最近のわが国における小児急性脳炎・脳症の病因別頻度を示す. 図から明らかなように, インフルエンザ脳症に次いで, HHV-6, ロタ, ム

ンプスなどによる急性脳炎・脳症が認められ, 年間約 1,000 例の小児が罹患している³⁶⁾. 表 5 に, 病因別の臨床像の特徴を示す. 興味深いのは, インフルエンザにおける気道, ロタウイルスにおける消化管, HHV-6 における末梢血単核球など標的臓器ではウイルスの増殖はあるものの, いずれ

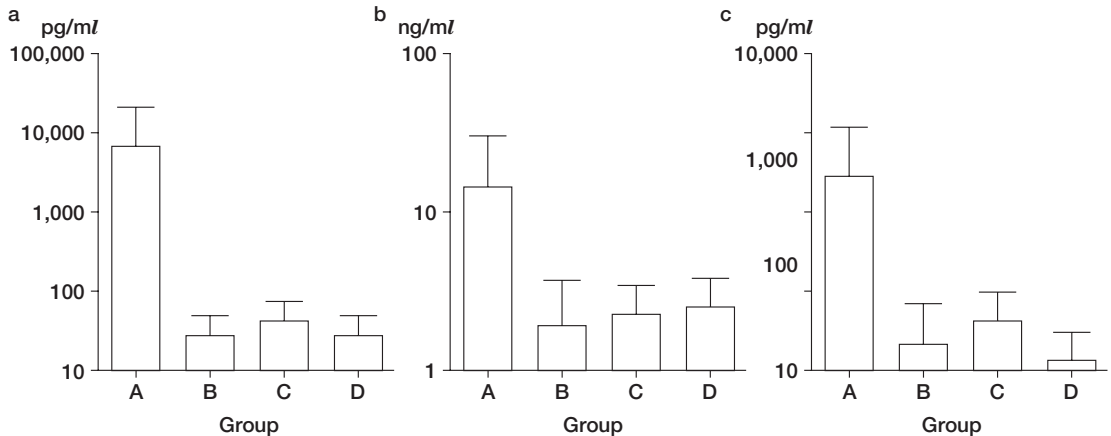


図 7 インフルエンザ脳症 血清中のサイトカイン・ケモカイン

IE, IFS, Flu における血清中 IL-6 (a), sTNFR1 (b), IL-10 値 (c).

Group A : IE 予後不良群 (n=14), Group B : IE 予後良好群 (n=14), Group C : IFS (n=13), Group D : Flu (n=39) (Ichiyama, et al, 2003)

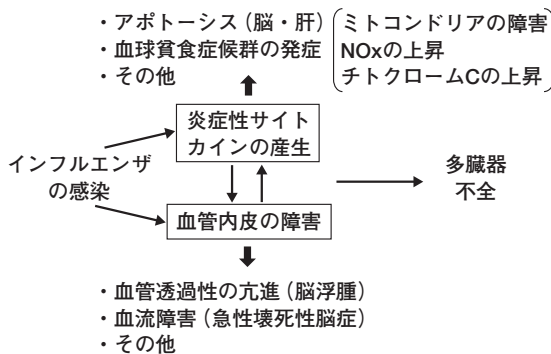


図 8 インフルエンザ脳症の発症機序

も脳内でのウイルスの増殖は認められない点である。また、これらの疾患はしばしば致命的な肺水腫や蛋白漏出性胃腸症などを起こすが、その肺や消化管の部位にもウイルスの増殖は認められない。すなわち、重篤な障害を示す臓器とウイルスが主に増殖する臓器が必ずしも一致しないことがわかってきた³⁶⁾。このことは抗ウイルス療法だけでは、重症の脳炎・脳症とそれに随伴する多臓器不全は救えないことを意味する。これらの病態について、特にインフルエンザ脳症との相違点について明らかにすることが、今後の残された大きな課題で、その解明がインフルエンザ脳症以外の脳炎・脳症の有効な治療法・予防法の確立につながる

表 4 インフルエンザ脳症の予後不良因子 (ガイドライン改訂版より)

インフルエンザ脳症の予後不良因子として、以下の項目が報告されている。脳症が疑われる症例において、これらの所見を認めた場合、より注意深い経過観察と集中的な治療を行うことが望ましい。

- 1) 症状：最高体温 (41°C以上)、下痢
- 2) 使用薬剤：ジクロフェナク Na, メフェナム酸
- 3) 検査所見の異常
 - ・血液検査：Hb 14 g/dl 以上, 血小板 10 万/ μ l 未満, AST・ALT 100 IU/l 以上, CK 1,000 IU/l 以上, 血糖 50 mg/dl 未満または 150 mg/dl 以上, PT 70%未満, アンモニア 80 μ g/dl 以上
 - ・尿検査：血尿, 蛋白尿
 - ・頭部 CT 検査：浮腫, 出血, 低吸収域

(文献 33) より引用)

ると考えている。筆者に残された大きな宿題である。ぜひ、先生方のご協力をお願いしたい。

おわりに

2012 年 1 月, うれしいニュースが飛び込んできました。WHO から「日本のインフルエンザ脳症ガイドラインを英訳して WHO の HP に掲載させてほしい」との依頼です。現在, 準備を進めています。感染症は小児の診療分野のなかでも最も基本的, かつ重要な分野です。一方, この分野の

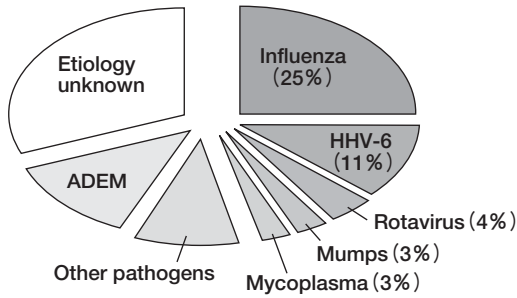


図 9

毎年約 1,000 例の小児急性脳炎・脳症の発症がある。(Wada, et al)

「真の専門家」になるためには、①重症感染症の診療経験を十分に積むこと、②その際常に何が起きているのか、病態を考え治療にあたること、③可能な限り bench work に従事する機会をもつこと、の重要性を強調したいと思います。③の重要性については、まずいろいろな論文の質を吟味しながら読み解く能力を育てることができます。必ずしも外国のよい雑誌に載った論文が正しいとは限りません。それを評価する眼を育てることが必要です。また臨床に直結した基礎研究をベースにして、若い会員の先生方に「ガイドラインを使う」側から「ガイドラインを作る」側になっていただきたいと心から願います。最後に、今までのご指導・研究に協力いただいた多くの先生方に厚くお礼申し上げます。

文 献

- Zinkernagel RM, Welsh RM : H-2 compatibility requirement for virus-specific T cell-mediated effector functions in vivo. I. Specificity of T cells conferring antiviral protection against lymphocytic choriomeningitis virus is associated with H-2K and H-2D. *J Immunol* 117 : 1495-1502, 1976
- Morishima T, Hayashi K : Local cell-mediated immunity in vaccinia meningitis of mice. *Microbiol Immunol* 22 (1) : 41-45, 1978
- Morishima T, Hayashi K : Meningeal exudate cells in vaccinia meningitis of mice : role of local T cells. *Infect Immun* 20 (3) : 752-759, 1978
- Morishima T, Miyazu M, Ozaki T, et al : Local immunity in mumps meningitis. *Am J Dis Child*

表 5 急性脳炎・脳症の病因別病像

- | 病因 | 病像 |
|--------------|--|
| 1) ロタウイルス脳症 | <ul style="list-style-type: none"> ・頻度が高い。 ・予後が悪い。 ・けいれんが難治性。 ・多臓器不全・肺水腫に注意。 |
| 2) HHV-6 脳症 | <ul style="list-style-type: none"> ・頻度が高い (インフルエンザ脳症に次ぐ)。 ・けいれんの合併頻度が高い。 ・血流障害を生じやすい—SPECT のチェックを—。 |
| 3) マイコプラズマ脳症 | <ul style="list-style-type: none"> ・精神・神経症状を示しやすい。 ・呼吸器症状の極期から遅れることが多い—病因として見逃しやすい—。 |
| 4) HUS 脳症 | <ul style="list-style-type: none"> ・けいれんは必発。 ・呼吸障害の頻度が非常に高い。 ・初診時 MRI 異常を示す。 ・予後：後遺症は残るが、致命率は低い。 |

134 (11) : 1060-1064, 1980

- Nagai H, Morishima T, Morishima Y, et al : Local T cell subsets in mumps meningitis. *Arch Dis Child* 58 (11) : 927-928, 1983
- Miyazu M, Morishima T, Hanada N, et al : Types of interferons detected in cerebrospinal fluid from patients with viral infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 152 (5) : 1098-1099, 1985
- Morishima T, McClintock PR, Billups LC, et al : Expression and modulation of virus receptors on lymphoid and myeloid cells : relationship to infectivity. *Virology* 116 (2) : 605-618, 1982
- Morishima T, McClintock PR, Aulakh GS, et al : Genomic and receptor attachment differences between mengovirus and encephalomyocarditis virus. *Virology* 122 (2) : 461-465, 1982
- Yoon JW, Morishima T, McClintock PR, et al : Virus-induced diabetes mellitus : mengovirus infects pancreatic beta cells in strains of mice resistant to the diabetogenic effect of encephalomyocarditis virus. *J Virol* 50 (3) : 684-690, 1984
- Whitley RJ, Alford CA Jr, Hirsch MS, et al : Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314 : 144-149, 1986
- Hanada N, Kido S, Terashima M, et al : Non-invasive method for early diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Arch Dis Child* 63 (12) : 1470-1473,

- 1988
- 12) Kimura H, Shibata M, Kuzushima K, et al : Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction. *Med Microbiol Immunol* 179 (4) : 177-184, 1990
 - 13) Ando Y, Kimura H, Miwata H, et al : Quantitative analysis of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of children with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 41 (2) : 170-173, 1993
 - 14) Kimura H, Futamura M, Kito H, et al : Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections : frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 164 (2) : 289-293, 1991
 - 15) Kimura H, Aso K, Kuzushima K, et al : Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 89 (5 Pt 1) : 891-894, 1992
 - 16) Ito Y, Ando Y, Kimura H, et al : Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 17 (1) : 29-32, 1998
 - 17) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al : Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (5) : 596-601, 1999
 - 18) Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al : Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis* 30 (1) : 185-187, 2000
 - 19) Kimura H, Ito Y, Futamura M, et al : Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol* 67 (3) : 349-353, 2002
 - 20) Kasai T, Togashi T, Morishima T : Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 355 (9214) : 1558-1559, 2000
 - 21) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al ; Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35 (5) : 512-517, 2002
 - 22) 森島恒雄 : 厚生労働科学研究インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及病態に関する研究, 平成 12 年度—14 年度総合研究報告書, 2003
 - 23) Kakita H, Aoyama M, Hussein MH, et al : Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF-kappaB signaling in cultured astrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 238 (1) : 56-63, 2009
 - 24) Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al : Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 58 (4) : 420-425, 1999
 - 25) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al : Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 35 (1) : 59-61, 2003
 - 26) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 188 (5) : 690-698, 2003
 - 27) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, et al : NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 34 (3) : 137-140, 2003
 - 28) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al : Analysis of cytokine levels and NF-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 27 (1) : 31-37, 2004
 - 29) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 190 (3) : 494-498, 2004
 - 30) Kawashima H, Morishima T, Togashi T, et al : Extraordinary changes in excitatory amino acid levels in cerebrospinal fluid of influenza-associated encephalopathy of children. *Neurochem Res* 29 (8) : 1537-1540, 2004
 - 31) Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, et al : Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Int* 47 (2) : 175-179, 2005
 - 32) Kawada J, Kimura H, Kamachi Y, et al : Analysis of gene-expression profiles by oligonucleotide microarray in children with influenza. *J Gen Virol* 87 (Pt 6) : 1677-1683, 2006

- 33) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al : Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 27 (5) : 384-389, 2008
- 34) Wada T, Morishima T, Okumura A, et al : Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol* 53 (2) : 83-88, 2009
- 35) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al : Deaths associated with pandemic(H1N1)2009 among children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 17 (11) : 1993-2000, 2011
- 36) 森島恒雄 : 小児の急性脳炎・脳症の現状. *ウイルス* 59 : 59-66, 2000

* * *

第 2 回 研究教育委員会主催 日本小児感染症学会教育セミナー Basic Course

1. 講師 (予定) : 斉藤昭彦 (代表者), 笠井正志, 庄司健介, 堀越裕歩, 宮入烈
2. 開催日時 (予定)
 - 第一部 : 2012 年 11 月 23 日 (金) 13 : 00~18 : 30
 - 第二部 : 2012 年 11 月 24 日 (土) 8 : 00~9 : 00
 - 第三部 : 2012 年 11 月 25 日 (日) 8 : 00~9 : 00
3. 定員 (予定) : 100 名
4. 参加費 : 3,000 円
5. 参加資格
 1. 会員であることが申込の必須条件
 2. 事前登録制とし, 定員になり次第締切
 3. 同一施設からの参加は 2 名までに制限
 4. 後期研修医, 次いで初期研修医を優先
 5. 医師免許取得後年数の若い者を優先
6. 申込方法

機関誌「小児感染免疫」2号および日本小児感染症学会ホームページ (www.jspid.jp) にて告知します。
7. 申込にあたっての注意事項
 - 1) 一年会員または一定期間会費を滞納されている方は 3 月末をもって自動退会となります。申込前に必ず会員係へ入会状況の確認を行ってください。
 - 2) 非会員で参加申込希望の方は 6 月 20 日までに入会手続きを完了してください*。

*6 月 20 日以降の非会員の参加申込は受け付けられませんのでご注意ください。また, 入会手続きは入会申込書を提出後, 会費を納入し会員番号が発行された時点で完了となります。