

# ウイルスとこども達

堤 裕幸, 要藤裕孝, 堀 司, 津川 毅, 山本雅樹

札幌医科大学医学部小児科学講座

## Virus infection and children

Hiroyuki TSUTSUMI, Yuko YOTO, Tsukasa HORI, Takeshi TSUGAWA, Masaki YAMAMOTO

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University, School of Medicine

### ABSTRACT

Following the lead of Dr. Toru Nakao and Emeritus Professor Shunzo Chiba, we have conducted epidemiological and virological research on viral infections frequently observed in children. The present report is an overview of the research we have conducted. Amongst our research, we have demonstrated that the genetic evolution of the respiratory syncytial virus (RSV) undergoes both geographical and temporal clustering. Additionally, we have shown that the cytomegalovirus (CMV), a DNA virus, is widely disseminated under very stable genetic conditions. We have also clarified the situation concerning the genetic evolution of rotaviruses collected in Sapporo. In addition, we have attempted to identify the virulence-associated genome mutations of murine and human rotaviruses. Furthermore, we have indicated how the considerable genetic mutations of human parvovirus B19 could be associated with outbreaks of exanthema infectiosum every few years. Finally, we have examined viral reactivation in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and identified human herpesvirus 6 as a prominent pathogen causing important clinical events in these patients.

(Accepted November 17, 2017)

**Key words:** respiratory syncytial virus, cytomegalovirus, rotavirus, human parvovirus B19, human herpesvirus 6

### はじめに

こども達は、母親の胎内にいるときからウイルスに曝されることがあり、出生後も頻繁にウイルスの暴露を受け、時に発症し、免疫を獲得、そして成長していく。その様相を明らかにするのに疫学的な手法がある。感染症における疫学は、その集団における、一つの感染・感染症の推移を明らかにし、それをもたらす病原体側と宿主側の因子（個体免疫、集団免疫 [herd immunity] など）を探る。病原体が同定される以前であれば、ある感染症は軽重の差はあれ臨床診断された単一の疾患として捉えられ、その発生・流行の様子が追跡される。病原体が発見され、さらに複数の血清型 (serotype) など亜型の存在が明らかになった以降は、亜型ごとの流行の様子が探られ、その特徴や亜型間の相互関係なども明らかになってくる。そして近年は病原体の遺伝子の検索が容易になったことにより分子疫学の手法が進み、同一血清型やグループ内の複数の遺伝子型 (genotype) の存在や、遺伝子レベルで

の進化の様子が検索されるようになった。感染症の疫学研究は、ある特定の集団を対象とするが、対象の規模はその感染症の流行の大きさや伝播力により異なってくる。もちろん疫学的手法、研究組織の大きさ（人的、物的規模）も、それを左右する。一方いずれの場合でも、ある程度の観察期間が必要になり、場合によっては10~20年以上の疫学を探ることで見えてくる現象もある。それら疫学的手法の進歩、多様化を踏まえ、当教室が行ってきた幾つかのウイルス感染症の臨床疫学研究の成果を中心に述べる。

### 1 RSウイルス

RSウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) は乳幼児の最も普遍的で重要な呼吸器感染症の原因ウイルスである。現在まで、RSVのグループA, B株の流行の様子を本邦で初めて明らかにするなどしてきたが、その後も研究を続けた。RSV分離株の分子疫学的解析に、簡便で低コストのHeteroduplex Mobility Assayを初めて用いて1980~2000年シー

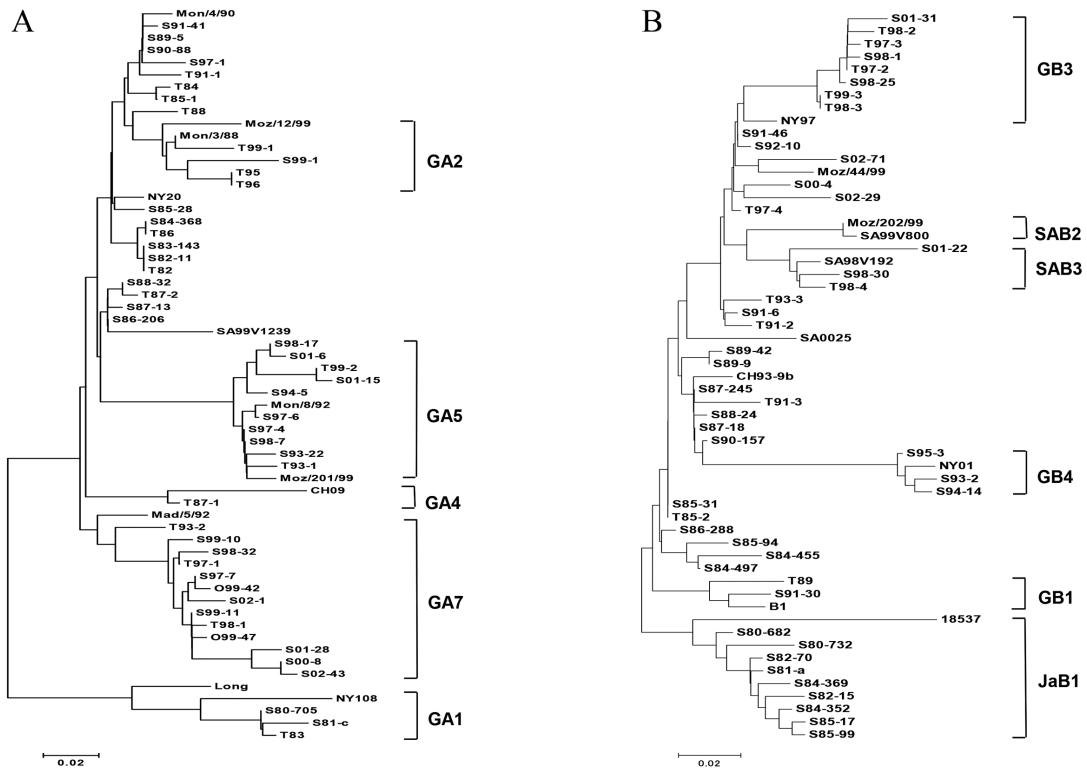


図 1. RSV G 遺伝子の進化系統樹

1980～2002年の札幌と東京におけるRSV分離株，グループA株（A）とB株（B）の解析．流行株の地域集積性ととも、世界的な時間集積性を認める．（文献2より引用）

ズンにRSV下気道炎の乳幼児より分離保存されたRSVグループA株のG遺伝子の変異について検討し、遺伝的多様性・変異株の検出には、従来の系統樹解析と比べ遜色無いことを示した<sup>1)</sup>。一方、1980～2002年の札幌と東京におけるRSV分離株のG遺伝子について、PCR法とダイレクトシーケンス法を用いて分子疫学的解析を行い、RSV流行株が進化の過程で、地域集積性ととも、世界的な時間集積性を示すことを確認した（図1）<sup>2)</sup>。又、この解析の中で、RSVのG遺伝子に60塩基、20アミノ酸の反復配列のある株の本邦における存在を初めて示した<sup>3)</sup>。これは、アルゼンチンのブエノスアイレスにおいて同定された株と同一の起源を有すると考えられた。RSV下気道炎の病態にToll-like receptor 3 (TLR3)が関与していることを想定し、TLR3を過剰発現させたヒト肺胞上皮細胞株作成してRSVの感染実験を行い、TLR3の抗RSV作用を確認した<sup>4)</sup>。

RSV下気道炎の回復後、長期に亘って喘鳴を反復することが知られている（reactive airway disease: RAD）。2003年から2010年にかけてRSV初感染にて加療した1歳未満児で、その後1年以上フォローすることができた児を対象とした検討で、RSV感染で入院加療した児は外来治療の児に比べ、後の反復性喘鳴が多く、更にRSV下気道炎の児は上気道炎のみ

の児に比べ、後の反復性喘鳴が有意に多いことを確認した<sup>5)</sup>。下気道炎では強い炎症の後、組織のリモデリングが生じて、気道過敏性の亢進が持続し、繰り返す喘鳴に繋がるとの推論から、病理学第二講座、耳鼻咽喉科学講座との共同で、RSV感染鼻粘膜上皮細胞を用いて検討したところ、RSV感染に関連して、組織のリモデリングに関係するとされるMMP (matrix metalloproteinase)-10の発現亢進を確認した<sup>6)</sup>。

## 2 サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染症は胎内感染、母子感染を引き起こす主要な感染症であり、その解明を含め、故中尾名誉教授の時代から、当教室のメインテーマの一つであった。当時、2,070例の新生児の尿から、組織培養によるCMV分離を試み、11例（0.53%）に母子感染を確認した前方視的研究は、本邦におけるCMVの母子感染の状況を初めて明らかにしたものである<sup>7)</sup>。

我々はCMVの母子感染の成立に関係するであろう母体の抗CMV細胞性免疫能の定量化を試みた。CMV抗原特異的なIFN- $\gamma$ の細胞内染色を行いFACSで解析したところ、CMVの再活性化が確認された母体では有意に高く、更にCMV初感染の母体においては、著明に高い応答を確認できた<sup>8), 9)</sup>。



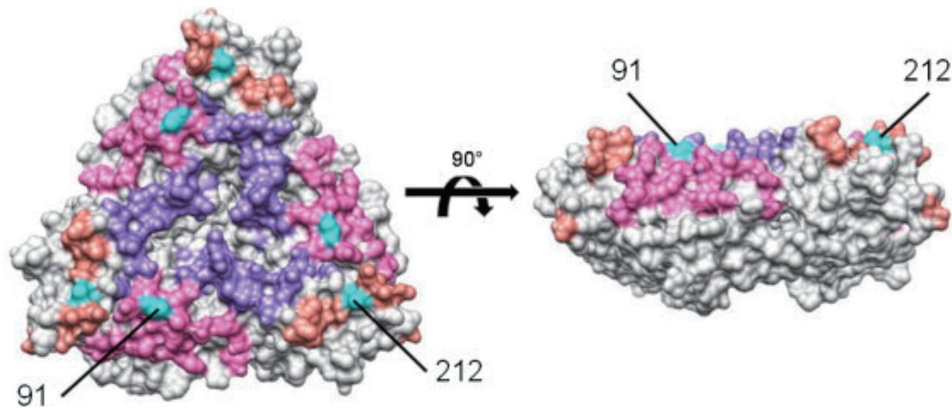


図3. ロタウイルス G1P[8] 株 VP7 遺伝子の三次元構造の模式図

中和ドメインのアミノ酸 91, 212 に変異が確認された。(文献 17 より引用)

期間に亘って保存されていた便検体を用い、A 群ロタウイルス G1P[8] 株の VP7 遺伝子について解析した。札幌で分離された株の 68% は lineage I に属したが中和ドメインに位置する二つのアミノ酸に Thr 91 Ala, Val 212 Gly の変異を確認した (図 3)<sup>17)</sup>。後者は新規の変異であり、このように変異を獲得することで、長く流行を維持していると考えられた。更に、NSP4 遺伝子<sup>18)</sup>、G2P[4] 株の VP7 遺伝子<sup>19)</sup> について分子疫学解析を行い、それぞれ新たな知見を得た。一方、1997-1999 年のブラジルの分離株についても解析を行い、1989 年に日本で初めて同定された AU-1<sup>20)</sup> 株と非常に近似している 4 株を同定し、この株の空間的な広がりや時間的な安定性を示した<sup>21)</sup>。一方、ロタウイルス流行のサーベイランスを続行中に、北海道の苫小牧、浦河地方において先進国ではみられない G8P[8] 株の流行を捉え、その臨床的・分子疫学的特徴を報告した<sup>22)</sup>。臨床サイドでは、血清型 G9 による興味ある脳症・小脳炎の症例を経験し報告した<sup>23)</sup>。

ロタウイルスの病原性についても検討した。マウスロタウイルスを、マウスと培養細胞で交互に継代することで、強毒株と弱毒株：11 株を作成し、強毒株のみに存在し、弱毒株には存在しないアミノ酸置換を VP4, VP7, NSP4 に同定した。これらが単独で、あるいは共同してウイルスの毒力・病原性に関係すると考えられた<sup>24)</sup>。ヒトロタウイルスの代表的な血清型である G1P[8] についても培養細胞での継代で変異するアミノ酸置換を同定した<sup>25)</sup>。これらのアミノ酸置換は臨床使用されているロタウイルスワクチン RV1 にも認められている変異であり、弱毒化に関与している可能性が高い。かつて、当大学衛生学講座の助教授であった谷口孝喜教授 (藤田保健衛生大学) の

グループは、世界に先駆けてヒトロタウイルスのリバース・ジェネティクスの系を確立した<sup>26)</sup>。これにより、全ての構造・非構造蛋白における、種々のアミノ酸置換を容易に挿入できることとなった。これを用いて弱毒生ワクチンを創出する際のアミノ酸置換の候補として、我々が示した変異が役立つ可能性があるのではと期待している。

#### 4 ヒトパルボウイルス B19

伝染性紅斑の原因であるヒトパルボウイルス B19 (以下 B19) の研究は千葉名誉教授の時代に始められ、*Lancet* 誌に原著論文を著したが<sup>27)</sup>、私の代になっても研究が続いた。まず、1980-2008 年の間に収集保存された血清 18,000 検体から B19 遺伝子の検出を試み、104 検体から検出した。検出された B19 遺伝子の分子疫学的解析により、大きく 10 種類の遺伝子型を同定できた。この間、ほぼ 5 年ごとに 6 回の伝染性紅斑の流行が観察されたが、その流行はパルボ B19 遺伝子の大きな変異に一致して観察された (図 4)<sup>28)</sup>。このことは、遺伝子の大きな変異が伝染性紅斑の大きな流行の引き金になることを示している。

B19 感染に関係した臨床病型 (伝染性紅斑と無形成発作) と血清中の B19 ウイルス量との関係も検討し、無形成発作の初期には非常に大量のウイルスが血中に存在するのを確認できた<sup>29)</sup>。B19 は胎内感染を起こすと胎児水腫を生じ、胎児死亡や流早産につながる事が知られている。不幸にして胎内感染を生じた症例の胎児血清中には母体血清中の 100 倍程度のウイルスが存在すること、そして羊水中にも胎児血清中と同程度のウイルスが存在することを示した。羊水中の高力価ウイルスの存在が、胎内感染の目安になると思われた<sup>30)</sup>。



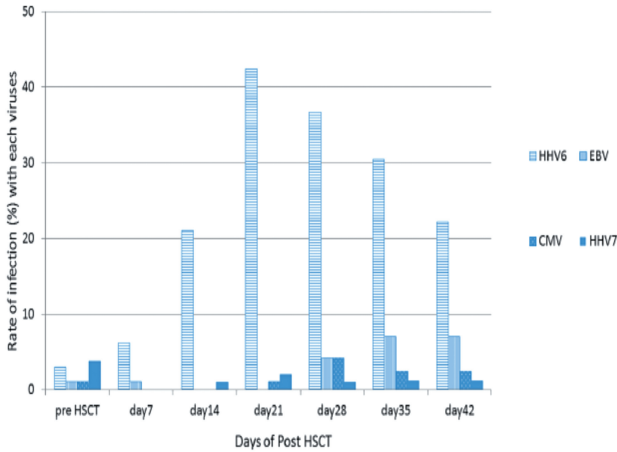


図5. 造血幹細胞移植後のウイルスの再活性化

小児・成人を含めた105症例を移植前から移植後6週間観察した。移植後3～4週をピークとしてHHV-6, EBV, CMV, HHV-7などのウイルスが血液から検出された。(文献38より引用)

を考察した<sup>40)</sup>。このシリーズの最後となるが、移植後数年を経過した症例が蓄積したことから、移植後早期のHHV-6の再活性化が、その後の予後(感染症、移植片の生着、慢性GVHD、生存期間など)に関係したかどうかを、HHV-6の再活性化を認めなかった症例を対照として検討した。HHV-6の再活性化は移植の長期予後には影響を与えなかった<sup>41)</sup>。

## 6 インフルエンザウイルス

インフルエンザについては、当教室のメインテーマではなかったが、幾つかの報告を行った。インフルエンザ脳症について2000年頃より熱性けいれんの後に遅発性に脳症を発症する例のあることが注目されてきたが、当教室でもインフルエンザの際のこの様な脳症3症例をdelayed onset encephalopathyとして報告した<sup>42)</sup>。このタイプは後にけいれん重積型、あるいは二相性急性脳症と呼ばれることとなる。2009年の新型インフルエンザウイルス:A(H1N1)pdm2009の流行の際には、5～6歳の小児を中心に肺炎を伴う重症例が多く見られた。関連病院であるNTT東日本札幌病院小児科で入院加療した88例の新型インフルエンザ症例を、季節性A型インフルエンザ61症例と比較し、新型では肺炎、喘息の既往が多く、一方、熱性けいれんが少ないことを確認した<sup>43)</sup>。また、胸部CT像により新型インフルエンザ肺炎の特徴を明らかにした。更に、道内関連病院から新型インフルエンザによる脳症の27症例を集積し、年齢中央値は8歳と年長であるなど、その特徴を解析した。その上で、全国統計と比較し、同様であることを確認した<sup>44)</sup>。最後に、新規に導入された吸入の抗インフルエンザ薬ラ

ニナミビルの市販後早期の安全性の評価を行った<sup>45)</sup>。

## おわりに

小児の普遍的なウイルス感染症について、当教室で行ってきた臨床的、疫学的、ウイルス学的研究について、網羅的に述べた。多種類のウイルス感染症の、様々な切り口の研究であることから、研究同士の関連性に乏しく、記載の多くは箇条書となったことをお許し願いたい。ただ、こうして眺めてみると、色々なことをしてきた。研究方法も私が現職に就いた頃から生きたウイルスを捕る(ウイルス分離)という、臨床ウイルス学の基本を捨て、発展してきたPCR法、RT-PCR法にてウイルス遺伝子を増幅して検出し、解析するという方法に変容してしまった。邪道の様な気がするものの、そうでなければ、多くの臨床医(そしてほとんど初心者)が、これだけの種類のウイルス、そして多量の検体を相手にした研究をすることは叶わなかったとも思う。いずれにしても、先々代、先代の頃からの臨床検体が保存されていたからこそ出来た研究である。その意味で、教室内外の諸先輩に心から感謝したい。そして、これからの仲間の研究のために、我々も面倒がらずに臨床検体の採取と保存に努めなければならない。

## 参考文献

- 1) Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Tsutsumi H. Genetic variability and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus subgroup A strains in Japan determined by heteroduplex mobility assay. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2048-2053.
- 2) Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Yui I, Kase T, Nakayama T, Tsutsumi H. A phylogenetic study of human respiratory syncytial viruses group A and B strains isolated in two cities in Japan from 1980-2002. *J Med Virol* 2005; 76: 241-247.
- 3) Nagai K, Kamasaki H, Kuroiwa Y, Okita L, Tsutsumi H. Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus subgroup B variants with the 60 nucleotides-duplicated G protein gene. *J Med Virol* 2004; 74: 161-165.
- 4) Watanabe K, Nagai K, Igarashi R, Tsutsumi H. Modest antiviral activity of Toll-like receptor 3 (TLR3) against respiratory syncytial virus infection in TLR3-overexpressed human lung epithelial cells. *Sapporo Med J* 2012; 81: 21-30.
- 5) 森 俊彦, 土山 厚志, 小笠原 真志, 本庄 紗帆, 星野 恵美子, 河口 亜津彩, 黒岩 由紀, 母坪 智行, 布施 茂登, 堤 裕幸. 1歳未満児のRSウイルス初感染後の反復性喘鳴/喘息発症についての検討. *小児科* 2014; 55: 79-84.
- 6) Hirakawa S, Kojima T, Obata K, Okabayashi T, Yokota S, Nomura K, Obonai T, Fuchimoto J, Himi T, Tsutsumi H, Sawada N. Marked induction of matrix metalloproteinase-10 by respiratory syncytial virus infection in human nasal

- epithelial cells. *J Med Virol* 2013; 85: 2141-2150.
- 7) Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Scand J Infect Dis* 1983; 15: 227-232.
  - 8) Fujikawa T, Numazaki K, Asanuma H, Kudo R, Tsutsumi H. Frequency of human cytomegalovirus-specific T cells during pregnancy determined by intracellular cytokine staining. *J Med Virol* 2003; 71: 527-531.
  - 9) Fujikawa T, Numazaki K, Asanuma H, Tsutsumi H. Human cytomegalovirus infection during pregnancy and detection of specific T cells by intracellular cytokine staining. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 215-221.
  - 10) Tanaka K, Numazaki K, Tsutsumi H. Human cytomegalovirus genetic variability in strains isolated from Japanese children during 1983-2003. *J Med Virol* 2005; 76: 356-600.
  - 11) Tanaka K, Hori T, Yoto Y, Hatakeyama N, Yamamoto M, Suzuki N, Tsutsumi H. Human cytomegalovirus UL97 D605E polymorphism has a high prevalence in immunocompetent Japanese infants and children. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 328-330.
  - 12) Tanaka K, Yamada H, Minami M, Kataoka S, Numazaki K, Minakami H, Tsutsumi H. Screening for vaginal shedding of cytomegalovirus in healthy pregnant women using real-time PCR: correlation of CMV in the vagina and adverse outcome of pregnancy. *J Med Virol* 2006; 78: 757-759.
  - 13) Chiba S, Sakuma Y, Kogasaka R, Akihara M, Horino K, Nakao T, Fukui S. An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home. *J Med Virol* 1979; 4: 249-254.
  - 14) Nakanishi K, Tatsumi M, Kinoshita-Numata K, Tsugawa T, Nakata S, Tsutsumi H. Full sequence analysis of the original Sapporo virus. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 657-660.
  - 15) Nakanishi K, Tsugawa T, Honma S, Nakata S, Tatsumi M, Yoto Y, Tsutsumi H. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo, Japan. *J Clin Virol* 2009; 46: 94-97.
  - 16) Tsugawa T, Numata-Kinoshita K, Honma S, Nakata S, Tatsumi M, Sakai Y, Natori K, Takeda N, Kobayashi S, Tsutsumi H. Virological, serological, and clinical features of an outbreak of acute gastroenteritis due to recombinant genogroup II norovirus in an infant home. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 177-1782.
  - 17) Nagaoka Y, Tatsumi M, Tsugawa T, Yoto Y, Tsutsumi H. Phylogenetic and computational structural analysis of VP7 gene of group A human rotavirus G1P[8] strains obtained in Sapporo, Japan from 1987 to 2000. *J Med Virol* 2012; 84: 832-838.
  - 18) Tatsumi M, Nagaoka Y, Tsugawa T, Yoto Y, Hori T, Tsutsumi H. Characterization of the NSP4 gene of group A human rotavirus G1P[8] strains circulating in Sapporo, Japan from 1987 to 2000. *J Med Virol* 2014; 86: 354-359.
  - 19) Tatsumi M, Nagaoka Y, Tsugawa T, Yoto Y, Hori T, Tsutsumi H. Longitudinal analysis of VP7 gene of group A human rotavirus G2P[4] strains circulating in the pre-vaccine era in Sapporo, Japan from 1991 to 2011. *Microbiol Immunol* 2014; 58: 540-544.
  - 20) Nakagomi T, Nakagomi O. RNA-RNA hybridization identifies a human rotavirus that is genetically related to feline rotavirus. *J Virol* 1989; 63: 1431-1434.
  - 21) Tsugawa T, Rainwater-Lovett K, Tsutsumi H. Human G3P[9] rotavirus strains possessing an identical genotype constellation to AU-1 isolated at high prevalence in Brazil, 1997-1999. *J Gen Virol* 2015; 96: 590-600.
  - 22) Kondo K, Tsugawa T, Ono M, Ohara T, Fujibayashi S, Tahara Y, Kubo N, Nakata S, Higashidate Y, Fujii Y, Katayama K, Yoto Y, Tsutsumi H. Clinical and molecular characteristics of human rotavirus G8P[8] outbreak strain, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 968-972.
  - 23) Mori T, Morii M, Kuroiwa Y, Hotsubo T, Fuse S, Tsutsumi H. Rotavirus encephalitis and cerebellitis with reversible magnetic resonance signal changes. *Pediatr Int* 2011; 53: 252-255.
  - 24) Tsugawa T, Tatsumi M, Tsutsumi H. Virulence-associated genome mutations of murine rotavirus identified by alternating serial passages in mice and cell cultures. *J Virol* 2014; 88: 5543-5558.
  - 25) Tsugawa T, Tsutsumi H. Genetic changes detected after serial passages in cell culture of virulent human G1P[8] rotaviruses. *Infect Genet Evol* 2016; 45: 6-10.
  - 26) Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T, Nouda R, Nagasawa N, Onishi M, Matsuura Y, Taniguchi K, Kobayashi T. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 2349-2354.
  - 27) Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996; 347: 868-869.
  - 28) Suzuki M, Yoto Y, Ishikawa A, Tsutsumi H. Analysis of nucleotide sequences of human parvovirus B19 genome reveals two different modes of evolution, a gradual alteration and a sudden replacement: a retrospective study in Sapporo, Japan, from 1980 to 2008. *J Virol* 2009; 83: 10975-10980.
  - 29) Ishikawa A, Yoto Y, Tsugawa T, Tsutsumi H. Quantitation of human parvovirus B19 DNA in erythema infectiosum and aplastic crisis. *J Med Virol* 2014; 86: 2102-2106.
  - 30) Ishikawa A, Yoto Y, Asakura H, Tsutsumi H. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy. *J Med Virol* 2015; 87: 683-685.
  - 31) Suzuki M, Yoto Y, Ishikawa A, Asakura H, Tsutsumi H. Acute transverse myelitis associated with human parvovirus B19 infection. *J Child Neurol* 2014; 29: 280-282.
  - 32) Ishikawa A, Yoto Y, Ohya K, Tsugawa T, Tsutsumi H. Rhabdomyolysis associated with human parvovirus B19 infection in a patient with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2014; 29: 977-979.
  - 33) Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N,

- Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 928-929.
- 34) Hatakeyama N, Suzuki N, Yamamoto M, Kuroiwa Y, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Detection of BK virus and adenovirus in the urine from children after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 84-85.
- 35) Tanaka K, Hori T, Hatakeyama N, Yamamoto M, Takayama R, Yoto Y, Suzuki N, Hayashi T, Ikeda Y, Ikeda H, Ishida T, Tsutsumi H. Quantification of BK polyoma viruria in Japanese children and adults with hemorrhagic cystitis complicating stem cell transplantation. *J Med Virol* 2008; 80: 2108-2112.
- 36) Takayama R, Hatakeyama N, Suzuki N, Yamamoto M, Hayashi T, Ikeda Y, Ikeda H, Nagano H, Ishida T, Tsutsumi H. Quantification of adenovirus species B and C viremia by real-time PCR in adults and children undergoing stem cell transplantation. *J Med Virol* 2007; 79: 278-284. NA
- 37) Tanaka K, Hori T, Hatakeyama N, Yamamoto M, Takayama R, Yoto Y, Suzuki N, Hayashi T, Ikeda Y, Ikeda H, Ishida T, Tsutsumi H. Occurrence of the African subgroup (Ia) of BK polyomavirus in younger Japanese children. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 319-322.
- 38) Inazawa N, Hori T, Hatakeyama N, Yamamoto M, Yoto Y, Nojima M, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. Large-scale multiplex polymerase chain reaction assay for diagnosis of viral reactivations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol* 2015; 87: 1427-1435.
- 39) Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, Yasui H, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. *J Med Virol* 2016; 88: 319-323.
- 40) Inazawa N, Hori T, Nojima M, Saito M, Igarashi K, Yamamoto M, Shimizu N, Yoto Y, Tsutsumi H. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *J Med Virol* 2017; 89: 358-362.
- 41) Iesato K, Hori T, Yoto Y, Yamamoto M, Inazawa N, Kamo K, Ikeda H, Iyama S, Hatakeyama N, Iguchi A, Sugita J, Kobayashi R, Tsutsumi H. Long-term prognosis of patients with Human Herpesvirus 6 reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* (in press)
- 42) Nikaido K, Agatsuma Y, Inoue M, Ohara T, Nihira H, Wakai S, Tsutsumi H. Delayed onset encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 849-851.
- 43) Mori T, Morii M, Terada K, Wada Y, Kuroiwa Y, Hotsubo T, Fuse S, Nishioka S, Nishioka T, Tsutsumi H. Clinical characteristics and computed tomography findings in children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) viral pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 47-54.
- 44) 田中香織, 堤 裕幸. インフルエンザ A/H1N1 2009 脳症の臨床像. *臨床とウイルス* 2011; 39: 250-256.
- 45) Nakano T, Okumura A, Tanabe T, Niwa S, Fukushima M, Yonemochi R, Eda H, Tsutsumi H. Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during early post-marketing phase vigilance. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 469-477.

---

別刷請求先：堤 裕幸

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部小児科講座

TEL : 011-611-2111 (内線 34200)

FAX : 011-611-0352

E-mail : tsutsumi@sapmed.ac.jp