

表9 各群のパラメーター比較一覧

	高MLC群	正常MLC群	対照群	p
	MLC \geq 2.5ng/mL	MLC $<$ 2.5ng/mL		
	(n=11)	(n=85)	(n=20)	
年齢(平均)	64 \pm 12	41 \pm 8*	55 \pm 6*	<0.01
性別(男/女)	(4/7)	(42/43)	(12/8)	
発病後日数	2.5日	3.2日	3.9日*	<0.05
体温	38.0 $^{\circ}$ C	37.7 $^{\circ}$ C*	38.2 $^{\circ}$ C	<0.05
CRP	2.1 \pm 0.5	3.1 \pm 0.9	4.9 \pm 1.2*	<0.01
WBC	5682 \pm 499	6705 \pm 303	8900 \pm 501*	<0.01
CK	357.6 \pm 202	145 \pm 25	101 \pm 15*	<0.01
MLC	9.4 \pm 2	1.2 \pm 0.08*	1.1 \pm 0.1*	<0.01

\pm SE

表10 各群の臨床症状比較

	高MLC群	正常MLC群	対照群
	MLC \geq 2.5ng/mL	MLC $<$ 2.5ng/mL	
	(n=11)	(n=85)	(n=20)
症状1	発熱 100%	発熱 92%	発熱 100%
症状2	頭痛 64%	悪寒 72%	咽頭痛40%
胸痛	0例	9例	6例
呼吸困難	1例	4例	4例
筋痛	2例	15例	5例

検討した96症例中11例(11.5%)でミオシン軽鎖の異常

値を認めた。胸痛・呼吸困難や不整脈など重篤な心筋炎症状は認め

られなかった。対照群 20 例ではミオシン軽鎖に異常値は認められなかった。

[骨格筋に対する影響]

A. 研究目的

インフルエンザは肺炎をはじめとする合併症の発症が比較的高率であることが特徴である。さらに最近ではインフルエンザによる筋炎（骨格筋）症例の報告も増加している。そこで今回インフルエンザ A 流行時に筋炎症状を呈していない症例に関して CK(creatine kinase)に注目し骨格筋への影響を検討した。

B. 研究方法

対象は 98 年 12 月から 99 年 3 月末までのインフルエンザ流行時に迅速診断キットで陽性もしくはペア血清によりインフルエンザ A および B の感染が確認され、腎機能障害のない 101 例（男性 47 例、女性 54 例 平均年齢 38.4 歳 6 歳～84 歳 A 型 96 例 B5 例）に関して、血清を用いて CK を測定した。また対照として 38℃以上の発熱を認めた他の感染症（肺炎等 4 例・尿路感染症 4 例・扁桃腺炎 18 例）26 例に関しても検討した。

C. 研究結果（表 1 1、1 2、1 3、1 4）

表11 CK 高値症例の一覧

ウイルス	症例	性別	年齢	CRP	WBC	GOT	GPT	LDH	CK	後CK
A型	1	女	16	2.5	7900	26	55	358	192	79
A型	2	男	17	1.2	6000	29	35	290	363	135
A型	3	男	18	3	5900	35	60	334	290	165
A型	4	女	26	1.8	8620	21	40	298	468	150
A型	5	女	44	1.2	3220	32	18	390	204	72
A型	6	女	48	0.9	5190	36	20	287	285	98
A型	7	男	51	0.6	6800	18	26	250	192	150
A型	8	女	54	3.3	3240	26	32	299	207	102
A型	9	男	58	4.2	4430	41	18	420	245	78
A型	10	男	64	3.7	4480	40	58	520	2364	360
A型	11	女	72	2.8	14980	26	24	135	408	180
A型	12	女	78	2.1	9000	19	29	256	360	140
A型	13	女	89	2.1	6810	12	29	185	220	132
B型	14	男	21	13.2	6050	25	29	302	621	89
B型	15	男	32	0.6	8080	8	29	385	473	105

表12 CK高値症例の血清中CK値推移

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	平均±SE
急性期CK値	192	363	290	468	204	285	192	207	495±139
回復期CK値	79	135	165	150	72	98	150	102	135±18
	9	10	11	12	13	14	15	正常値 M 57~197 IU/l F 32~180 IU/l	
	245	2364	408	360	220	621	473		
	78	360	180	140	132	89	105		

表13 各群間のパラメーター比較一覧

	CK高値群	正常CK群	対照群
平均年齢	45±6歳	37±15歳*	41±8歳
性別(男/女)	(7/8)	(40/46)	(11/15)
発病後日数	3.3±0.8日	3.9±1.0日	3.6±1.4日*
最高体温	38.0±0.8	38.1±1.2	38.5±0.5*
CRP(mg/dl)	2.8±0.7	1.9±1.2**	4.5±1.9**
白血球数	6713±752	7154±802	8859±884**
GOT (IU/l)	26±2.4	32±6.1	27±1.9
GPT (IU/l)	33±3.8	26±4.6*	29±2.8*
LDH (IU/l)	313±24	256±61**	223±87**
CK (IU/l)	459±139	108±69**	115±88**

ANOVA

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

±SE

表14 各群における臨床症状比較

	CK高値群	正常CK群	対照群
	M >197 IU/l	M 57-197 IU/l	
	F >180 IU/l	F 32-180 IU/l	
	(n=15)	(n=86)	(n=26)
インフルエンザ	A型 13例 B型 2例	A型 83例 B型 3例	-
症状1	発熱93%	発熱93%	発熱100%
症状2	全身倦怠感93%	悪寒86%	腰痛92%
腰痛	10例 (67%)	48例 (56%)	24例 (92%)
筋肉痛	5例 (33%)	37例 (43%)	19例 (73%)
頭痛	10例 (67%)	76例 (88%)	22例 (84%)
全身倦怠感	14例 (93%)	56例 (65%)	19例 (73%)
悪寒	12例 (80%)	74例 (86%)	19例 (73%)

検討した 101 症例中 15 例 (A 型 13 例 B 型 2 例 総計 14.8%) で CK の上昇を認めた。また筋炎症状 (脱力、著明な筋肉痛) は認められなかった。一方対照群 26 例では CK 値に異常は認められなかった。年齢的に高齢者 (65 歳以上) 群と 65 歳未満群では有意差は認められなかった。

D. 考察 2.

インフルエンザ感染では明らかな心筋炎および筋炎症状が認められない場合でも、骨格筋への障害を及ぼす可能性が推測された。年齢的な問題では心筋傷害は高齢者に多く、一方骨格筋傷害は年齢の若い群で多い傾向が認められた。これらにことから、インフルエンザ感染時には年齢を問わず種々の合併症に注意する必要があるが、今まで注目されてきた肺炎のみならず他の合併症すなわち高齢者では心筋傷害などについても新たに注意をする必要があることが推測される。

【インフルエンザワクチン低反応群における IgG サブクラスの検討】

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種では大多数が免疫を獲得できる。しかし、一部の被接種者では全く抗体が上昇しない低反応群が認められる。これまでこの低反応群がなぜ抗体獲得できないかについての報告は少ない。本研究ではその原因を究明するべく IgG サブクラスの変動について検討した。

B. 研究方法

1998 年から 1999 年にインフルエンザ HA ワクチンを 373 名に接種を行い、特に現在流行しているインフルエンザ A (H3N2) に関して検討を行った。採血は接種前および 4 週間後に行った。これらの検体について HI 試験施行、低反応群と高反応群を抽出した。2 群でネフェロメトリー法により IgG サブクラスを測定した。

C. 研究結果 (表 15)

表15. Serum hemagglutination inhibition (HAI) titers and IgG subclass ratios

	Poor responders	Good responders	<i>P</i>
Number of patients	9	27	
Sex (M/F)	M4/F5	M12/F15	
Age (years)	64.33 ± 15.07	63.37 ± 15.07	
HAI titer			
before immunization	4.111 ± 0.333	4.704 ± 0.869	0.0556 ‡
after immunization	4.556 ± 0.572	10.630 ± 0.792	0.0001 ‡
IgG1 (mg/ml.: post/pre)*	1.004 ± 0.168	1.54 ± 0.241	0.5466 †
IgG 2 (mg/ml.: post/pre)*	1.016 ± 0.149	1.078 ± 0.150	0.2498 †
IgG 3 (mg/ml.: post/pre)*	1.038 ± 0.137	1.017 ± 0.231	0.9127 †
IgG4 (mg/ml.: post/pre)*	2.008 ± 0.850	1.051 ± 0.268	0.0006 †

* Antibody titers are expressed here as the geometric mean of the natural logarithm. In these calculations an HAI titer ≤1:32 was considered to be 1:16. Data are shown as the mean ± standard deviation.

‡ Differences between HAI titers in good and poor responders were examined using a *t* test.

† For subclass ratios (after vaccination to before), good and poor responders were compared with a Mann-Whitney *U* test. Statistical significance was defined by a *p* value < 0.05.

接種前後を比較した場合、IgG4 が低反応群において高反応群に比較して有意の上昇を示したが IgG1、IgG2、IgG3 および随時施行した血液生化学検、理学的所見では差は認められなかった。

D. 考察 3

結果より低反応群での IgG4 増加は、抗体獲得を阻害する可能性のあり、その作用機序から推測す

ると抗体レベルで何らかのアレルギ一機序が関与があり、そのため良好な抗体上昇が得られない可能性が示唆された。

E. 結論

- ①高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンを示したが、大半は抗体変動は認められなかった。
- ②1回接種においても充分血中抗体産生が期待できた。
- ③59歳以下を対象とした群に比べて、遜色ない抗体産生効果が確認された。
- ④接種回数に関する検討では、追加接種を行った場合には1割以下の症例で追加接種により有意の抗体上昇を示したが、大半は抗体変動は認められなかった。
- ⑤ワクチン接種による抗体持続期間は半年と考えられ、一年後には感染防御可能な抗体を維持している症例はほとんど認められなかった。
- ⑥ワクチン接種による重大な副作用は認められなかった。
- ⑦追加接種により副作用が特に顕著となることはなかった。
- ⑧局所の副作用は高齢神経疾患患者群では、コントロール群に比べて有意差は無かった。
- ⑨インフルエンザ感染が無症候性に心筋、骨格筋の傷害を起こす可能性が示唆され、特に高齢者では心筋への傷害に注意する必要があると考えられた。
- ⑩インフルエンザワクチンに対する低反応症例ではIgG4の増加があり、何らかのアレルギー的機序が介在し、抗体上昇を阻害している可能性も考えられた。
- ⑪今後高齢神経疾患患者などのハイリスクグループへのインフルエンザワクチン接種がインフルエンザ感染を予防しまたインフルエンザの合併症を軽減することが期待

される。

F. 研究発表（本研究関連）

[論文]

- 1) Masahide Kaji, Makiko Kobayashi, Richard B Pollard, Fujio Suzuki. Influence of type 2 T cell responses on the severity of encephalitis associated with influenza virus infection. 2000, Journal of Leukocyte Biology, 68, 180-186.
- 2) 加地正英、衛藤弘寿、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎 A型インフルエンザウイルス迅速診断キット（Directigen Flu A）の臨床的有用性の検討. 臨床と研究 2000 ; 77 : 189-192.

[著書]

- 1) 加地正郎編 加地正英 インフルエンザワクチン 接種の実際とコツ 南山堂 東京 2000.11
- 2) 小林寛伊編集 加地正英 病院感染症対策Q&A、照林社 東京 2001.2
- 3) 日野原重明、井村裕夫監修、貫和敏博編集 看護のための最新医学講座 第2巻 呼吸器疾患 かぜ症候群（166-175） 中山書店 東京

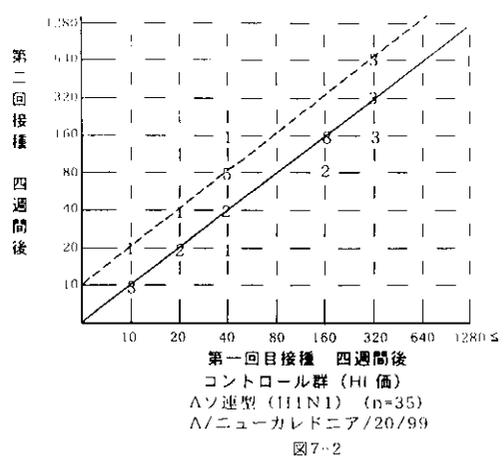
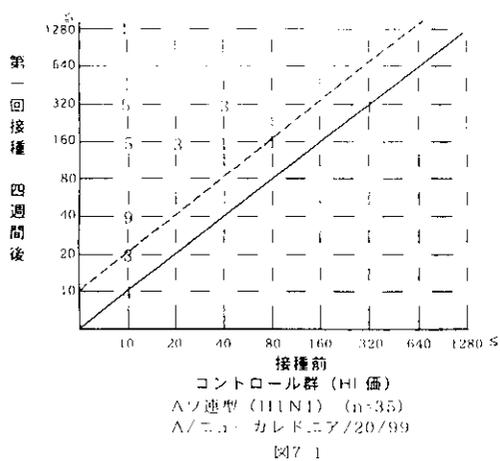
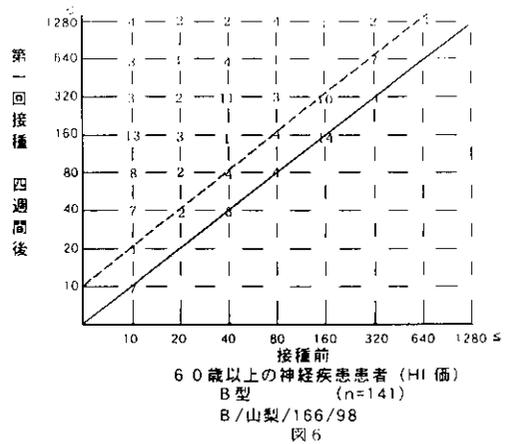
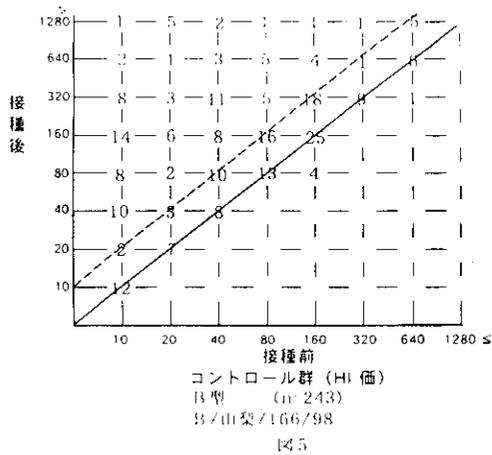
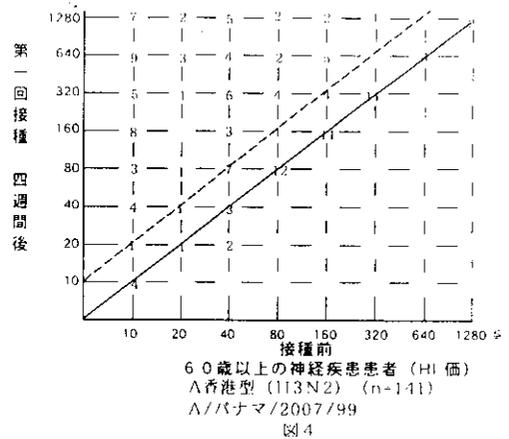
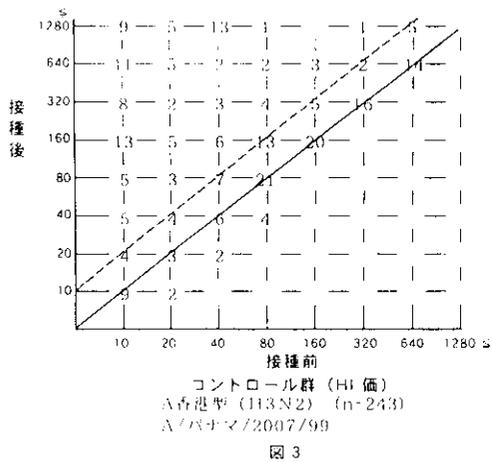
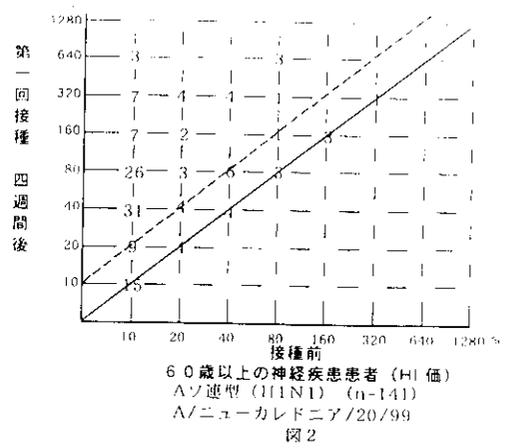
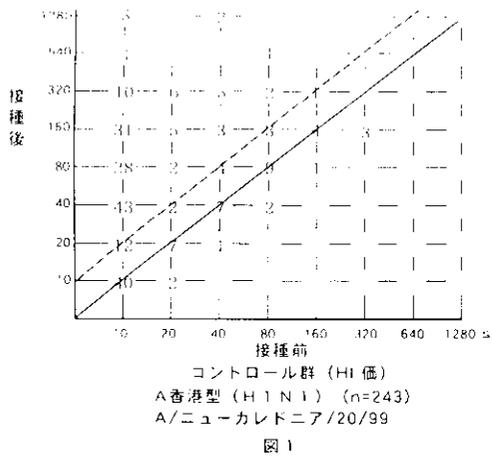
2001.

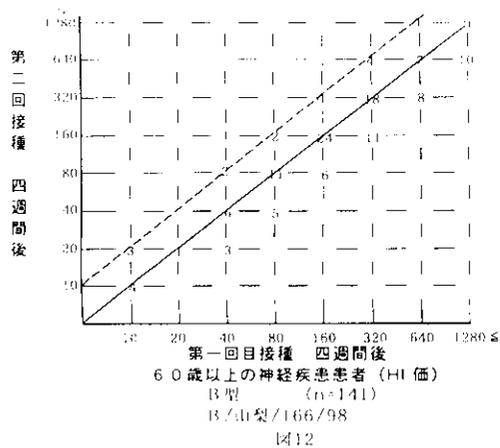
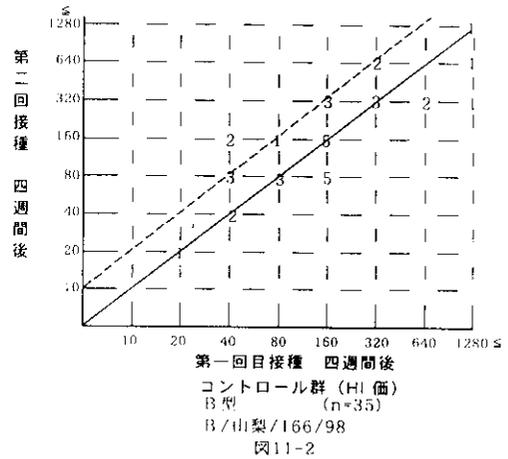
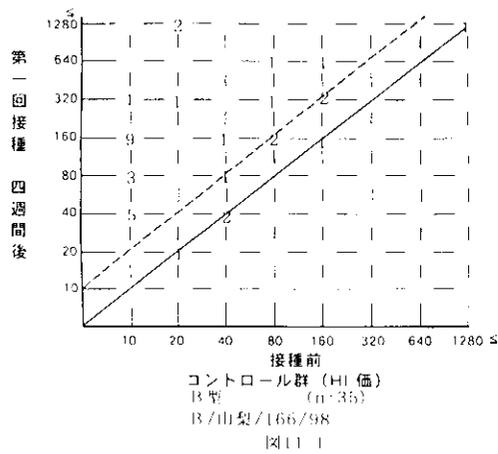
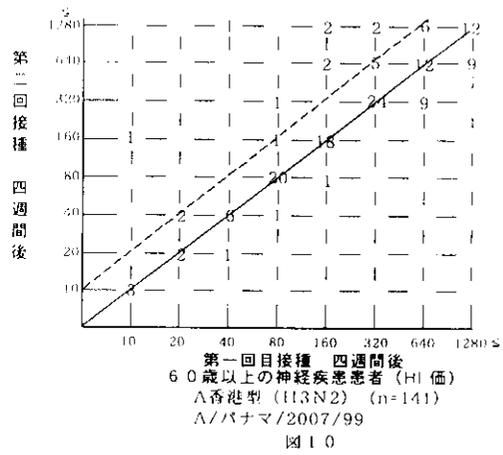
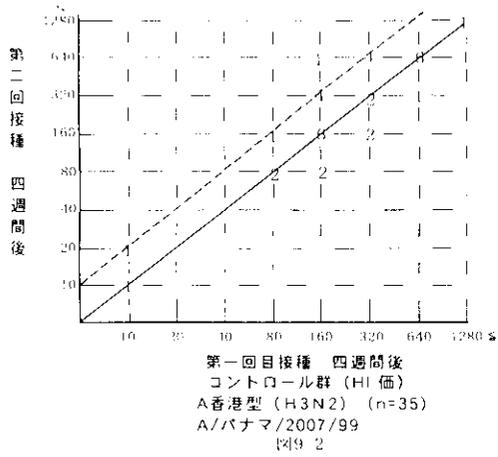
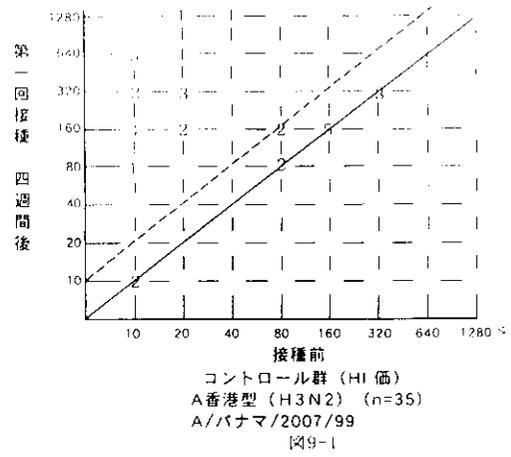
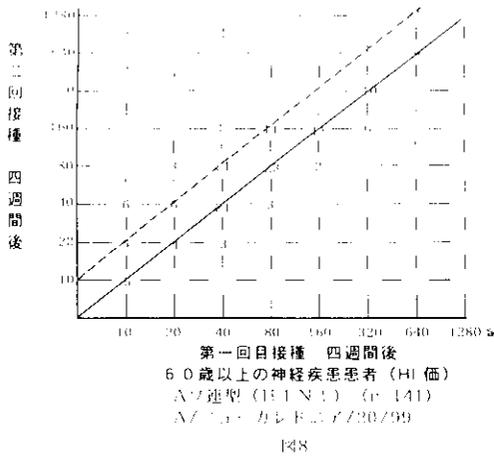
[学会発表]

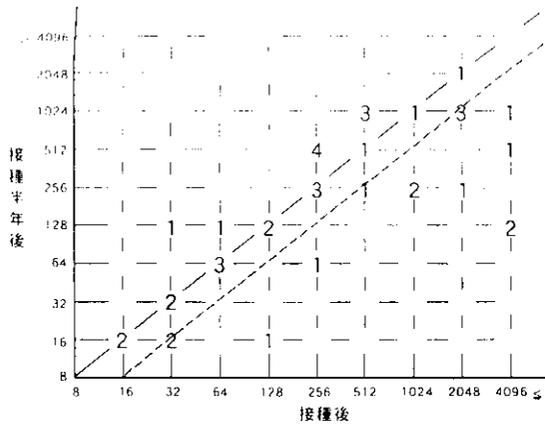
- 1) 加地正英、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓 久留米大学第一内科 大泉耕太郎、インフルエンザにおける心筋障害. 第 97 回日本内科学会総会、2000 4/7.
- 2) 加地正英、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓 久留米大学第一内科 大泉耕太郎、インフルエンザにおける筋障害. 第 94 回日本感染症学会総会、2000 4/21 福岡.
- 3) 加地正英、津留俊臣、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎 インフルエンザワクチン低反応群における IgG サブクラスの検討 第 98 回日本内科学会総会、2001 4/14. 横浜.

[論文 印刷中]

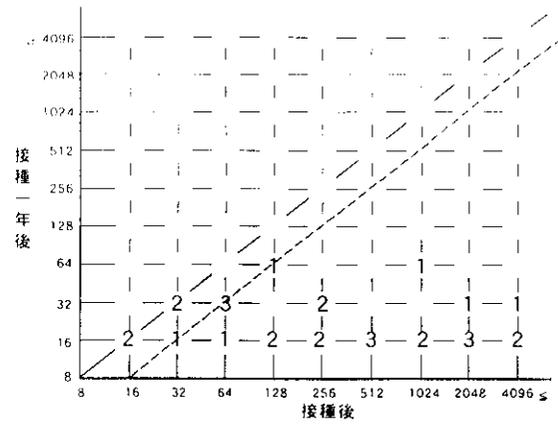
- 1) Masahide Kaji, Haruko Kuno, Toshiomi Turu, Yoshihiro Sato and Kotaro Oizumi. Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. Jap Internal Medicine. In press 2001.
- 2) 加地正英、津留俊臣、佐藤能啓、大泉耕太郎 高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性の検討. 感染症学会誌 75 巻 5 号 2001 In press
- 3) 加地正英、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎 外来インフルエンザ患者の医療費に関する検討 感染症学会誌 75 巻 6 号 2001 In press



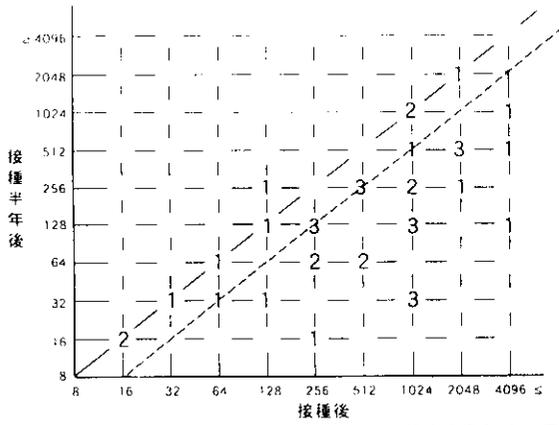




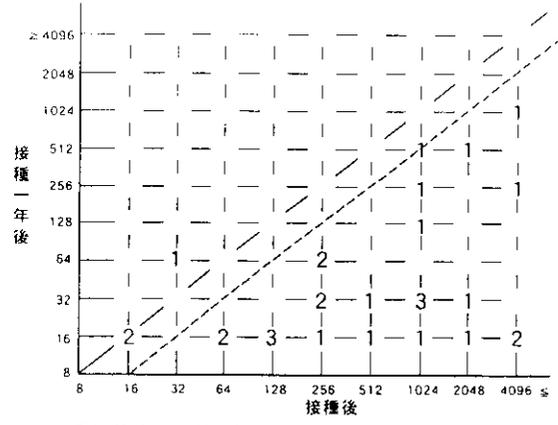
A/Syndrome (H1N1) (n=39) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図13



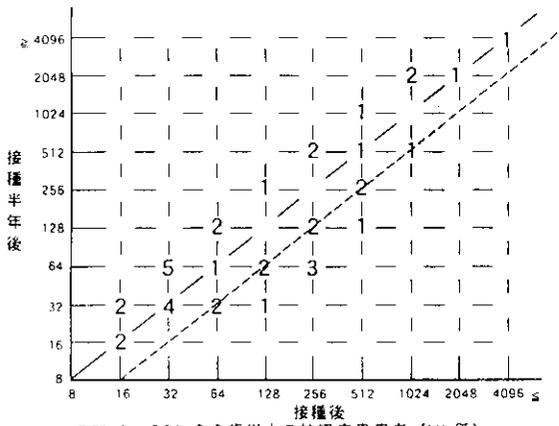
A/Syndrome (H1N1) (n=29) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図14



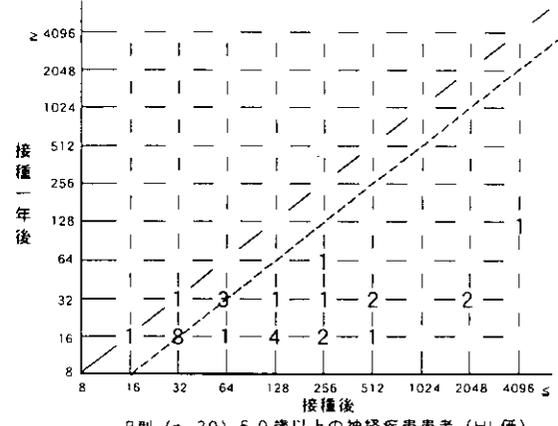
A香港型 (H3N2) (n=39) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図15



A香港型 (H3N2) (n=29) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図16



B型 (n=39) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図17



B型 (n=29) 60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)
図18

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nabeshima S, Ariyama I, Chong Y, Hiritsu K, Kakuda K, Hayashi J, Kashiwagi S	Influenza in three patients with human immunodeficiency virus infection.	Internal Med	39 (7)	592-597	2000
池松秀之、鍋島篤子 鄭 湧、林 純 後藤修郎、岡徹也 原 寛、柏木征三郎	高齢者でのインフルエンザワクチンの 効果についての検討	感染症誌	74 (1)	17-23	2000
池松秀之、鍋島篤子 鄭 湧、李 文 梶山渉、原 寛 林 純、柏木征三郎	高齢者施設でのA香港型インフルエンザ 流行時におけるアマンタジンの使用 経験	感染症誌	74 (5)	476-480	2000
Kaji M, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F	Influence of type 2 T cell responses on the severity of encephalitis associated with influenza virus infection	J Leukocyte Biology	68 (8)	180-186	2000
加地正英、衛藤弘寿 猿渡直子、久能治子 佐藤能啓、 大泉耕太郎	A型インフルエンザウイルス迅速診断 キット(Directigen Flu A)の臨床的 有用性の検討	臨牀と研究	77 (1)	189-192	2000
上野久美子、林 純 山家 滋、池松秀之 鍋島篤子、原 寛 柏木征三郎	高齢入院患者における発熱症例の実態 調査—発熱期間と原因疾患および発熱 初日の検査値との関連—	感染症誌	74 (4)	353-359	2000
原祐一、池松秀之 鍋島篤子、萩原明人 信友浩一 柏木征三郎	インフルエンザワクチン接種による 医療資源削減に関する検討	感染症誌	75 (3)	181-185	2001
加地正英、津留俊臣 大泉耕太郎	高齢神経疾患患者におけるインフル エンザワクチンの効果と安全性の検討	感染症誌	75 (5)	411-415	2001

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaji M, Kuno H, Turu T, Sato Y, Oizumi K	Elevated serum myosin light chain I in influenza patients	Internal Med in press			2001
加地正英、久能治子 佐藤能啓、 大泉耕太郎	外来インフルエンザ患者の医療費に 関する検討	感染症誌 in press	75		2001
柏木征三郎 稲松孝思	高齢者のインフルエンザ対策	日医雑誌	125 (3)	13-18	2000
柏木征三郎	インフルエンザ最近の話題	高知市医師会 医学雑誌	5 (1)	43-48	2000
柏木征三郎	インフルエンザの臨床1 —高齢者における問題点	治療学	34 (1)	50-53	2000
柏木征三郎	日本内科学会生涯教育講演会 平成11年度 感染症—最近の話題	日本内科学会 雑誌	89 (3)	147-151	2000
柏木征三郎	高齢者のインフルエンザにどう対処 するか	インフルエンザ	1 (1)	57-62	2000
柏木征三郎	インフルエンザのワクチン接種	Infection Control	9 (7)	44-47	2000
柏木征三郎	インフルエンザウイルス感染症の治療	臨牀と研究	77 (10)	59-63	2000
柏木征三郎	高齢者のインフルエンザ対策	診断と治療	88 (12)	2211- 2215	2000
柏木征三郎	インフルエンザワクチンの有効性	小児科	41 (6)	1157- 1162	2000
柏木征三郎	インフルエンザの予防対策	治療学	34 (9)	13	2000
柏木征三郎	インフルエンザの診断と治療 高齢者の特徴	治療	82 (11)	2705- 2708	2000
柏木征三郎	質疑応答 ワクチン接種者のインフルエンザ抗体	日本医事新報	3968	115-116	2000

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池松秀之 柏木征三郎	高齢者における対策 ーワクチンによる予防と肺炎対策	総合臨床	49 (2)	310-315	2000
池松秀之 柏木征三郎	インフルエンザと医療経済 ー適正な診療を目指して	内科	86 (4)	662-665	2000
池松秀之 柏木征三郎	高齢者における臨床的特徴	日本臨床	58 (11)	2244- 2248	2000
池松秀之 柏木征三郎	インフルエンザ肺炎	臨床と研究	77 (12)	2279- 2282	2000
池松秀之	Q&A インフルエンザ	インフルエンザ	1 (1)	76-77	2000
池松秀之	質疑応答 特別養護老人ホーム入所者へのイン フルエンザワクチン接種	日本医事新報	3990	113-115	2000
池松秀之 柏木征三郎	先端医療シリーズ10 ーインフルエンザ感染	呼吸器疾患		130-134	2000
鈴木宏、柏木征三郎 松本慶蔵 山木戸道郎 中島重徳、工藤翔二 永武 毅	インフルエンザウイルス感染症に対する 治療についてー特にハイリスク患者を 対象とした治療ー	化学療法の領域	17 (1)	95-100	2001
池松秀之	高齢者のワクチン接種上の問題点	インフルエンザ	2 (1)	45-50	2001
池松秀之	インフルエンザワクチンの接種回数	インフルエンザ in press	2		2001

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
柏木征三郎	III かぜ症候群と インフルエンザ	松本慶蔵	インフルエンザ のすべて	メド コム	東京	2000.9	45-53
柏木征三郎	IV インフルエンザの臨床蔵 I 基本的な臨床蔵	松本慶蔵	インフルエンザ のすべて	メド コム	東京	2000.9	55-66
柏木征三郎	IV インフルエンザの臨床蔵 III 高齢者のインフルエンザ		インフルエンザ のすべて	メド コム	東京	2000.9	76-78
加地正英	インフルエンザワクチン 接種の実際	加地正郎	インフルエンザ ワクチン 接種の実際と コツ	南山堂	東京	2000.11	
加地正英	インフルエンザは本当に 有効？ インフルエンザの流行予測 って何？	小林寛伊	病院感染対策 Q & A	照林社	東京	2001.2	50-53
加地正英	呼吸器疾患 かぜ症候群	日野原重明 井村裕夫 貫和敏博	看護のための 最新医学講座 第2巻	中山書店	東京	2001	166-175
鍋島茂樹 柏木征三郎	診断の進歩 インフルエンザの迅速診断法	工藤翔二 土屋了介 金沢実 大田健	Annual Review 呼吸器2001	中外医学社	東京	2001.2	138-141

20000814

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。