

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09588

研究課題名(和文) インフルエンザ罹患後の症候性・無症候性心機能障害の発症頻度とその経過

研究課題名(英文) The prevalence and findings of subclinical influenza-associated cardiac abnormalities among Japanese patients.

研究代表者

伊藤 隆英 (Takahide, Ito)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：00319550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザ発症後の心機能検査に関するサブクリニカルな異常所見の有無と頻度を調査した。

102症例中20症例において治癒1週間後に何らかの異常が認められた。内訳は心電図8例、心エコー12例、血液検査5例であった。心電図ではST-T異常、エコーでは左室拡張障害が多くみられた。血液検査では5例で軽度の心筋逸脱酵素(CK-MB)の上昇が認められたが、心筋トロポニンTの上昇がみられた例はいなかった。初回に異常を認めた20名のうち、18名に対して2回目の検査を行い7例に何らかの異常が認められた。以上より、インフルエンザ感染後一過性といえども少なからず循環器関連の諸検査においてなんらかの異常が認められた。

研究成果の概要(英文)：Although life-threatening cardiac complications are rare in influenza infection, subclinical influenza-associated cardiac abnormalities may occur more frequently. A total of 102 subjects underwent a first set of examinations, including electrocardiography (ECG), echocardiography, and the measurement of cardiac enzyme levels. Those with one or more abnormal findings among these examinations were encouraged to undergo a repeat examination 2 weeks later. Among the 102 subjects, 20 (19.6%) were judged to have cardiac findings, those including ST-T abnormalities, pericardial effusion, diastolic dysfunction, and cardiac enzyme elevation. Eighteen of these 20 subjects underwent a second screening, and 11 of the 18 subjects were found free from cardiac findings. In conclusion the cardiac findings after influenza infection were only mild and transient; however, physicians should be aware of influenza infection-associated cardiac abnormalities because such abnormalities may not be rare.

研究分野：循環器全般

キーワード：influenza cardiac function electrocardiogram echocardiogram cardiac enzymes

1. 研究開始当初の背景

- (1) ウィルス性心筋炎は、こと軽症例において、ウィルス抗体価などの血清学的検査がルーチンに行われることは稀であり、その発症率や死亡率の詳細は不明である。
- (2) 一方、インフルエンザ感染症は、本邦においては、年間 1000 万から 2000 万の感染があり、また、その診断には NP 抗原の簡易迅速診断キットが広く用いられている。

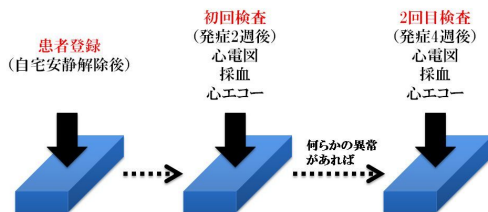
2. 研究の目的

以上のような特徴を生かして、本研究では、インフルエンザ罹患後の心電図や心機能をフォローすることにより、サブクリニカルなインフルエンザ関連心筋炎の実体調査を行った。

3. 研究の方法

- (1) 外来受診により、簡易迅速キットによってインフルエンザ感染症と診断された症例(原則心疾患の既往のない患者)で、本研究への同意を得た患者を対象とした。
- (2) 図 1 にプロトコルで、インフルエンザから回復して自宅安静解除となった症例について、定期的に以下の検討項目をチェックし、サブクリニカルな心機能障害発生の有無、その頻度、臨床経過についての解析を行った。

図1



- (3) 初回の検査において、血液検査、心電図、心エコーのいずれかで異常所見が認められれば、当該症例に対し、承諾が得られれば二回目の検査を施行した。

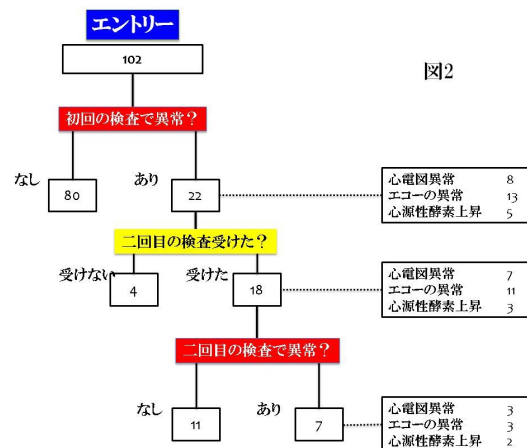
(4) 検査項目

血液検査：インフルエンザウィルス抗体価などの血清抗体価、CK やトロポニンなどの心筋障害マーカー、BNP、炎症性サイトカインなど
心電図
心エコーの指標：左室の大きさ (LVDd) や収縮能 (LVEF) (組織) ドプラ法による拡張能の指標 (E/A, e' など) なお、「拡張能の低下」は、e' 値が同年代健常者のその標準偏差未満であるとき、左室弛緩能異常と定義した (CJ 2008; 72: 1859-1866)。
以上の各項目を経時的に解析した。

4. 研究成果

- (1) 2015 年から 2016 年にかけてのシーズンの 38 症例と 2016 年から 2017 年にかけてのシーズンの 43 症例に、本科学研究費取得以前に登録された 2013 年から 2014 年にかけてのシーズンの 21 症例を加えた計 102 症例が本研究プロトコルの対象となった。
- (2) 初回検査を行った対象症例の平均年齢は 38 ± 11 (標準偏差) 歳、男性 28 症例で、併存疾患として高血圧 2 症例、糖尿病 1 症例、甲状腺疾患 2 症例が含まれていた。
- (3) インフルエンザウィルス関連の詳細は、A 型が 93 症例 (91.2%)、B 型が 9 症例 (8.8%) で、治療に用いた薬剤は Laninamivir (イナビル®) 64 症例 (62.7%)、Oseltamivir (タミフル®) 27 症例 (26.5%)、Zanamivir (リレンザ®) 4 症例 (3.9%)、Peramivir (ラピアクタ®) 4 症例 (3.9%)、治療薬なしは 3 症例 (2.9%) であった。
- (4) 図 2 に示すフローチャートは、初回検査と二回目検査における、異常所見を示した患者数および異常所見を示した検査とその数である。異常検査所見を呈した症例も含めて、いずれの症例においても胸痛や息切れ、動悸などの心疾患を示唆する症状を訴えるものはいなかった。

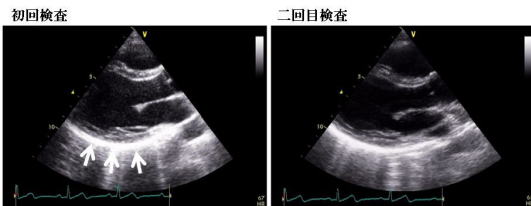
図2



- (5) 心電図異常の内わけは ST 上昇 1 症例、ST 低下 2 症例、T 波平低 1 症例、上室性期外収縮 2 症例、心室性期外収縮 1 症例、右脚ブロック 1 症例、および左室高電位 2 症例であった。左脚ブロックを認めた症例はいなかった。ただし、これらの症例のうちインフルエンザ感染症以前から異常が存在していた可能性は否定できない。不整脈の症例 2 例は、二回目の検査では期外収縮は消失しており、初回検査で ST 低下を示した患者 2 症例は二回目の検査では ST は正常化していた。

- (6) 心エコー検査の内わけは左室拡張（弛緩）障害（e'の低下）11症例、心嚢水貯留が2名認められた。拡張障害は8症例で改善し、心嚢水貯留の1症例は二回目の検査で心嚢水の消失が認められた（図3）（もう1症例は二回目の検査に同意されず）。高血圧に対して内服治療をおこなっていた1例には左室肥大を認めたと、LVEFが低下していた症例は皆無であった。

図3



- (7) 血液検査所見では、5症例に軽度のCK-MBの低下が認められ、うち3症例で値の正常化が認められた。しかし、何れの症例においても、心筋トロポニンTの上昇はみられなかった。
- (8) 考察：本研究の結果は、インフルエンザウイルス感染におけるサブクリニカルな心筋障害に関するこれまで報告とは矛盾しない。心電図や血液検査において異常所見がみられる理由として、呼吸性アルカローシスに伴う電解質異常や食事の影響によるST-T変化、そして心筋炎というより、むしろ骨格筋障害による心筋由来マーカーの上昇がある。本研究では心筋トロポニンの上昇がみられなかったが、これは過去の報告でも同様である。同マーカーが上昇した症例においては、ほとんどの場合、臨床的に明らかに心筋炎を発症した症例か、鳥インフルエンザに感染したかのどちらかあるいはその両者である。
- (9) 本研究の限界
症例数が少なく、ウイルスのタイプによる症状や検査所見の違いを明らかにできなかったこと。
感染直後にデータ取得ができなかったこと（倫理的に困難）。
異常所見が以前から存在していたことを否定できないこと。つまり、ウイルス感染以外の原因で異常所見が生じている可能性がある。
少数ではあるが、循環器関連の疾患（高血圧や甲状腺疾患）を併存している症例が混じっていること。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

Takahide Ito, Kanako Akamatsu, Akira

Ukimura, Tomohiro Fujisaka,

Michishige Ozeki, Yumiko Kanzaki,

Nobukazu Ishizaka. The Prevalence and

Findings of Subclinical

Influenza-associated Cardiac

Abnormalities among Japanese Patients,

2018, in press.

DOI:10.2169/internalmedicine.0316-17

（査読有り）

〔学会発表〕（計2件）

伊藤隆英、インフルエンザウイルス感染後のサブクリニカルな心筋障害に関する検討、第91回日本感染症学会総会 学術講演会、2017年

伊藤隆英、インフルエンザ感染における潜在的な心障害に関する検討、第66回日本心臓病学会 学術集会、2017年

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 隆英 (ITO, Takahide)

大阪医科大学・医学部 講師

研究者番号：00319550

(2) 研究分担者

石坂 信和 (ISHIZAKA, Nobukazu)

大阪医科大学・医学部 教授

研究者番号：20270879

寺崎 文生 (TERASAKI, Fumio)

大阪医科大学・医学部 専門教授

研究者番号：20236988

浮村 聡 (UKIMURA, Akira)

大阪医科大学・医学部 専門教授

研究者番号：50257862

(3)研究協力者

神崎 裕美子 (KANZAKI, Yumiko)

大阪医科大学・医学部 講師

研究者番号：80445999