

第 39 回日本小児感染症学会インフルエンザ

2006/07 シーズンにインフルエンザと 診断された入院症例 —岡山市内 3 施設での検討—

森 田 啓 督¹⁾ 清 水 順 也¹⁾ 安 藤 由 香²⁾
樋 原 幸 二²⁾ 堀 川 優 子³⁾ 横 山 裕 司³⁾
久 保 俊 英¹⁾

要旨 岡山市内の二次救急を網羅する総合病院 3 施設における、2006/07 シーズンのインフルエンザ入院症例について、タミフル内服の有無と異常行動などの神経学的合併症について検討した。合計 90 例（男児 54 例）中、けいれんをきたしたのは 37%、異常行動を認めたのは 18%であり、タミフル内服例 59 例に限ると、内服後のけいれん 12%、異常行動 12%であった。タミフル内服はけいれんや異常行動の危険因子とはいえなかった。

はじめに

インフルエンザウイルス感染に対して近年はリン酸オセルタミビル（タミフル[®]）を小児でも積極的に投与するようになってきている。一方、2007 年 2 月にリン酸オセルタミビル服用後の中学生が転落死する事故が報道されて以来、リン酸オセルタミビル内服とインフルエンザ罹患時の異常行動との関連についてマスコミを通じてさまざまな報道があり、その後厚生労働省より緊急安全性情報が出されるなど、2006 年末～2007 年春までのインフルエンザ流行期において小児科の診療現場においても少なからず混乱がみられた。インフルエンザ罹患時に、けいれんや異常行動を伴うことは以前より認識されていた^{1,2)}。しかし、リン酸オセルタミビル内服後に、年長児が異常行動、特に家を飛び出す、飛び降りるといった生命を脅かすようなことが知られるようになり³⁾、因果関係について

の調査、研究が厚生労働省の研究班において行われることとなった⁴⁾。これまでに、リン酸オセルタミビルと異常行動・言動に関する検討は、五島ら⁵⁾や、原ら⁶⁾によって報告されているが、多施設での検討の報告はない。そこで、今回われわれは、より客観的な評価を得る目的で 2006/07 年シーズンにおいてインフルエンザと診断された岡山市内 3 病院小児科での入院例について、リン酸オセルタミビルの内服の有無と、けいれん、意識障害、異常言動・行動の合併の有無について後方視的に検討した。

I. 対象および方法

2006 年末～2007 年春にかけて岡山市内の小児二次救急を担当する 3 施設（国立病院機構岡山医療センター小児科、総合病院岡山赤十字病院小児科、岡山済生会総合病院小児科）にて、入院前あるいは入院後にインフルエンザと診断された入院

Key words : インフルエンザ, リン酸オセルタミビル, けいれん, 異常言動・行動, 意識障害

1) 国立病院機構岡山医療センター小児科
〔〒 701-1192 岡山市田益 1711-1〕

2) 総合病院岡山赤十字病院小児科 3) 岡山済生会総合病院小児科

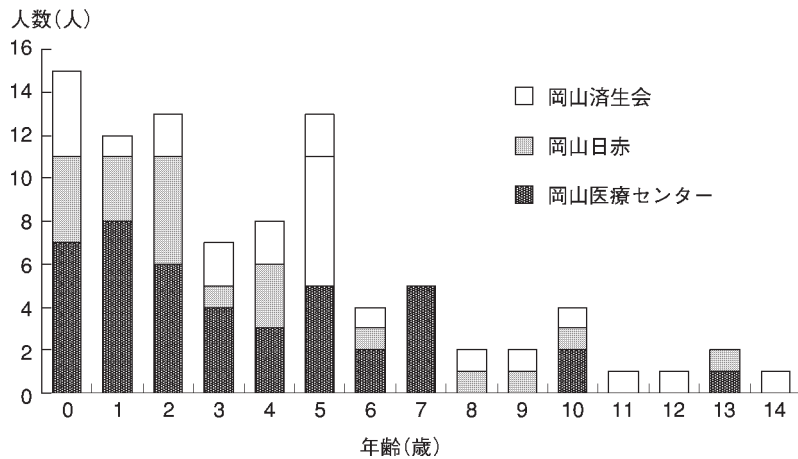


図1 2006/07シーズンの年齢別入院数

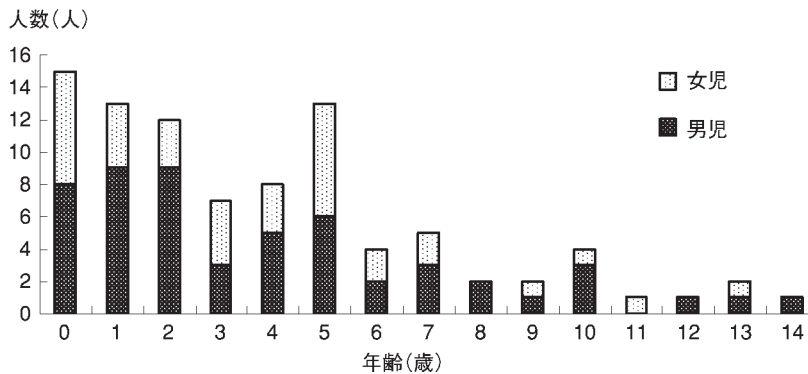


図2 年齢別、性別入院数

症例を対象とした。外来診療のみの症例は今回の検討には加えていない。てんかんなど神経学的基礎疾患を有する症例や、ステロイド内服中の症例は除外し、計90例について後方視的に検討した。国立病院機構岡山医療センター43例、岡山赤十字病院27例、岡山済生会総合病院20例であった。年齢分布は0歳1カ月～14歳、平均は 3.90 ± 3.49 歳であった(図1)。性別は男児54例、女児36例であった(図2)。インフルエンザ感染の診断は、鼻腔拭い液を検体としてインフルエンザ抗原の迅速検出キットを用いて行った。リン酸オセルタミビルの内服は診療録より確認し、入院前後を問わないこととした。異常言動・行動については、横田らの研究⁴⁾で用いられた調査票を参考にして、カルテ記載事項より児が明らかに平静では起こし

得ないと思われる言動・行動とした。入院の適応については基本的に厚生労働省のインフルエンザ脳症のガイドライン⁷⁾に則っているが、最終的には各外来診療医の判断によってなされ、他に発熱による消耗のための全身状態の悪化、けいれんなどで一過性に意識障害を伴ったもの、熱性けいれんの頻回の既往症例も入院の対象となった。

全例について、年齢、性別、インフルエンザのタイプ、リン酸オセルタミビル内服の有無、けいれんの有無、意識障害の有無、異常言動・行動の有無、インフルエンザ脳症の診断を調査した。

統計解析については、統計ソフト Dr. SPSS II for windows を用いて、2群間の検定に χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

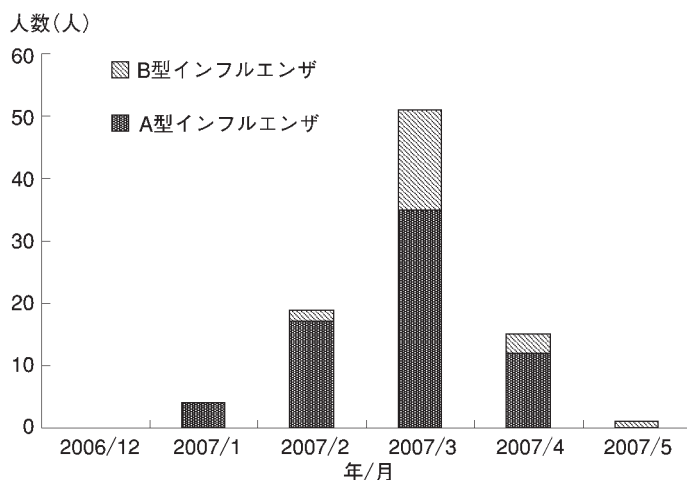


図3 月別、インフルエンザ型別入院数

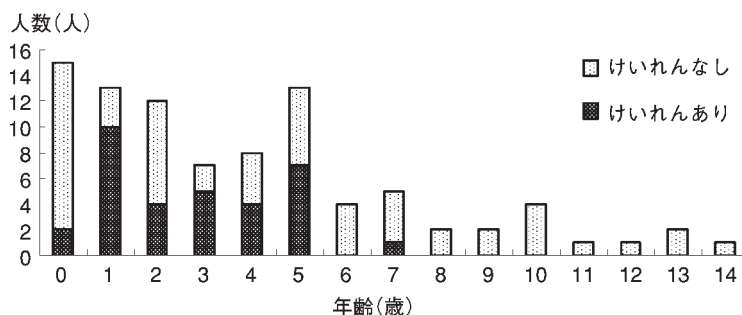


図4 年齢別、けいれんを認めた症例数

II. 結 果

図3に月別、インフルエンザの入院数を示す。2006年末には入院例はなく、2007年の1月にA型より入院例が認められ、A型、B型ともに3月でピークを迎え、4月にほぼ終息している。インフルエンザのタイプ別ではA型68例(75.6%)、B型22例(24.4%)であった。リン酸オセルタミビル内服は59例(65.6%)、塩酸アマンタジン内服は1例(1.1%)で両者とも内服していないのは30例(33.3%)であった。

けいれんは33例(36.7%)に認め、リン酸オセルタミビルを内服した59例に限るとけいれんを認めたのは26例で、リン酸オセルタミビル内服後のけいれん発現は7/59例(11.9%)であった。一方、リン酸オセルタミビルを内服していない31例

中、けいれんを認めたのは7/31例(22.6%)となった。リン酸オセルタミビル内服例と内服していない例では、けいれんの発現に有意差は認めなかった($p=0.225$) (図4, 5)。

意識障害あるいは異常言動・行動を認めた例は16例(17.8%)で、内訳は、意識障害が11例、異常言動・行動は10例であり、両者とも認めた例は5例であった。リン酸オセルタミビルを内服した59例に限ると意識障害あるいは異常言動・行動を認めた例は13例で、リン酸オセルタミビルを内服後に異常言動・行動を認めたのは7/59例(11.9%)であった。一方、リン酸オセルタミビルを内服していない31例中、意識障害あるいは異常言動・行動を認めたのは3/31例(9.7%)であった。リン酸オセルタミビル内服例と内服していない例では、意識障害あるいは異常言動・行動の発現に有

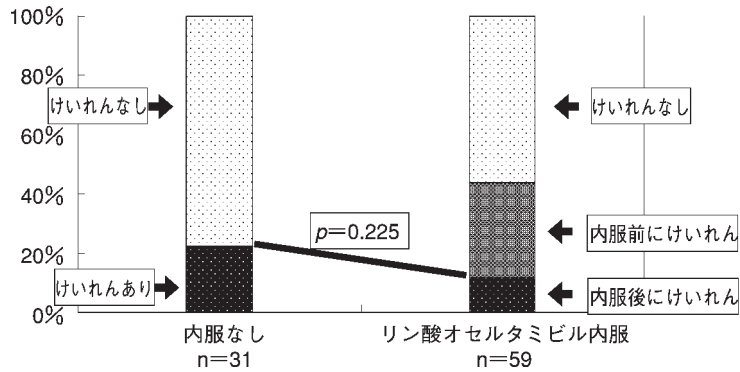


図 5 リン酸オセルタミビル内服の有無におけるけいれん症例

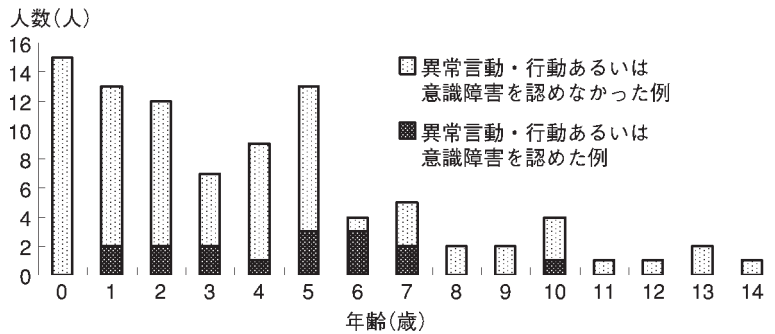


図 6 年齢別, 異常言動・行動あるいは意識障害を認めた入院数

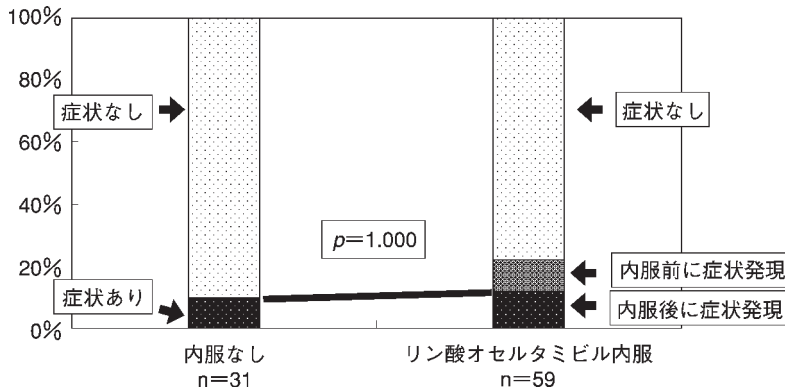


図 7 リン酸オセルタミビル内服の有無における異常言動・行動あるいは意識障害を認めた症例

意差は認めなかった ($p=1.000$) (図 6, 7).

けいれん, 意識障害, 異常言動・行動のいずれかを認めた例は 41 例 (45.6%) であり, けいれんと意識障害あるいは異常言動・行動いずれも認めた例は 8 例 (8.9%) であった.

脳波上, 高振幅徐波を認め, インフルエンザ脳症と診断された症例は 5 例 (5.6%) であった. 1 例は症状発現前にリン酸オセルタミビルを内服しており, 他 4 例は症状発現後に内服していた.

III. 考 察

けいれん、意識障害、異常言動・行動は、インフルエンザ脳症・脳炎の初期症状として、インフルエンザ脳症ガイドライン⁵⁾では重要視されている。森島ら⁸⁾は、インフルエンザ脳症・脳炎の初発神経症状として、けいれんが56.8%、意識障害が45.5%、見当識障害が5.7%という調査結果を報告している。また、横田ら⁹⁾は、インフルエンザ脳症・脳炎の前駆症状として幻視・幻覚、怒り、おびえ、恐怖、感情失禁や異常行動が認められることを報告している。

一方、インフルエンザ感染時にけいれんを伴うことはよく知られており、Newlandら¹⁾は、インフルエンザと診断された入院例における神経学的合併症のなかで、けいれんが最も多く認められたと報告している。今回のわれわれの調査でも入院適応の相違はあるが、けいれんが最も多く認められた。インフルエンザ感染時の脳炎・脳症を伴わない異常行動については、奥村ら²⁾が「熱せん妄」に伴う異常行動として報告している。

近年、日本ではインフルエンザに対する鼻腔拭い液による迅速検査が広く用いられ、比較的発症早期にインフルエンザと診断される例が増えている。また、リン酸オセルタミビルのドライシロップが発症早期に処方される割合も急増している。横田ら⁴⁾はインフルエンザ経過中にリン酸オセルタミビルが全患者の90.0%に処方されていたと報告している。このような背景から、けいれんや、異常言動・行動、意識障害といった症状が発現する前に、リン酸オセルタミビルの内服がされている例が増加した。このため、症状の発現がインフルエンザ感染に伴うものなのか、リン酸オセルタミビルの中枢神経に対する作用によるものなのか、明確に区別できなくなっている。2005年には浜³⁾により、リン酸オセルタミビル服用後の異常行動による突然死との関連について第37回日本小児感染症学会にて報告があり、その後小出ら¹⁰⁾からもリン酸オセルタミビル内服後に突発的な異常行動を呈する例が報告された。このような報告や報道などにより、厚生労働省は2007年3月に緊急安全性情報の発出を行い、小児科診療時にお

けるリン酸オセルタミビルの処方に対して注意喚起がなされた。今回のわれわれの調査では、入院患者におけるリン酸オセルタミビルの内服例が65.6%と、先の横田ら⁴⁾の報告より少なくなっているが、このような一連の動きが原因となると考えられる。

五島ら⁵⁾や原ら⁶⁾のグループでは、異常言動・行動はいずれもインフルエンザ感染時の神経学的合併症と考えられると報告している。これまでにリン酸オセルタミビルと神経学的合併症との関連の報告は単独施設のみの検討であり、多施設での報告例はない。今回のわれわれの検討は、岡山市内で二次救急を担い、小児の入院患者の大半を占めている主要な3病院を対象としており、施設ごとの入院適応や、薬剤の処方、治療方針などについて個々の施設ごとの偏りがある程度緩和された結果が得られたと考えられる。

けいれんに関しては、リン酸オセルタミビルを内服した例と、全く内服していない例ではけいれんの発現に有意な差は認めなかった。今回の検討では、熱性けいれんとそれ以外のけいれんについて、入院例において区別することが容易ではなかったためけいれんとして統一した。横田ら⁴⁾の報告では、リン酸オセルタミビル未使用でのけいれんの発現頻度は0.8%なのに対して、使用例では0.6%であり、リン酸オセルタミビル未使用での熱性けいれんの発現頻度は2.9%で、使用例では2.8%であった。これらの結果よりリン酸オセルタミビルとけいれん、熱性けいれんの発現頻度には明らかな因果関係がないとしており、これはわれわれの検討結果と合致している。また、意識障害あるいは異常言動・行動の発現についても、リン酸オセルタミビルを内服した例と、全く内服していない例ではけいれんの発現に有意な差は認めなかった。われわれの調査では、意識障害と異常言動・行動ともに総数が少なく、また両者を合併する例も多かったため、これらを一括して検討した。さらに横田ら⁴⁾は、リン酸オセルタミビル未使用での異常言動の発現頻度は10.6%なのに対して、使用例では11.9%であり、リン酸オセルタミビル未使用での意識障害の発現頻度は1.7%で、使用例では1.1%と報告している。これよりリ

ン酸オセルタミビルと異常言動・行動，意識障害の発現頻度には明らかな因果関係がないとしており，これもわれわれの検討結果と合致している．また，横田ら⁴⁾の報告では，リン酸オセルタミビル内服と神経学的症状発現が同一日の場合前後関係が不明であるといった問題点があったが，われわれの調査ではリン酸オセルタミビル内服後の症状発現のみを陽性としており，より厳密に因果関係を検討できたと考えられる．また，今回は小児救急外来を受診する患者が主な対象となったため，異常言動・行動を生じやすいといわれている年齢，すなわち10代の未成年よりもさらに下の年齢層が検討の中心となった．このことから，リン酸オセルタミビル投与可能とされる年齢層において安全性を支持するデータが得られたとも解釈できる．結果として，リン酸オセルタミビルと神経学的合併症との関連には有意性は認められないという同じ結論が得られた．

しかしながら今回の検討では，解熱薬，抗アレルギー薬などの神経学的合併症の発現に関与する可能性のある併用薬剤の内服状況や，インフルエンザワクチン接種の有無が検討できていない．薬剤の副作用を検討するという視点からは，リン酸オセルタミビルのみでなくこれらの検討も踏まえて結論を出すことが望ましいと思われる．

また，今回は入院症例のみを検討対象とした．通常は外来症例よりも入院症例のほうが重症度が高いと考えると神経学的合併症を有する割合はさらに低くなると予想されるが，マスコミ報道された異常行動例は外来症例であることを考えると，広く外来症例も含めた検討を進めていくことが必要であろう．

今回の調査では，リン酸オセルタミビルの内服は，けいれん，異常言動・行動，意識障害発現の危険因子とはいえないと考えられた．

文 献

- 1) Newland JG, et al : Neurological complication in children hospitalized with influenza : characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 150 : 306-310, 2007
- 2) 奥村彰久：インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常行動と熱せん妄. *小児内科* 35 : 1730-1733, 2003
- 3) 浜 六郎：リン酸オセルタミビルによる突然死，異常言動死：その因果関係の考察. *小児感染免疫* 18 : 56-57, 2006
- 4) 横田俊平，他；インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 平成17年度分担研究報告書，pp 1-44, 2005
- 5) 五島典子，他；インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討. *小児感染免疫* 18 : 371-376, 2006
- 6) 原 啓太，他；インフルエンザの経過中に異常言動・行動を呈した症例の検討. *日児誌* 111 : 38-44, 2007
- 7) 新興・再興感染症「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究」班（主任研究者 森島恒雄）：インフルエンザ脳症ガイドライン，2005
- 8) 森島恒雄，他；インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究. 厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）総括研究報告書. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究（主任研究者 森島恒雄），pp 1-24, 2001
- 9) 横田俊平，他；インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. 厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）分担研究報告書. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究（主任研究者 森島恒雄），pp 48-56, 2001
- 10) 小出彩香，他；リン酸オセルタミビル（タミフル®）内服後に突発的な異常行動を呈した1症例. *小児科臨床* 59 : 277-280, 2006

Clinical characterization of hospitalized children with influenza at three hospitals in Okayama City during the 2006-2007 influenza season

HIROSUKE MORITA¹, JUNYA SHIMIZU¹, YUKA ANDO², KOJI NARAHARA²,
YUKO HORIKAWA³, YUJI YOKOYAMA³, TOSHIHIDE KUBO¹

¹*Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Okayama Medical Center*

²*Department of Pediatrics, Okayama Red Cross General Hospital*

³*Department of Pediatrics, Okayama Saiseikai General Hospital*

We investigated the causal relationship between the administration of oseltamivir and the occurrence of neurological complications like abnormal behaviors in 90 hospitalized children with influenza at three hospitals, which are designated to treat infant emergency cases in Okayama City during the 2006-2007 influenza season. Of these children, 33 (37%) exhibited convulsions, while 16 (18%) exhibited different types of abnormal behavior. A total of 59 children were administered oseltamivir, and of these, 7 (12%) exhibited convulsions, while 7 (12%) exhibited different types of abnormal behavior after taking this drug. In conclusion, these findings suggest that the administration of oseltamivir is not a risk factor for the occurrence of convulsion or abnormal behaviors in children suffering from influenza.

* * *