

第 39 回日本小児感染症学会インフルエンザ

2006～2007 年のインフルエンザシーズンに
神経症状を呈した小児例の前方視的検討 1

田 辺 卓 也¹⁾ 原 啓 太¹⁾ 富 永 三 和¹⁾
木 下 智香子¹⁾ 笠 原 俊 彦¹⁾ 洪 真 紀¹⁾
岡 空 圭 輔¹⁾ 森 本 高 広¹⁾ 玉 井 浩²⁾

要旨 2006/07 インフルエンザ (Flu) シーズンに神経症状を呈し、当科受診した 240 例を検討した。Flu に伴う熱性けいれんでは 7 歳以上の高年齢の割合が高かった。タミフル内服後にけいれんが出現した例には、発作持続時間や発作後意識障害の遷延する例はみられなかった。また、Flu 以外の原因に比し Flu による場合、さらにタミフル内服後の場合は神経症状のうち異常行動・言動が占める割合が高かった。タミフルはけいれん発作の増悪因子にはならないと考えられたが、内服後の異常行動に関してはさらなる検討を要す。

はじめに

インフルエンザ (Flu) の流行期には、けいれん、異常行動などを主訴とする神経症状を呈し救急受診する症例が増加するような印象がある。大半が通常の熱性けいれんや、良性一過性のいわゆる高熱せん妄と一致するが、なかには非典型的な症状を呈し、少なくとも初期にはインフルエンザ脳症との鑑別を要する症例もまれならず存在する。このような症状が Flu 特有のものかどうか、他のウイルス感染に伴う熱性けいれんや高熱せん妄と異なるのかどうかについての検討はほとんどなされていない。また、使用薬剤の影響の有無についても明らかになっておらず、特に異常行動についてはリン酸オセルタミビル (タミフル[®]) との関連が指摘されているが、その因果関係は不確定のままである。その結果、社会的に大きな話題となり、患者家族の不安も強く、診療現場の混乱もきたし

ている。

I. 対象と方法

2006 年 12 月～2007 年 4 月までの期間に、急性感染症の経過中に神経症状を呈して当院を受診した症例について前方視的に調査を行った。調査は外来患者、入院患者の両方を対象に行った。Flu の診断は、鼻腔拭い液により迅速診断キット (キャピリア[®] Flu A+B) を使用して行った。

調査項目は以下のとおりである。

- a. 年齢, 性別, 既往歴, 家族歴
- b. Flu 迅速診断の結果
- c. 体温, 症状発現時間
- d. けいれんの様子 (発作症状, 持続時間, 発作後意識回復までの時間, 反復の有無)
- e. 異常行動・言動の様子 (症状の内容, 出現時間, 持続時間, 意識回復までの時間)
- f. 症状出現前の内服薬の有無 (タミフル, 解

Key words : 熱性けいれん, 異常行動・言動, インフルエンザ, リン酸オセルタミビル (タミフル)

1) 市立枚方市民病院小児科

[〒 573-1013 枚方市禁野本町 2-14-1]

2) 大阪医科大学小児科

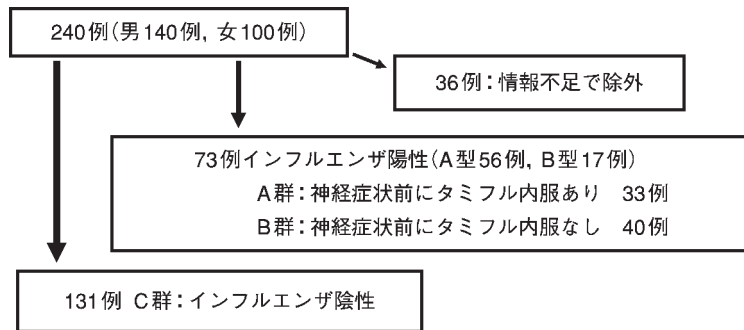


図 1 対 象

表 各群のプロフィール

	A群 33例	B群 40例	C群 131例
年齢	4.60±3.69	3.78±3.48	2.27±2.36
既往歴あり	13人 (39.4%)	12人 (52.0%)	49人 (37.4%)
家族歴あり	6人 (18.2%)	15人 (37.5%)	49人 (37.4%)

既往歴, 家族歴: 熱性けいれん, てんかん, 高熱に際する異常行動・言動など

熱剤, 抗ヒスタミン薬, 他)

g. ワクチン接種の有無などである。

この期間, けいれんや異常行動・言動を主訴に240例が来院し, うち73例はインフルエンザ(A型56例, B型17例)と診断した。36例は, 迅速診断が行われていなかったり, 受診前の服薬状況の確認ができていなかったりなど, 本研究に必須の調査事項が欠落していたため, 今回の検討から除外した。その結果, 204例について検討を行った(図1)。なお除外した36例はすべて熱性けいれん症例であった。

調査期間にはインフルエンザ脳症と診断した症例はなく, けいれんを主訴として受診した症例はすべて熱性けいれんと診断し, その他は異常行動・言動を一過性に呈した症例で, 全例後遺症なく軽快した。内訳は熱性けいれんが174例(85%), 一過性の異常行動・言動が21例(10%), 熱性けいれんと異常行動・言動が経過中に前後してみられたものが5例(3%)であった。

なお, 今回は対象を以下の3群に分け, それぞれの群間での比較検討を行った(図1)。

A群: Flu陽性で, 神経症状発現前に少なくとも1回はタミフルを内服していたもの。

B群: Flu陽性で, 神経症状発現前にはタミフルの内服をしていなかったもの。

C群: Flu陰性で, 神経症状を呈したもの。

II. 結 果

1. 各群のプロフィール(表)

年齢に関してはA群とB群では大きな差異はみられなかったが, C群では年齢が低い傾向があった。熱性けいれんやけいれん発作, 高熱せん妄などの既往はそれぞれの群で3割程度以上みられた。同様に, 家族歴に関しても各群ともに認められた。

2. 熱性けいれん

熱性けいれんを呈した210例中, A群は21例, B群30例, C群123例, 不明36例であった。多くの症例が短い全身性のけいれん症状を呈し, 容易に熱性けいれんと診断することが可能であったが, なかには非典型的な症状を呈する症例がみられた。以下にそれぞれの症状について検討を試みる。

7歳以上であった症例は9例(熱性けいれん症例中4.21%)でみられ, A群2例(9.52%), B群3例(10.0%), C群4例(3.25%)であった。各群での比較では, C群に比し, Flu陽性であるA

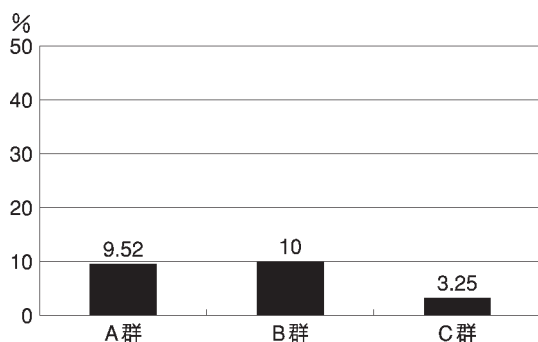


図 2 7歳以上でみられた熱性けいれんの各群での割合

C群に比し、A群、B群で高率でみられたが、A群とB群とは差異はなかった。

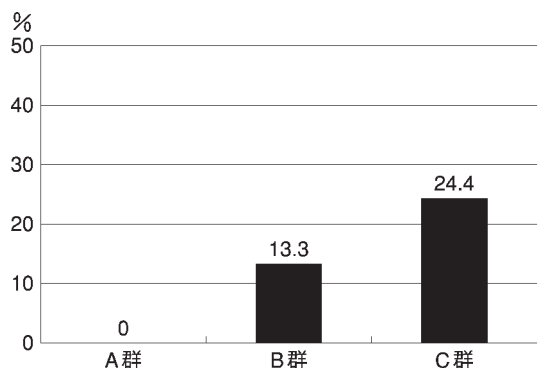


図 4 けいれん発作後の意識障害が30分以上持続した症例の各群での割合

受診した神経症状のなかで、異常行動・言動が占める割合はC群が最も低く、B群、A群の順に高率となった。

群、B群で高率にみられる傾向があった。タミフル内服の有無の差であるA群とB群とは顕著な差異は認めなかった(図2)。

けいれん持続時間が20分以上持続した症例は8例(熱性けいれん全体の3.73%)でみられ、A群0例(0.0%)、B群1例(3.33%)、C群7例(5.69%)であった。A群では今回このような症例は認めなかった。FluであるB群に比し、Flu陰性であるC群でむしろやや高率であった(図3)。

けいれん発作後、30分間以上意識障害が遷延した症例は26例(熱性けいれん全体の12.1%)でみられ、A群0例(0.0%)、B群4例(13.3%)、C群30例(24.4%)であった。今回はタミフル内服

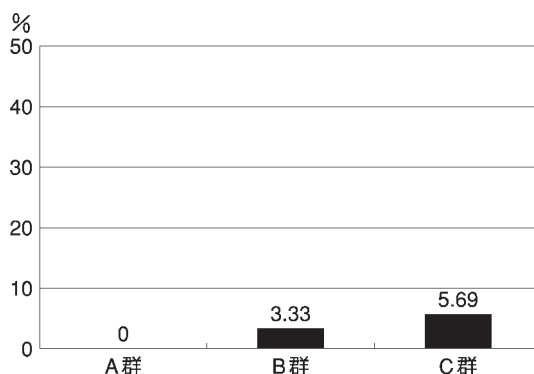


図 3 けいれん発作が20分以上持続した症例の各群での割合

C群で最も高率にみられた。A群ではこのような症例はみられなかった。

後にけいれん発症したA群ではこのような症例はみられず、B群よりC群でやや高率にみられた(図4)。

3. 各群での神経症状の割合

上述したように、今回の対象は熱性けいれん症例か異常行動・言動を呈した症例に分けることができた。そこで、各群において、それぞれの割合に違いがあるかどうかを検討した。図5に示すように、Flu陰性のC群では大多数の93.9%が熱性けいれんで占められ、異常行動・言動を呈したものは6.1%とごく少数であった。それに対し、Fluにより神経症状を呈したものは異常行動・言動の割合が高く、タミフルを内服せずに発症したB群で熱性けいれん85.7%、異常行動・言動14.3%であった。さらに、タミフル内服後に神経症状を呈したA群では熱性けいれん61.8%、異常行動・言動例38.2%と、さらに異常行動・言動の割合が高くなるという結果であった。

III. 考 察

本研究では、インフルエンザシーズンに神経症状を呈して当科受診した全症例を、Flu陽性、陰性にかかわらず前方視的に調査検討した。そのことにより、Fluによる神経症状の特徴やタミフル内服の有無による影響を明らかにすることを試みた。

まず、熱性けいれんに関しては、Fluによる場合

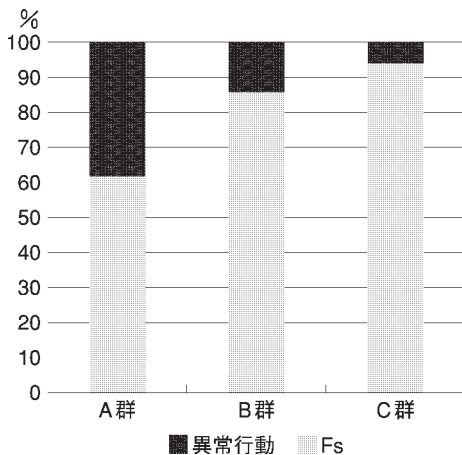


図 5 神経症状の内訳の各群での割合

神経症状を呈して病院受診した患者のなかで、異常行動・言動が占める割合は、C群、B群、A群の順に高くなった。

のほうが7歳以上と通常の熱性けいれんの好発年齢を超えた症例が多く含まれる、という結果であった。すでにわれわれはHaraらの検討により、Fluに伴う熱性けいれんはFlu以外の感染症に伴う熱性けいれんに比し年齢が有意に高く、特に6歳を超えると年齢が高くなるにつれFluの占める割合が高くなることを報告している¹⁾。今回も同様の傾向が確認され、Fluは年長児の有熱時けいれんの主要な原因として位置づけられると考えられた。また、Haraらは同時に、Fluによる熱性けいれんは発作後の意識障害遷延のリスクが高い、とも報告した。しかし、今回はFlu陽性群(A群、B群)ではC群に比し、意識障害が30分以上遷延する症例はむしろ低率であった。この結果の相違の理由は不明であるが、調査期間の相違、発症前の治療薬の相違他の理由が考え得る。いずれにしてもタミフル内服後にけいれん発症したA群、B群において、けいれん重積や発作後意識障害の遷延例がみられなかったことにより、タミフルがけいれん症状の強い増悪要因ではない可能性が示唆された。

Fluの経過中に神経症状を呈し救急受診した症例では、Flu以外の症例に比し、異常行動・言動を呈した症例の割合が有意に高率であることが確認された。これは、インフルエンザシーズンにはこ

のような異常行動・言動を呈する患児の受診が増加するという経験的な印象を裏付けるデータであると考えられた。

一過性の異常行動・言動はFlu陽性、陰性にかかわらず認められ、大部分がいわゆる一過性良性の高熱せん妄として経過するが、なかには脳炎・脳症の初期症状として早期診断、治療が必要な症例が含まれることは、すでに報告されている²⁾。また、タミフル発売以前の1990年代の経験からも、Fluの症状として、タミフル内服がなくとも異常行動・言動を呈する症例が存在することは、ほぼ自明の事実である。横田らは、全国的な前方視的大規模調査を行った。それによると、Fluと診断した症例のうち、異常行動・言動の出現率はタミフル内服群で11.9%、タミフル未内服群で10.6%と、その間に有意差は認めなかったと報告している³⁾。この結果も、Flu罹患により一定の割合で異常行動・言動を呈する患者は発生し得ることを裏づけていると考えられ、さらに、多くの小児にとって、タミフル内服の有無は異常行動・言動の発症に関係がないことを示唆していると考えられる。

しかし、すべての人にとって、タミフルが全く悪影響を及ぼさないかどうか、については厳密にはまだ結論が出ていない。今回の調査ではFlu症例のうち、タミフルを内服していないB群に比し、タミフル内服後のA群のほうが、異常行動・言動を呈して受診する割合が高いという結果であった。調査の性格上、横田らの調査法とは異なり、すでに神経症状を呈した症例のなかの割合、という母集団の相違があることに注意を要する。すなわち、この結果が、そのままタミフルを内服することにより異常行動・言動を呈しやすくなる、その誘因になる、ということではない。しかし、なかにはタミフルの影響を受け、異常行動・言動を呈した症例も含まれる可能性は残して、今後も検討を続ける必要はあると考えられた。そのなかには人種差、同じ日本人でも体質・素因の差、併用薬剤の関与などを考慮する必要があると考えられた。

今回の検討は1シーズンに限られ、症例数も少ないため、最終結論ではない可能性もある。少なくとも、複数のシーズンにまたがった調査を行う

ことにより、より多くの症例での検討を要すると考えている。また、異常行動・言動を呈した症例に関してはさらに詳細に分析する必要があると思われるので、別稿にて報告する⁴⁾。

文 献

- 1) Hara K, Tanabe T, Aomatsu T, et al: Febrile seizures associated with influenza A. *Brain Dev* 29: 30-38, 2007
- 2) 柏木 充, 田辺卓也, 七里元督, 他: 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. *脳と発達* 35: 310-315, 2003
- 3) 横田俊平, 森 雅亮, 藤田利治, 他: 厚生労働省インフルエンザ随伴症状研究班 インフルエンザに随伴する諸症状の発現と服薬との関係に関する調査 (会議録). *日児誌* 111: 353, 2007
- 4) 富永三和, 田辺卓也, 原 啓太, 他: 2006-2007 インフルエンザシーズンに神経症状を呈した小児例の前方視的検討 2~異常行動・言動について. *小児感染免疫* 19: 468-472, 2007

Prospective studies on neurological symptoms associated with influenza virus infection during 2006-2007 influenza season (part 1)

TAKUYA TANABE¹, KEITA HARA¹, MIWA TOMINAGA¹, CHIKAKO KINOSHITA¹,
TOSHIHIKO KASAHARA¹, MAKI KOU¹, KEISUKE OKASORA¹, TAKAHIRO MORIMOTO¹,
HIROSHI TAMAI²

¹*Division of Pediatrics, Hirakata City Hospital*

²*Department of Pediatrics, Osaka medical College*

We investigated 240 patients presenting with neurological symptoms during the 2006-2007 influenza season. Febrile seizures in patients over 6 years of age were more frequently seen in association with influenza infection. No patients who presented febrile seizures while being treated with oseltamivir (Tamiflu) showed a prolonged seizure duration or prolonged post-ictal unconsciousness. Among the neurological symptoms observed, abnormal behaviors were more frequently seen in patients with than in those without influenza. Furthermore, the rate of abnormal behaviors among these neurological symptoms was higher in patients being treated with Tamiflu. Further examination is needed to assess the features of neurological symptoms associated with influenza as well as the influence of Tamiflu.

* * *