

## 第 39 回日本小児感染症学会インフルエンザ

過去 5 シーズンの当院における  
インフルエンザ患者の異常行動の検討

高 宮 光\*

**要旨** オセルタミビル服用後の異常行動は男児に多く、発熱後 48 時間以内の初回服用 1~3 時間後の体温下降期に多かった。解熱してから異常行動を起こした症例もあり、熱せん妄だけでは説明がつかなかった。オセルタミビルに関しては、他のシーズンや初回と 2 回目服用後の両方で異常行動が認められた症例もあり、オセルタミビルが異常行動の発現を助長させている可能性は否定できないと思われた。

## はじめに

昨今、オセルタミビル服用後の異常行動が社会問題になっている。特に 2007 年 2 月に 10 歳代の飛び降り死傷事故が 5 件続いたため、同年 3 月 21 日に、厚生労働省から「10 歳代に対してオセルタミビルの処方差控えること」の勧告が出された<sup>1)</sup>。インフルエンザに伴う異常行動は、以前から指摘されていたが、その多くは熱せん妄と考えられていた<sup>2)</sup>。

過去 5 シーズンの当院におけるインフルエンザに伴う異常行動についてオセルタミビルとの因果関係を中心に報告する。

## I. 対象と方法

2002/03~2006/07 年にわたって、当院でインフルエンザと診断した患者のうち、全経過（解熱後 2 日以上）を観察し得た 2,859 例のなかで、異常行動を起こした 37 例を対象とした。インフルエンザの診断は、鼻腔拭い液を用い、下記の迅速診断キットで行った<sup>3,4)</sup>。2002/03~2004/05 年はエスプライン（富士レビオ）、2005/06 年はキャピリア（日本

表 1 異常行動・異常言動の分類

- |                                      |
|--------------------------------------|
| A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動 |
| B. 幻視・幻覚・感覚の混乱                       |
| C. うわごと・歌を歌う・無意味な動き                  |
| D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応         |
| E. 何でも口にしてしまう                        |

ベクトン）、2006/07 年はポクテム（大塚製薬）を用いた。

異常行動の分類は、2006/07 年に横田研究班によって 1 万人規模で実施された調査で用いたものを使用した（表 1）<sup>5)</sup>。

有意差検定には  $t$  検定と  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## II. 結 果

各シーズンの型およびワクチン接種状況は表 2 のとおりだった。

異常行動が認められた症例の内訳は、オセルタミビル服用後に 21 例、オセルタミビル服用前に

**Key words** : インフルエンザ, オセルタミビル, 異常行動, 熱せん妄

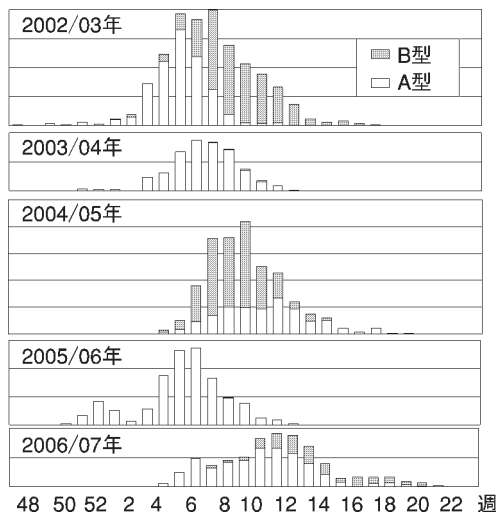
\* 高宮小児科

[〒 239-0807 横須賀市根岸町 4-3-20]

表 2 過去5シーズンの当院におけるインフルエンザ患者数

型	患者内訳	2002/03年	2003/04年	2004/05年	2005/06年	2006/07年
A	総患者数(人)	514	495	384	680	476
	全経過観察(人)	412	302	313	412	318
	ワクチン1回接種(人)	11	11	29	27	20
	ワクチン2回接種(人)	19	42	89	102	129
	ワクチン未接種(人)	382	251	195	283	169
B	総患者数(人)	645	7	625	1	191
	全経過観察(人)	555	5	409	1	132
	ワクチン1回接種(人)	14	0	26	0	8
	ワクチン2回接種(人)	44	1	103	0	50
	ワクチン未接種(人)	497	4	280	1	74

表 3 過去5シーズンの当院におけるインフルエンザに伴う異常行動



抗インフルエンザ薬 処方件数			異常行動件数				
無処方	アマン タジン (A)	オセルタ ミビル (O)	無処方	A 服用 前	O 服用 前	A 服用 後	O 服用 後
13	374	580	1	1	5	0	1
3	102	202	0	0	0	2	1
18	0	704	0	0	1	0	5
13	0	400	1	0	1	0	4
45	0	405	1	0	3	0	10
		合計	3	1	10	2	21

10例, アマンタジン服用後に2例, アマンタジン服用前に1例, 抗インフルエンザ薬を服用しなかった症例にも3例あった(表3)。アマンタジンは, 耐性が高率になったため2004/05年以降の使用はない。オセルタミビル服用後の異常行動の頻度は, 年々増加傾向にあり, 2006/07年では前のシーズンの2.5倍だった。なお, 2006/07年のオセルタミビルの処方率は450例中405例の90.0%だった。

オセルタミビル服用後に異常行動が認められた21例を表4に示した。インフルエンザA型が16例, B型が5例だった。患者年齢は8カ月~11歳で, 平均年齢は7.0歳であった。男児の平均年齢

は7.6歳で, 女児の平均年齢は5.9歳で, 男児のほうが年齢が高い傾向にあったものの, 有意差はなかった( $p=0.249$ )。男女比は2:1で男児に多かった。

異常行動が, 覚醒中に起こったのは1例(症例17)だけで, それ以外の症例は睡眠時に起こっていた。夜間睡眠時(グレーの網かけで図示)と日中睡眠時を比較すると, 3:2で夜間睡眠時に多かった。異常行動の内容としては, 表1の分類Aに相当する事故につながる可能性のあるものは2例(症例14, 15)あり, とともに男児で, 女児は分類Cの「うわごと」や分類Dの「笑う」など軽いものが多かった。

表 4 オセルタミビル服用後の異常行動の解析

症例	型	性	年齢	異常行動			既往歴	オセルタミビル既往	ワクチン接種	抗ヒスタミン剤	エフェドリン	テオフィリン	解熱剤
				出現時刻	内容	持続時間(分)							
1	B	♂	8 Y	22:00	B	20		H 17, 18					
2	A	♀	9 Y	14:00	D	30	熱せん妄頻回	H 17	■				
3	B	♀	5 Y	23:20	C	10							
4	A	♀	9 Y	20:00	D	5							
5	B	♂	7 Y	21:50	B	20	FC	H 15	■				
6	A	♂	11 Y	10:00	D	30							
7	A	♂	5 Y	12:00, 23:00	B	15, 10		H 17	■				
8	A	♂	7 Y	20:40	C	30	ムンプス		■				
9	A	♀	8 M	8:30	C	5							
10	A	♂	10 Y	14:00, 2:30	C	10, 10			■				
11	A	♂	6 Y	12:40	C	15		H 17, 17, 18					
12	B	♂	4 Y	15:30	D, C	60	FC						
13	A	♂	9 Y	20:30	B, C	60	睡眠時遊行症						
14	A	♂	11 Y	13:10	A	30	インフルエンザ						
15	A	♂	6 Y	3:00	A	15	O 剤服用後	H 17	■				
16	A	♀	8 M	21:00	D	10							
17	A	♂	4 Y	8:00	B	15	熱せん妄						
18	A	♂	11 Y	1:00	C	15							
19	B	♀	7 Y	23:00	B	10	ムンプス	H 17	■				
20	A	♂	7 Y	12:00, 21:00	D	5, 5		H 17					
21	A	♀	10 Y	21:00	D	180		H 16, 17	■				
オセルタミビル服用全例に対する割合 (%)									30.2	31.8	17.4		

■ 1回接種 ■ 2回接種 □ 服用

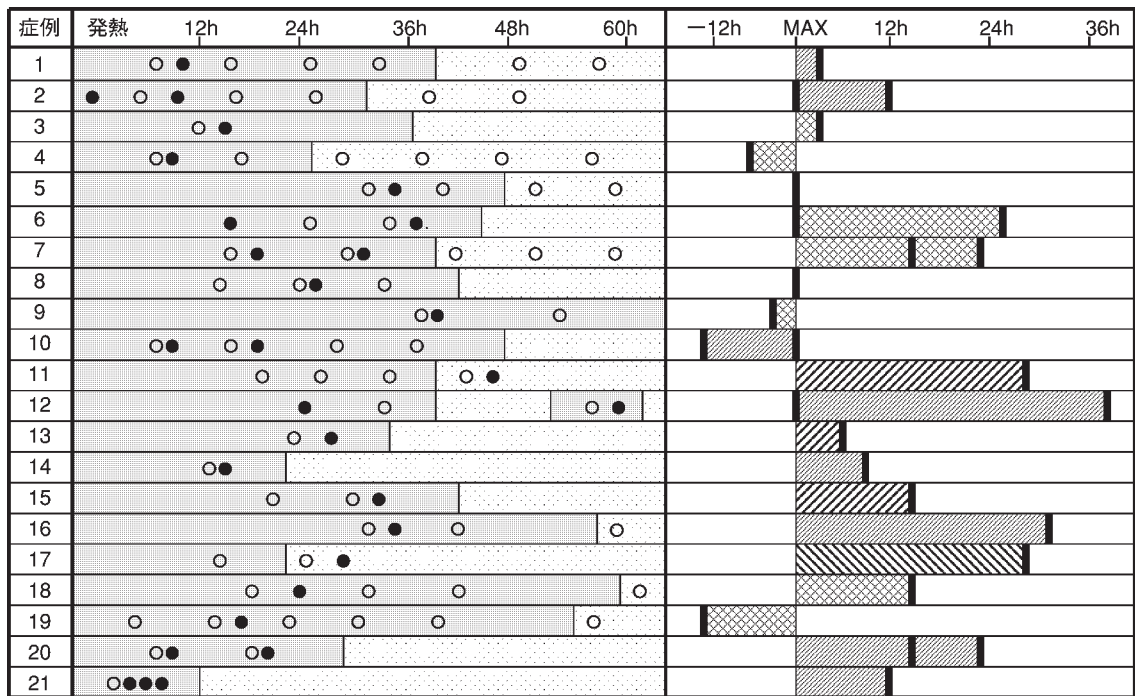
既往歴としては、他のシーズンにおいてもインフルエンザで異常行動を起こした症例は2例(症例14, 15)であった。インフルエンザ以外で異常行動を起こした症例が5例(症例2, 8, 13, 17, 19)あった。熱性けいれんの既往は2例(症例5, 12)だった。他のシーズンにオセルタミビルを服用していた症例は9例あったが、1例以外は異常行動を起こさなかった。他のシーズンでも異常行動が認められた1例(症例15)は男児で、2004/05年にA型に感染した際、オセルタミビル服用後に奇声を発するという異常行動を起こしていた。

ワクチン1回接種後罹患が1例、2回接種後罹

患が7例だった。オセルタミビルを服用した全症例(以下、全症例)の30.2%がワクチンを2回接種しており、有意差はなかった( $p=0.754$ )。

次に併用薬剤と異常行動の因果関係について調べた。併用薬剤に関しては、処方されても実際には服用していない場合もある。異常行動を起こした患者については、実際に服用したことを確認しているが、全症例に対する割合は、処方件数で算出している。

抗ヒスタミン剤を併用していた症例は7例(33.3%)あった。抗ヒスタミン剤を併用していた症例は全症例の31.8%で、有意差はなかった( $p=$



○ オセルタミビル服用, ● 異常行動, 発熱期間(≥37.5°C), 解熱期間  
 異常行動時(I)の体温と最高体温(MAX)との差: 1°C未満 1°C以上 2°C以上 3°C以上

図 異常行動出現とオセルタミビル服用および最高体温との関係

0.881). オセルタミビルとエフェドリンを併用した場合, 異常行動が増強するという動物実験の報告<sup>6)</sup>があるが, エフェドリンを併用していた症例は19.0%あった. エフェドリンを併用していた症例は全症例の17.4%で, 有意差はなかった ( $p=0.843$ ). テオフィリン併用は1例, 解熱剤(アセトアミノフェン)併用も1例だった.

図の左側にはオセルタミビル服用と異常行動出現との時間的關係を示した. なお37.5°C以上を発熱期間とした. 図の右側には, 最高体温と異常行動出現との時間的關係および温度差を示した.

異常行動は服用1~3時間後にみられ, 1例を除いて発熱後48時間以内に起こっていた. 例外の1例(症例12)は, 二峰性発熱の際に認められた. 異常行動は2/3の症例で初回服用後に認められ, 初回と2回目服用後の両方で認められた症例は3例(症例7, 10, 20)あり, いずれも男児だった.

最高体温は38.7~40.7°Cで, 平均最高体温は39.9°Cだった. 異常行動出現時の体温は36.4~

39.9°Cで, 平均体温は38.7°Cだった. 異常行動が体温上昇期に起こった症例は4例で, 最高体温に一致して起こった症例は6例で, 体温下降期に起こった症例は15例で, 異常行動の7割は体温下降期に起こっていた. 過半数の症例で, 異常行動出現が最高体温より12時間以上ずれており, 1/4の症例は24時間以上ずれて起きていた. 最高体温より2°C以上下がった時点で異常行動を起こした症例は3例(症例11, 13, 15)で, 症例11は解熱後36.7°Cで起きていた. 3°C以上下がった時点で異常行動を起こした症例17は解熱後36.4°Cで起きていた. 37.5°Cで異常行動を起こした症例も3例(症例9, 13, 15)あった.

### III. 考 察

異常行動は, オセルタミビル服用後だけでなく, アマンタジン服用後や抗インフルエンザ薬を服用していない場合でも起きている. 異常行動が単にインフルエンザの症状の一つなのか, 異常行動の

なかにオセルタミビルにより誘発されたものがあるのか否かが問題である。

オセルタミビル服用後の異常行動は、表2の如く、年々増加傾向にあり、特に2006/07年では前シーズンの2.5倍だった。これは、患者側に異常行動の認識が広まったためだと考えられる。

2006/07年で当院においてオセルタミビル服用後の異常行動は10人(2.5%)に認められた。ところが、同シーズン中に施行された1万人規模の調査<sup>5)</sup>の際に当院では40人の患者調査を行い、そのうち5人(12.5%)に異常行動が認められた。当院では、筆者が1人で診察しており、問診についてもばらつきはない。それでも異常行動出現率が5倍であったのは、調査対象になった患者家族が異常行動を認識し、児を注意深く観察したことによると考えられる。この調査で、以前に起きていた異常行動を「熱でうなされている」「怖い夢をみている」などと捉えていたケースもあった。また、夜間睡眠時と日中睡眠時の異常行動出現率は3:2であったが、夜間睡眠時の異常行動は見逃されている可能性もある。

2005/06年に施行された2,800人規模の調査結果では、オセルタミビルを服用せずに異常行動を起こした割合が10.6%で、服用後に異常行動を起こした割合が11.9%だった<sup>7)</sup>。当院の40人の調査では12.5%であったように、注意深い観察のもとでは、異常行動出現率は10%以上になるのかもしれない。

異常行動は男女比が2:1で男児に多くみられた。日本小児科学会神奈川県地方会感染症委員会が2006/07年に行った神奈川県下の調査<sup>8)</sup>には本報告の10例も含まれているが、その調査結果も男女比は1.7:1という同様の結果であった。事故につながる可能性のある異常行動や初回と2回目服用の両方で異常行動を起こしたケースはすべて男児だった。

熱せん妄は、高熱時に起こることが多いが<sup>9)</sup>、異常行動の7割は体温下降期に起こっていた。過半数の症例で、異常行動出現が最高体温より12時間以上ずれており、1/4の症例は24時間以上ずれて起きていた。最高体温より2°C以上下がった時点で異常行動を起こした症例は3例(症例11, 13,

15)で、症例11は解熱後36.7°Cで起きていた。3°C以上下がった時点で異常行動を起こした症例17は解熱後36.4°Cで起きていた。37.5°Cで異常行動を起こした症例も3例(症例9, 13, 15)あった。これらは、明らかに熱せん妄ではない。

今までの全国規模の調査<sup>5,7)</sup>では、他の時期にオセルタミビルを服用して、異常行動を起こしたか否かの検証は、ほとんどなされていない。なお、今シーズン(2007/08年)の調査<sup>10)</sup>にも、この項目は入っていない。この検証は異常行動の再現性を論じるにあたって、大変重要なことだと考える。当院において他の時期にオセルタミビルを服用していた症例は9例あったが、1例を除いて異常行動は起きなかった。この1例(症例15)は男児で、2006/07年に分類Aに相当する異常行動を起こしたが、2004/05年にも分類BとDに相当する異常行動を起こしていた。ただ、筆者はこの事実を2006/07年の異常行動を起こした後に、患児の母親から聞かされており、当時、母親は異常行動とは思わず、熱でうなされ、怖い夢をみていると思っていたようだ。先にも述べたが、このように異常行動が見逃されているケースが相当数あるように思う。また1/4の例で、インフルエンザ以外でも異常行動を起こしていた。インフルエンザおよびそれ以外であっても、異常行動の既往のある者にはオセルタミビルの処方を差控えたほうがよいと思われる。

## おわりに

発熱後48時間以内、特に男児がオセルタミビルを服用する場合、1~3時間は注意深い観察が必要である。

詳しい問診により、異常行動の既往がある者に対してはオセルタミビルの処方を差控えるべきだと考える。

異常行動は解熱後に起きているケースもあり、熱せん妄だけでは説明がつかなかった。オセルタミビルと異常行動との因果関係は、否定的事象が多いものの、他の時期にもオセルタミビルを服用して異常行動を起こしたり、初回と2回目服用後の両方で起こしているケースもあり、オセルタミビルが異常行動の発現を助長させている可能性は

否定できないと思われた。

本稿の要旨は2007年11月に第39回日本小児感染症学会において発表した。

### 文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局安全対策課：タミフル服用後の異常行動について（緊急安全性情報の発出の指示），2007
- 2) 鍋島茂樹，他：インフルエンザの高熱せん妄について．インフルエンザ7：37-40，2006
- 3) 高宮 光：2002/2003年のインフルエンザの臨床的検討．小児科臨床57：335-343，2004
- 4) 高宮 光：A型インフルエンザに対するアマタジンとオセルタミビルの有効性およびワクチンの年齢別効果の検討．小児科臨床58：411-416，2005
- 5) 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（平成18年度厚生労働科学特別研究）にかかるとの調査。
- 6) Izumi Y, et al：Neuroexcitatory actions of Tamiflu and its carboxylate metabolite. Neuroscience Letters 426：54-58, 2007
- 7) 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．平成17年度研究報告書，pp1-44，2005
- 8) 高橋 協，他：2005/06年，2006/07年のインフルエンザ2シーズンに，神奈川県内で異常行動を呈した症例の検討結果～とくに「飛び出し・飛び降り」例について．小児感染免疫19：473-477，2007
- 9) 高橋 寛，他：小児期高熱せん妄に関する調査一特に熱性けいれんとの関係について一．小児科臨床49：263-266，1996
- 10) 岡部信彦，他：インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究（平成19年度厚生労働科学特別研究）にかかるとの調査。

### Clinical study on abnormal behaviors of influenza patients at my facility over the past five seasons

HIKARI TAKAMIYA

*Takamiya Pediatrics*

I report a study on 37 cases of abnormal behavior among 2,859 influenza patients diagnosed at my facility from 2002/03 to 2006/07 season.

A breakdown on the cases presenting with abnormal behavior showed 21 cases following administration of oseltamivir, 10 cases prior to the administration of oseltamivir, 2 cases subsequent to the administration of amantadine, 1 case prior to the administration of amantadine, and 3 cases where no anti-influenza medication was administered.

In the 21 cases of abnormal behavior following the administration of oseltamivir, the following results were obtained：

1. The average age was 7 years, with majority of cases being male infants.
2. Majority of the abnormal behavior occurred within 48 hours following the onset of fever, especially 1-3 hours following the first administration of medication, during which significant drop in temperature was observed in patients. We observed 3 patients, all male infants, who exhibited this behavior after administration of both the first and second time medications.
3. There were 3 cases when the abnormal behavior occurred at 37.5°C, and 2 cases that occurred after the alleviation of fever.
4. Regarding the abnormal behavior exhibited, it is possible that, in 2 cases (both male infants), it was accidental, and girls mostly exhibited minor behavioral changes, such as "delirious utterances" or "laughing".
5. In one quarter of all cases, abnormal behavior occurred during diseases other than influenza as well.
6. There were 9 cases where oseltamivir was administered during other seasons,

but abnormal behavior occurred only in one case. A male infant was involved in one case of abnormal behavior that occurred during another season.

7. There is a negative correlation between vaccination and concomitant medication, and abnormal behavior.

Although abnormal behavior was observed in cases following amantadine administration and cases where no anti-influenza medications were administered, there were cases of abnormal behavior on alleviation of fever, so I do not believe that it can be explained as delirium of fever. With regard to oseltamivir, because there were two cases of abnormal behavior, both during different seasons, and following the first and second administration of medication, I cannot deny the possibility that oseltamivir promotes the manifestation of abnormal behavior.

\*            \*            \*