

原著

インフルエンザに伴う熱性けいれんの臨床像についての検討*

仲田 真己代¹⁾ 鈴木 葉子¹⁾ 鈴木 里香¹⁾
鈴木 恵子¹⁾ 杉原 茂孝¹⁾

要旨 2001年11月1日～2002年3月31日までに熱性けいれんで当科を受診した児を発熱の原因によりインフルエンザ群(57例)、非インフルエンザ群(44例)に分けて臨床像を後方視的に比較した。性別、年齢、熱性けいれんの既往歴・家族歴、けいれん時の体温、熱性けいれんの型については2群間で差はなかったが、発熱してからけいれんまでの時間はインフルエンザ群で有意に長く、インフルエンザ特有の免疫反応が関与しているためと推測した。

はじめに

熱性けいれんは乳幼児期に多く38°C以上の発熱に伴う発作性の疾患で、発熱の原因としては上気道炎を中心としたウイルス感染症が知られている¹⁾。冬季の熱性けいれんの多くにインフルエンザが関与しており²⁾、他疾患に伴う熱性けいれんとの臨床像の違いが指摘されている^{3,4)}。今回、インフルエンザに伴う熱性けいれんと、インフルエンザ以外の原因疾患に伴う熱性けいれんの臨床像の違いについて検討したので、文献的考察を加えて報告する。

I. 対象

2001年11月1日～2002年3月31日の間に当科を受診し熱性けいれんと診断された児のうち、インフルエンザの病原体診断または血清学的診断のための検査を施行した児を対象とした。熱性け

いれんの定義は38°C以上の発熱に伴うけいれんとし、中枢神経系の感染および基礎疾患を有する例は除外した。

II. 方法

インフルエンザの病原体診断は鼻腔拭い液を検体とし、インフルエンザ抗原検出試薬・インフルA・B-クイック「生研」を用いて判定した。血清学的診断は急性期と回復期の血清を用いてインフルエンザ抗体価を赤血球凝集抑制反応法(HI法)で測定し、4倍以上の変動がみられたものを有意とした。抗原陽性だった児、または血清学的検査にてインフルエンザと診断された児をインフルエンザ群、抗原陰性だった児を非インフルエンザ群とし、性別、年齢、熱性けいれんの既往歴・家族歴、けいれん時の体温、発熱してからけいれんまでの時間、熱性けいれんの型について2群間での違いを後方視的に比較検討した。けいれん時の体

* Study on febrile seizures associated with influenza in childhood

Key words: インフルエンザ, 熱性けいれん, 乳幼児, 発熱, けいれん

1) 東京女子医科大学東医療センター小児科 Makiyo Nakada, Yoko Suzuki, Rika Suzuki, Keiko Suzuki, Shigetaka Sugihara
〔〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10〕

人数 ■インフルエンザ群 n=57 □非インフルエンザ群 n=44

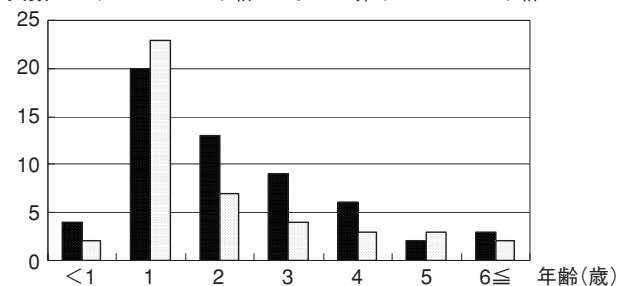


図 1 年齢による比較

インフルエンザ群 (8 カ月～7 歳, 中央値 2.3 歳), 非インフルエンザ群 (6 カ月～7 歳, 中央値 1.7 歳).

人数 ■インフルエンザ群 n=57 □非インフルエンザ群 n=44

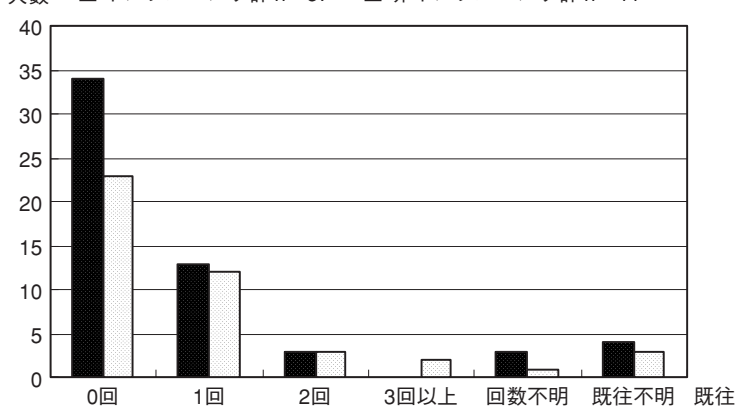


図 2 熱性けいれんの既往の有無による比較

温は受診時の体温とした。発熱してからけいれんまでの時間で、けいれん時に発熱に気づいたものは 0 時間とした。熱性けいれんの型は 24 時間以内に発作を 2 回以上反復するもの、けいれんの持続時間が 15 分以上のもの、発作が一側半身性または焦点性のものを複合型、それ以外を単純型とした^{5,6)}。統計学的解析は順位データの検定には Mann-Whitney's U-test, 2×2 分割表の検定には Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

インフルエンザ群は 57 人で、男児 34 人、女児 23 人、そのうち A 型が 54 人 (男児 33 人、女児 21 人)、B 型が 3 人 (男児 1 人、女児 2 人) であった。非インフルエンザ群は 44 人で、男児 26 人、女児 18 人であった。非インフルエンザ群の内訳は急性上気道炎が 35 人と最多で、次いで急性胃腸炎が 4 人、突発性発疹 1 人、不明 4 人であった。急性胃腸炎のうちロタウイルスによるものは

なかった。両群ともに男児が多い傾向にあったが、2 群間での性比に有意な差は認めなかった。

また受診時の年齢はインフルエンザ群が 8 カ月～7 歳で年齢の中央値は 2.3 歳、非インフルエンザ群は 6 カ月～7 歳で年齢の中央値は 1.7 歳であった。年齢に関しても両群間に明らかな差はみられなかった (図 1)。

熱性けいれんの既往の有無により 2 群間を比較すると、初発の熱性けいれんの発症はインフルエンザ群で 57 人中 34 人 (60%)、非インフルエンザ群では 44 人中 23 人 (52%) とインフルエンザ群に初発の熱性けいれんの発症がやや多くみられたが、統計学的な有意差は認めなかった (図 2)。年齢と既往により比較してみると、非インフルエンザ群では 4 歳以上の年長児 8 人のうち熱性けいれんの既往のある児が 5 人と多くなるのに対し、インフルエンザ群では 4 歳以上になっても熱性けいれんの既往のない初発例が 11 人中 6 人と多く認められたが、統計学的有意差はみられなかった (図

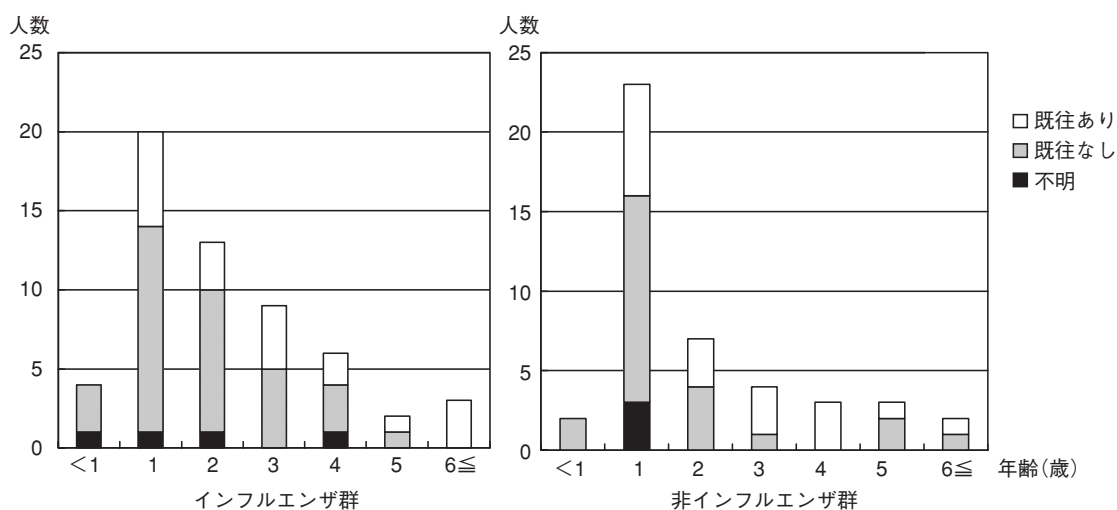


図 3 年齢と熱性けいれんの既往の有無による比較

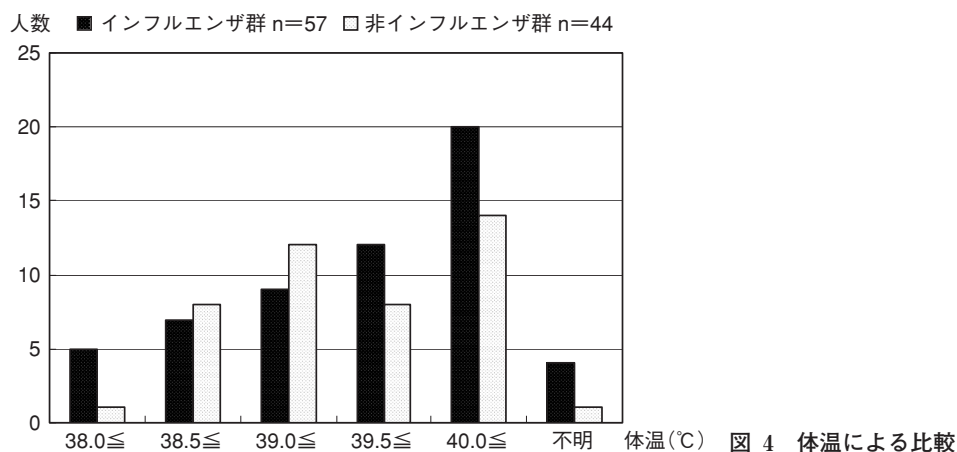


図 4 体温による比較

3).

熱性けいれんの家族歴を聴取できた例はインフルエンザ群で 44 人、非インフルエンザ群で 30 人であり、そのうち両親、同胞に熱性けいれんの既往があったものはインフルエンザ群で 14 人 (24%)、非インフルエンザ群で 11 人 (25%) であった。

けいれん時の体温による 2 群間の比較では、平均値は両群ともに 39.5°C で差は認められなかった (図 4)。

発熱が最初に認められたときからけいれんまでの時間における 2 群間の比較では、インフルエン

ザ群では 12 時間以上 24 時間未満にピークがみられるのに対し、非インフルエンザ群では 0 時間以上 6 時間未満にピークがみられた。発熱してからけいれんまでの平均時間は、インフルエンザ群で 15.8 時間、非インフルエンザ群で 8.5 時間であり統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$) (図 5)。

熱性けいれんの型により 2 群間を比較したが、複合型はインフルエンザ群で 10 人 (18%)、非インフルエンザ群では 8 人 (18%) と有意差はなかった。複合型と診断された症例の内訳を 2 群間で比較検討してみたところ、24 時間以内に繰り返す発作を起こしているものが非インフルエンザ群では

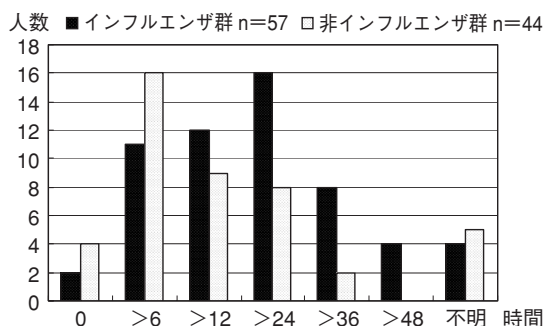


図 5 発熱してからけいれんまでの時間

発熱してからけいれんまでの平均時間は、インフルエンザ群で 15.8 時間、非インフルエンザ群で 8.5 時間であり統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$)。

8 人中 3 人であったのに対し、インフルエンザ群では 10 人中 8 人と明らかに多い傾向がみられた。けいれんが 15 分以上持続した症例はインフルエンザ群では 2 人で、非インフルエンザ群では 5 人だった。発作が一側半身性または焦点性のもの、Todd の麻痺をきたしたような例は両群ともに認められなかった。複合型と診断された例は全例入院となっているが、入院中に施行した脳波、頭部 CT、髄液所見で明らかな異常を認めた症例はなかった。またカルテの記載上、異常言動を示した例は両群ともにみられなかった。

IV. 考 察

熱性けいれんは乳幼児期にみられる 38°C 以上の発熱に伴う発作性の疾患で、乳幼児のけいれんのうちで最も一般的である。発熱の原因としてはウイルス性上気道炎が多いが、冬季の熱性けいれんの多くにはインフルエンザが関与している²⁾。わが国やその他のアジア諸国ではヨーロッパや北米と比してインフルエンザが熱性けいれんの誘因となることが多いが^{3,7,8)}、インフルエンザに伴う熱性けいれんにおける臨床像の報告は少ない^{3,4)}。筆者らはインフルエンザ流行期に小児科外来を受診した熱性けいれん患者を対象として、年齢をはじめとした種々の要素につき、インフルエンザとそれ以外の原因に伴うものとを比較した。

熱性けいれんの誘因としては突発性発疹が最多であることは広く知られている。しかし、今回の

検討では非インフルエンザ群 44 人中、突発性発疹の例は 1 人と非常に少なかった。これは当院が地域の中核となる病院であるという性質上、今回対象となった症例は夜間休日救急外来を受診した例がほとんどであり、外来診療時間中に受診したのはインフルエンザ群、非インフルエンザ群ともにわずか 3 人のみであった。熱性けいれんで当科を受診後に引き続き一般外来を受診した例はインフルエンザ群で 11 人、非インフルエンザ群でも 11 人のみであり、その後の経過を追った例がわずかであったためと考えられた。

筆者らが検討を施行した 2001 年にはインフルエンザ A、B 型を検出可能な迅速診断キットが発売されており、臨床の現場でのインフルエンザ A、B 型の診断が可能となった。そこで筆者らは、2001 年 11 月 1 日～2002 年 3 月 31 日の期間に当科を受診し熱性けいれんと診断された児のうち、インフルエンザ抗原検出試薬・インフル A・B-クイック「生研」(A 型感度 92.7%、A 型特異性 97.8%、B 型感度 90.2%、B 型特異性 97.7%)⁹⁾にて検査を施行した児または血清学的検査を施行した児を対象として今回の検討を行った。

インフル A・B-クイック「生研」の A 型偽陰性率は 7.3%、B 型偽陰性率は 9.8%⁹⁾であり、非インフルエンザ群のなかにインフルエンザ感染者が紛れている可能性は否めないが、あえてコントロール(対照)を同時期のインフルエンザ検査陰性者とした理由は以下の如くである。インフルエンザ流行期以外の季節には、他のウイルスと比較して熱性けいれんを引き起こしやすいとの報告があるアデノウイルスや神経親和性を有するエンテロウイルス¹⁰⁾の流行がみられる。インフルエンザウイルスにも神経親和性がある可能性も指摘されており¹¹⁾、インフルエンザに伴う熱性けいれんの臨床像をより明確にとらえるため、非インフルエンザ群をインフルエンザ流行期のインフルエンザ迅速検査抗原陰性例とした。

またインフルエンザ抗原迅速診断検査は発熱から数時間以内では偽陰性が多いことはよく知られている。このことから非インフルエンザ群のなかにインフルエンザ感染者がいる可能性が考えられるが、前述したとおり今回対象となった症例の

うち外来で経過を追えた例が少なく、非インフルエンザ群の症例に再度インフルエンザの病原体診断検査を施行することは困難であった。なお、非インフルエンザ群のうち熱性けいれんで当科を受診後も引き続き一般外来を受診した11人については、再診時にインフルエンザでないことを確認した。

熱性けいれんの初発年齢はほとんどが3歳までで、4歳以降に熱性けいれんが初発するものは約6~15%であり、6歳以上の年長児の熱性けいれんはまれであるといわれている¹²⁾が、年長児の熱性けいれんがインフルエンザの流行期に多発するという報告がある¹³⁾。筆者らは受診時の年齢により比較したが、今回の検討ではインフルエンザ群、非インフルエンザ群で明らかな差はみられなかった。

Kwongらはインフルエンザに伴う熱性けいれんでは初発発作の割合が低かったと報告しているが⁴⁾、筆者らの検討での熱性けいれんの既往の有無による比較ではインフルエンザ群、非インフルエンザ群の2群間で有意差は認めなかった。しかし年齢と既往により比較してみると、統計学的有意差は認められなかったものの、非インフルエンザ群では年長児になると熱性けいれんの既往のある児が多くなるのに対し、インフルエンザ群では年齢が高くなっても熱性けいれんの既往のない初発の熱性けいれんの割合が多くなる傾向がみられ、熱性けいれんの既往のない年長児でもインフルエンザ罹患時には注意を要すると考えられた。

熱性けいれんの発症には遺伝的素因が関係しており、熱性けいれんを発症する児の20~30%に両親、同胞の熱性けいれんの家族歴がある¹⁴⁾。筆者らも熱性けいれんの家族歴の有無による2群間での比較を試みたが、後方視的な検討であったため全例の家族歴を確認できなかった。家族歴を聴取できた例のなかで熱性けいれんの家族歴を認めたのは、インフルエンザ群で24%、非インフルエンザ群で25%であり2群間に差はみられず、従来報告されているもの¹⁴⁾と同等であった。

インフルエンザは熱性けいれんの発症率が高いとの報告があり^{3,7)}、Millichapらは熱の高さ自体も熱性けいれん発症のメカニズムの一つであると指

摘している¹⁵⁾ことより、けいれん時の体温はインフルエンザ群でより高いという可能性が考えられたが、インフルエンザ群、非インフルエンザ群ともにけいれん時の平均体温は39.5°Cであり差は認めなかった。また年長児の熱性けいれんはより高熱で発症するという報告があり¹⁶⁾、データは示していないが、4歳以上の年長児と4歳未満の症例でけいれん時体温の差を比較したが、インフルエンザ群、非インフルエンザ群ともに差は認められなかった。しかし、筆者らの検討は後方視的な検討でありけいれん時の体温として受診時の体温を用いたため、「けいれん時の体温」は、けいれん中またはけいれん直後の体温ではない。実際のけいれん時体温の2群間での差の有無に関してはさらなる検討が必要である。

インフルエンザに伴う熱性けいれんでは発熱からけいれんまでの時間が短いとの報告があり⁴⁾、発熱してからけいれんまでの時間は、インフルエンザ特有の発熱の急な立ち上がりからインフルエンザ群のほうが短いと予測されたが、筆者らの検討ではインフルエンザ群のほうが発熱してからけいれんまでの時間が有意に長いという結果が得られ、発熱後36~48時間経過しても熱性けいれん発作を起こす児を認めた。Kawadaらはインフルエンザに伴う熱性けいれんはインフルエンザ脳症と類似した機序で発症する可能性を指摘している⁷⁾。インフルエンザ脳症はインフルエンザの発症当日または翌日に神経症状が発現し急速に進行する¹⁷⁾。Kawadaらは、鼻腔洗浄液中のウイルス量と、IL-10、TNF- α などのサイトカイン遺伝子の濃度には相関がみられず、インフルエンザウイルスの感染の程度とは独立した免疫反応により引き起こされる全身性の免疫応答によりインフルエンザ脳症が発症するのではないかと推測している⁷⁾。熱性けいれんの病因には、感染症による①熱の高さ、②神経親和性ウイルスの存在、あるいは軽度のウイルス性脳症、脳炎の存在の可能性、③異常な免疫反応、サイトカイン応答などがあげられる¹⁵⁾。今回インフルエンザ群において発熱からけいれんまでの時間が非インフルエンザ群と比較して有意に長く、発熱後36~48時間経過しても熱性けいれんを起こす児を認めたのは、インフ

ルエンザに伴う熱性けいれんの発症に、インフルエンザ発症後 48 時間までに生じるインフルエンザ特有の免疫反応が引き起こすサイトカイン応答が関与しているためではないかと推測した。

非インフルエンザ群のなかに実際はインフルエンザであった症例が含まれており、このため発熱からけいれんまでの時間に差が出た可能性も否定はできず、今後の検討課題である。

熱性けいれんの病型による比較では、複合型の割合はインフルエンザ群、非インフルエンザ群ともに 18% で差は認めなかった。しかし複合型と診断された症例の内訳を 2 群間で比較検討してみたところ、24 時間以内に繰り返す発作を起こしているものがインフルエンザ群では 10 例中 8 例と明らかに多い傾向がみられた。Chiu らもインフルエンザに伴う熱性けいれんの複合型には 24 時間以内に繰り返すものが多いと報告しており³⁾、同様の結果が得られた。

今回筆者らは薬剤による影響について検討を試みたが、後方視的な検討のため十分な情報が得られずできなかった。インフルエンザの治療薬としてはアマンタジンの使用がインフルエンザ群 57 人中 44 人と多かったが、ほとんどが熱性けいれんで当院を受診しインフルエンザと診断された際に処方されており、熱性けいれん発症時にアマンタジンを内服していた例は 10 人のみであった。インフルエンザ群を熱性けいれん発症時にアマンタジンを内服していた群と非内服群に分け種々の要素について比較したところ、2 群間に明らかな差はなくアマンタジンがけいれんを誘発した可能性は低いと考えた。オセルタミビルを使用されていた例は 57 人中 2 人、ザナミビル使用例は 57 人中 1 人のみであった。筆者らの今回の検討は、オセルタミビルが使用され始めた時期に行われたためオセルタミビル使用例はごくわずかであったが、現在はインフルエンザの治療薬としてオセルタミビルが多く使用されているため、その後の検討を進めているところである。

なお、インフルエンザ群 57 人のうち A 型は 54 人、B 型は 3 人であったため、A 型、B 型での臨床像の違いを検討するには偏りがあり、今回はインフルエンザのタイプによる検討は行わなかった。

V. 結 論

発熱してから熱性けいれん発症までの時間は、インフルエンザ群で 15.8 時間、非インフルエンザ群では 8.5 時間と有意にインフルエンザ群が長く ($p < 0.05$)、インフルエンザに伴う熱性けいれんの発症は病初期のみでなく、発熱が持続する場合にも注意を要する。

この論文の要旨は第 34 回日本小児感染症学会 (2002 年 11 月, 札幌) にて発表した。

文 献

- 1) 須賀定雄: 熱性痙攣とウイルス感染. 小児科診療 3 : 363-368, 2001
- 2) 細矢光亮, 他: 熱性痙攣の原因に関するウイルス学的検討. 小児感染免疫 13 : 149-153, 2001
- 3) Chiu SS, et al : Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. Pediatrics 108 : 63-69, 2001
- 4) Kwong KL, et al : Influenza A and febrile seizures in childhood. Pediatric Neurology 35 : 395-399, 2006
- 5) Nelson KB, et al : Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med 295 : 1029-1033, 1976
- 6) Commission on epidemiology and prognosis, international league against epilepsy : Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 34 : 592-596, 1993
- 7) Kawada J, et al : Systemic cytokine responses in patients with influenza associated encephalopathy. J Infect Dis 188 : 690-698, 2003
- 8) Brocklebank JR, et al : Influenza A infection in children. Lancet 2 : 497-500, 1972
- 9) デンカ生研株式会社: インフル A・B-クイック「生研」データ集. デンカ生研株式会社, 東京, 2002, 1-9
- 10) Van Zeijl JH, et al : The pathogenesis of febrile seizures, Is there a role for specific infections? Rev Med Virol 12 : 93-106, 2002
- 11) Morishima T, et al : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35 : 512-517, 2002
- 12) Waruuru C, et al : Febrile seizures, an update.

- Arch Dis Child 89 : 751-756, 2004
- 13) 花井敏男, 他 : インフルエンザ様疾患に伴う年長児の熱性けいれんについての臨床的検討. 小児科臨床 48 : 25-28, 1995
- 14) Berg AT, et al : Risk factors for a first febrile seizure : a matched case-control study. Epilepsia 36 : 334-341, 1995
- 15) Millichap JG, et al : Influenza virus and febrile convulsions. J Infect Dis 189 : 564-565, 2004
- 16) 高橋 寛, 他 : 5歳以後の熱性けいれんの臨床像について. 小児科診療 46 : 214-218, 1993
- 17) 森島恒雄, 他 : インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本医事新報 3953 : 26-28, 2000

(受付 : 2007年9月10日, 受理 : 2007年12月1日)

* * *