

## 原著

# インフルエンザ小児例におけるリン酸オセルタミビル 初回服用後の異常言動に関する前方視的検討\*

成相昭吉<sup>1)</sup> 小林 梓<sup>1)</sup> 真部哲治<sup>1)</sup>

**要旨** 第38回日本小児感染症学会において、「インフルエンザ小児にみられるリン酸オセルタミビル（オセルタミビル）服用後の『せん妄』は『熱せん妄』と異なり、学童以上に、オセルタミビル初回服用後3時間以内、解熱過程か解熱後に、30分程度持続する」という特徴があることが報告された。

2007年1～3月の間にオセルタミビル初回服用後の異常言動に関するアンケート調査を行った。平日一般外来においてインフルエンザと特定されオセルタミビルを3日間処方した58例を対象とし、50例で回収した。服用後に7例で異常言動を認めたが、4例は第2病日初回服用後の有熱時、1例は第3病日発熱再上昇時、1例は第4病日平熱時、1例は第2病日初回服用後の有熱時と第4病日平熱時の2回認め、オセルタミビル初回服用後の解熱過程か解熱後に認めた症例はなかった。

## はじめに

乳幼児に好発するインフルエンザ脳症の疫学調査や病態解明を目的に、1998年以来厚生労働省（厚労省）研究班（森島班）が組織され検討が行われてきた<sup>1)</sup>。インフルエンザ脳症は、発熱した第1～2病日までにけいれん・意識障害をきたし、約10%が致死となる疾患で、発熱からけいれんに至る間に特有の異常言動を呈する症例が認められ、このインフルエンザ脳症の前駆的な徴候は「異常言動」と呼ばれることになった。

2002年以降、迅速診断法と抗インフルエンザ薬のリン酸オセルタミビル（オセルタミビル；タミフル®）の日常診療での使用が可能となり、イン

フルエンザの診療は大きく変化した。すでに2000年に発足していた「インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会」による「インフルエンザ脳炎・脳症特殊治療試案」においても、インフルエンザウイルスの増殖抑制を目的にオセルタミビルの使用は盛り込まれ、小林ら<sup>2)</sup>による2002/03シーズンおよび2003/04シーズンのインフルエンザ脳症患者における特殊治療に関する調査報告においても、オセルタミビルは84%の症例で使用されていた。

一方、オセルタミビル服用後に異常言動を生じ事故死に至った事例が存在すると、2005年第37回日本小児感染症学会（津市）において浜<sup>3)</sup>が報告した。この報告後、インフルエンザの際に認められる異常言動について、インフルエンザの一般

\* Prospective study on abnormal behaviors of children associated with influenza after first oral administration of oseltamivir

**Key words** : インフルエンザ, 小児, 異常言動, リン酸オセルタミビル

1) 横浜南共済病院小児科 Akiyoshi Nariyai, Azusa Kobayashi, Tetsuharu Manabe  
〔〒236-0037 横浜市金沢区六浦東1-21-1〕

以下の表にご記入いただき、再来された際に担当医にお渡しください。		
質問事項	ご回答	
年齢と性別	歳、男性・女性	
診断	A	B
診断された年月日	年 月 日	
発熱(38°C以上)を認めた年月日(発症時)	年 月 日	
タミフル®服用	あり(服用は発熱 日目)	なし
タミフル®服用前の異常言動 (受診直前も含めてお答えください)	あり(体温 °C, 月 日, 時ごろ)	なし
タミフル®服用後異常言動	あり(体温 °C, 月 日, 時ごろ)	なし
異常言動について具体的にお教え下さい		

図 1 アンケート表

調査に至った経緯を説明する文書とアンケート表を表裏に印刷した A4 の用紙を、オセルタミビル (タミフル®) を 3 日間処方した小児の家族にわたし、熱型表とともに 3 日後に回収した。

的な随伴症状であるのか、インフルエンザ脳症の前駆症状であるのか、オセルタミビル服用と関連性があるのか、大きな関心が寄せられてきた。

その後、2006 年第 38 回同学会 (高知市)において、浜ら<sup>4)</sup>および星野ら<sup>5)</sup>は、「オセルタミビル服用後の『せん妄』は「熱せん妄」とは異なり、学童以上に、初回服用後 3 時間以内、解熱過程か解熱後に、30 分程度持続する」という特徴を示すことを報告した。

近年、学会報告の情報が報道機関からすばやく一般の人々に伝わる状況にあり、われわれはこの報告を踏まえ、2006/07 シーズンにインフルエンザの診療を行う際、オセルタミビル初回服用後の異常言動について調べることを目的に、家族へ調査に至る経緯を説明したうえでアンケート調査を行った。

## 1. 方 法

### 1. アンケートの内容

「タミフル®を服用されるお子様のご家族の方へ」と題した A4 表裏の書類を作成した。

まず、①オセルタミビルの有用性、②第 37 回日本小児感染症学会におけるインフルエンザ異常言動に関する報告、③これに対する 2005 年 11 月 30 日の小児科学会からの「インフルエンザ小児死亡例とオセルタミビルとの因果関係について明らかかなものはなかった」とする見解<sup>6)</sup>、④「熱せん

妄」の特性、⑤第 38 回日本小児感染症学会で報告されたオセルタミビル初回服用後の「せん妄」の特徴、の 5 項目について説明した。

ついで、朱書きで「オセルタミビル初回服用後 2~3 時間は、お子さんから目を離さないでそばにいてあげてください」という一文を添えた。

最後に、オセルタミビル服用後に異常言動を認めたかどうかを確認するために図 1 に示したアンケート表を載せた。

### 2. アンケート調査

2007 年 1~3 月の間に、平日午前の小児科一般外来において、38°C 以上の発熱を主訴に来院し迅速検査 (クイックチェイサー®Flu, ミズホメディー) によりインフルエンザ A または B と特定された症例のうち、オセルタミビルを 3 日間処方した症例を対象とした。

なお、当院では 2005 年以降、オセルタミビルの処方、有用性を評価し臨床経過を確認するため、科を問わず 3 日間に限定していた。また、オセルタミビルの効果は、服用開始後 2 日以内に解熱した場合を有効と判定した。

アンケート表は、3 日後に再来してもらい熱型表とともに回収した。

## II. 結 果

2007 年 1~3 月の間に、発熱を主訴に平日一般外来を受診し迅速診断によりインフルエンザと特

表 1 インフルエンザ特定例における抗インフルエンザ薬の処方状況

インフルエンザの型		A	B	合計
症例数		44	52	96
オセルタミビル処方例		32	26	58
アンケート表回収例		29	21	50
オセルタミビル 非処方例	ザナミビル処方例	5	6	11
	麻黄湯処方例	2	12	14
	処方なし例	5	8	13
	合計	12	26	38

2007年1～3月の間に、平日午前一般外来において迅速診断によりインフルエンザと特定したのは96例、オセルタミビルを処方したのは58例、アンケート表を回収できたのは50例であった。

定された小児は、A型44例、B型52例の計96例であった。オセルタミビルが処方されたのは58例(60.4%)で、アンケート表は50例で回収した(回収率86.2%) (表1)。50例は、男児35例(70%)、女児15例(30%)、全例1歳以上で平均年齢は6歳、5歳以下が26例(52%)、6歳以上が24例(48%)で、臨床効果は有効45例(90%)、無効5例(10%)であった(表2)。

インフルエンザ発症後、当科受診前も含め異常言動を認めたのは11例(22%)、男児が9例(男児例の25.7%)、女児が2例(女児例の13.3%)で、5歳以下が7例(5歳以下例の26.9%)、6歳以上が4例(6歳以上例の16.7%)であった。このうち、当科受診前かつオセルタミビル服用前に認めたのは4例(8%)で年齢は1～6歳であった。オセルタミビル服用後に認めたのは7例(14%)で、年齢は2～10歳であった(表3)。なお、発症後、けいれんを認めた症例はなかった。

異常言動を認めた11例の詳細を表4にまとめた。オセルタミビル服用前に認めた4例の異常言動発現時の体温は、全例38.5℃以上であった。オセルタミビル服用後に異常言動を認めた7例における発現時の服用と体温の状況は、4例は第2病日初服用後の有熱時(症例6, 7, 9, 10)、1例は第3病日服用2日目の発熱再上昇時(症例8)、1例は第2病日服用後翌日解熱し2日経った第4病日平熱時に認め(症例5)、もう1例は第2病

表 2 オセルタミビルを服用しアンケート表を回収した50例の特性

症例数	50
男児/女児	35/15
平均年齢(歳)	6.0±3.1
1歳以上5歳以下例	26
6歳以上例	24
有効例(服用開始2日以内に解熱)	45
無効例(3日目以降にも発熱)	5

表 3 年齢層別のオセルタミビル服用前後での異常言動の有無

年齢区分	型		異常言動		オセルタミビル	
			なし	あり	服用前	服用後
5歳以下 26例	A	19	15	4	2	2
	B	7	4	3	1	2
6歳以上 24例	A	10	9	1	0	1
	B	14	11	3	1	2
全体	50		39	11	4	7

異常言動は受診前かつ服用前に4例ですでに認めていた。受診後かつ服用後に7例で異常言動を認めた。

日初服用後の有熱時と服用後翌日解熱し2日経った第4病日平熱時の2回認めていた(症例11)(図2)。また、異常言動を認めた時間帯は、18～6時の夜間に認めた症例が6例、6～18時の日中に認めた症例が5例で、後者は全例午前中であった(図2)。

異常言動を認めた回数は、2回認めた症例11を除き、他は1回のみであった。また、異常言動の持続時間は30分～1時間が2例で、他は30分以内であった。

危険な異常行動を認めた症例はなく、異常言動の内容は大きく4つに分類された。行動の異常は、「oral tendency」と思われる物を噛みちぎるほど噛んだ乳児1例とベッドを昇降した幼児2例の合わせて3例、奇声・大声を発したのは幼児2例と学童1例の合わせて3例であった。また、「怖い」と恐怖の表現を表したのは学童2例で、泣く・笑う・怒るなどの感情表出を認めたのは幼児3例であった(表4)。

オセルタミビル服用後に異常言動を認めた7例

表 4 異常言動を認めた症例の詳細

	No	年齢	性別	型	体温 °C	異常言動の内容	補足	喘息	併用薬
服用前	1	1	F	A	39.7	物をちぎるほど嘔む	RSV 感染の際も同様	—	ア
	2	4	M	B	38.6	睡眠中, 大声で笑う	夜間断続的に 1 時間以内	○	ア・プ・去痰
	3	5	F	A	40.0	泣き続ける	30 分以内	—	ア・β <sub>2</sub>
	4	6	M	B	39.5	「怖い」と泣く	1 時間以内	○	ア・去痰
服用後	5	2	M	A	36.7	奇声を発した	服用 2 日目終了後夜	—	β <sub>2</sub>
	6	4	M	B	39.0	目を見開き, ゲラゲラ笑う	1 回目服用直後, 30 分以内 2 月 A 罹患の際, 異常なし	—	ア
	7	5	M	A	38.7	泣いて, ベッドを昇降	1 回目服用 30 分後, 30 分以内	○	ア・プ
	8	5	M	B	38.5	ベッドを昇降	服用 2 日目, 3 回服用後 2 峰性発熱再上昇時	○	プ
	9	6	M	A	39.6	「何でこうなるの」と叫ぶ	1 回目服用直後, 30 分以内	—	ア・去痰・β <sub>2</sub>
	10	7	M	B	39.2	「怖い」と騒ぎ, 動きまわる	1 回目服用直後, 30 分以内	—	去痰・抗ヒ薬
	11	10	M	B	39.0	大声をあげ, 足バタバタ	1 回目服用直後, 30 分以内 解熱後 2 日目にも不穏・大声	○	ア・プ・去痰・β <sub>2</sub>

ア: アセトアミノフェン, プ: オノン®, β<sub>2</sub>: ホクナリンテープ®・スピロベント®, 去痰: 去痰薬, 抗ヒ薬: 抗ヒスタミン薬

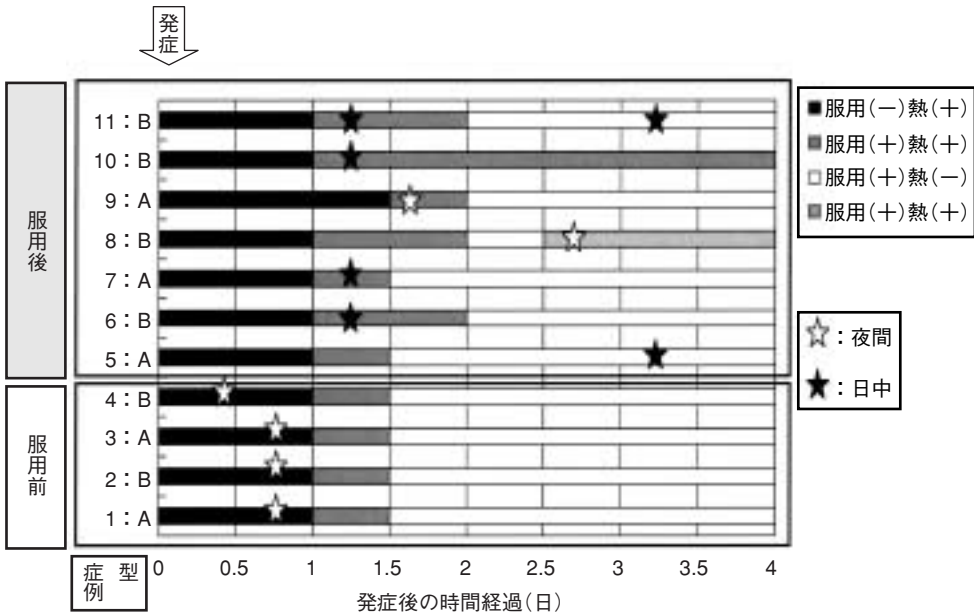


図 2 異常言動を認めた時相とオセルタミビル服用・発熱との関係

は, 異常言動のために受診することはなく 3 日間の服用を全うしていた. また, 併用薬の使用は, アセトアミノフェンが 8 例, 去痰薬が 5 例, β<sub>2</sub> 刺激薬貼付または内服が 4 例, ロイコトリエン受容体拮抗薬が 4 例, 第一世代抗ヒスタミン薬が 1 例

で, 抗菌薬やテオフィリン薬を処方・使用した症例はなかった.

III. 考 察

オセルタミビルを処方・服用し, アンケート表

を回収した 50 例のうち、オセルタミビル服用後、幼児を含む 7 例、14% に異常言動を認めた。このうち 4 例は第 2 病日のオセルタミビル初服用後に認められたが、いずれも服用直後の有熱時であった。他の 3 例における異常言動を認めた際のオセルタミビル服用と体温の状況は、1 例は第 3 病日の服用 2 日目で発熱が再上昇した際に、1 例は服用後翌日に解熱し服用 3 日目第 4 病日の平熱時に、さらに 1 例では第 2 病日にオセルタミビル初服用後の有熱時と服用後翌日に解熱して 2 日経った服用 3 日目第 4 病日の平熱時にも認めていた。すなわち、今回の検討では、オセルタミビル初服用後 3 時間以内の解熱過程か解熱後に異常言動を認めた症例はなく、オセルタミビル初服用後の有熱時にも、オセルタミビルが著効した解熱後平熱時の第 4 病日にも認めた。

横田ら<sup>7)</sup>は、インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査を 2,846 名の小児を対象に行い、異常言動の累積発現率はオセルタミビル使用群で 11.9%、オセルタミビル未使用群で 10.6% と両者の間に差はなく全体では 10.5% に認め、熱性けいれんの 2.6%、肺炎の 1.4%、中耳炎の 1.3% と比較しても高率に認められる臨床症状であることを報告している。また、この報告では異常言動は第 1~2 病日にほとんどが認められていた<sup>7)</sup>が、高宮<sup>8)</sup>は解熱後平熱時に異常言動を認めた症例があることを報告している。これらの報告と今回の結果から、インフルエンザ急性期に認められる異常言動は、既報<sup>4,5)</sup>で指摘されたオセルタミビル初服用後の解熱過程や解熱後だけに注意すべき症状ではなく、オセルタミビル服用の有無や発熱の有無にかかわらず、第 4 病日頃までに起こり得る症状としてとらえる必要があると考えられた。

今後も、われわれはインフルエンザ小児の診療において、「インフルエンザの急性期は、ご自宅でご家族がそばにいて、よく看病してあげてください」と患者・家族に伝え、患者・家族の不安を軽

減させる情報を提供する必要があると思われる。そして、同時にインフルエンザに伴う臨床症状について検討を続け、知見を集積し、その特性を明らかにしていく努力を積み重ねていくことが必要と思われる。

本稿の要旨は、第 287 回日本小児科学会神奈川県会 (2007 年 6 月、横浜) および第 55 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 50 回日本感染症学会中日本地方会総会・同時開催学術集会 (2007 年 10 月、神戸) にて口演発表した。

## 文 献

- 1) Morishima T, et al : Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35 : 512-517, 2002
- 2) 小林慈典, 他 : インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査. 日児誌 111 : 659-665, 2007
- 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. 小児感染免疫 18 : 56-57, 2006
- 4) 浜 六郎, 他 : リン酸オセルタミビル (タミフル) と突然死, 異常行動死との関連に関する考察 (2) : タミフル使用後のせん妄は主に解熱時に生じ, 熱せん妄と異なる. 第 38 回日本小児感染症学会総会・学術集会プログラム・抄録集, 2006, 164
- 5) 星野恭子, 他 : タミフル内服 1~2 時間後に, 発作性の興奮状態を呈したインフルエンザ A 型の 2 児童例. 小児感染免疫 19 : 106-107, 2007
- 6) 日本医事新報 NEWS. タミフル服用後の異常行動一因果関係を巡る諸説を検証する. 日本医事新報 4327 : 20-23, 2007
- 7) 横田俊平, 他 : インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査研究第 1 報 薬剤使用および臨床症状発現の臨床的検討. 日児誌 111 : 1545-1558, 2007
- 8) 高宮 光 : 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. 小児感染免疫 19 : 479-485, 2007

(受付 : 2008 年 2 月 25 日, 受理 : 2008 年 5 月 21 日)

\* \* \*