

原著

2005/06年シーズンの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
および2001/02年シーズンとの比較*安田 菜穂子¹⁾ 鈴木 葉子¹⁾ 生谷 真己代¹⁾
鈴木 里香¹⁾ 鈴木 恵子¹⁾ 杉原 茂孝¹⁾

要旨 2005/06年11~4月に当科で熱性けいれんと診断された児をインフルエンザ群(19人)、非インフルエンザ群(52人)に分け臨床像を比較し、さらに2001/02年同期の結果と比較した。アマンタジンが用いられた2001/02年シーズンに対し、オセルタミビルが用いられた2005/06年シーズンでは、インフルエンザ群において、発熱してからけいれんまでの時間が短かった。この理由として、オセルタミビルの使用によって有熱期間が短くなった可能性が考えられた。

はじめに

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¹⁾、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^{2~4)}。また近年、副作用の観点からインフルエンザの治療においてオセルタミビルの使用の是非が議論されている^{5~7)}。そこで、今回、主に治療薬としてオセルタミビルが用いられた2005/06年シーズンにおける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を検討した。さらに、以前われわれが検討した主にアマンタジンがインフルエンザの治療薬として用いられた2001/02年シーズンの結果⁸⁾と、主にオセルタミビルが用いられた今回の検討期間である2005/06年シーズンの結果を比

較検討した。

I. 対象

2005年11月1日~2006年4月30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、インフルエンザ抗原検出試薬にて検査を施行した児を対象とした。熱性けいれんの定義は38.0℃以上の発熱に伴うけいれんとし、脳炎、脳症、髄膜炎、脳膿瘍などの中枢神経系の感染症およびてんかんなどのけいれんをきたす可能性のある基礎疾患を有する例は除外した。

II. 方法

インフルエンザ抗原検出試薬にて、抗原陽性であった児をインフルエンザ群、抗原陰性であった児を非インフルエンザ群とし、年齢、熱性けいれ

* Study of febrile seizures associated with influenza in childhood during 2005-2006 influenza season and comparative study with 2001-2002 of them

Key words : インフルエンザ, 熱性けいれん, オセルタミビル, アマンタジン

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

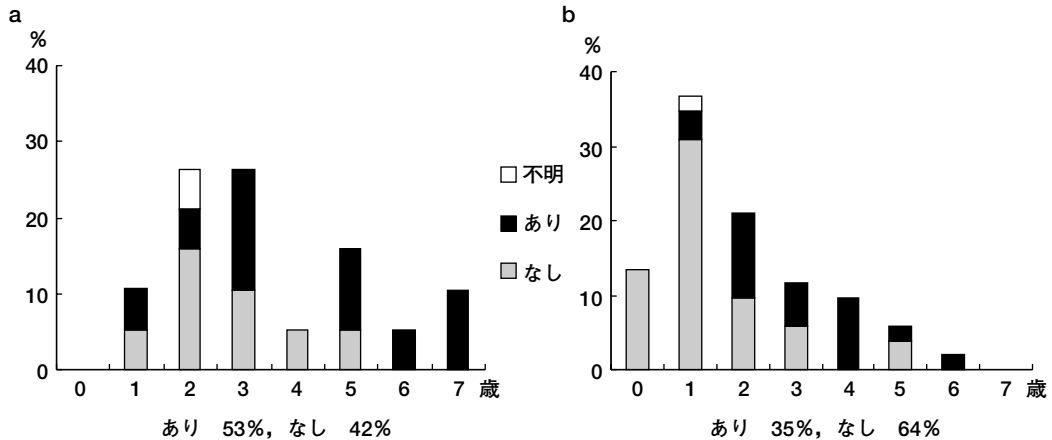


図 1 年齢および熱性けいれんの既往の有無による比較 (2005/06 年シーズン)

a: インフルエンザ群 (n=19) b: 非インフルエンザ群 (n=52)

んの既往歴, けいれん時の体温, 熱性けいれんの型, 発熱してからけいれんまでの時間について, 2 群間の違いを後方視的に比較検討した. 当科でのインフルエンザの診断は, 鼻腔拭い液を検体とし, インフルエンザ抗原検出試薬クイックインフル AB (デンカ生研) を用いて行ったが, 一部他院にてその他のインフルエンザ抗原検出試薬を用いた例も含めた. また当院で検査を複数回施行し陽性となった例も含めた. けいれん時の体温は来院時の測定体温とした. 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.

さらに, 以前われわれが検討した 2001/02 年インフルエンザシーズンの結果とも比較した.

統計学的解析は順位データの検定には Mann-Whitney's U-test または χ^2 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

1. 2005/06 年シーズンの結果

2005/06 年シーズンにおいて対象となった児はインフルエンザ群が 19 人 (男児 9 人, 女児 10 人), 非インフルエンザ群が 52 人 (男児 32 人,

女児 20 人) で計 71 人 (男児 41 人, 女児 30 人) であった. インフルエンザ群の 19 例中 4 例はけいれん時のインフルエンザ抗原は陰性であったが, 翌日以降に再検査を施行した結果, 陽性と判明した例であった. インフルエンザ群のうち A 型が 18 人 (95%), B 型が 1 人 (5%) であった. 年齢は両群で 0 歳 8 カ月 ~ 7 歳 4 カ月 (中央値 2 歳 4 カ月), インフルエンザ群で 1 歳 2 カ月 ~ 7 歳 4 カ月 (中央値は 3 歳 9 カ月), 非インフルエンザ群で 0 歳 9 カ月 ~ 6 歳 8 カ月 (中央値は 2 歳 0 カ月) であった (図 1). インフルエンザ群のほうが高年齢での発症が多い傾向にあり, 2 群間での年齢の分布に有意差があった ($p < 0.05$). 非インフルエンザ群の内訳は気道感染症が 14 人 (27%), 突発性発疹が 3 人 (6%), 急性胃腸炎が 2 人 (4%), 不明が 33 人 (63%) であった.

2005/06 年シーズンにおける熱性けいれんの既往の有無による比較では, インフルエンザ群では熱性けいれんの既往があった児が 19 人中 10 人 (53%), 非インフルエンザ群では 52 人中 18 人 (35%) であった. インフルエンザ群に熱性けいれんの既往が多い傾向があったが, 統計学的有意差はなかった. また, 熱性けいれんの既往がない症例をみると, 非インフルエンザ群では 1 歳にピークがあるのに対し, インフルエンザ群では 2~3 歳の年長児に多い傾向があったが, 統計学的有意差はなかった (図 1).

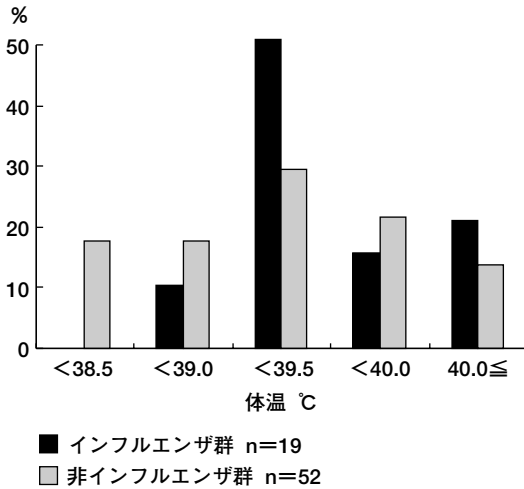


図 2 けいれん時の体温の比較 (2005/06 年シーズン)

2005/06 年シーズンにおけるけいれん時の体温の比較では、平均値はインフルエンザ群で 39.3°C、非インフルエンザ群で 39.1°C で差はなかった (図 2)。

2005/06 年シーズンにおける熱性けいれんの型の比較では、インフルエンザ群で単純型が 18 人 (95%)、複合型が 1 人 (5%)、非インフルエンザ群では単純型が 46 人 (88%)、複合型が 6 人 (12%) であった。複合型の内訳は、インフルエンザ群では 24 時間以内に発作を 2 回以上反復した例が 1 人のみ、非インフルエンザ群では 24 時間以内に発作を 2 回以上反復した例が 3 人、けいれんの持続時間が 15 分以上であった例が 3 人であった。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例はなかった。

2005/06 年シーズンにおける発熱してからけいれんまでの時間の比較では、インフルエンザ群では 6 時間以内にピークがあり早期のけいれんが多かったが、非インフルエンザ群では 6~24 時間にピークがあり 48 時間前後でけいれんする例もあった。発熱からけいれんまでの時間の平均値はインフルエンザ群で 9.0 時間、非インフルエンザ群で 14.8 時間であり、インフルエンザ群で短い傾向がみられたが、両群間の統計学的有意差は認

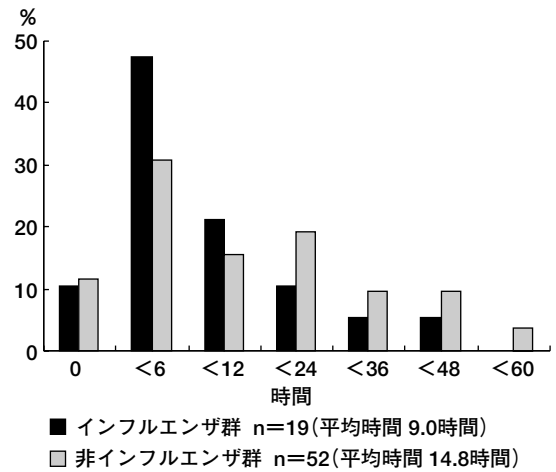


図 3 発熱してからけいれんまでの時間の比較 (2005/06 年シーズン)

めなかった (図 3)。また、インフルエンザ群ではオセルタミビルをすでに服用していた症例は 19 人中 6 人であった。また、インフルエンザ群で発熱してからけいれんまでの時間が 6 時間未満の早期であった 11 人の中のうち、すでにオセルタミビルを服用していた例は 3 人のみであった。

カルテの記載上、異常行動を示した例は両群ともにみられなかった。

2. 2001/02 年シーズンの結果

以前にわれわれが同様な検討を行った 2001/02 年シーズンの結果⁸⁾では、対象となった児はインフルエンザ群が 57 人、非インフルエンザ群が 44 人であった。年齢、熱性けいれんの既往歴、けいれん時の体温においては 2 群間に差はなかった。けいれんの型では、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 8 人 (18%) と 2 群間で差はなかった。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 15.5 時間、非インフルエンザ群で 8.5 時間でありインフルエンザ群で有意に長かった ($p < 0.05$)。

3. 2001/02 年シーズンと 2005/06 年シーズンの比較

2001/02 年シーズンと 2005/06 年シーズン間でのインフルエンザに伴う熱性けいれんの臨床像の比較の結果を以下に示す。インフルエンザ群の発熱してからけいれんまでの時間は、2001/02 年

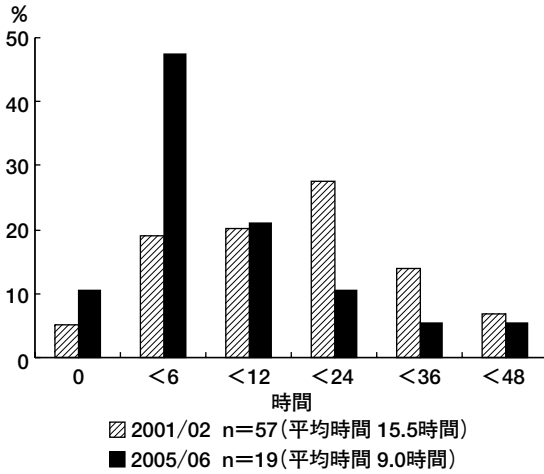


図 4 2001/02 年シーズンと 2005/06 年シーズン間のインフルエンザに伴う熱性けいれんの臨床像の比較

シーズンでは 12 時間以上 24 時間未満にピークがみられたのに対し、2005/06 年シーズンでは 6 時間未満にピークがみられた。インフルエンザ群においての、発熱してからけいれんまでの時間の平均値は 2001/02 年シーズンでは 15.5 時間であったのに対し、2005/06 年シーズンでは 9.0 時間と短い傾向があった。12 時間以内が 2001/02 年シーズンでは 25 人 (44%)、2005/06 年シーズンでは 15 人 (79%) であり、12 時間以内にけいれんを起こした頻度は 2005/06 年シーズンのほうが有意に多かった ($p < 0.05$) (図 4)。また、けいれんの型の比較では、インフルエンザ群での熱性けいれん複合型は、2001/02 年シーズンでは 57 人中 10 人 (18%) に対して、2005/06 年シーズンでは 19 人中 1 人 (5%) と少なかった。

また、当科を受診してインフルエンザ迅速診断検査が陽性であった 8 歳未満の児のなかで熱性けいれんを合併していた児の割合は 2001/02 年シーズンで 10.3~15.5%、2005/06 年シーズンで 5.9~6.0%であった。

IV. 考 察

熱性けいれんは乳幼児にみられるけいれんのうちで最も多い疾患である。冬季の熱性けいれんの誘因としてはインフルエンザが多い¹⁾。熱性けい

れんの初発年齢は 3 歳までが多く、4 歳以降に初発するものは約 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が⁹⁾、インフルエンザの流行期には年長児の熱性けいれんが多発するという報告がある^{10,11)}。われわれの 2005/06 年シーズンの検討でも、熱性けいれんの既往のない初発例は非インフルエンザ群で 1 歳にピークがあるのに対し、インフルエンザ群では 2~3 歳の年長児に多い傾向があった。Kwong らは、インフルエンザに伴う熱性けいれんでは熱性けいれんの既往がない初発例が多いと報告している²⁾。しかし、われわれの 2005/06 年シーズンの検討では、統計学的有意差はなかったものの、インフルエンザ群に熱性けいれんの既往が多い傾向があった。熱性けいれんの既往がある児では、インフルエンザ罹患時には熱性けいれんに注意する必要があると考えられた。年長児においても注意を要すると考えられた。

2005/06 年シーズンの非インフルエンザ群 52 人中、発熱の原因が判明したのは 19 人のみで、不明が 33 人と多くみられた。一般に熱性けいれんの誘因としては突発性発疹が多いといわれている。しかし今回の検討では、突発性発疹は 3 人と少なかった。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の多くがけいれん時の 1 回のみ救急外来を受診した例であり、その後は他院を受診しており当院で経過を追えなかった例が多く、けいれん時に発熱の原因疾患がはっきり診断できない例が多かったためと考えた。

以前に同様な検討を行った 2001/02 年シーズンと今回の検討期間の 2005/06 年シーズンの臨床像で異なっていたのは、発熱してからけいれんまでの時間と、けいれんの型の 2 項目であった。インフルエンザ群において、発熱してからけいれんまでの時間は 2001/02 年シーズンよりも 2005/06 年シーズンで短い傾向があった。両シーズンの最大の違いは、使用された治療薬である。2001/02 年シーズンは治療薬として主にアマンタジンが用いられた時代であり、2005/06 年シーズンは主にオセルタミビルが用いられた時代である。2001/02 年シーズンでは、インフルエンザ群においてア

マスタジンが用いられた例が 57 人中 44 人 (77%)、オセルタミビルが用いられた例が 2 人、ザナミビルが用いられた例が 1 人であった。2005/06 年シーズンではインフルエンザ群においてオセルタミビルが用いられた例が 19 例中 14 人 (74%) であり、アマスタジンとザナミビルが使用された例はなかった。各薬剤の使用例数はけいれん前後にかかわらず処方された例数とした。アマスタジンは 1998 年より日本で A 型インフルエンザ治療薬として使用されてきたが、耐性ウイルスが小児では 37~100% と地域によって差はあるものの高率であり¹²⁾、アマスタジンを用いても有熱期間の短縮が得られなかった症例が多かったと考えられた。検討を行った時期においては、オセルタミビルは耐性ウイルスが 0.4~18% と少なく^{12,13)}、インフルエンザ発症 6 時間以内にオセルタミビルを投与した場合 4.1 日の有熱期間の短縮、6~12 時間以内の投与の場合は 3.1 日の短縮が得られたとの報告がある¹⁴⁾。われわれの研究では、個々の有熱期間の検討はできなかったが、2005/06 年シーズンではオセルタミビルの使用によってインフルエンザにおける有熱期間が短縮したために、24 時間以降のけいれんが減少し、相対的に発熱早期のけいれんが増加したと推測した。このことから考えると、インフルエンザによる熱性けいれんの合併率がオセルタミビルの使用によって減少すると推測された。そこで、当科において 8 歳未満でインフルエンザ迅速診断検査が陽性であった児のなかで熱性けいれんを合併していた児の割合を計算した。熱性けいれんの合併率は 2001/02 年シーズンで 10.3~15.5%、2005/06 年シーズンで 5.9~6.0% であり、オセルタミビルが主に用いられた 2005/06 年シーズンで熱性けいれんの合併率が低かった。結果に幅があるのは、年齢が不明であった児が一部いたためである。Kwong らは香港の病院での 2005 年 1~7 月におけるインフルエンザ A に伴う熱性けいれんの合併率は 19.5% と高率であったと報告している²⁾。2005 年におけるオセルタミビルの世界の処方量の 75%、小児への処方の 88% が日本で行われている¹³⁾。日本ではオセルタミビルの使用量が非常に多い点が諸外国との大きな違いであり、耐性ウ

イルスの増加を留意する必要があるが、オセルタミビルの早期の適正投与によってインフルエンザに伴う熱性けいれんの合併率を減少させることができると考えられた。

2001/02 年シーズンと 2005/06 年シーズンのけいれんの型の比較では、インフルエンザ群での熱性けいれん複合型は、2001/02 年シーズンに対して、2005/06 年シーズンでは減少していた。Chiu らおよびわれわれの以前の検討では、インフルエンザに伴う熱性けいれん複合型では 24 時間以内に繰り返すものが多いと報告している³⁾。複合型が減少した理由も、早期の解熱によって 24 時間以内のけいれんの反復が減少したためと考えられた。

近年、オセルタミビルの使用による異常行動やせん妄などの神経症状の出現の可能性を指摘する報告があり⁷⁾、オセルタミビルの使用に否定的な意見もある。しかし、われわれの検討の結果、インフルエンザの治療にオセルタミビルを用いることによって熱性けいれんの発症を軽減できる可能性があると考えた。けいれんの型においても、入院精査を要するような複合型の熱性けいれんも軽減できる可能性が示唆された。

今回の検討は後方視的検討で、夜間の救急外来での症例が主体であり、ウイルス分離、血清抗体価などの検討は行えなかった。抗原検出試薬での診断は偽陽性や偽陰性もあるためバイアスがかかった可能性が考えられた。また、両シーズン間の比較においては、流行ウイルス株の違いによる臨床症状の変動の可能性もあって考えられた。

なお、2001/02 年シーズンのインフルエンザ群 57 人のうち A 型は 54 人、B 型は 3 人、2005/06 年シーズンでは 19 人のうち A 型が 18 人、B 型が 1 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型による検討は行わなかった。

V. 結 語

インフルエンザ群においての、発熱してからけいれんまでの時間はアマスタジンが用いられた 2001/02 年シーズンに対し、オセルタミビルが用いられた 2005/06 年シーズンでは短い傾向が

あった。インフルエンザに伴う熱性けいれんの合併率は2005/06年シーズンのほうが低かった。複合型の割合も2005/06年シーズンのほうが低かった。これらの理由としてオセルタミビルの使用によって有熱期間が短くなった可能性が考えられた。ただし、迅速抗原検出試薬によるインフルエンザ群、非インフルエンザ群の選定の限界や流行ウイルスによる臨床症状の差違など、本研究においてはさらに検討すべき課題もあると思われる。

この論文の要旨は第39回日本小児感染症学会(2007年11月, 横浜)にて発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Kwong KL, et al : Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatric Neurology* 35 : 395-399, 2006
- 3) Chiu SS, et al : Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 108 : 63-69, 2001
- 4) Hara K, et al : Febrile seizures associated with influenza A. *Brain and Development* 29 : 30-38, 2007
- 5) 田辺卓也, 他 : 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). 小児感染免疫 19 (4) : 463-467, 2007
- 6) 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. 日小児会誌 111 (12) : 1545-1558, 2007
- 7) 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 (4) : 479-485, 2007
- 8) 仲田真己代, 他 : 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. 小児感染免疫 20 (1) : 21-27, 2008
- 9) Waruiru C, et al : Febrile seizures, an update. *Arch Dis Child* 89 : 751-756, 2004
- 10) 片寄雅彦, 他 : インフルエンザにおける熱性痙攣合併率の推定. 日小児会誌 104 (11) : 1123-1124, 2000
- 11) 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
- 12) 鈴木 宏, 他 : 薬剤耐性インフルエンザウイルス. 小児科 48 (10) : 1377-1384, 2007
- 13) 朝野和典, 他 : 抗ウイルス薬の世界市場—オセルタミビルを中心に. 総合臨床 55 (12) : 2826-2828, 2006
- 14) Moscona A, et al : Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 353 : 1363-1373, 2005

(受付 : 2009年6月15日, 受理 : 2009年10月7日)

* * *