

## A. 研究の背景と目的

インフルエンザは各種の随伴症状を伴う疾患で、とくにわが国では乳幼児にインフルエンザ脳症を発症することが大きな問題になっている。これまでの厚生労働省研究班および家族会の調査では、インフルエンザ脳症を発症した乳幼児では発熱後けいれん・意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていた。しかしこの異常行動・言動がインフルエンザ脳症の前駆症状として捉えられるものか、それともインフルエンザの一般的な随伴症状と考えられるものか不明の点も多く、インフルエンザそのものとの関連性を探ることが重要になっていた。他方、鳥インフルエンザの変異がすすみ、ヒトへの感染が危惧される時代ともなり、この意味からも現在流行を起こしているインフルエンザの一般症状、随伴症状の疫学所見を詰めておく必要性も生じてきた。さらには迅速診断法が進歩し、インフルエンザの診断が確定した患者様には抗インフルエンザ薬を処方するというインフルエンザの診療様式はほぼ確立した感があるが、処方の実態やインフルエンザの一般症状、随伴症状の経過との関連についての調査は必ずしも十分にはなされていないのが現状である。

以上の問題を勘案し、今回インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 調査方法

- 全国12都県の小児科医師に対して「医師用調査票」（資料1）と「患者・家族用調査票」（資料2）を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。
- 依頼する医師に、まず調査開始日を決めてもらい、その日より迅速診断などの方法によりインフルエンザの診断が確定した患者すべてについて、連続10名に〈患者・家族用調査票〉を渡し記載して戴くよう取りはかっていた。
- 同時に、該当する患者について医師側には〈医師用調査票〉の用意戴き、記載をお願いした。患者には、第7病日以降に調査票持参の上再診して戴き、先生方の方で調査票をお受け取り願った。再診ができない患者については電話などで情報聴取をお願いした。
- 〈患者・家族用調査票〉は再診の折に家族に持参させ、先生方に記載して戴いた〈医師用調査票〉と通し番号を合わせて、10名分をまとめて班員へ送付いただいた。
- 本研究は、主任研究員が所属する横浜市立大学倫理委員会の承

認をうけ実施した。

## 2. 医師用調査票（資料1）の記載

- ・ 発熱の初日を「第1病日」とし、その後7病日まで最高体温を記載。
- ・ 1日を<午前><午後><夜>と3つに大分化。<午前>とは、朝6時から正午まで、<午後>は、正午より夕方6時まで、<夜は>夕方6時から翌朝6時まで、とした。
- ・ 「臨床症候」については医師の診察所見を記載。異常行動・言動については、参考のため調査用紙の裏面に、具体的な例文を掲載した。患児が該当する言動をみせた場合に該当症状にチェック。
- ・ 「治療薬」は、処方内容を内服開始時から記載とした。
- ・ チェック法は、症状がみられたら「✓」、症状が判らない場合は「?」、症状がなかった場合には「空欄」とした。
- ・ 病状が悪化し、他院へ転送された場合には、転送先の病院を記載することとした。

## 3. 患者・家族用調査票（資料2）

- ・ 説明文書と同意書（資料3）を事前に手渡し、協力を要請した。
- ・ 「発熱」については、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちでの最高体温を記載していただくこととした。
- ・ 「症状」については、調査用紙の裏面に症状の具体的な例文を掲載

し、参考にさせていただいた。

①第1病日から第7病日までに、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」に○印をつけていただいた。なお、乳幼児では、筋肉痛、関節痛、耳痛、咽頭痛、頭痛などは訴えられない場合があることも明記。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限り記載していただくこととした。

②症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に□の中に「✓」を記入し、症状があったか否かが不明な場合には「?」症状がなかった場合は「空欄」としていただいた。

③<朝>は朝6時から正午まで、<昼>は正午より夕方6時頃まで、<夜>は夕方6時頃から翌朝6時頃まで、という定義も明記。

- ・ 「治療薬」については、担当医に処方された内容を参考にさせていただいた。

①各薬剤使用の有無について該当する番号に○印。

②薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」に。

- ・ 不明の点があったら、担当医に尋ねるように指導。

## C. 結果（資料4）

- 医師からは2,846件、患者・家族からは2,545件の回答を得られた

(資料 4-1)。

- 対象患児は、ほぼ平均的に小児年齢を網羅しており、ワクチン接種においては2回接種済が35.9%に過ぎなかった。また、けいれんの既往は4.3%でみられた(資料 4-2)。
- 38℃以上の高熱が出現するのは、第1,2病日である。異常言動出現者は10.5%と従来の報告と比較して高頻度にみられたが、この解釈には今後の検討が必要である。その他の臨床症候については、けいれん(0.6%)、熱性けいれん(2.6%)、意識障害(1.3%)、肺炎(1.4%)、クループ(1.7%)、中耳炎(1.3%)、筋炎(1.0%)と従来の成書に記載してある随伴症状の頻度と同程度であった(資料 4-3①)。薬物面では、タミフルが90.0%と大多数の患者に使用されていた。アセトアミノフェンは39.6%、抗菌薬は全体で28.0%と余り使用されていなかった(資料 4-3②)。これは、迅速診断で本症と診断が付くと、抗菌薬が処方されなくなったと推測できる。
- 各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していた。特に異常言動の随伴は、両病日で95.6%を占めていた。但し、中耳炎の発症はこの範疇に属さず第7病日まで数%ずつの発症が続いた(資料 4-4)。
- 薬剤の使用時期では、第1あるいは2病日にアセトアミノフェンは95.4%、タミフルは91.8%が処方されていた。抗菌薬については、第3病日以降も投与されていた(資料 4-5)。
- 臨床症候の発現期間は、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害は1日ないし2日間と比較的短期間であった(資料 4-6)。
- 薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフルを未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 $p$ 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 $p$ 値0.463でやはり有意差は認められなかった(資料 4-7①)。この点は、今回の調査が厳密な時間的推移について記載するようになっていなかったため、タミフル内服と異常言動発現の時間的差異についての検討が行えなかった。次回の調査はこの点を追究するものにすべきであると考えられた。
- 肺炎合併についてみると、タミフル未使用での累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比0.24( $p$ 値<0.0001)、使用後に併発

したと仮定した場合には 0.20( $p$  値 $<0.0001$ )で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた(資料 4-7⑤)。クループの併発についても、タミフルは抑制していた(資料 4-7⑥)。

- タミフル使用とけいれん、熱性けいれんあるいは意識障害の出現、中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-7②~④, ⑦, ⑧)。
- アセトアミノフェンを使用したものでは、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害等の臨床症候の出現が有意に増加していた(資料 4-8①~④)。
- アミノアセトフェン使用と肺炎・クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-8⑤~⑧)。
- マクロライド系抗菌薬を使用したものでは肺炎の併発が増加(資料 4-9)、ペニシリン系抗菌薬では中耳炎の併発が増加(資料 4-10)、セフェム系抗菌薬では異常言動の出現阻止、肺炎・クループの併発の増加(資料 4-11①~③)という関連性がみられた。
- 「患者家族用調査票」からも、 $38^{\circ}\text{C}$ 以上の高熱が出現するのは、平均して第 1,2 病日に限ることが判明した。異常言動は、おびえ・恐怖 8.7%, 幻視・幻覚 5.9%, 突然大声・うわごと 12.8%, 怒り出す・ニヤリとする 8.5%, 指を食物のように 0.7%の頻度がみられた。

その他の臨床症候については、けいれん(3.1%),意識消失(1.5%),ひどい咳(41.1%),嘔吐・下痢(35.0%),咽頭痛(40.4%),頭痛(40.9%)であった(資料 4-12)。

- 異常言動・けいれん・意識消失の出現は第 1 病日の夜に多く認められた(資料 4-13①)。また、耳の痛みは第 5 病日まで発現時期が遷延していた(資料 4-13②)。
- 投与された薬剤としてはタミフルが最も多く、第 1 あるいは 2 病日に 92.1%が投与されていた(資料 4-14)。
- おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然怒り出すなどの症状において、タミフル未使用群とタミフル使用群の累積発生率の間に有意な差異はみられなかった(資料 4-15①, ②, ④)。突然大声・うわごとについては、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた(資料 4-15③)。
- タミフルはひどい咳の抑制に大きく関与(ハザード比 0.69( $p$   $<0.0001$ ))していた(資料 4-15⑤)。
- 臨床症候の発現には薬剤以外の要因も関連していることから、多変量解析による検討を行なった。この結果、異常言動の発現に関与する因子は年齢、全経過を通じた最高体温( $40.0^{\circ}\text{C}$ 以上)であることが判明した(資料 4-16)。
- 性別、年齢、ワクチン接種、気管支喘息、けいれん、発熱を多変量

調整した結果、タミフルと異常言動については、ハザード比は 1.07 ( $p = 0.647$ )で明らかな相関性を持たなかった(資料 4-17①)。

- 上記多変量調整の結果、タミフルとけいれん、熱性けいれん、意識障害の出現についても明確な関連性は認められなかった(資料 4-17②~④)。
- 同様に多変量調整によって関連要因の影響を調整した結果、アセトアミノフェンと熱性けいれんの関連はみられなくなった(資料 4-17③)。しかしながら、異常言動、けいれんについては依然として増加の傾向(有意水準 10%)が残り(資料 4-17①, ②)、意識障害は有意に増加していた(資料 4-17④)。今後、さらに精度の高い調査を実施し、確認する必要がある。
- 上記多変量調整の結果、タミフルは肺炎の併発抑制に、セフェム系抗菌薬は併発増加に有意に関連していた(資料 4-17⑤)。

#### D. 結論

- 今回の解析では、約 2,500 例の症例について、医師側からと患者・家族側の双方から、調査が実施できた。
- 医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。
- 異常言動の出現率は従来の報告と比較して 10%と非常に高い値を示

した。異常言動の定義および内容に曖昧な点があり、また昨年末よりメディアを中心にインフルエンザの異常言動についての報道が繰り返されてきたために、過剰に報告された可能性がある。結論は来年度以降の調査の結果に持ち越しとしたい。

- 今回の実態調査では発熱後 7 日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。
- 異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第 1 あるいは 2 病日に 90%前後集中していたことより、この時期の詳細な検討が今後重要になった。
- 多重解析の結果、タミフルと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はなかったが、明確な結論を導くためには今後の検討が必要である。
- 今回の調査は、病因的にも社会的にも重要な点を捉えていると思われる、今後さらに時間経過を綿密に追った大規模な検討が必須である。
- インフルエンザは他の風邪症候群と比較して、様々な随伴症状を呈することから、決して軽い病気でないことが再確認できた。

#### E. 来年度以降の調査についての課題

- 発現時期が第 1,2 病日に多かったことから、調査をこの期間に限定し、異常言動の詳細な内容をコメントに記載してもらうよう適切な指示を行い、時間的経過（特に服薬との関係）を記載してもらうように調査票を修正する。
- 調査する圏を広げ、より大規模な調査を行う方向を考えていく。
- より質の高いデータを得るためには、リアルタイムで得られた情報を処理していく必要がある。
- 次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的關係をより詳細に検討する調査が必要であろう。

資料1. 医師用調査票

病院名 ( ) 科名 ( )

医師名 ( )

患者番号 ( )

年齢 ( 歳 ヶ月)(昭和・平成 年 月生)

性別 ( 男 女 )

初診日時 ( 月 日 時ごろ)

診断 ( A型:H1型 H3型 B型 )

※朝・昼・夜の目安

診断方法 ( 臨床所見 迅速診断キット ウイルス分離 )

朝 : 午前6時から12時頃まで

ワクチン接種 ( 0回 1回 2回 )

昼 : 午後12時から6時頃まで

基礎疾患 ( なし 気管支喘息 心疾患 けいれん その他 )

夜 : 午後6時から翌朝6時頃まで

左の症状が見られた病日(朝・昼・夜別)に☑をつけてください。症状が分からないなど不明な時は“?”を記入し、症状が見られなかった場合” ”(空欄)にしてください。

発熱からの病日 第1病日 第2病日 第3病日 第4病日 第5病日 第6病日 第7病日

発熱 (最高体温℃) 

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

		( °C)
--	--	-------

◇臨床症候

	朝 昼 夜			朝 昼 夜			朝 昼 夜			朝 昼 夜			朝 昼 夜			朝 昼 夜		
異常言動																		
けいれん																		
熱性けいれん																		
意識障害・程度																		
肺炎の併発																		
クループの併発																		
中耳炎の併発																		
筋炎の併発																		
ライ症候群																		

◇治療薬

	1病日	2病日	3病日	4病日	5病日	6病日	7病日
アセトアミノフェン							
抗生物質							
マクロライド・ ニューマクロライド系							
合成ペニシリン系							
セフェム系							
シンメトレル							
タミフル							
リレンザ							

◇治療薬による副作用

なし     あり

“あり”の場合、その症状を記載してください。

◇患児の転送例： 転送先 ( ) 病院：電話 ( )  
 担当医師 ( )

## 前ページ項目の説明

**◇おびえ、恐怖の表情**

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すごくおびえた表情。  
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。  
ずっと独りでしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

**◇映像的な幻視、幻覚の表現**

- ・「象がきた!」「セーラーMoon!」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ!と言って、すごい力で暴れまわった。

**◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す**

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

**◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う**

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

**◇自分の指を食べ物のように噛む**

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って噛りついた。

**◇意識の消失**

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていった。





## 前ページ項目の説明

**◇おびえ、恐怖の表情**

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すごくおびえた表情。  
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。  
ずっと独りでしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

**◇映像的な幻視、幻覚の表現**

- ・「象がきた!」「セーラームーン!」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ!と言って、すごい力で暴れまわった。

**◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す**

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

**◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う**

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

**◇自分の指を食べ物のように噛む**

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って嚙りついた。

**◇意識の消失**

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていった。