

次に、治療パターン別の副作用²⁾発現率を表2Aに、その詳細を表2Bに示した。3つの治療パターン群間で χ^2 検定(2×3)により有意差がみられた(p<0.001)。2群間で検定を行ったところ、有害事象と同様にタミフル投与症例群と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例群間で有意差がみられた(p<0.001、2群間の比較は3群間の結果の原因を探索するために行ったものであり多重性は考慮していない)。タミフル投与症例での副作用の種類は、下痢31件、低体温20件、嘔吐17件、発疹14件など計105件(86例)であり、重篤な副作用としてヘモフィルス菌髄膜炎とその後遺症としての硬膜下ヒグローム、下痢、嘔吐、低体温各1件、計5件(5例)が報告された。一方、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例での副作用の種類は、胃腸炎、痙攣、低体温各1件、計3件(3例)であり、重篤な副作用として痙攣1件が認められた。タミフル投与症例については、幼若ラットの実験結果から危惧されたような重篤な副作用は観察されなかった。

表2A 治療パターン別副作用発現症例率

治療パターン	症例数	発現症例数	発現症例率
副作用解析対象症例	1644	89	5.41%
タミフル投与症例	1284	86	6.70%
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11	0	0.00%
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349	3	0.86%

注)「治療薬なし症例」は薬剤投与がないため、「副作用」解析対象から除外。

表2B 治療パターン別副作用発現状況一覧

項目	集計				
	症例数	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
副作用解析対象症例数	1644	0	1284	11	349
副作用の発現症例数	89	-	86	0	3
副作用の発現件数	108	-	105	0	3
副作用の発現症例率	5.41%	-	6.70%	0.00%	0.86%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)数(%)				
感染症および寄生虫症	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
胃腸炎	1(0.06)				1(0.29)
ヘモフィルス菌性髄膜炎 ^{#1}	1(0.06)		1(0.08)		
中耳炎	2(0.12)		2(0.16)		
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		
神経系障害	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
痙攣 ^{#2}	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒグローム ^{#1}	1(0.06)		1(0.08)		
眼障害	1(0.06)		1(0.08)		
眼瞼炎	1(0.06)		1(0.08)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(0.24)		4(0.31)		
鼻出血	4(0.24)		4(0.31)		
胃腸障害	46(2.80)		46(3.58)		
大腸炎	2(0.12)		2(0.16)		
下痢	31(1.89)		31(2.41)		
白色便	2(0.12)		2(0.16)		
嘔吐	17(1.03)		17(1.32)		
皮膚および皮下組織障害	18(1.09)		18(1.40)		
湿疹	2(0.12)		2(0.16)		
紅斑	2(0.12)		2(0.16)		
発疹	14(0.85)		14(1.09)		
丘疹	1(0.06)		1(0.08)		
全身障害および投与局所様態	22(1.34)		21(1.64)		1(0.29)
低体温	21(1.28)		20(1.56)		1(0.29)
発熱	1(0.06)		1(0.08)		
臨床検査	1(0.06)		1(0.08)		
季肋下肝触知	1(0.06)		1(0.08)		

#1:「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒグローム」発現例は同一症例である。

#2:「熱性痙攣」発現例。

また、表3および表4に治療パターン別有害事象発現症例率および治療パターン別副作用発現症例率を患児の月齢別に分けて示した。その結果、月齢3ヶ月未満症例は少なく、9ヶ月以上12ヶ月未満の症例が約半数を占めていた。有害事象発現症例率は3ヶ月以上12ヶ月未満の各層で各治療パターンとも有意差はみられなかった(各 $p=0.091, 0.134, 0.565, 0.264$)。また、副作用発現症例率はタミフル投与症例群がほとんどを占めているが、3ヶ月以上12ヶ月未満の各層でタミフル投与症例、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例ともに有意差はみられなかった(各 $p=0.122, 0.575$)。なお、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例には副作用発現例がなかった。

表3 治療パターン別有害事象発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤ <3か月	3か月≤ <6か月	6か月≤ <9か月	9か月≤ <12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	5.13% (2/39)	24.24% (64/264)	28.55% (157/550)	30.12% (247/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	42.86% (3/7)	50.00% (4/8)	11.11% (1/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	28.31% (47/166)	29.25% (124/424)	31.47% (214/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	33.33% (1/3)	33.33% (1/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		10.53% (2/19)	16.09% (14/87)	24.35% (28/115)	24.22% (31/128)

表4 治療パターン別副作用発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤ <3か月	3か月≤ <6か月	6か月≤ <9か月	9か月≤ <12か月
副作用解析対象症例	1644	0.00% (0/1)	0.00% (0/33)	7.00% (18/257)	6.09% (33/542)	4.69% (38/811)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	10.24% (17/166)	7.78% (33/424)	5.29% (36/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	0.00% (0/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	1.15% (1/87)	0.00% (0/115)	1.56% (2/128)

注)「治療薬なし症例」は薬剤投与がないため、「副作用」なし。

次に、治療内容別に重篤な有害事象発現状況を表5に示した。重篤な有害事象発現率は全体で1.49%(25/1674例)であり、その種類は、気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、肺炎、痙攣、喘息3件、細気管支炎、下痢各2件、突発性発疹、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、硬膜下ヒグローム、中耳炎、急性中耳炎、仮性クループ、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、脳炎(担当医の記載)、嘔吐、多形紅斑、低体温各1件で、計32件(25例、1.49%)であった。

治療パターン別では、タミフル投与症例の重篤な有害事象発現症例率は1.56%(20/1284例)、発現件数は27件であり、その種類は、気管支炎、肺炎、喘息各3件、細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、痙攣、下痢各2件、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、硬膜下ヒグローム、中耳炎、急性中耳炎、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、嘔吐、多形紅斑、低体温各1件、計27件(20例)であった。

抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では、1.43%(5/349例)、発現件数は5件であり、その種類は、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎、仮性クループ、脳炎、痙攣各1件、計5件(5例)であった。なお、脳炎症例の転帰は死亡であった。

タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の重篤な有害事象発現率に有意差はみられなかった($p=0.866$)。

表6に治療パターン別の重篤な有害事象発現症例率の患児の月齢別内訳を示した。その結果、タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の3ヶ月以上12ヶ月未満の各層で各治療パターンとも有意差はみられなかった(各 $p=0.934$ 、 0.499)。

表5 治療パターン別重篤な有害事象発現状況

治療パターン	全症例	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
重篤な有害事象発現症例数	25	0	20	0	5
重篤な有害事象発現件数	32	0	27	0	5
重篤な有害事象発現症例率	1.49%	0.00%	1.56%	0.00%	1.43%

表6 治療パターン別重篤な有害事象発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤<3か月	3か月≤<6か月	6か月≤<9か月	9か月≤<12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	0.00% (0/39)	1.14% (3/264)	1.82% (10/550)	1.46% (12/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	0.00% (0/7)	0.00% (0/8)	0.00% (0/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	1.81% (3/166)	1.89% (8/424)	1.32% (9/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	0.00% (0/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	0.00% (0/87)	1.74% (2/115)	2.34% (3/128)

タミフルの幼若ラットにおける試験では脳内濃度の上昇と死亡が観察されたことから、精神神経系の有害事象には特に注意するべきであると考えられる。そこで「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を表7に示した。全症例では17例(1.02%)、17件の発現がみられた。

治療パターン別では、タミフル投与症例では痙攣8件、易興奮性、嗜眠(薬を飲んだ後の長い睡眠)、振戦(痙攣様の身震い)、硬膜下ヒグローム各1件の計12件(0.93%)であり、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例では痙攣1件(9.09%)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では痙攣3件、脳炎1件の計4件(1.15%)であった。タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現率に有意差はみられなかった($p=0.722$)。

タミフル投与症例の痙攣の8件は、熱性痙攣と記載された6件のほか、1)テオフィリンによる痙攣(血中濃度 $15.72\mu\text{g/ml}$)と担当医に判断された症例(担当医の重篤度判断は重篤)、2)「泣き方がおかしく、呼吸が浅く、顔色が悪くありその後15分から20分眠り込む」(担当医の重篤度判断は軽微)と記載された症例であった。振戦(痙攣様の身震い:担当医の重篤度判断は「軽微でない」)については、担当医は「悪寒なのかタミフルの副作用か判定不能」としている。これら痙攣8件および痙攣様の振戦1件は、熱性痙攣の転帰未記載1件を除いていずれも問題なく軽快・回復している。硬膜下ヒグロームは未回復であるが、インフルエンザ桿菌による髄膜炎に合併したものであり、担当医の記載により薬事法上は副作用に分類されるがタミフルとの因果関係は否定的である。

本調査で報告された死亡症例は脳炎1例であった。当該症例は、抗インフルエンザ薬以外の治療薬が投与された症例であるが、担当医師により治療薬との因果関係は否定されている。

表8に「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を患児の月齢別内訳を示した。その結果、タミフル投与症例、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例、抗

インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例ともに有意差はみられなかった(各 p=0.983, 0.402, 0.072)。なお、治療薬なし症例には該当する有害事象発現例がなかった。

表7 治療パターン別「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現状況

項目	集 計				
	全症例	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
有害事象の発現症例数	17	—	12	1	4
有害事象の発現件数	17	—	12	1	4
有害事象の発現症例率	1.02%	0.00%	0.93%	9.09%	1.15%
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		
神経系障害	16(0.96)		11(0.86)	1(9.09)	4(1.15)
痙攣*	12(0.72)		8(0.62)	1(9.09)	3(0.86)
脳炎	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒドローマ	1(0.06)		1(0.08)		

*1:「熱性痙攣」発現例を含む。

表8 治療パターン別「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現症例率の患児月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤<3か月	3か月≤<6か月	6か月≤<9か月	9か月≤<12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	0.00% (0/39)	0.38% (1/264)	0.73% (4/550)	1.46% (12/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	0.00% (0/7)	0.00% (0/8)	0.00% (0/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	0.60% (1*/166)	0.94% (4/424)	1.03% (7/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	33.33% (1/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	0.00% (0/87)	0.00% (0/115)	3.13% (4/128)

*嗜眠

<これまで行われた試験・調査との比較>

表9にこれまでにタミフルドライシロップで行われた試験・調査における「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を示した。

承認申請時において1歳以上12歳以下の患児を対象とした試験が行われており、収集症例70例のうち47例(67.14%)に有害事象が発現しているが、精神神経系の有害事象はなかった。主な有害事象は、胃腸障害39例(55.7%)、臨床検査7例(10.00%)、感染症および寄生虫症7例(10.00%)などであった。

また、市販後に1歳以上15歳未満の患児を対象とした小児調査が行われており、安全性解析対象症例610例のうち70例(11.48%、95件)に有害事象が発現している。そのうち精神神経系の有害事象は0.82%(5/610例)に発現しており、この頻度は本調査における精神神経系有害事象発現率0.93%(12/1284例)と同様であった(χ^2 検定:P=0.804)。

表9 これまで行われた試験・調査における「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現状況

試験・調査	1歳未満調査 (タミフル投与症例)	承認申請時 小児試験 ^{*1}	市販後 小児調査 ^{*2}
症例数	1284	70	610
発現症例数	12	0	5
発現症例率	0.93%	0.00%	0.82%
精神障害	1 (0.08)		2 (0.33)
易興奮性	1 (0.08)		
不穏			1 (0.16)
譫妄			1 (0.16)
神経系障害	11 (0.86)		3 (0.49)
痙攣 ^{*1}	8 (0.62)		2 (0.33)
脳炎			
嗜眠	1 (0.08)		
振戦	1 (0.08)		
硬膜下ヒグローム	1 (0.08)		
苦味			1 (0.16)

*1: 「熱性痙攣」発現例を含む。

*2: 中外製薬からの情報

〈まとめ及び結論〉

1歳未満のインフルエンザ患者にタミフルを投与した症例では、有害事象全体の発現率は他の治療薬使用症例と比べて有意に高かったが、タミフル投与症例に重症（強度）例が多く、軽症（軽度）例が少なかったこと、各治療パターン間の症例数のアンバランスなどの問題もあるので本調査結果をもってタミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについての明確な結論は得られなかった。幼若ラットにおける試験結果から考えて特に注意を要すると考えられる精神神経系の有害事象については、その頻度・程度ともに一般的に小児科医がインフルエンザ患者で経験する範囲内で、治療パターン間でも差がなかった。すなわち、タミフル投与例に有害事象が多いという結果は得られず、危惧すべき重篤な中枢神経系の有害事象も認められなかった。

以上のごとく、本調査結果は1歳未満のインフルエンザ患者に対して、幼若ラットにおける試験の結果から想定されるような安全性に対する懸念を支持するものではなかった。しかし、本調査での3ヶ月未満の安全性解析対象症例数は40例（うちタミフル投与例17例）と少ないことから、3ヶ月未満の幼若乳児に対するタミフル投与についての安全性は十分に評価されていない点に留意するべきである。今後、1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたタミフルの薬物動態を評価する治験等が実施され、より適切な添付文書の記載がなされるべきであると考えている。

インフルエンザに伴う臨床症状の
発現状況に関する研究

研究実施計画書

2007年2月27日 Ver. 1.5

インフルエンザ臨床症状研究班

厚生労働科学研究費 (H16-医薬-一般-016)

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
(分担研究 代表： 横田俊平, 横浜市立大学大学院医学研究科)

1. 研究の背景.....	1
2. 目的.....	2
3. 対象.....	3
3.1. 経過観察調査の調査対象.....	3
3.2. 事例調査の対象者.....	3
4. 調査対象者・保護者への説明と同意.....	3
4.1. 経過観察調査.....	3
4.2. 事例調査.....	4
5. 調査の実施.....	4
5.1. 経過観察調査.....	4
5.2. 事例調査.....	6
6. 経過観察調査および事例調査における臨床症状の確認.....	7
7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価.....	7
7.1 主な統計解析.....	7
7.2 事例調査の臨床評価.....	8
8. 研究期間.....	8
9. 研究組織、委員一覧.....	8
9.1 研究班員および研究協力者：.....	8
9.2 データセンター責任者：.....	9
9.3 運営委員会.....	9
9.4 企画・管理委員会.....	10
文献.....	10

1. 研究の背景

インフルエンザに随伴する症状には、意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、けいれん等の精神神経症状、呼吸器障害、心筋障害等が知られている。特に、わが国では乳幼児に脳症を発症することが以前から大きな問題になってきたが、このような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・異常言動が認められていた。しかし、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのかなどを含めて、それらの症状の発現状況や関連要因についての十分なデータが蓄積されているとは言い難い状況にあった。また、抗インフルエンザウイルス薬による治療法等の比較的新しいインフルエンザ治療法が導入されているが、薬剤使用と重篤な臨床症状発現との関連についても知見が乏しいといわざるを得ない。

こうした状況の中で、平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業「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」（主任研究者：横田俊平）では、約 2,800 名の小児等（6 歳以下が 62%、10 歳以下が 90%）を対象として、インフルエンザによる発熱日から 7 日間にわたる臨床症状（異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害、肺炎、クループ等）の発現状況についての調査を実施した。そして、性別、年齢、基礎疾患（気管支喘息、けいれん、心疾患等）、ワクチン接種、発熱状況と症状発現との関連や、治療薬剤（解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬）の使用時期と症状の発現時期との時間関係（1 日を朝・昼・夜に 3 区分）についての検討結果を報告した¹⁾。

たとえば、臨床症状の発現割合は、異常言動（10.5%）、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%）であった。薬剤使用割合は、リン酸オセルタミビルが 90.0%、アセトアミノフェンが 39.4%などとなっていた。また、ほとんどの臨床症状の発現時期は発熱第 1~2 病日に 90%以上が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1~2 病日に 96%、リン酸オセルタミビルでは 91%が開始されていた。

平成 17 年度の調査では、1 日を 3 区分して臨床症状発現と薬剤使用の実態を調べたことから、たとえば第 1 病日夜などの同じ期間内に臨床症状発現と薬剤使用が始まった場合には、どちらが時間的に前であるかを区別することができない。そこで、薬剤使用状況と臨床症状との関連についての統計解析では、薬剤使用による臨床症状発現リスクを大きくする安全側の評価をするために、同じ期間内の場合には臨床症状発現より薬剤使用開始が時間的に前であると仮定する取扱いを行った。その結果、リン酸オセルタミビルが未使用での異常言動の発現頻度は 10.6%であったのに対し、使用では 11.9%であった。未使用と比べて、比例ハザードモデルによる使用の異常言動発現のハザード比は 1.16 ($p=0.259$) であった。肺炎の併発についてのハザード比は 0.24 ($p<0.001$) であり、リン酸オセルタミビルは肺炎の併発を抑制していた。一方、アセトアミノフェンについては、熱性けいれんでの単変量解析でのハザード比は 2.15 ($p=0.002$) であったが、多変量解析によって発熱などの要因を調整した

ハザード比は 1.08 ($p=0.785$) となり、アセトアミノフェン使用と熱性けいれん発現との関連はみられなくなった。しかし、同様の多変量調整後のハザード比は、異常言動が 1.31 ($p=0.072$)、けいれんが 2.74 ($p=0.083$)、意識障害が 3.52 ($p=0.001$) であり、アセトアミノフェン使用後に増加する傾向がみられた。

平成 17 年度の調査は小児におけるインフルエンザによる発熱後の臨床症状発現、発熱及び薬剤使用の時間経過を明らかにしたわが国初の大規模調査であり、相互の時間関係を概観し得る情報を提供している。しかしながら、1 日を朝・昼・夜に 3 区分しての情報収集であったために精度の高い時間関係の解明には至らず、また異常言動などの臨床症状の厳密な定義に基づく情報収集の必要性などの課題を残している。

社会的には、抗インフルエンザウイルス薬を服用した後の異常行動等による小児の死亡例が報道されており、行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすい比較的年齢の高い患者についても調査対象を拡大することが要請されている。鳥インフルエンザの変異がすみヒトへの感染が危惧される今日において、インフルエンザにおける重篤な精神神経症状等の発現実態と抗インフルエンザウイルス薬、解熱薬等の治療法の予後への影響を解明することは、新型インフルエンザ対策としても緊急に実施しなければならない研究課題である。

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 (H16-医薬-一般-016) の分担研究班「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」(班長：横田俊平。「インフルエンザ臨床症状研究班」) では、小児科医及び内科医の広範な協力を得て、18 歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、また、患者特性とともに、治療薬剤(解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬等)の使用時期についての精密な情報を収集して、臨床症状発現について詳細な検討が可能な疫学研究を計画した。

なお、この研究計画は、研究班長が所属する横浜市立大学大学院医学研究科医の倫理委員会の審査を受け、承認を受けた。

2. 目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満のものにおける臨床症状と治療薬剤との関連を調べることを主な目的として、経過観察調査と事例調査を実施する。経過観察調査では、研究に参加する小児科医及び内科医を受診した 18 歳未満のインフルエンザ初診患者を連続して登録し、基本的な患者特性とともに、インフルエンザ罹患後の臨床症状発現と治療薬剤使用の時間経過についての情報を収集する。そして、体温を含む患者特性の影響を統計的に調整し、臨床症状発現と治療薬剤使用との関連について、時間関係を含めて検討する。また事例調査では、インフルエンザ発症後に異常行動、けいれん、意識障害などの重篤な精神神経症状を発現した事例についての情報を収集し、評価する。