

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

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」

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

平成19・20年度 分担研究報告書

平成21年3月

研究分担者 廣田 良夫

「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」

研究班構成員名簿

研究分担者	廣田良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	奥村彰久	順天堂大学医学部小児科
	小笹晃太郎	財団法人放射線影響研究所疫学部
	鈴木 宏	新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生学分野
	中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	山口直人	東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座
	伊藤一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	田邊卓也	市立枚方市民病院小児科
	中野貴司	国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
事務局	落合裕隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	近藤亨子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	畑山英明	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

「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」

平成 19・20 年度 分担研究報告書

目次

研究要旨	1
A. はじめに	2
B. 対象と方法	
1. 経緯、プロトコール、および調査の実施	4
2. データベース作成	6
3. 各イベントの時間性の取り扱い	8
4. 統計解析	11
C. 結果	
1. 解析対象の特性と異常行動・異常言動発現頻度	13
2. オセルタミビル服薬者、非服薬者の特性比較	13
3. 単変量解析および多変量解析	15
D. 考察	
1. 結果指標と関連要因の解釈	18
2. 結果の妥当性と信頼性	20
E. 結語	24
図表	25
参考 1 : 施設あたりの報告症例数について	55
参考 2 : 自由記載欄の精査作業とその解析	63
参考 3 : Case-crossover study	71
資料 1 : 研究実施計画書	
資料 2 : 調査票書式	
資料 3 : 追加調査書式	
資料 4 : 2 種類の調査票書式 (医師用調査票)	
資料 5 : 2 種類の調査票書式 (患者家族用調査票)	

研究分担者 廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授)

研究要旨

【研究方法】

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の分担研究班として、横田俊平・横浜市立大学教授らが 2006/07 シーズンに約 10,000 人の小児を対象に調査を実施した。厚生労働省安全対策課が横田班よりデータの貸与を受け、これを本分担研究班が CRO (研究開発業務委託機関) を活用しながら解析した。平成 19 年度にデータベースの作成と粗解析を実施、これを踏まえ平成 20 年度に総合解析を行った。

【結果】

協力機関は 697 施設 (医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656)、提出された症例数は 10,745 人であった (医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674)。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした (除外理由: 登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278)。

異常行動・異常言動の発現頻度は、「全異常行動・異常言動」12%、「異常行動・異常言動 A」0.4%、「異常行動・異常言動 B-E」11%であった。「異常行動・異常言動 A」は「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

施設差を考慮した conditional logistic model による解析の結果、オセルタミビル服薬の multivariate odds ratio (OR) は、「全異常行動・異常言動」に対して 0.62 (95%CI: 0.51-0.76)、「異常行動・異常言動 A」に対して 1.25 (0.37-4.23)、「異常行動・異常言動 B-E」に対して 0.60 (0.49-0.74) であった。同様の OR は、10 歳未満に限定すると 0.60 (0.47-0.76)、0.91 (0.17-4.95)、0.59 (0.46-0.75)、10 歳以上に限定すると 0.89 (0.53-1.49)、1.54 (0.09-26.2)、0.82 (0.48-1.41) となった。

その他、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温、などが異常行動・異常言動に対する OR の上昇と関連した。

【考察および結論】

オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった。オセルタミビル服薬の OR は、最も重篤な「異常行動・異常言動 A」に対し 1 を超えたが、有意には至らなかった。但し、これらの所見は、直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。

本調査においては、解析の段階で克服できない選択バイアス (selection bias)、適応 (適用) による交絡 (confounding by indication)、時間性情報の不整合などが、結果の妥当性と信頼性に大きな影響を及ぼしている。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動 A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究を実施すべきである。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

A. はじめに

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業により、横田俊平・横浜市立大学教授を主任研究者とする「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」班が発足した。同班は、2005/06 インフルエンザシーズンに約 2,800 人の小児を対象に調査を実施し、各種臨床症状と薬剤使用の関連を検討しており、これがオセルタミビルと異常行動・異常言動に関するわが国で最初のまとまった研究である。引き続き同班は、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の分担研究班として、2006/07 シーズンに約 10,000 人の小児を対象に調査を実施した。

諸般の事情から平成 19 年度には、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「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究（主任研究者：神谷齊・国立病院機構三重病院名誉院長）」の分担研究班として、「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（分担研究者：廣田良夫・大阪市立大学教授）」が発足し、前記の横田班が収集した 10,000 人データを解析することとなった。

具体的には、厚生労働省安全対策課が横田班より 10,000 人データの貸与を受け、これを現研究班（廣田班）が CRO（研究開発業務委託機関）を活用しながら解析を進める、という仕組みである。CRO は平成 19 年 6 月に調査票の確認点検作業を開始し、8 月には共立薬科大学（現、慶應義塾大学薬学部）および星薬科大学において薬剤師によるデータの点検が行われた。

現研究班は平成 19 年 8 月 8 日に、旧横田班メンバー 4 人と疫学者 5 人の計 9 人で正式発足し、8

月 22 日に第 1 回班会議を開催した。解析作業の複雑化に伴い、新たに小児科医 2 人と疫学者 2 人の参加を得て合計 13 人体制となり、平成 20 年度に研究を終了した。班会議を平成 19 年度に 14 回、平成 20 年度には 5 回開催し、その間は常時、研究班事務局（大阪市立大学公衆衛生学教室）と CRO の間で緊密な連絡を維持してきた。

今般、報告書をまとめるに当たり、まず、お子様の看病の傍らで調査票に記入して頂いた 10,000 人を超える患者家族の方々、及び日常診療の多忙の中で調査にご協力頂いた約 700 の医療施設の医師と他のスタッフの方々に深甚の謝意を述べたい。併せて、約 5,000 症例のデータを再調査したため、ほとんどの医療施設には更なるご負担をおかけすることとなったが、それにも拘らず回答頂いたことに、ただただ低頭するばかりである。

また、データの点検に専門的立場からご協力頂いた、共立薬科大学と星薬科大学の大学当局及び薬剤師の方々に心より感謝申し上げたい。そして、長期にわたってハンドリング困難なデータと根気よく向き合ってくられた、(株)富士バイオメディックス（現、(株)スギメディカルリサーチ）の各位にも感謝を申し上げる。

実際の研究実施に当たっては、現研究班が自らデザインして収集した調査データではないため、解析に困難を極めることが多々あった。本研究報告書に述べる解析は、そのような状況下で班員全員が疫学と小児科学の立場から英知を結集して忍耐強く遂行したものであり、正しい結論が導かれていることを確信する。

結論は、「オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった」というものである。報告書本文に述べている如く、本調査においては選択バイアス（selection bias）、適応（適用）による交絡（confounding by indication）、時間性情報の不整

合などが、結果の妥当性と信頼性に影響を及ぼしていると考えられる。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究が必要である。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

本研究班は、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連について如何なる結論を提示したとしても、「はじめに結論ありき」双方から、期待または批判の対象にされるようである。上記の結論が批判の対象となる場合は問題ない。一方、期待の対象となった場合は、「有意な正の関連を認めるには至らなかった」という結論が、往々にして「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動は関連ない」というようにすり替えられてしまう。科学的結論を「関連なし」にすり替えてオセルタミビルの適用方針が議論されるなら、方針決定者に対してあまりにも安易な立場を提供することになるであろう。

薬剤使用と有害事象の関連は、しばしば提起される問題である。オセルタミビルと異常行動・異常言動について、今般実施された集団調査と解析結果の解釈を巡る一連の対応が、適切に行われていたかどうかを検証しておくことは有用と思料される。

B. 対象と方法

B-1. 経緯、プロトコール、および調査の実施

わが国では乳幼児にインフルエンザ罹患後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特有の異常行動・異常言動を示すことが知られていた。また社会的には、抗インフルエンザウイルス薬を服用した後の異常行動・異常言動等による小児の死亡例が報道されており、比較的年齢の高い患者でも注意が喚起された。しかし、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り、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かった。

こうした状況の中で、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金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 人の小児等を対象として、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（異常行動・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。この調査は、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ったが、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、また異常行動・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た^{2,3)}。

そこで同班は、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の分担研究班（分担研究者：横田俊平、以下、横田班）として、新たな調査を計画した。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（解熱剤、抗インフルエンザウイルス剤、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大規模な疫学調査が実施された。なお、この研究は、横浜市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て行なわれた。

以下、横田班が作成した研究実施計画書（資料 1）に従って、調査の対象者と方法を提示する。詳細は、資料 1 を参照されたい。

【対象者】

2006/07 シーズンに、迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者である。

【方法】

全国の小児科医及び内科医（以下、参加医師）の協力を得て実施した。調査実施期間は、平成 19 年 1 月 11 日から 3 月 20 日であった。本調査では、「経過観察調査」と「事例調査」の 2 種類が実施された。「経過観察調査」は、インフルエンザに罹患した 18 歳未満の患者を対象に、異常行動・異常言動など精神神経症状の有無にかかわらず、医師及び患者家族（保護者）から疾病の経過に関する情報を収集するものである。「事例調査」は、インフルエンザ罹患後に重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動・異常言動など）を呈した患者に限って、医師を通じて情報を収集する患者調査である。

調査に使用した書式一式を資料 2 に示す。総て横田班が作成し、送付した当該書式に基づいて参加医師が調査を実施した。調査対象者・保護者の調査参加についての同意は、参加医師が所定の説明を行うことにより取得した。また、記入後の調査票は研究班のデータセンターに返送された。以下、「経過観察調査」の内容について詳述する。

経過観察調査では、インフルエンザ流行のピークを勘案して参加医師が定めた調査開始日以降に、

対象者の基準に合致する患者を連続して10~20人登録することを依頼した。調査票は「医師用調査票」と「患者家族用調査票」の2種類を使用し、最初に発熱した日を第1日目として第4日目までの経過を調査した。なお、経過観察調査の目標登録数は10,000人以上と設定されていた。

「医師用調査票」は参加医師が記入する書式である。調査項目は、性別、生年月日、初診日時、今シーズンのインフルエンザワクチン接種、迅速診断キットによる診断、インフルエンザの診断型(A型、B型、型識別不能)、既往歴(気管支喘息、心疾患、意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、その他)、最初の発熱時の体温と測定日時、最初の発熱日以降4日間の臨床症状(意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発)、治療薬剤(アマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬)、であった。

【注：研究実施計画書(資料1)『5. 調査の実施；5.1. 経過観察調査；2)①初診時(インフルエンザ診断時)』によると、臨床症状については、「最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無」および「臨床症状が発現していた場合：発現日時とその詳細」を調査記入すると記載されている。しかし、同計画書の他の記載部分、あるいは参加医師に送付した調査実施要領(資料2)の内容に基づくと、「最初の発熱日以降4日間」の症状に関する情報収集を求めていると解釈できる。なお、研究実施計画書は参加医師には送付されていない】特に臨床症状については、診察所見や後述する「患者家族用調査票」の記入内容に基づいて参加医師が評価するよう求めるとともに、異常行動・異常言動については、あらかじめ定義した分類(5つの大分類：A~Eと、合計28の小分類)に基づく判断を依頼した。なお、異常行動・異常言動Aとは、「事故につながったり、他人に危害を与えたり

する可能性がある異常な行動」と定義され、最も重篤度が高いものである。また、治療薬剤についても、「患者家族用調査票に薬剤の使用日時(分まで)が記載されていることを確認」した上で、参加医師がチェックをするよう依頼した。

「患者家族用調査票」は保護者が記入する書式である。最初の発熱日以降4日間の経過として、測定した体温とその日時、重い症状が発現した場合は内容とその日時、使用した治療薬剤とその日時、などの情報を収集した。これらの項目は、保護者が経過を詳細かつ柔軟に書き込めるよう、time scale方式による記載を採用した。さらに、異常行動・異常言動を認めた場合は、医師用調査票で提示した定義と同じ分類を使用し、保護者の視点から重篤度についての判断を求めるとともに、「自由記載欄」に発現時の状況や継続時間を詳しく記入するよう依頼した【「参考2：自由記載欄の精査作業とその解析」参照】。

この他に研究実施計画書(資料1)には、「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. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価」「9. 研究組織、委員一覧」なども規定されている。

横田班では平成19年9月末を目処に報告書を作成する予定であったが、諸事情により、調査研究を遂行して計画された時期までに研究目的を達成することが困難な状況に立ち至ってしまった。厚生労働省がオセルタミビルに関する対策の適否を判断するため、根拠を早急に得ることが必要な状況を勘案し、新たな研究班により迅速な結果報告がなされることを条件として、横田班は厚生労働省安全対策課に調査票を貸与した(平成19年6月14日)。

その後、借用した調査票に基づく情報を本研究班(分担研究者：廣田良夫)が解析して報告することになり、平成19年8月22日に第1回の研究班会議が開催された。横田班では、インフルエン

が患者における臨床症状と治療薬剤の関連を幅広く検討することが目的であったが、調査票借用までの経緯にも鑑み、本研究班ではオセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の関連を評価することが喫緊の課題となった。従って、本研究班による解析は、「経過観察調査」で収集した情報に限定して進める方針となった。

なお、調査票内容のデータ入力、データマネージメントおよび研究班の指示に沿った統計解析については、CROの(株)富士バイオメディックス(現:(株)スギメディカルリサーチ)に委託して実施した。

(参考文献)

- 1) 平成17年度厚生労働科学特別研究事業 研究成果報告書. インフルエンザに伴う臨床症状の発現に関する調査研究(主任研究者:横田俊平), 2006.
- 2) 横田俊平、藤田利治、森 雅亮、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.
- 3) 藤田利治、森 雅亮、根津敦夫、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2報 薬剤使用と臨床症状発現との関連についての統計解析. 日児誌 111: 1559-1567, 2007.

B-2. データベース作成

横田班が貸与した調査票を、厚生労働省安全対策課の立ち会いのもとに受領した(平成19年6月28日)。その後、以下の手順によりデータベースを作成した。なお、ここでいうデータベースとは、提出された調査票の内容確認、参加医師への再調査、不整合に対する吟味を経て、調査票の本来の記載内容を可能な限り正確に反映したもので

ある。

1) 調査票の確認と整理

- ・ 調査票の内容(施設名、症例ごとの調査票枚数、規定調査票からの過不足など)を簡易点検し、施設および施設毎の症例番号で構成される識別番号を貼付した。
- ・ 医師用調査票あるいは患者家族用調査票について、横田班による朱入れが行われていた調査票を確認した。

2) データ入力および原本との照合

- ・ ダブルエントリにて入力した。なお、横田班が朱入れした内容については、元データ(提出時データ)に基づいて入力した。
- ・ 入力データ(出力帳票)と元データとの読み合わせを行い、照合を行った。
- ・ 特に医師用調査票の内容について、入力データ(出力帳票)と元データの整合性を確認する目的で、共立薬科大学(現、慶應義塾大学薬学部)および星薬科大学において薬剤師数十名による専門的見地からの点検を行った。

3) 医師用調査票の情報の優先

本調査で得た情報は、医師と患者家族の2種類が存在する。しかし、医師用調査票の内容は、患者家族用調査票の記入内容を参加医師が確認し、医学的判断を加味して記載することとなっている。従って、本研究班による検討では、医師用調査票の記載内容を優先することとなった。

なお、以下に述べる作業はすべて、この決定に沿って実施した。

4) 再調査

- ・ 医師用調査票について、未記入項目を補完すること、あるいは患者家族用調査票の内容との不整合について確認することを目的に、調査票を記載した参加医師に対して再調査を実

施した。再調査は、所定の書式（資料3）をもとに、当該症例ごとに未記入、不整合、あるいは矛盾する項目を抽出し、郵送で行った。再調査を行った5,313人のうち、4,774人について参加医師の回答を得た。

5) データクリーニング

再調査の後も未記入あるいは不整合のままである項目、あるいは外れ値等について、以下の通り取り扱った。

- ・ 医師用調査票と患者家族用調査票で不整合を認める場合は、医師用調査票の情報を採用した。
- ・ 医師用調査票で再調査後も未記入のままである項目については、整合性があると判断した場合、患者家族用調査票の記載内容で最大限補完した。
- ・ 医師用調査票による「初診日時」あるいは「最初の発熱の測定日時」については、再調査の後も、想定される調査期間を大きく逸脱する症例が存在した。本調査が実質上は平成19年1月～4月に実施されたことに鑑み、それぞれの日時が平成19年1月1日から4月30日の範囲を逸脱する症例については、患者家族用調査票の「初診日時」あるいは「最初の発熱の測定日時」がその範囲に含まれている場合、可能な限り補完した。
なお、このような回答の逸脱は、「今回の初診日時」ではなく、単に「初診日時」として回答を求めているため、「診療録の表紙に記載されている初診日」を転記した例が多くみられたことによる。
- ・ 「最初の発熱時の体温」及び「報告期間中の最高体温」について、35℃未満あるいは42℃を超える場合は「不明」として取り扱った。
- ・ 「初診」「最初の発熱」「オセルタミビル服薬」「異常行動・異常言動発現」の各イベント間で経過時間を算出した結果、想定される数値

を大きく逸脱する症例が存在した。本調査の方法が「最初に発熱した日を第1日目として、第4日目までの経過を調査」するものであることを踏まえ、経過時間の集計においては、各イベント間の経過時間が±96時間以上の場合は不合理であると考え、「不明」として取り扱った。

6) 医師用調査票書式が2種類存在した件

作業過程で、医師用調査票に2種類の書式が混在していることが判明した。資料4に、その一例を示す。左側に配置している書式が主たるものであるが、右側に配置している書式が散見された。書式間で異なる項目や文章については黄色マーカーで示している。なお、提示した例は、借用した調査票原本の複写であり、横田班により朱入れが行われている。

黄色マーカーで示した項目や文章のうち、本研究班での検討に影響を及ぼす主たる項目は、「最初の発熱時刻」と「臨床症状の発現時刻（含：異常行動・異常言動）」について、「分」の記載欄がある書式、ない書式の2種類が存在したことであった。

それらの変数については、データ入力過程では「分の情報が記載されていないため、時刻不明」として取り扱われていたが、そもそも「分」の欄がないため「記載する必要がなかった」と解釈すべきである。従って、最終的にデータベース上で、医師用調査票の「最初の発熱時刻」と「臨床症状の発現時刻（含：異常行動・異常言動）」に関し、「時」の情報がありながら「分」の情報が欠損している場合は、一律に「00分」と読み替えた。

なお、「分」の記載欄がない調査票での回答には、もともと時刻の「まるめ」が生じていたと考えられる。

7) 初診時刻と異常行動・異常言動発現時刻が「同時刻」の者の取り扱い

6) の手順により、初診時刻と異常行動・異常言動発現時刻が「同時刻」となる者が発生した。これらの者については、「受診前」に異常行動・異常言動が発現」として取り扱った。理由は、「参加医師受診直後、あるいは診察中に異常行動・異常言動を発現した」と考えるよりも、「異常行動・異常言動を認めた直後に受診した」と解釈するのが合理的と判断したためである。

8) 患者家族用調査票書式が2種類存在した件

作業過程で、患者家族用調査票にも、「薬の使用なし」のチェック欄がある書式、ない書式が混在していることが判明した。資料5に、その一例を示す。資料4と同じく、左側に配置している書式が主たるものであり、書式間で異なる項目については黄色マーカーで示している。なお、提示した例は借用した調査票原本の複写であり、横田班により朱入れが行われている。また、黄色以外のマーキング（青、ピンク、黄緑）も、本研究班が調査票を受領した際にすでに存在したものである。

患者家族用調査票では、「最初の発熱から4日間」の服薬、症状などの時刻について、24時間のtime scale上に時・分を詳細に記載するよう依頼している。一方、医師用調査票では、「患者家族用調査票に薬剤の使用日時（分まで）が記載されていることを確認して」治療薬剤のチェック欄に印をつけるよう依頼しており、服薬時刻の記載は求めている。

以上により、①患者家族用調査票のtime scale上に服薬の記載がある「服薬あり情報」、time scale上に服薬の記載がない「服薬なしと考えられる情報」、②「薬の使用なし」のチェック欄がある患者家族用調査票書式で、当該欄にチェックがされている「服薬なし情報」、当該欄にチェックがされていない「服薬ありと考えられる情報」、および③医師用調査票の「使用薬剤」欄にチェックがされている「服薬あり情報」、チェックがされていない「服薬なしと考えられる情報」という、3種6情報の

間でも不整合が生じた。これらの取り扱いに当たっては、医師用調査票の情報を優先採用し、整合性があると判断した場合、患者家族用調査票の記載内容で最大限補完した。

同様に、「体温の測定なし」のチェック欄の有無についても書式が異なった。この場合、①患者家族用調査票のtime scale上に体温の記載がある「体温測定あり情報」、time scale上に体温の記載がない「体温測定なしと考えられる情報」、および②「体温の測定なし」のチェック欄がある患者家族用調査票書式で、当該欄にチェックがされている「体温測定なし情報」、当該欄にチェックがされていない「体温測定ありと考えられる情報」という、2種4情報の間でも不整合が生じた。しかしながら、time scale上の体温記載の有無とその値が、依存できる唯一の情報であった。

9) データベースの固定

上記の補完、修正、読み替えを実施した後、データベースを固定した。

症例数および施設数の内訳は、以下の通りであった。

症例数：計10,745人（697施設）

- ・ 医師用調査票を提出：10,316人（664施設）
- ・ 患者家族用調査票を提出：10,103人（690施設）
- ・ 医師用調査票・患者家族用調査票ともに提出：9,674人（656施設）

B-3. 各イベントの時間性の取り扱い

固定されたデータベースに基づいて解析用データセットを作成するにあたり、①本研究班の喫緊の課題はオセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の関連の評価であること、②使用する主たる情報源は、再調査を経て、前記の補完、修正、読み替えした内容を、提出された医師用調査票のデー

タに反映させた情報であること、を念頭に置いて作業を進めた【それぞれ、「B-1. 経緯、プロトコール、および調査の実施」、「B-2. データベース作成」参照】。

しかし、その過程では、オセルタミビル服薬および異常行動・異常言動発現に関する時間性の取り扱いが極めて複雑であったため、段階的な取り決めを踏まえながら作業を進める必要があった。以下に、その手順を詳述する。

1) 各イベントの発現時刻に基づく時間性パターンの整理

本調査では、「(参加医師) 受診」「オセルタミビル服薬」「異常行動・異常言動」の各イベントの発現時刻に関する詳細な情報の記入を求めている。通常、各イベントは上述の順番で起こると期待されるが、必ずしもそうとは限らなかった。

そこで、各イベントの発現順に基づき、個々の対象者がとり得る時間性パターンを8種類に分類した(図1)。なお、時間軸の起点となる「発病」は、本調査における観察開始時点(最初の発熱)ではなく、概念上の「インフルエンザ罹患」を想定している。

パターン a、b、c、d は「発病」→「受診」→「異常行動・異常言動」という時間性を軸に、オセルタミビル服薬時刻がどの時点に存在するかにより分類したものである。なお、オセルタミビルを服薬した者で、服薬時刻の記載がない者はパターン c に分類される。また、オセルタミビルを服薬していない者は、パターン d に分類される。

一方、パターン e、f、g、h は「発病」→「異常行動・異常言動」→「受診」(すなわち、異常行動・異常言動発現後に受診)という時間性を軸に、オセルタミビル服薬時刻がどの時点に存在するかにより分類したものである。なお、オセルタミビルを服薬した者で、服薬時刻の記載がない者はパターン g に分類される。また、オセルタミビルを服薬していない者はパターン h に分類される。

これらの一見矛盾する時間性パターンは、「発病後に、以前のオセルタミビル余剰分を自宅で服薬」、「夜間救急でオセルタミビルの処方を受けて服薬し、翌朝にかかりつけ医(参加医師)を受診」など、種々の理由によって生じている。「患者家族用調査票にこのような状況が記載されていても、医師用調査票には別情報が記載されている」、「患者家族用調査票への記載はないが、医師用調査票には聴き取り情報としてのメモがある」など、これら2つの調査票から得られる情報は多様であった。また、かかりつけ医に対する躊躇から報告されない例も当然あると考えられる。

2) 「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」の取り扱い

図1に示す時間性パターンのうち、パターン b および f に該当する者は、「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」であるため、「服薬なし」として取り扱った。

なお、介入研究におけるいわゆる intention-to-treat analysis の手法に基づき、これら対象者を「オセルタミビル服薬あり」として取り扱うべきとの議論もあるが、本調査が前向き観察研究デザインであることを踏まえると、outcome 事象発生後に受けた曝露を、「outcome 事象発生前に受けた」として取り扱うことと同義となる。従って、そのようなデータの取り扱いは不適切であると判断した。

3) 「異常行動・異常言動発現後に参加医師を受診した者」の取り扱い

予備解析の結果、図1に示す時間性パターンのうち、e、f、g、h のパターンに該当する者、つまり「異常行動・異常言動発現後に(参加医師を)受診した者」が多数存在することが判明した。これら対象者は、「インフルエンザに罹患した」ためではなく、「異常行動・異常言動を起こした」あるいは「異常行動・異常言動が疑われた」ために受

診したと考えられる。

本研究班でのデータ解析にあたっては、以下の理由により、「異常行動・異常言動発現後に受診した者」を解析対象から除外することが妥当であると判断した。

- ① インフルエンザに罹患した者が、必ずしも医療機関を受診するとは限らない。一方で、本研究の study base は、「インフルエンザに罹患後、通常のインフルエンザ症状を主訴として、参加医師を受診した患者」を想定している。つまり、異常行動・異常言動発現後に受診した者は典型的なインフルエンザ症状だけでは受診しなかった可能性が高く、study base に含めることは適切とは考え難い。
- ② 一般小児の中には、オセルタミビル服薬とは関係なく、「インフルエンザ自体で異常行動・異常言動を呈する性向」を有する者が含まれると考えられる。そのような者の一部がインフルエンザ罹患後に異常行動・異常言動を発現して受診した場合、解析対象に含めることにより「オセルタミビル服薬なし」として取り扱われることになる。つまり、異常行動・異常言動を発現した者が選択的に「服薬なし」に含まれることとなり、「服薬なし」の異常行動・異常言動発現割合が増大する。その結果、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の関連の度合いを過小評価 (underestimate) してしまう (図 2)。このような偏りは、いわゆる選択バイアス (selection bias) であるため、解析対象から可能な限り除外することにより、オセルタミビルと異常行動・異常言動の真の関連に解析結果を近付け得ると期待できる。
- ③ コホート研究の原理に基づけば、対象集団 (コホート) 設定時に outcome 事象をすでに発生している者は当然除外すべきである。

なお、本調査では、「最初の発熱から 4 日間」の

服薬、症状などの情報を収集することが前提となっている。一方、研究実施計画書 (資料 1) の『5. 調査の実施; 5.1. 経過観察調査; 2) - ①初診時 (インフルエンザ診断時)』では、「最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無」および「臨床症状が発現していた場合: 発現日時とその詳細」を調査記入すると記載されている。この事項が、調査票に記入された異常行動・異常言動発現と受診の時間性に、どのような影響を及ぼしているかは不明である。

4) 異常行動・異常言動発現時刻の系統的記載ミスに対する修正

データベース作成過程で、医師用調査票による異常行動・異常言動発現時刻が、患者家族用調査票による異常行動・異常言動発現時刻よりも系統的に 12 時間早く記載されている可能性が指摘された。この理由として、本調査で使用された調査票書式の時刻に関する記載欄 (「初診日時」「最初の発熱の測定日時」など) は、午前午後で区別した 12 時間表記であるのに対し、「経過観察調査」で使用された医師用調査票の「臨床症状の発現時刻 (含: 異常行動・異常言動)」のみ、24 時間表記であることが一因と考えられた。つまり、調査票に記入する流れの中で、実際の異常行動・異常言動発現時刻に比べて、医師は無意識のうちに 12 時間早い時刻を報告した可能性がある (例: 実際の異常行動・異常言動発現時刻が「午後 8 時 20 分」である場合、24 時間表記では「20 時 20 分」と記入すべきところ、「8 時 20 分」と記入してしまう)。

このような系統的記載ミスは、「受診」と「異常行動・異常言動」の時間性に影響を及ぼす。特に、図 1 に示す時間性パターンのうち、e、f、g、h のパターンに該当する者は、時刻の修正により「受診後に異常行動・異常言動発現」のパターン (a、b、c、d のいずれか) に分類される可能性がある。一方、パターン a、b、c、d に該当する者は、修正

を行ったとしても「受診」と「異常行動・異常言動」の時間性に逆転を生じない。

この系統的記載ミスを経済的対象者について確認することは、時間的な制約により困難であった。従って、当該ミスに関する確認・修正は、study base の概念に影響すると思われる者、つまり、パターン e、f、g、h に分類される者についてのみ行った。

5) 「オセルタミビル服薬時刻あるいは異常行動・異常言動発現時刻が不明である者」の取り扱い

「オセルタミビル服薬あり」の者の服薬時刻が不明であっても、「異常行動・異常言動発現なし」の場合は、「オセルタミビル服薬あり」として取り扱うため解析上の支障は生じない。「オセルタミビル服薬なし」かつ「異常行動・異常言動発現あり」で発現時刻が不明の者も同様である。

一方、「オセルタミビル服薬あり」かつ「異常行動・異常言動あり」で、いずれか（あるいは両方）の時刻が不明の者は、実際の時間性が判明すれば、オセルタミビル服薬「あり」あるいは「なし」のいずれにも分類され得る。本研究班では、これらの者すべてを「オセルタミビル服薬後に異常行動・異常言動発現」と取り扱って解析に含めた。これにより、オセルタミビルのリスクを過小に見積もることを避けることができる。

B-4. 統計解析

1) 解析モデル

SAS (ver. 9.1) を使用し、ロジスティック回帰モデル (unconditional logistic model) により、相対危険の近似値としてオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。また、施設差を考慮するため、条件付きロジスティック回帰モデル (conditional logistic model) により施設で層別化した検討も行った。後者の解析は、SAS の PHREG プロシジャにおいて施設を STRATA ス

テートメントで指定することにより計算した。

本調査で各イベントの発現時刻に関する情報が収集されているにもかかわらず、横田班による研究実施計画書 (資料 1) に述べられた Cox の比例ハザードモデル (特に、オセルタミビル服薬を時間依存性の変数として取り扱う比例ハザードモデル) を選択しなかった理由は、以下の通りである。

- ① 時間経過に伴って、異常行動・異常言動のリスクの比例性が一定とは考え難い。つまり、proportionality を想定し難い。
- ② 本調査のプロトコール上、観察開始時点は「最初の発熱」となっているが、予備的集計では、その際の体温が 36.0℃台である者も少なからず存在した。従って、観察開始時点の客観性に問題がある。
- ③ 既述の通り、異常行動・異常言動発現時刻の系統的記載ミスに対する修正は、図 1 に示すパターンのうち e、f、g、h に分類される者についてのみ行った。つまり、修正により「受診」と「異常行動・異常言動発現」の時間性が逆転しない対象者 (パターン a、b、c、d) については修正を行っていない。

なお、本解析では、「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」を「服薬なし」として取り扱っている【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い」; 2) 「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」の取り扱い」参照】。この点は、服薬を時間依存性変数として取り扱う Cox の比例ハザードモデルによって計算した場合と同様の取り扱いとなる。他方、本解析では、「異常行動・異常言動発現後に受診した者」を解析から除外しているが、比例ハザードモデルによる解析では異常行動・異常言動発現と受診の時間性は考慮されない。

2) Outcome の設定

本調査では、異常行動・異常言動の有無に加え、その分類 (A、B、C、D、E) についても情報を得ている。しかし、最も重篤である「異常行動・異常言動 A」以外は、個々の分類を明確に判断することは臨床的にも難しいという点を考慮し、B～Eの各レベルについては個別検討を行わなかった。従って、本研究班における解析の outcome は、「全異常行動・異常言動」「異常行動・異常言動 A」「異常行動・異常言動 B-E」の 3 種類を設定した。なお、「異常行動・異常言動 B-E」を outcome とした検討においては、「全異常行動・異常言動」発現例から「異常行動・異常言動 A」発現例を除外した上で解析を行った。

3) 調整変数の選択およびモデルへの含め方

特性比較表の結果に基づき、オセルタミビル服薬者と非服薬者で有意差を認める変数、あるいは有意差がなくとも交絡因子として考慮すべきと考えられる変数を、調整変数の候補として抽出した。相互の変数の相関、および「全異常行動・異常言動」を目的変数とした単変量解析結果も含めて検討し、①オセルタミビル服薬、②性、③年齢、④当該シーズンのインフルエンザワクチン接種、⑤迅速診断キットによるインフルエンザの診断型、⑥アセトアミノフェンの服薬、⑦異常行動・異常言動の既往、⑧報告期間中の最高体温、の 8 変数を選定して多変量解析モデルを構築した。

なお、体温については、医師用調査票に記載されている「最初の発熱」、および患者家族用調査票の time scale から抽出した「報告期間中の最高体温」を検討したが、これら 2 変数は相関が強いため同時にモデルに加えることは不適切である。「最初の発熱」については整数で回答される例があったこと、「報告期間中の最高体温」の方が異常行動・異常言動とより強い関連を示したことから、調整変数としては「報告期間中の最高体温」を選定した。

また、治療薬剤のうち、アセトアミノフェンに

加えて非ステロイド性抗炎症薬と抗菌薬の影響についても検討した。しかし、1 変数ずつ、あるいは 2 変数同時に多変量モデルに加えた結果、その他の変数の調整 OR は加える前後でほとんど変わらなかった。さらに、非ステロイド性抗炎症薬あるいは抗菌薬の調整 OR が異常行動・異常言動と関連を示さなかったため、多変量解析モデルに含める必要はないと判断した。

年齢については、1 歳階級毎の異常行動・異常言動発現頻度が直線的に増加していないことから、5 歳階級でカテゴリー化し、ダミー変数を用いて調整変数に含めた。

4) 層化解析

10 歳未満、10 歳以上で層化した検討を行った。多変量解析では、全年齢を対象とした場合と同じモデルで OR を算出した。年齢のモデルへの含め方については、10 歳未満の解析では 5 歳階級 (0-4 / 5-9 歳) でカテゴリー化した。10 歳以上の解析では、1 歳上昇毎に異常行動・異常言動発現頻度がほぼ直線的に低下することから、連続変数としてモデルに含めた。

C. 結果

医師用調査票が提出された10,316人のうち、登録時年齢が18歳以上であった者21人を除外した。さらに、受診前に異常行動・異常言動を発現した者(351人)、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動の分類A-E」の両方が欠損値であった者(278人)を除外し、最終的に本検討の解析対象は9,666人となった。従って、図表に示す「異常行動・異常言動」とは、総て「受診後」に発現したものである。

C-1. 解析対象の特性と異常行動・異常言動発現頻度

表1に、解析対象の地域分布を示す。解析対象の9,666人は、661施設から報告されていた。北海道、神奈川県、岐阜県、愛知県、三重県の施設が多く、登録者数も各々500人を超えていた。なお、表には示していないが、解析対象9,666人のうち、患者家族用調査票も提出された者は9,144人(653施設から報告)であった。

表2に、性・年齢分布を示す。男は5,106人、女は4,560人であり、性比は1.1であった。年齢分布について、顕著な男女差は認めなかった。男女ともに6~8歳をピークとして分布し、それぞれ全体の9%を占めていた。一方、0歳、15~17歳は少なく、それぞれ2%以下であった。なお、10歳未満の者は6,401人、10歳以上の者は3,263人であった。

表3に、性・年齢別の異常行動・異常言動発現頻度を示す。なお、全異常行動・異常言動、異常行動・異常言動A、異常行動・異常言動B-Eの集計毎に「計」の人数が異なっており、以下の手順で算出した。異常行動・異常言動Aについて集計する場合は、解析対象のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したがA-Eの分類が欠損値であった者(18人)を除外し、9,648人につ

いて集計した。なお、異常行動・異常言動B-Eを発現した者は「異常行動・異常言動Aなし」として取り扱った。異常行動・異常言動B-Eについて集計する場合は、解析対象のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したがA-Eの分類が欠損値であった者(18人)、異常行動・異常言動Aを発現した者(35人)を除外し、9,613人について集計した。

異常行動・異常言動発現頻度は、全異常行動・異常言動:12%、異常行動・異常言動A:0.4%、異常行動・異常言動B-E:11%であった。性別にみると、いずれの異常行動・異常言動についても男の発現頻度が高かった。年齢別にみると、全異常行動・異常言動および異常行動・異常言動B-Eで1~10歳の発現頻度が10%を超えており、10歳を超えると頻度が徐々に減少する傾向であった。異常行動・異常言動Aについては特徴が不明瞭であったが、1~4歳、6~14歳で発現を認め、いずれも1%以下であった。

C-2. オセルタミビル服薬者、非服薬者の特性比較

表4-1に、性・年齢について示す。男の割合は、オセルタミビル服薬者、非服薬者ともに53%であった。オセルタミビル服薬者の平均年齢は有意に低く(7.5 vs. 8.4歳、 $P<0.0001$)、10歳以上の者の割合も有意に低かった(31 vs. 42%、 $P<0.0001$)。

表4-2に、「最初の発熱」、「初診」、「オセルタミビル服薬」の各イベント間の経過時間を示す。なお、経過時間の計算上、±96時間以上であったために不合理であると考えた者については、「不明」の欄の括弧内に人数を表記した【「B-2. データベース作成; 5) データクレンジング」参照】。「最初の発熱→初診」の平均経過時間は、オセルタミビル服薬者で有意に短く(12.8 vs. 14.9時間、 $P<0.0001$)、「最初の発熱後に初診(時間 ≥ 0)」に限った場合も同様の傾向であった(13.8 vs. 16.2

時間、 $P<0.0001$)。オセルタミビル服薬者についてみると、「最初の発熱→オセルタミビル服薬」は平均 18.5 時間、「初診→オセルタミビル服薬」は平均 5.8 時間であった。「最初の発熱を認めた後にオセルタミビルを服薬 (時間 ≥ 0)」あるいは「初診後にオセルタミビルを服薬 (時間 ≥ 0)」に限った場合、それぞれの平均経過時間は 18.7 時間、6.4 時間であった。

表 4-3 に異常行動・異常言動の発現頻度を示す。なお、全異常行動・異常言動、異常行動・異常言動 A、異常行動・異常言動 B-E の集計毎に、オセルタミビル服薬者、非服薬者の人数が異なっている。これは、表 3 の説明で既述の理由に加えて、本解析では「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」を「服薬なし」として取り扱っているため、比較する結果指標 (異常行動・異常言動) が異なれば「服薬あり/なし」に分類される対象者数も異なることによる【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い; 2) 「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者」の取り扱い」参照】。特に、異常行動・異常言動 A は発現頻度が低いため、発現後にオセルタミビルを服薬した者を「服薬なし」として取り扱う人数が必然的に少ないこともあり、結果として「服薬あり」の人数が最も多くなっている。

また、オセルタミビル服薬者は、「オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間性が不明の者」も含んでいる【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い; 5) 「オセルタミビル服薬時刻あるいは異常行動・異常言動発現時刻が不明である者」の取り扱い」参照】。従って、異常行動・異常言動を発現した者のうち、「オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者」の割合も示している (それぞれ、全異常行動・異常言動: 93%、異常行動・異常言動 A: 89%、異常行動・異常言動 B-E: 93%)。

全異常行動・異常言動の発現頻度は、オセルタミビル服薬者: 11%、オセルタミビル非服薬者: 13%であり、服薬者で低い割合を示した ($P=$

0.046)。このような傾向は異常行動・異常言動 B-E についても認めたが (11 vs. 12%, $P=0.024$)、異常行動・異常言動 A では認めなかった (0.4 vs. 0.3%, $P=0.777$)。

表 4-4 に、「全異常行動・異常言動発現」を含む各イベント間の経過時間を示す。表 4-2 と同様、経過時間の計算上 ± 96 時間以上であったために不合理であると考えた者については、「不明」の欄の括弧内に人数を表記した。「最初の発熱→全異常行動・異常言動」の平均経過時間は、オセルタミビル服薬者で有意に長く (29.6 vs. 26.9 時間、 $P=0.026$)、「最初の発熱の後に全異常行動・異常言動を発現 (時間 ≥ 0)」に限っても同様の傾向であった (29.8 vs. 27.0 時間、 $P=0.020$)。いずれにおいても、平均経過時間は 24 時間を超えていた。「初診→全異常行動・異常言動」の平均経過時間は、有意差を認めないものの、オセルタミビル服薬者で長い傾向であった (18.8 vs. 16.7 時間、 $P=0.066$)。オセルタミビル服薬者における「オセルタミビル服薬→全異常行動・異常言動」の平均経過時間は 13.1 時間であった。

表 4-5 に、インフルエンザワクチン接種回数、インフルエンザの診断型を示す。当該シーズンのインフルエンザワクチン接種回数は、オセルタミビル服薬者で接種回数が多く、統計学的に有意であった ($P=0.011$)。迅速診断キットによるインフルエンザの診断型については、オセルタミビル服薬者で A 型の割合が高かった ($P<0.0001$)。

表 4-6 に、最初の発熱時の体温、報告期間中の最高体温を示す。いずれの変数についても、オセルタミビル服薬者の平均値が有意に高かったが、数値としての差はわずかであった (それぞれ、38.3 vs. 38.2°C、39.2 vs. 39.1°C)。0.5°C 毎の分布で検討した場合も、オセルタミビル服薬者で体温が高かった (それぞれ、 $P<0.0001$ 、 $P=0.002$)。

表 4-7 に、既往歴を示す。既往歴「あり」の割合は、オセルタミビル服薬者で有意に低かった (28.2 vs. 31.1%, $P=0.007$)。内訳でみると、意

識障害、異常行動・異常言動の各既往を有する者の割合が有意に低かった（それぞれ、 $P=0.004$ 、 $P=0.005$ ）。

表 4-8、4-9 に、臨床症状（異常行動・異常言動を除く）を示す。今回調査した症状の発現頻度については、オセルタミビル服薬者・非服薬者で統計学的に有意差を認めなかった。

表 4-10 に治療薬剤を示す。オセルタミビル服薬者において使用頻度が有意に高かった薬剤は、アセトアミノフェンのみであった（53.2 vs. 50.0%、 $P=0.008$ ）。

なお、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬したため「オセルタミビル服薬なし」として取り扱った者 107 人の特性は、別表 1 および別表 2 に示す。

C-3. 単変量解析および多変量解析

1) 全異常行動・異常言動を outcome とした場合の結果（表 5-1）

Unconditional model による解析では、オセルタミビル服薬の OR は有意に上昇せず、むしろ 1 より低い値を示した。単変量解析での OR (95%CI) は 0.86 (0.75-0.99) であり、多変量解析による OR はさらに低下した [0.69 (0.59-0.81)]。その他の変数のうち、調整後も有意な OR の上昇を示したものは、男 [1.28 (1.12-1.47)]、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種 [1.20 (1.04-1.37)]、迅速診断キットによるインフルエンザの診断型 [「A 型、A・B 型両方」で 1.18 (1.03-1.36)]、異常行動・異常言動の既往あり [11.0 (7.53-16.0)]、報告期間中の最高体温 [39.0-39.4°C で 1.52 (1.26-1.84)、39.5°C 以上で 2.58 (2.16-3.08)] であった。報告期間中の最高体温については、体温が上昇するほど OR が増加するという量反応関係を認めた (trend $P<0.0001$)。一方、年齢については、0-4 歳を基準とした場合、10 歳以上で有意な OR の低下を示した [0.52 (0.43-0.64)]。アセトアミノフェン服薬に

ついては関連を認めなかった。

Conditional model による解析でも、オセルタミビル服薬の OR は、単変量解析、多変量解析のいずれにおいても有意な上昇を認めなかった [OR (95%CI) は、単変量で 0.82 (0.68-0.98)、多変量で 0.62 (0.51-0.76)]。その他の変数のうち、調整後も有意な OR の上昇を示したものは、男 [1.23 (1.07-1.42)]、インフルエンザの診断型 [「A 型、A・B 型両方」で 1.30 (1.09-1.56)]、異常行動・異常言動の既往あり [10.6 (6.88-16.4)]、報告期間中の最高体温 [39.0-39.4°C で 1.48 (1.21-1.81)、39.5°C 以上で 2.43 (2.00-2.94)] であった。報告期間中の最高体温については、量反応関係を認めた (trend $P<0.0001$)。なお、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種については unconditional model で有意な OR の上昇を示したものの、conditional model では点推定値が 1 に近づき、境界域の有意差を示すに留まった。年齢については、unconditional model による検討と同様、0-4 歳を基準とした場合、10 歳以上で有意な OR の低下を示した [0.55 (0.44-0.68)]。アセトアミノフェン服薬については関連を認めなかった。

2) 異常行動・異常言動 A を outcome とした場合の結果（表 5-2）

Unconditional model による解析では、オセルタミビル服薬の OR (95%CI) は、単変量で 1.13 (0.49-2.59)、多変量で 1.14 (0.47-2.81) であった。全異常行動・異常言動を outcome とした場合の検討と比較すると OR の点推定値が 1 を超えたものの、統計学的に有意ではなかった。その他の変数のうち、調整後も有意な OR の上昇を示したものは、男 [2.78 (1.25-6.18)]、異常行動・異常言動の既往あり [16.7 (6.60-42.4)] であり、いずれも全異常行動・異常言動を outcome とした場合の結果と比較してより強い関連を得た。報告期間中の最高体温については、量反応関係が有意に至らなかったものの、各カテゴリーの OR は少なくとも境界

域の有意差を伴って上昇した[39.0-39.4℃で 3.09 (1.10-8.70)、39.5℃以上で 2.58 (0.90-7.41)]。一方、年齢、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種、迅速診断キットによるインフルエンザの診断型、アセトアミノフェン服薬については、有意な関連を認めなかった。

Conditional model による解析では、オセルタミビル服薬の OR は unconditional model による結果と比べて上昇したものの、統計学的有意には至らなかった [OR (95%CI) は、単変量で 1.32 (0.47-3.66)、多変量で 1.25 (0.37-4.23)]。男の OR は、調整後も有意な上昇を示した [2.53 (1.04-6.13)]。異常行動・異常言動の既往については、unconditional model と比較すると関連は弱くなったものの、有意な OR の上昇を認めた [9.66 (2.65-35.3)]。報告期間中の最高体温については、unconditional model とほぼ同程度の関連を認め、「39.0-39.4℃」のカテゴリーで境界域の有意差を示した [2.86 (0.83-9.90)]。その他の変数については、unconditional model による結果と同様、有意な関連を示さなかった。

3) 異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合の結果 (表 5-3)

オセルタミビル服薬については、いずれの検討でも有意な OR の上昇を示さなかった。OR (95%CI) は、unconditional model による単変量で 0.85 (0.73-0.98)、多変量で 0.67 (0.57-0.79)、conditional model による単変量で 0.79 (0.66-0.96)、多変量で 0.60 (0.49-0.74)であった。その他の変数については、全体として、全異常行動・異常言動を outcome とした場合の結果(表 5-1) とほぼ同じであった。

4) 10 歳未満の対象者に限定した解析 (表 5-4、表 5-5)

Unconditional model による結果を表 5-4 に示す。オセルタミビル服薬の OR は、いずれの

outcome に対しても 1 を超えることはなく、有意な上昇を認めなかった。男の OR は、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に有意な上昇を認めた。一方、異常行動・異常言動 A を outcome とした場合、より強い関連を示したものの統計学的に有意ではなかった。当該シーズンのインフルエンザワクチン接種については、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に有意な OR の上昇を認めた。異常行動・異常言動の既往は、いずれの outcome に対しても強い関連を示した。報告期間中の最高体温については、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に量反応関係を認めた。一方、異常行動・異常言動 A を outcome とした場合は量反応関係を認めなかったが、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合と比較してより強い関連を示し、「39.0-39.4℃」のカテゴリーで有意な OR の上昇を認めた。その他の変数については、有意な関連を認めなかった。

Conditional model による結果を表 5-5 に示す。以下、unconditional model による結果と比較して述べると、多変量解析におけるオセルタミビル服薬の OR はほぼ同じ値を示した。男の OR は、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に、点推定値が 1 に近づき境界域の有意差を示すに留まった。一方、異常行動・異常言動 A を outcome とした場合、男の OR は多変量でさらに上昇したものの、統計学的に有意ではなかった。当該シーズンのインフルエンザワクチン接種についてみると、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合の OR は境界域の有意差を示すに留まった。迅速診断キットによるインフルエンザの診断型については、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合、「A 型、A・B 型両方」の OR が若干上昇

し、統計学的有意に至った。異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温については、異常行動・異常言動 A を outcome とした場合でより強い関連を得た。その他の結果は、unconditional model による検討とほぼ同じであった。

5) 10歳以上の対象者に限定した解析 (表 5-6、表 5-7)

Unconditional model による結果を表 5-6 に示す。オセルタミビル服薬の OR は、いずれの outcome に対しても有意に上昇しなかった。異常行動・異常言動 A を outcome とした場合のみ、点推定値が 1 を超えたものの、統計学的に有意ではなかった。その他の変数のうち、すべての outcome について有意な OR の上昇を認めたものは、男、異常行動・異常言動の既往であり、ともに異常行動・異常言動 A を outcome とした場合の関連が最も強かった。報告期間中の最高体温については、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に量反応関係を認めた。一方、異常行動・異常言動 A を outcome とした場合は量反応関係を認めず、各カテゴリー (39.0-39.4℃、39.5℃以上) の OR も有意な上昇を示さなかった。年齢については、全異常行動・異常言動あるいは異常行動・異常言動 B-E を outcome とした場合に有意な OR の低下を認めた。

Conditional model による検討では (表 5-7)、95%信頼区間が総じて広くなり、特に異常行動・異常言動 A については発現頻度が低いため安定した結果を得ることはできなかった。しかし OR 点推定値は、unconditional model による結果と比較すると、関連の方向の解釈に影響を与えるまでに変動することはなかった。

D. 考察

D-1. 結果指標と関連要因の解釈

1) 結果指標

インフルエンザやその他の熱性疾患に伴う異常行動・異常言動について、確立した定義はない。横田班では異常行動・異常言動を5つの大分類(A~E)と合計28の小分類に整理し、2006/07シーズンの調査に使用した(資料2)。

本解析の結果指標である異常行動・異常言動は、保護者の認識度合いに大きく依存すると考えられる。また調査が実施された時期は、インフルエンザ罹患児の異常行動・異常言動に関心が高まっていた頃であり、普段なら異常と認識されない程度の変化も異常行動・異常言動として報告される可能性がある。従って、報告された異常行動・異常言動の信頼性を検討する目的で、小児科医3人による精査を行った【「参考2：自由記載欄の精査作業とその解析」参照】。

患者家族用調査票の自由記載欄に記された内容を、小児科医が専門的立場から「異常行動・異常言動A/A以外の異常行動・異常言動/異常行動・異常言動に該当せず/要検討」に分類した場合、小児科医3人の判断の一致度は良好であった

(kappa係数(κ)=0.624)。次に、保護者による「異常行動・異常言動あり/なし」の判断と、当該症例の自由記載内容に関する小児科医3人の判断の一致度を検討したところ、必ずしも良好ではなかった(κ =0.374)。しかし、保護者による「異常行動・異常言動Aあり/なし」の判断と、自由記載内容に関する小児科医3人の判断の一致度は比較的良好であった(κ =0.479)。また、「異常行動・異常言動Aに該当する」症例数は、保護者の判断に比べて精査作業により増加したが、その割合はオセルタミビル服薬者と非服薬者の間でほぼ同様であった。

これらの結果より、保護者の判断には限界があ

るものの、「異常行動・異常言動A」のような危険度が高い異常行動・異常言動については比較的安定した報告が行われているものと考えられる。従って、「異常行動・異常言動A」を結果指標とした計算結果は重要である。

2) 関連要因

解析には、unconditional logistic modelとconditional logistic modelの2種類を採用した。本調査では100人を超す症例を報告した医療施設がある一方、異常行動・異常言動を発現した症例を1人だけ報告した施設もあった。また、施設によって患者特性に差が生じたり、使用するインフルエンザ診断キットの違いによりその後の薬剤処方に差が生じることも考えられる。従って、施設差を考慮したconditional modelで得られた多変量調整オッズ比(OR)を中心に考察する。

① 異常行動・異常言動A

全対象者の解析において、「オセルタミビル服薬あり」のORは1.25(0.37-4.23)であり、1を超えているものの統計学的有意には至らなかった。有意差または境界域の有意差をもってORが上昇したのは、男(2.53)、異常行動・異常言動の既往(9.66)、報告期間中の最高体温(2.86)の3要因であった。

10歳未満(全対象者の約2/3)に限定した解析では、「オセルタミビル服薬あり」のORは0.91(0.17-4.95)であった。異常行動・異常言動の既往(17.8)、報告期間中の最高体温(6.96)は有意なORの上昇を示したが、男(2.58)では有意差を認めなかった。

10歳以上に限定した解析では対象数が少ないため得られた結果は不安定である。「オセルタミビル服薬あり」のORは1.54(0.09-26.2)であり、有意なORの上昇を認めたのは男(28.7)だけであった。有意差は認めないものの異常行動・異常言動の既往(128)との関連が示唆された。しかし、

報告期間中の最高体温 (1.54、2.11) との関連は明らかでなかった。

プロトコール通りに 10 人以上の症例を報告した施設に限定した解析では、「オセルタミビル服薬あり」の OR は正方向に増大し、全対象者では 1.25→2.01、10 歳未満では 0.91→1.02、10 歳以上では 1.54→2.21 (conditional model ではイベント発生数が少なくオッズ比が算出できなかったため、unconditional model の値を引用) となった【「参考 1: 施設あたりの報告症例数について」参照】。ここで得られた OR=2.21 はサブグループ解析で得られた計算結果であることから、堅固なエビデンスとはなりえないが、慎重な解釈を要する所見である。

男と「異常行動・異常言動 A」との正の関連は、男児は女児よりも一般に活発であることから、異常行動・異常言動を認識されやすい傾向にあるためと解釈される。これは、10 歳未満で関連を認めず、10 歳以上で関連を認めた所見とも一致する。

異常行動・異常言動の既往については極めて強い関連を示した。しかし、「異常行動・異常言動を認めた児の保護者ほど、過去の異常行動・異常言動を思い出しやすい」という rumination bias の影響を考慮する必要がある。

報告期間中の最高体温と「異常行動・異常言動 A」との関連は 10 歳以上では明らかではなかった。一方、10 歳未満では強い関連を示し、そのため全対象者でも関連を認めた。

② 全異常行動・異常言動

全対象者の解析において、「オセルタミビル服薬あり」の OR は 0.62 (0.51-0.76) であった。正の関連を認めた、あるいは示唆された要因は、男、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種、インフルエンザの診断型 (A 型、A・B 型両方)、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温であり、負の関連を認めたのは年齢のみであった。

10 歳未満に限定した解析では、「オセルタミビ

ル服薬あり」の OR は 0.60 (0.47-0.76) であった。正の関連を、インフルエンザの診断型 (A 型、A・B 型両方)、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温で認めた。

10 歳以上に限定した解析では「オセルタミビル服薬あり」の OR は 0.89 (0.53-1.49) であり、正の関連を認めた要因は、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温であり、負の関連を認めたのは年齢のみであった。

プロトコールに沿って 10 人以上の症例を報告した施設に限定すると、「オセルタミビル服薬あり」の OR は、全対象者で 0.62→0.60、10 歳未満で 0.60→0.56、10 歳以上で 0.89→0.88 となり、変化を認めなかった【「参考 1: 施設あたりの報告症例数について」参照】。

男、異常行動・異常言動の既往、の 2 要因に関する解釈は「①異常行動・異常言動 A」と同様である。報告期間中の最高体温に関しては「①異常行動・異常言動 A」の場合と異なり、全対象者、10 歳未満、10 歳以上の総ての解析で有意な正の関連を認めた。

0-4 歳および 5-9 歳に比べて、10 歳以上の OR は約半分であった。このような関連は「①異常行動・異常言動 A」では認めなかった。10 歳未満では比較的軽度の異常行動・異常言動が多く報告されるためであろう。

インフルエンザワクチン接種との正の関連は、任意 (自己負担) で子供に接種を受けさせる保護者は健康への関心が高く、異常行動・異常言動を報告する度合いも高い、という解釈が可能である。また、インフルエンザ診断型との関連は、A 型での発熱が一般に高いこと、それに加えて最高体温による調整が不十分であったことが考えられる。

③ 異常行動・異常言動 B-E

全対象者の解析においても、10 歳未満と 10 歳以上での層化解析においても、得られた結果は「②全異常行動・異常言動」と同様であった。

D-2. 結果の妥当性と信頼性

1) 選択バイアス (selection bias)

本調査の study base は、インフルエンザに罹患して参加医師を受診した患者であり、単にインフルエンザの罹患者ではない。そして、オセルタミビルを処方された患者 (曝露時間) と処方されなかった患者 (非曝露時間) の間で異常行動・異常言動の発現頻度を比較する、という研究デザインが想定されていた。しかし、各イベントの発現時点の前後関係がこのように単純なものとならなかったのは既に述べた通りである【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い; 1) 各イベントの発現時刻に基づく時間性パターンの整理」参照】。

本調査で適格基準に合致したとして登録された症例の中には、「異常行動・異常言動を発現した後に参加医師を受診した者」が含まれていた (最初に報告された全異常行動・異常言動の約 1/4)。これらの中には、異常行動・異常言動を起こした、あるいは異常行動・異常言動が疑われたために受診した症例が多数含まれると解釈できる。即ち、異常行動・異常言動発現後に受診した患者は、典型的なインフルエンザ症状のみでは受診しなかったかも知れず、study base に含まれない可能性がある。また、彼らを対象に含めることは、要因を有しない者 (オセルタミビル非服薬者) の中に outcome (異常行動・異常言動) を発現した者が選択的に含まれる、或いは outcome (異常行動・異常言動) を発現した者の中に要因を有しない者 (オセルタミビル非服薬者) が選択的に含まれるという選択バイアス (selection bias) を生じ、関連の度合いを過小評価することになる。

研究実施計画書 (資料 1) に述べられているように、本調査は、最初の発熱から 4 日間の服薬や異常行動・異常言動発現などの情報を収集している。そして、登録 (受診) 時から遡って最初の発熱時点を観察開始とし、オセルタミビル服薬を時間依存性共変量とした Cox の比例ハザードモデル

により解析することとなっていた。この解析法によれば受診時点を考慮する必要がないため、異常行動・異常言動発現後に受診した患者も矛盾なくオセルタミビル非服薬で異常行動・異常言動を発現したものとして計算に寄与することになる。しかしそもそも、観察研究としてのコホート研究デザインの原理にのっとれば、対象者の登録 (受診) 時点で既に結果指標を発現している者は、通常、対象から除外すべきである。また、登録 (受診) した患者を最初の発熱時点にまで遡って観察を開始した場合、survivor cohort から得られる結果の如く、関連に偏りを生じることが危惧される。

以上の理由により、異常行動・異常言動発現後に受診した症例を解析対象から除外し、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連を過小評価することを回避するように努めた。

しかし、医師用調査票の記載内容による受診日が、単に「初診日」と表示された記載欄であったため、「今回の初診日」ではなく、「診療録の表紙に記載されている初診日」を転記したと考えられる例が存在した。従って、医師用調査票による受診日が想定される調査期間を逸脱し、患者家族用調査票の受診日の方が適切であると判断された例については、可能な限りの補完作業を行い、これに対処した【「B-2. データベース作成; 5) データクリーニング」参照】。また、医師用調査票に異なる書式が混在していたため、異常行動・異常言動発現時刻の「分」の記載欄がない調査票への回答については、データベース作成後に「00分」に置き換えて対処した【「B-2. データベース作成; 6) 医師用調査票書式が 2 種類存在した件」参照】。これら受診日時と異常行動・異常言動発現時刻に関する収集データの「質」を考えると、本解析で選択バイアスをどの程度排除できたかについては疑問が残る。

更に、少なからぬ協力施設が、「オセルタミビル非服薬で異常行動・異常言動を発現した症例」を選択的に報告している傾向を認めた【「参考 1: 施

設あたりの報告症例数について」参照】。恣意的に行われたと決めつけることは必ずしも適切ではなく、「連続で10~20人の調査」というプロトコルの理解不足があったと思われる。なお、オセルタミビルと異常言動の関連に否定的な報告が当時あったことから、参加医師の間に「追従バイアス (obsequiousness bias)」的な対応が生じた可能性は否定できない。10人以上の症例を報告した施設に限定した解析では、「異常行動・異常言動A」に対し、注意すべきORの変化を認めた。これら協力施設と関連して生じた選択バイアスは、本結果に影響を及ぼしていると解釈すべきであろう。

2) 適応 (適用) による交絡 (confounding by indication)

「報告期間中の最高体温が高いこと」は異常行動・異常言動発現と強い関連を示した。従来、小児科医の間で、「インフルエンザ症状の重篤度 (高熱) がオセルタミビル処方を促し、重篤度 (高熱) が異常行動・異常言動とも関連するため、オセルタミビルと異常行動・異常言動の間に見かけ上の関連を認める」との仮説があった。実際、今回の解析でも、オセルタミビル服薬者では「最初の発熱」「報告期間中の最高体温」の両者とも非服薬者より有意に高かった。つまり、「適応による交絡 (confounding by indication)」が生じていたことが考えられる。

但し、「異常行動・異常言動A」に対する「オセルタミビル服薬あり」のORは、10歳以上に解析対象を限定した場合に最大となり (1.54)、この時「報告期間中の最高体温」と「異常行動・異常言動A」との間には明らかな関連を認めなかった。10歳以上に限定すると、解析対象数も「異常行動・異常言動A」の発現数も少なくなるため、得られた結果は不安定であるが、注意を要する所見である。

「発熱」により生じる「適応による交絡」を、可能な限り解析段階で制御するよう努めた。しか

し本解析でいう「最高体温」は、患者家族用調査票のtime scale上に記載された体温を抽出し、その中で最も高かった体温のことである。疾病経過中の「最高体温」を特定して情報収集したものではない。また、調査票では体温を数値で記入するよう求めている。一般に、医療機関における検温では医療スタッフにより「〇〇. 〇℃」と記入・報告されるが、集団調査で患者に記入・報告を求めた場合は「数値の丸め」がしばしば生じる。即ち、38.8℃の体温が「39℃」あるいは「39.0℃」と記入・報告される。そして解析の段階では「39.0-39.4℃」のカテゴリーに分類されてしまうことになる。一般集団の調査では、「38.8℃」という回答を期待するより、「38.5-38.9℃」など、あらかじめカテゴリー化された選択肢への回答を期待する方が、通常、正確な結果が得られる。

収集された体温データのこのような特性を考慮すると、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連を考察するに際し、体温による重大な交絡の影響が無視できるほどに制御されたとの前提に立つことは困難である。

なお、本解析では「最高体温」をカテゴリー化 (<39.0/39.0-39.4/≥39.5℃) してモデルに含めた。体温を連続変数として取り扱うことは、体温上昇に伴い異常行動・異常言動のリスクが直線的に変化すると仮定できない限り、安易に採用すべきでないと考えたからである。

「適応による交絡」の問題を克服するための試みとして、case-crossover study をデザインして解析を行った【「参考3: Case-crossover study」参照】。しかし当該解析においても、体温データが有する上記の特性のため、明解な解釈を可能とする所見は得られなかった。「適応による交絡」が生じているとの仮説を踏まえ、「オセルタミビル服薬時の体温」について情報が収集されていたなら、case-crossover study から幾分なりとも有用な知見を得ることができたであろう。

3) 時間性情報の不整合

オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連を検討する際、「発病→受診→オセルタミビル服薬(あり/なし)→異常行動・異常言動(あり/なし)」という時間関係を想定するのが自然である。しかし図1に示すように、実際には複雑な時間関係を認めた【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い」; 1) 各イベントの発現時刻に基づく時間性パターンの整理」参照】。

各イベントの発生時刻確認の基本となる患者家族情報(体温及び測定時刻、服薬時刻、異常行動・異常言動発現時刻など)は、患者家族用調査票のtime scale上に記載されている。そして、医師には患者家族用調査票の内容を確認・判断した上で医師用調査票に記入するよう求めている。しかしインフルエンザ流行期の多忙の中、医師にとってこの通りに実施し難い場面は少なからずあったことと考えられる。事実、提出された調査票を基にデータベースを作成する過程では、患者家族用調査票のtime scale上から情報を抽出する作業には大きな労力と困難を伴った。

このような背景から生じる患者家族用調査票と医師用調査票における情報の不一致(欠損を含む)については、どちらを採用すべきかに多くの議論を費やした。特に時間性情報の不整合については、データハンドリング上極めて複雑かつ難解な作業の連続であった。基本的に医師用調査票の情報を優先したが、明らかに医師用調査票の情報には矛盾があり、患者家族用調査票の情報を採用することが妥当と判断される例にもしばしば遭遇した。そして、これら情報の選択・採用や補完・修正を行う過程はできる限り定式化し、個別判断を極力排除した。しかし、時間性情報の不整合を解決できない事例は不可避免的に生じていると考えられる。

更に、調査票の回答欄に午前・午後の12時間標記と24時間標記が混在したことも時刻情報の精度低下の一因となっている。また、調査票書式が2種類存在したことが結果にどの程度の影響を及

ぼしたかは明らかでないものの、本調査の信頼性を著しく損ねることとなったのは確かであろう。

4) 解析方法

本研究班による解析方針および解析方法は既に詳述した【「B-3. 各イベントの時間性の取り扱い」「B-4. 統計解析」参照】。

今回の解析方法を議論する上での最大の障壁は、関係者の殆どが発想の土台を「医薬品の臨床試験」に置いていることである。

通常、「医薬品の臨床試験」のデザインは無作為化比較対照試験であり、バイアスに大きな関心を払う必要はない。解析に付されるデータは、十分な人手と資金を投入し、管理的環境の中でほぼ完璧に収集される。そして、プロトコール通りの服薬が行われなかった場合でも、原則的にintention-to-treat analysisを行う。

一方、今回のオセルタミビルと異常行動・異常言動の調査は、自然状態(非管理下)で生じた要因曝露と疾病発生の関連を検討する観察研究である。勿論、オセルタミビル服薬と非服薬は、調査実施者によって割り付けられたものではない。通常、データ収集は対象者(患者)や担当医師の協力に依存する。そのため、研究結果の妥当性はバイアスや交絡などによって常に脅かされるし、収集データの精度にも限界がある。従って、このような観察研究の特性を理解したうえで、情報収集から解析に至る研究全般をデザインしなければならない。

本解析では、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者を「非服薬者」として取り扱った。これに対して、恐らくはintention-to-treat analysisの発想からか、「服薬者」として解析すべきとの強い批判が存在する。しかし、本解析で取り扱うオセルタミビル服薬/非服薬は、服薬群と非服薬群に割り付けられたことにより生じたものではない。非服薬の間は非服薬者、服薬してからが服薬者である。さらに、結果指標(異常

行動・異常言動) 発現後の対象者は最早 at risk ではなく、その時点で観察終了となり、解析に寄与しなくなることはコホート研究の原則である。

また、データの見直しに伴い対象者の服薬状況を修正する過程で、「服薬あり・異常行動(異常言動)あり」に分類されていた者が「服薬なし・異常行動(異常言動)あり」に分類される例が生じた。これに対し、「服薬群から非服薬群への移動は、関連を弱める不適切なデータ取り扱いである」あるいは「非服薬群へ移動する場合は、服薬群の中で異常行動・異常言動発現割合に寄与していた時の分母に相当する大きさの対象者と共に移動させるべき」という批判もある。繰り返し述べるが、本調査対象は、服薬群と非服薬群に割り付けられたものではない。対象者は結果的に、服薬(あり/なし)と異常行動・異常言動(あり/なし)の組み合わせにより4グループに分類される。次いで、「服薬あり・異常行動(異常言動)あり」と「服薬あり・異常行動(異常言動)なし」を併せたグループと、「服薬なし・異常行動(異常言動)あり」と「服薬なし・異常行動(異常言動)なし」を併せたグループの2つに分類し、解析方針に沿って、各々を「服薬者(群)」と「非服薬者(群)」として取り扱ったに過ぎない。

なお、本項「D-2. 結果の妥当性と信頼性」で既述したようなデータの質にかかわる議論を抜きに、解析手法だけを論ずるこれらの批判も、「医薬品の臨床試験」のみからの発想を象徴するものであろう。

5) 教訓

今回生じた「選択バイアス」は、インフルエンザあるいはオセルタミビルと異常行動・異常言動の関連について社会の関心が高まるほど起こりやすくなり、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連を検出しにくくする。これには研究環境が最も大きく影響するが、観察研究に携わる研究者には、このような偏りの存在を洞察する能力が求

められる。また、できれば計画の段階でこのような偏りの影響を受けない研究デザインを組み立てることが理想である。

本調査に使用された調査票は、限られた症例を対象に、管理が行き届く環境下で行う「事例(患者)調査」の情報収集法としては受け入れられる形式である。しかし今回の調査は、大規模集団を対象に服薬と異常行動・異常言動の関連を検討するため、協力をお願いして行う「疫学調査」である。詳細な調査をすることと、実際に詳細な情報が得られることとは同義ではなく、収集された情報は取り扱いと解釈が容易なものではなかった。また、調査内容に関する理解の差がプロトコール遵守の度合いに施設差を生じ、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連に偏りをもたらしている。

特に、疫学研究における因果関係判定の基本である「原因と結果の時間性(原因は結果に先行する)」については、誰の目にも明瞭な形で情報が収集されなければならない。研究実施前に調査票のプレテストをして必要な修正が行われていれば、得られた情報の精度と解釈の容易さは大きく異なっていたであろう。

なお、医薬品開発における臨床試験では完全な管理下で情報収集が行われるため、通常、データベースと最終(解析用)データセットに大きな差はない。従って、異なる解析者が最終データセットを再解析することにより、結果の再現性を確認し得る。今回の解析では、収集情報をもとにデータベースを作成してから、最終データセット作成に至るまでの過程が研究の重要ポイントであり、最終データセットの再解析のみによって結果の再現性を評価することは困難であろう。

E. 結語

オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった。但し、これが直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。

本調査においては、解析の段階で克服できない選択バイアス (selection bias)、適応による交絡 (confounding by indication)、時間性情報の不整合などが、結果の妥当性と信頼性に大きな影響を及ぼしている。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動 A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究を実施すべきである。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

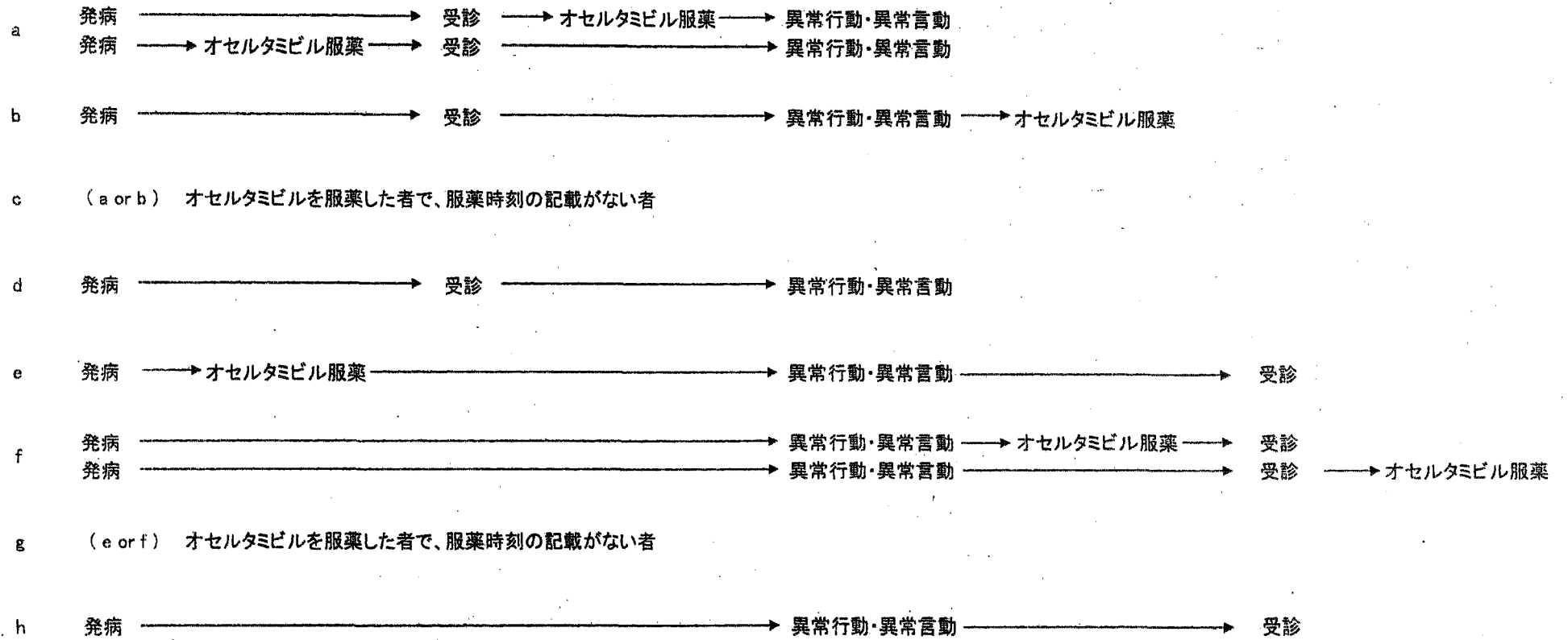


図1. 各イベントの発現順に基づいた時間性パターン

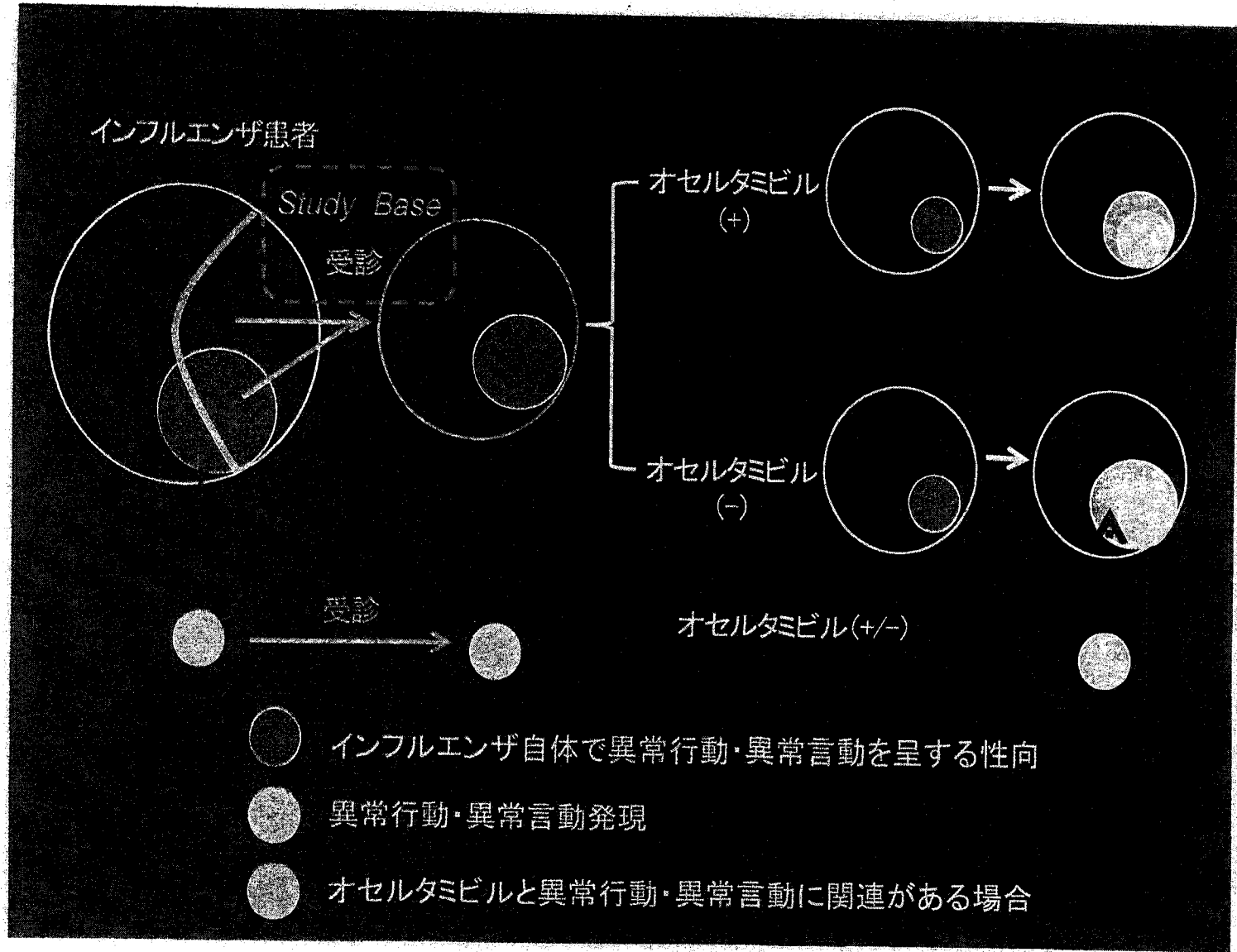


図2. 「異常行動・異常言動発現後に参加医師を受診した者」と選択バイアス (selection bias)

表 1. 地域分布

都道府県	医師用調査票あり		
	施設数	n	(%)
北海道	46	552	(5.9)
青森	1	12	(0.1)
岩手	6	88	(0.9)
宮城	5	66	(0.7)
秋田	1	14	(0.1)
山形	2	27	(0.3)
福島	25	383	(4.1)
茨城	5	70	(0.7)
栃木	2	20	(0.2)
群馬	12	111	(1.2)
埼玉	12	185	(2.0)
千葉	13	182	(1.9)
東京	23	404	(4.3)
神奈川	67	929	(9.9)
新潟	25	361	(3.8)
富山	6	94	(1.0)
石川	7	88	(0.9)
福井	0	0	(0.0)
山梨	3	76	(0.8)
長野	10	163	(1.7)
岐阜	52	728	(7.8)
静岡	10	257	(2.7)
愛知	45	669	(7.1)
三重	49	769	(8.2)
滋賀	2	31	(0.3)
京都	6	122	(1.3)
大阪	18	353	(3.8)
兵庫	13	179	(1.9)
奈良	3	49	(0.5)
和歌山	4	44	(0.5)
鳥取	6	106	(1.1)
島根	3	37	(0.4)
岡山	12	193	(2.1)
広島	14	211	(2.2)
山口	20	273	(2.9)
徳島	2	23	(0.2)
香川	17	238	(2.5)
愛媛	4	36	(0.4)
高知	0	0	(0.0)
福岡	19	385	(4.1)
佐賀	3	44	(0.5)
長崎	31	445	(4.7)
熊本	1	17	(0.2)
大分	3	46	(0.5)
宮崎	1	17	(0.2)
鹿児島	23	269	(2.9)
沖縄	3	26	(0.3)
不明	26	274	
計	661	9,666	

表 2. 性・年齢分布

年齢 (歳)	男		女		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	63	(1)	70	(2)	133	(1)
1	224	(4)	220	(5)	444	(5)
2	235	(5)	197	(4)	432	(5)
3	265	(5)	244	(5)	509	(5)
4	405	(8)	346	(8)	751	(8)
5	421	(8)	367	(8)	788	(8)
6	473	(9)	414	(9)	887	(9)
7	453	(9)	390	(9)	843	(9)
8	448	(9)	400	(9)	848	(9)
9	392	(8)	374	(8)	766	(8)
10	373	(7)	346	(8)	719	(7)
11	334	(7)	306	(7)	640	(7)
12	326	(6)	294	(6)	620	(6)
13	295	(6)	271	(6)	566	(6)
14	213	(4)	175	(4)	388	(4)
15	94	(2)	68	(2)	162	(2)
16	57	(1)	41	(1)	98	(1)
17	34	(1)	36	(1)	70	(1)
不明	1		1		2	
計	5,106		4,560		9,666	

表3. 性・年齢別の異常行動・異常言動発現頻度

	異常行動・異常言動発現頻度 n / N (%)					
	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
性						
男	656	/ 5,106 (13)	26	/ 5,096 (0.5)	620	/ 5,070 (12)
女	470	/ 4,560 (10)	9	/ 4,552 (0.2)	453	/ 4,543 (10)
年齢 (歳)						
0	6	/ 133 (5)	0	/ 133 (0.0)	6	/ 133 (5)
1	54	/ 444 (12)	3	/ 443 (0.7)	50	/ 440 (11)
2	68	/ 432 (16)	1	/ 431 (0.2)	66	/ 430 (15)
3	75	/ 509 (15)	2	/ 508 (0.4)	72	/ 506 (14)
4	116	/ 751 (15)	2	/ 747 (0.3)	110	/ 745 (15)
5	115	/ 788 (15)	0	/ 786 (0.0)	113	/ 786 (14)
6	127	/ 887 (14)	4	/ 886 (0.5)	122	/ 882 (14)
7	148	/ 843 (18)	5	/ 842 (0.6)	142	/ 837 (17)
8	103	/ 848 (12)	3	/ 847 (0.4)	99	/ 844 (12)
9	94	/ 766 (12)	4	/ 765 (0.5)	89	/ 761 (12)
10	84	/ 719 (12)	3	/ 718 (0.4)	80	/ 715 (11)
11	64	/ 640 (10)	4	/ 637 (0.6)	57	/ 633 (9)
12	40	/ 620 (7)	1	/ 619 (0.2)	38	/ 618 (6)
13	20	/ 566 (4)	2	/ 566 (0.4)	18	/ 564 (3)
14	7	/ 388 (2)	1	/ 388 (0.3)	6	/ 387 (2)
15	4	/ 162 (3)	0	/ 162 (0.0)	4	/ 162 (3)
16	1	/ 98 (1)	0	/ 98 (0.0)	1	/ 98 (1)
17	0	/ 70 (0)	0	/ 70 (0.0)	0	/ 70 (0)
不明	0	/ 2	0	/ 2	0	/ 2
計	1,126	/ 9,666 (12)	35	/ 9,648* (0.4)	1,073	/ 9,613† (11)

* 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」と扱った。

† 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外。

表 4. 特性比較

表 4-1. 性・年齢

特性		オセルタミビル	オセルタミビル	P 値 *	不明	
		服薬あり (N=7,438)	服薬なし (N=2,228)		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
男	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
年齢	平均 ± 標準偏差	7.5 ± 3.9	8.4 ± 4.0	<0.0001	1	1
	中央値 (範囲)	7 (0 - 17)	9 (0 - 17)	<0.0001		
<10 歳	n (%)	5,117 (69)	1,284 (58)			
≥10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)	<0.0001		

* 連続変数のうち、「平均 ± 標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値 (範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定。

表 4-2. 経過時間 (1)

特性		オセルタミビル 服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル 服薬なし (N=2,228)	P 値 *	不明 †	
					オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
最初の発熱→初診 (時間)	平均 ± 標準偏差	12.8 ± 13.7	14.9 ± 16.8	<0.0001	144 (26)	65 (13)
	中央値 (範囲)	11 (-81 - 96)	12 (-72 - 95)	0.001		
	<0‡ n (%)	340 (5)	118 (5)			
	≥0 n (%)	6,954 (95)	2,045 (95)	0.131		
	平均 ± 標準偏差	13.8 ± 12.7	16.2 ± 15.9	<0.0001		
	中央値 (範囲)	12 (0 - 96)	13 (0 - 95)	<0.0001		
最初の発熱→オセルタミビル服薬 (時間)	平均 ± 標準偏差	18.5 ± 14.1	—	—	618 (35)	2 (1)
	中央値 (範囲)	17 (-69 - 94)	—	—		
	<0§ n (%)	60 (1)	—	—		
	≥0 n (%)	6,760 (99)	—	—		
	平均 ± 標準偏差	18.7 ± 13.8	—	—		
	中央値 (範囲)	17 (0 - 94)	—	—		
初診→オセルタミビル服薬 (時間)	平均 ± 標準偏差	5.8 ± 11.2	—	—	600 (28)	2 (2)
	中央値 (範囲)	2 (-95 - 80)	—	—		
	<0¶ n (%)	194 (3)	—	—		
	≥0 n (%)	6,644 (97)	—	—		
	<0¶ 平均 ± 標準偏差	-14.3 ± 14.7	—	—		
	中央値 (範囲)	-11 (-95 - 0)	—	—		
	≥0 平均 ± 標準偏差	6.4 ± 10.5	—	—		
	中央値 (範囲)	2 (0 - 80)	—	—		

* 連続変数のうち、「平均 ± 標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値 (範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定。† 括弧の中は、不明数のうち、経過時間の計算上 ±96 時間以上であったために不合理であると考え、「不明」として取り扱った数。‡ 初診後に最初の発熱があった者。§ オセルタミビル服薬後に最初の発熱があった者 (例: 咳・咽頭痛・鼻汁など、発熱以外の症状で受診し、処方されたオセルタミビルを服薬後に発熱)。¶ オセルタミビル服薬後に初診した者 (例: 初診前に夜間診療所でオセルタミビルを処方され服薬。兄弟に処方されたオセルタミビルを服薬)。

表 4-3. 異常行動・異常言動発現頻度

特性		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし	P 値*	不明	
					オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
全異常行動・異常言動		N=7,438 [§]	N=2,228 [§]			
あり†	n(%)	840 (11)	286 (13)	0.046	0	0
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者†	n(%)	777 (93)	—	—		
異常行動・異常言動 A		N=7,527	N=2,121			
あり†	n(%)	28 (0.4)	7 (0.3)	0.777	0	0
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者†	n(%)	25 (89)	—	—		
異常行動・異常言動 B-E		N=7,394 [¶]	N=2,219 [¶]			
あり†	n(%)	796 (11)	277 (12)	0.024	0	0
うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者†	n(%)	742 (93)	—	—		

* カイ 2 乗検定。

† これらの差は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間的前後関係が不明の者。

§ 解析対象 9,666 人 (表 3: 「全異常行動・異常言動」) の計。うち、オセルタミビル服薬あり: 7,545 人、オセルタミビル服薬なし: 2,121 人) のうち、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者 107 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,438 人、オセルタミビル服薬なし 2,228 人となった。

|| 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外 (9,648 人、表 3: 「異常行動・異常言動 A」) の計。うち、オセルタミビル服薬あり: 7,529 人、オセルタミビル服薬なし: 2,119 人)。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。さらに、異常行動・異常言動 A 発現後にオセルタミビルを服薬した者 2 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,527 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人となった。

¶ 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人、表 3: 「異常行動・異常言動 B-E」) の計。うち、オセルタミビル服薬あり: 7,499 人、オセルタミビル服薬なし: 2,114 人)。さらに、異常行動・異常言動 B-E 発現後にオセルタミビルを服薬した者 105 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,394 人、オセルタミビル服薬なし 2,219 人となった。

表 4-4. 経過時間 (2)

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明 †	
		服薬あり	服薬なし		オセルタミビル	オセルタミビル
		(N=7,438)	(N=2,228)		服薬あり	服薬なし
最初の発熱→全異常行動・異常言動 (時間)	平均 ± 標準偏差	29.6 ± 17.8	26.9 ± 18.3	0.026	52 (5)	10 (4)
	中央値 (範囲)	26 (-54 - 95)	23 (-3 - 87)	0.003		
	<0‡ n (%)	3 (0.4)	1 (0.4)			
	≥0 n (%)	785 (99.6)	275 (99.6)	0.966		
	平均 ± 標準偏差	29.8 ± 17.5	27.0 ± 18.2	0.020		
	中央値 (範囲)	27 (1 - 95)	23 (0 - 87)	0.003		
初診→全異常行動・異常言動 (時間)	平均 ± 標準偏差	18.8 ± 16.8	16.7 ± 16.2	0.066	48 (1)	7 (1)
	中央値 (範囲)	13 (0 - 86)	11 (1 - 90)	0.022		
	≥0 n (%)	792 (100)	279 (100)	—		
	平均 ± 標準偏差	18.8 ± 16.8	16.7 ± 16.2	0.066		
	中央値 (範囲)	13 (0 - 86)	11 (1 - 90)	0.022		
	オセルタミビル服薬→全異常行動・異常言動 (時間)	平均 ± 標準偏差	13.1 ± 14.2	—		
中央値 (範囲)	9 (0 - 82)	—	—			
≥0 n (%)	776 (100)	—	—			
平均 ± 標準偏差	13.1 ± 14.2	—	—			
中央値 (範囲)	9 (0 - 82)	—	—			

* 連続変数のうち、「平均 ± 標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値 (範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

† 括弧の中は、不明数のうち、経過時間の計算上 ±96 時間以上であったために不合理であると考え、「不明」として取り扱った数。

‡ 全異常行動・異常言動発現後に最初の発熱があった者。

表 4-5. インフルエンザワクチン接種、インフルエンザの診断型

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり (N=7,438)	服薬なし (N=2,228)		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
当該シーズンのインフルエンザワクチン接種回数						
0 回	n (%)	4,466 (61)	1,410 (65)	0.011	150	53
1 回	n (%)	580 (8)	157 (7)			
2 回	n (%)	2,242 (31)	608 (28)			
迅速診断キットによるインフルエンザの診断型						
A 型	n (%)	4,017 (54.0)	973 (43.7)		3	1
B 型	n (%)	3,293 (44.5)	1,223 (54.9)			
A・B 型両方	n (%)	24 (0.3)	7 (0.3)			
型識別不能	n (%)	67 (0.9)	18 (0.8)	<0.0001		

* カイ 2 乗検定。

表 4-6. 最初の発熱時の体温、報告期間中の最高体温

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり	服薬なし		オセルタミビル	オセルタミビル
		(N=7,438)	(N=2,228)		服薬あり	服薬なし
最初の発熱時の体温 (°C)	平均 ± 標準偏差	38.3 ± 0.7	38.2 ± 0.7	<0.0001	48	12
	中央値 (範囲)	38.3 (36.3 - 41.0)	38.2 (36.4 - 40.8)	<0.0001		
	< 37.5	n (%)	683 (9)	267 (12)		
	37.5 - 37.9	n (%)	1,502 (20)	521 (24)		
	38.0 - 38.4	n (%)	2,119 (29)	593 (27)		
	38.5 - 38.9	n (%)	1,781 (24)	508 (23)		
	39.0 - 39.4	n (%)	938 (13)	235 (11)		
	39.5 - 39.9	n (%)	298 (4)	71 (3)		
	≥ 40.0	n (%)	69 (1)	21 (1)		
報告期間中の最高体温 (°C)	平均 ± 標準偏差	39.2 ± 0.6	39.1 ± 0.7	0.0003	383	282
	中央値 (範囲)	39.2 (35.7 - 42.0)	39.1 (36.4 - 41.3)	0.0003		
	< 37.5	n (%)	42 (1)	12 (1)		
	37.5 - 37.9	n (%)	139 (2)	59 (3)		
	38.0 - 38.4	n (%)	611 (9)	188 (10)		
	38.5 - 38.9	n (%)	1,527 (22)	465 (24)		
	39.0 - 39.4	n (%)	2,178 (31)	597 (31)		
	39.5 - 39.9	n (%)	1,729 (25)	417 (21)		
	≥ 40.0	n (%)	829 (12)	208 (11)		

* 連続変数のうち、「平均 ± 標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値 (範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

表 4-7. 既往歴

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり (N=7,438)	服薬なし (N=2,228)		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
既往歴						
(あり)	n (%)	2,085 (28.2)	690 (31.1)	0.007	32	12
気管支喘息 (あり)	n (%)	1,275 (17.2)	413 (18.6)	0.123		
心疾患 (あり)	n (%)	40 (0.5)	10 (0.5)	0.610		
意識障害 (あり)	n (%)	5 (0.1)	7 (0.3)	0.004		
無熱性けいれん (あり)	n (%)	69 (0.9)	22 (1.0)	0.794		
熱性けいれん (あり)	n (%)	369 (5.0)	116 (5.2)	0.634		
異常行動・異常言動 (あり)	n (%)	91 (1.2)	45 (2.0)	0.005		

* カイ 2 乗検定。

表 4-8. 臨床症状 (1)

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり (N=7,438)	服薬なし (N=2,228)		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
意識障害 (あり)	n (%)	65 (0.9)	14 (0.6)	0.258	22	6
うち、レベルについて情報が得られた者	N (%)	57 (100)	14 (100)			
I	n (%)	39 (68)	8 (57)			
II	n (%)	12 (21)	2 (14)			
III	n (%)	6 (11)	4 (29)	0.215		
オセルタミビル服薬後に意識障害を発現したことが明確な者	n (%)	58 (0.8)	—	—		
うち、レベルについて情報が得られた者	N (%)	51 (100)	—			
I	n (%)	35 (69)	—			
II	n (%)	11 (22)	—			
III	n (%)	5 (10)	—	—		
無熱性けいれん (あり)	n (%)	3 (0.04)	0 (0)	0.343	25	5
うち、型について情報が得られた者	N (%)	3 (100)	—			
単純型	n (%)	0 (0)	—			
複雑型	n (%)	3 (100)	—	—		
オセルタミビル服薬後に無熱性けいれんを発現したことが明確な者	n (%)	1 (0.01)	—	—		
うち、型について情報が得られた者	N (%)	1 (100)	—			
単純型	n (%)	0 (0)	—			
複雑型	n (%)	1 (100)	—	—		

* カイ 2 乗検定。

表 4-9. 臨床症状 (2)

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり (N=7,438)	服薬なし (N=2,228)		オセルタミビル 服薬あり	オセルタミビル 服薬なし
熱性けいれん (あり)	n (%)	111 (1.5)	25 (1.1)	0.192	23	5
うち、型について情報が得られた者	N (%)	103 (100)	24 (100)			
単純型	n (%)	89 (86)	22 (92)			
複雑型	n (%)	14 (14)	2 (8)	0.484		
オセルタミビル服薬後に熱性けいれんを発現したことが明確な者	n (%)	60 (0.8)	—	—		
うち、型について情報が得られた者	N (%)	57 (100)	—			
単純型	n (%)	50 (88)	—			
複雑型	n (%)	7 (12)	—	—		
肺炎・気管支炎の併発 (あり)	n (%)	329 (4.4)	101 (4.5)	0.829	31	8
中耳炎の併発 (あり)	n (%)	46 (0.6)	17 (0.8)	0.458	32	9
筋炎の併発 (あり)	n (%)	13 (0.2)	3 (0.2)	0.681	42	9

* カイ 2 乗検定。

表 4-10. 治療薬剤

特性		オセルタミビル		P 値 *	不明	
		服薬あり	服薬なし		オセルタミビル	オセルタミビル
		(N=7,438)	(N=2,228)		服薬あり	服薬なし
アマンタジン (あり)	n (%)	3 (0.04)	18 (0.8)	<0.0001		
オセルタミビル (あり)	n (%)	7,438 (100)	107 (4.8) †	—		
ザナミビル (あり)	n (%)	26 (0.3)	846 (38.0)	<0.0001		
アセトアミノフェン (あり)	n (%)	3,959 (53.2)	1,114 (50.0)	0.008		
非ステロイド性抗炎症薬 (あり)	n (%)	267 (3.6)	105 (4.7)	0.016		
抗菌薬 (あり)	n (%)	1,265 (17.0)	463 (20.8)	<0.0001		
その他 (あり)	n (%)	3,952 (53.1)	1,469 (65.9)	<0.0001		

* カイ 2 乗検定。

† 異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者。

表 5. 単変量・多変量解析

表 5-1. 「全異常行動・異常言動」に対する各要因のオッズ比および 95%信頼区間

	全異常行動・異常言動 あり		Unconditional (OR(95%CI), P 値)			Conditional * (OR(95%CI), P 値)				
	n / N (%)		Univariate	Multivariate †		Univariate	Multivariate †			
オセルタミビル服薬										
なし	286 / 2,228 (13)		1	1		1	1			
あり	840 / 7,438 (11)		0.86 (0.75 - 0.99)	0.047	0.69 (0.59 - 0.81)	<0.0001	0.82 (0.68 - 0.98)	0.030	0.62 (0.51 - 0.76)	<0.0001
性										
女	470 / 4,560 (10)		1	1			1	1		
男	656 / 5,106 (13)		1.28 (1.13 - 1.46)	<0.0001	1.28 (1.12 - 1.47)	0.0003	1.23 (1.08 - 1.41)	0.002	1.23 (1.07 - 1.42)	0.004
年齢 (歳)										
0 - 4	319 / 2,269 (14)		1	1			1	1		
5 - 9	587 / 4,132 (14)		1.01 (0.87 - 1.17)	0.872	1.05 (0.90 - 1.24)	0.533	1.04 (0.89 - 1.22)	0.634	1.06 (0.89 - 1.26)	0.524
≥10	220 / 3,263 (7)		0.44 (0.37 - 0.53)	<0.0001	0.52 (0.43 - 0.64)	<0.0001	0.49 (0.40 - 0.60)	<0.0001	0.55 (0.44 - 0.68)	<0.0001
			Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001	
当該シーズンの										
インフルエンザワクチン接種										
なし	618 / 5,876 (11)		1	1			1	1		
あり	474 / 3,587 (13)		1.30 (1.14 - 1.47)	<0.0001	1.20 (1.04 - 1.37)	0.010	1.23 (1.07 - 1.42)	0.004	1.14 (0.98 - 1.32)	0.094

(次ページに続く)

表 5-1. (続き)

	全異常行動・異常言動 あり n / N (%)	Unconditional (OR(95%CI), P 値)				Conditional * (OR(95%CI), P 値)			
		Univariate		Multivariate †		Univariate		Multivariate †	
迅速診断キットによる									
インフルエンザの診断型									
B 型、型識別不能	449 / 4,601 (10)	1		1		1		1	
A 型、A・B 型両方	666 / 5,021 (13)	1.41 (1.25 - 1.61)	<0.0001	1.18 (1.03 - 1.36)	0.021	1.45 (1.24 - 1.70)	<0.0001	1.30 (1.09 - 1.56)	0.004
アセトアミノフェンの服薬									
なし	497 / 4,593 (11)	1		1		1		1	
あり	629 / 5,073 (12)	1.17 (1.03 - 1.32)	0.016	1.02 (0.89 - 1.17)	0.768	1.36 (1.16 - 1.60)	0.0002	1.09 (0.92 - 1.31)	0.320
異常行動・異常言動の既往									
なし	1,052 / 9,530 (11)	1		1		1		1	
あり	74 / 136 (54)	9.62 (6.82 - 13.6)	<0.0001	11.0 (7.53 - 16.0)	<0.0001	9.74 (6.50 - 14.6)	<0.0001	10.6 (6.88 - 16.4)	<0.0001
報告期間中の最高体温 (°C)									
<39.0	220 / 3,043 (7)	1		1		1		1	
39.0 - 39.4	304 / 2,775 (11)	1.58 (1.32 - 1.89)	<0.0001	1.52 (1.26 - 1.84)	<0.0001	1.53 (1.27 - 1.86)	<0.0001	1.48 (1.21 - 1.81)	0.0001
≥39.5	580 / 3,183 (18)	2.86 (2.43 - 3.37)	<0.0001	2.58 (2.16 - 3.08)	<0.0001	2.66 (2.23 - 3.18)	<0.0001	2.43 (2.00 - 2.94)	<0.0001
		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001	

OR: オッズ比、CI: 信頼区間。

* 施設差を考慮。

† モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-2. 「異常行動・異常言動 A」に対する各要因のオッズ比および 95%信頼区間*

	異常行動・異常言動 A あり		Unconditional (OR(95%CI), P 値)				Conditional † (OR(95%CI), P 値)			
	n / N (%)		Univariate		Multivariate †		Univariate		Multivariate †	
オセルタミビル服薬										
なし	7 / 2,121	(0.3)	1		1		1		1	
あり	28 / 7,527	(0.4)	1.13 (0.49 - 2.59)	0.777	1.14 (0.47 - 2.81)	0.771	1.32 (0.47 - 3.66)	0.599	1.25 (0.37 - 4.23)	0.719
性										
女	9 / 4,552	(0.2)	1		1		1		1	
男	26 / 5,096	(0.5)	2.59 (1.21 - 5.53)	0.014	2.78 (1.25 - 6.18)	0.013	2.18 (0.99 - 4.82)	0.054	2.53 (1.04 - 6.13)	0.041
年齢 (歳)										
0 - 4	8 / 2,262	(0.4)	1		1		1		1	
5 - 9	16 / 4,126	(0.4)	1.10 (0.47 - 2.57)	0.831	0.91 (0.36 - 2.27)	0.836	0.96 (0.38 - 2.41)	0.929	0.72 (0.25 - 2.08)	0.545
≥10	11 / 3,258	(0.3)	0.95 (0.38 - 2.38)	0.920	1.03 (0.39 - 2.75)	0.946	0.85 (0.31 - 2.31)	0.752	0.74 (0.24 - 2.31)	0.599
			Trend P=0.890		Trend P=0.914		Trend P=0.745		Trend P=0.624	
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種										
なし	24 / 5,867	(0.4)	1		1		1		1	
あり	10 / 3,579	(0.3)	0.68 (0.33 - 1.43)	0.311	0.60 (0.28 - 1.31)	0.202	0.75 (0.33 - 1.73)	0.505	0.62 (0.25 - 1.51)	0.288

(次ページに続く)

表 5-2. (続き)

異常行動・異常言動 A あり	n / N (%)	Unconditional (OR(95%CI), P 値)				Conditional † (OR(95%CI), P 値)			
		Univariate		Multivariate ‡		Univariate		Multivariate ‡	
迅速診断キットによる									
インフルエンザの診断型									
B 型、型識別不能	14 / 4,594 (0.3)	1		1		1		1	
A 型、A・B 型両方	20 / 5,011 (0.4)	1.31 (0.66 - 2.60)	0.438	1.37 (0.65 - 2.87)	0.407	1.04 (0.43 - 2.53)	0.926	0.84 (0.31 - 2.27)	0.734
アセトアミノフェンの服薬									
なし	18 / 4,583 (0.4)	1		1		1		1	
あり	17 / 5,065 (0.3)	0.85 (0.44 - 1.66)	0.642	0.82 (0.41 - 1.64)	0.575	0.97 (0.41 - 2.32)	0.948	1.05 (0.40 - 2.77)	0.918
異常行動・異常言動の既往									
なし	29 / 9,514 (0.3)	1		1		1		1	
あり	6 / 134 (4.5)	15.3 (6.26 - 37.6)	<0.0001	16.7 (6.60 - 42.4)	<0.0001	7.49 (2.34 - 24.0)	0.001	9.66 (2.65 - 35.3)	0.001
報告期間中の最高体温 (°C)									
<39.0	5 / 3,043 (0.2)	1		1		1		1	
39.0 - 39.4	14 / 2,768 (0.5)	3.09 (1.11 - 8.58)	0.031	3.09 (1.10 - 8.70)	0.032	3.03 (0.94 - 9.70)	0.063	2.86 (0.83 - 9.90)	0.097
≥39.5	15 / 3,173 (0.5)	2.88 (1.05 - 7.95)	0.040	2.58 (0.90 - 7.41)	0.079	2.79 (0.86 - 9.04)	0.088	2.57 (0.72 - 9.09)	0.144
		Trend P=0.053		Trend P=0.112		Trend P=0.136		Trend P=0.216	

OR: オッズ比、CI: 信頼区間。

* 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外した 9,648 人で解析。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。† 施設差を考慮。‡ モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-3. 「異常行動・異常言動 B-E」に対する各要因のオッズ比および 95%信頼区間*

	異常行動・異常言動 B-E		Unconditional (OR(95%CI), P 値)				Conditional † (OR(95%CI), P 値)			
	あり		Univariate		Multivariate †		Univariate		Multivariate †	
	n / N (%)									
オセルタミビル服薬										
なし	277 / 2,219	(12)	1		1		1		1	
あり	796 / 7,394	(11)	0.85 (0.73 - 0.98)	0.024	0.67 (0.57 - 0.79)	<0.0001	0.79 (0.66 - 0.96)	0.015	0.60 (0.49 - 0.74)	<0.0001
性										
女	453 / 4,543	(10)	1		1		1		1	
男	620 / 5,070	(12)	1.26 (1.11 - 1.43)	0.001	1.26 (1.10 - 1.44)	0.001	1.22 (1.06 - 1.39)	0.004	1.22 (1.06 - 1.41)	0.007
年齢 (歳)										
0-4	304 / 2,254	(13)	1		1		1		1	
5-9	565 / 4,110	(14)	1.02 (0.88 - 1.19)	0.773	1.07 (0.91 - 1.26)	0.442	1.06 (0.90 - 1.25)	0.492	1.08 (0.90 - 1.29)	0.404
≥10	204 / 3,247	(6)	0.43 (0.36 - 0.52)	<0.0001	0.51 (0.41 - 0.62)	<0.0001	0.48 (0.39 - 0.59)	<0.0001	0.53 (0.42 - 0.67)	<0.0001
			Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001	
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種										
なし	585 / 5,843	(10)	1		1		1		1	
あり	456 / 3,569	(13)	1.32 (1.16 - 1.50)	<0.0001	1.22 (1.06 - 1.40)	0.005	1.25 (1.08 - 1.44)	0.003	1.16 (0.99 - 1.35)	0.055

(次ページに続く)

表 5-3. (続き)

	異常行動・異常言動 B-E あり		Unconditional (OR(95%CI), P 値)				Conditional † (OR(95%CI), P 値)			
	n / N (%)		Univariate		Multivariate ‡		Univariate		Multivariate ‡	
迅速診断キットによる										
インフルエンザの診断型										
B 型、型識別不能	428 / 4,580	(9)	1		1		1		1	
A 型、A・B 型両方	636 / 4,991	(13)	1.42 (1.24 - 1.61)	<0.0001	1.18 (1.02 - 1.37)	0.023	1.48 (1.26 - 1.74)	<0.0001	1.34 (1.11 - 1.60)	0.002
アセトアミノフェンの服薬										
なし	469 / 4,565	(10)	1		1		1		1	
あり	604 / 5,048	(12)	1.19 (1.05 - 1.35)	0.009	1.04 (0.90 - 1.19)	0.598	1.39 (1.18 - 1.64)	0.0001	1.11 (0.92 - 1.33)	0.267
異常行動・異常言動の既往										
なし	1,007 / 9,485	(11)	1		1		1		1	
あり	66 / 128	(52)	8.96 (6.30 - 12.8)	<0.0001	9.81 (6.66 - 14.5)	<0.0001	9.49 (6.25 - 14.4)	<0.0001	10.4 (6.62 - 16.3)	<0.0001
報告期間中の最高体温 (°C)										
<39.0	215 / 3,038	(7)	1		1		1		1	
39.0 - 39.4	283 / 2,754	(10)	1.50 (1.25 - 1.81)	<0.0001	1.43 (1.18 - 1.74)	0.0003	1.46 (1.20 - 1.78)	0.0001	1.41 (1.14 - 1.73)	0.001
≥39.5	555 / 3,158	(18)	2.80 (2.37 - 3.31)	<0.0001	2.50 (2.09 - 2.99)	<0.0001	2.61 (2.18 - 3.12)	<0.0001	2.35 (1.94 - 2.85)	<0.0001
			Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001		Trend P<0.0001	

OR: オッズ比、CI: 信頼区間。

* 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外した 9,613 人で解析。

† 施設差を考慮。‡ モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-4. 10 歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95%信頼区間 (unconditional)

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *
オセルタミビル服薬 (あり)	0.74 (0.63 - 0.88)	0.65 (0.55 - 0.78)	0.87 (0.32 - 2.34)	0.95 (0.32 - 2.85)	0.73 (0.62 - 0.87)	0.64 (0.54 - 0.77)
性 (男)	1.20 (1.04 - 1.38)	1.19 (1.03 - 1.39)	1.79 (0.77 - 4.20)	1.92 (0.78 - 4.74)	1.19 (1.03 - 1.37)	1.19 (1.02 - 1.38)
年齢 (0 - 4 / 5 - 9 歳)	1.01 (0.87 - 1.17)	1.03 (0.88 - 1.21)	1.10 (0.47 - 2.57)	0.97 (0.38 - 2.45)	1.02 (0.88 - 1.19)	1.04 (0.89 - 1.23)
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種 (あり)	1.18 (1.03 - 1.37)	1.19 (1.02 - 1.38)	0.60 (0.25 - 1.45)	0.52 (0.20 - 1.33)	1.19 (1.03 - 1.38)	1.21 (1.04 - 1.40)
迅速診断キットによるインフルエンザの 診断型 (A 型、A・B 型両方)	1.21 (1.05 - 1.41)	1.17 (0.99 - 1.37)	1.26 (0.53 - 2.98)	1.39 (0.54 - 3.56)	1.21 (1.04 - 1.40)	1.17 (0.99 - 1.38)
アセトアミノフェンの服薬 (あり)	1.17 (1.01 - 1.34)	1.03 (0.88 - 1.19)	0.65 (0.29 - 1.46)	0.62 (0.27 - 1.46)	1.19 (1.03 - 1.38)	1.05 (0.90 - 1.22)
異常行動・異常言動の既往 (あり)	10.3 (6.70 - 15.8)	10.8 (6.82 - 17.2)	10.3 (3.02 - 35.2)	11.8 (3.29 - 42.5)	9.93 (6.43 - 15.3)	10.1 (6.33 - 16.2)
報告期間中の最高体温 (°C)						
< 39.0	1	1	1	1	1	1
39.0 - 39.4	1.39 (1.13 - 1.71)	1.46 (1.17 - 1.81)	4.58 (1.003 - 20.9)	4.69 (1.02 - 21.6)	1.32 (1.07 - 1.63)	1.37 (1.10 - 1.71)
≥ 39.5	2.24 (1.86 - 2.71)	2.29 (1.87 - 2.80)	3.89 (0.86 - 17.6)	3.57 (0.76 - 16.7)	2.18 (1.81 - 2.64)	2.22 (1.81 - 2.72)
	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001	Trend P=0.118	Trend P=0.175	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001

表中の数値は、オッズ比 (95%信頼区間)。* モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-5. 10 歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95%信頼区間 (conditional)

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate †	Univariate	Multivariate †	Univariate	Multivariate †
オセルタミビル服薬 (あり)	0.71 (0.58 - 0.89)	0.60 (0.47 - 0.76)	1.15 (0.32 - 4.08)	0.91 (0.17 - 4.95)	0.70 (0.56 - 0.87)	0.59 (0.46 - 0.75)
性 (男)	1.14 (0.98 - 1.32)	1.13 (0.96 - 1.33)	1.53 (0.62 - 3.78)	2.58 (0.82 - 8.14)	1.13 (0.97 - 1.32)	1.13 (0.96 - 1.33)
年齢 (0 - 4 / 5 - 9 歳)	1.04 (0.88 - 1.22)	1.04 (0.87 - 1.25)	0.99 (0.38 - 2.60)	0.62 (0.19 - 2.07)	1.06 (0.90 - 1.25)	1.06 (0.88 - 1.28)
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種 (あり)	1.16 (0.99 - 1.36)	1.16 (0.98 - 1.37)	0.59 (0.22 - 1.56)	0.33 (0.10 - 1.08)	1.17 (0.99 - 1.38)	1.19 (0.99 - 1.41)
迅速診断キットによるインフルエンザ の診断型 (A 型、A・B 型両方)	1.24 (1.03 - 1.50)	1.30 (1.05 - 1.60)	0.65 (0.20 - 2.17)	0.31 (0.07 - 1.38)	1.26 (1.04 - 1.52)	1.34 (1.08 - 1.65)
アセトアミノフェンの服薬 (あり)	1.44 (1.19 - 1.74)	1.17 (0.96 - 1.44)	0.83 (0.30 - 2.30)	1.13 (0.34 - 3.80)	1.43 (1.22 - 1.80)	1.20 (0.97 - 1.48)
異常行動・異常言動の既往 (あり)	9.82 (6.00 - 16.1)	10.3 (6.12 - 17.4)	7.96 (1.45 - 43.7)	17.8 (1.93 - 164)	10.1 (6.04 - 16.8)	10.7 (6.22 - 18.5)
報告期間中の最高体温 (°C)						
< 39.0	1	1	1	1	1	1
39.0 - 39.4	1.38 (1.10 - 1.73)	1.42 (1.12 - 1.80)	4.02 (0.80 - 20.2)	6.96 (1.07 - 45.4)	1.31 (1.04 - 1.65)	1.35 (1.06 - 1.72)
≥ 39.5	2.19 (1.78 - 2.70)	2.18 (1.74 - 2.73)	3.74 (0.72 - 19.3)	6.28 (0.86 - 50.0)	2.13 (1.73 - 2.63)	2.11 (1.69 - 2.65)
	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001	Trend P=0.177	Trend P=0.110	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001

表中の数値は、オッズ比 (95%信頼区間)。* 施設差を考慮。† モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-6. 10 歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95%信頼区間 (unconditional)

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.72 - 1.31)	0.80 (0.58 - 1.10)	1.80 (0.39 - 8.34)	1.41 (0.30 - 6.78)	0.91 (0.67 - 1.23)	0.75 (0.54 - 1.03)
性 (男)	1.71 (1.29 - 2.28)	1.72 (1.27 - 2.33)	8.95 (1.15 - 70.0)	8.86 (1.12 - 70.3)	1.62 (1.21 - 2.17)	1.63 (1.19 - 2.23)
年齢 (1 歳上昇毎)	0.65 (0.59 - 0.72)	0.64 (0.58 - 0.72)	0.77 (0.52 - 1.15)	0.74 (0.48 - 1.15)	0.65 (0.58 - 0.72)	0.64 (0.57 - 0.72)
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種 (あり)	1.22 (0.91 - 1.64)	1.10 (0.80 - 1.51)	0.90 (0.24 - 3.40)	0.67 (0.16 - 2.72)	1.29 (0.95 - 1.74)	1.15 (0.83 - 1.59)
迅速診断キットによるインフルエンザの 診断型 (A 型、A・B 型両方)	1.30 (0.99 - 1.72)	1.14 (0.84 - 1.54)	1.41 (0.43 - 4.62)	1.25 (0.36 - 4.29)	1.30 (0.97 - 1.73)	1.14 (0.84 - 1.56)
アセトアミノフェンの服薬 (あり)	1.19 (0.91 - 1.57)	1.05 (0.78 - 1.42)	1.57 (0.46 - 5.37)	1.62 (0.44 - 5.94)	1.20 (0.90 - 1.59)	1.03 (0.76 - 1.41)
異常行動・異常言動の既往 (あり)	9.95 (5.39 - 18.4)	11.9 (5.97 - 23.5)	29.3 (7.51 - 115)	28.7 (6.80 - 121)	8.23 (4.25 - 16.0)	9.63 (4.62 - 20.1)
報告期間中の最高体温 (°C)						
< 39.0	1	1	1	1	1	1
39.0 - 39.4	1.69 (1.15 - 2.47)	1.66 (1.11 - 2.47)	1.98 (0.44 - 8.85)	1.97 (0.42 - 9.22)	1.61 (1.08 - 2.39)	1.55 (1.02 - 2.34)
≥ 39.5	3.86 (2.74 - 5.44)	3.85 (2.67 - 5.55)	2.35 (0.52 - 10.5)	1.83 (0.38 - 8.83)	3.82 (2.68 - 5.43)	3.75 (2.58 - 5.46)
	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001	Trend P=0.255	Trend P=0.448	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001

表中の数値は、オッズ比 (95%信頼区間)。* モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

表 5-7. 10 歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および 95%信頼区間 (conditional*)

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate †	Univariate	Multivariate †	Univariate	Multivariate †
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.62 - 1.52)	0.89 (0.53 - 1.49)	0.91 (0.15 - 5.68)	1.54 (0.09 - 26.2)	0.95 (0.59 - 1.51)	0.82 (0.48 - 1.41)
性 (男)	1.55 (1.12 - 2.13)	1.71 (1.19 - 2.47)	6.73 (0.78 - 57.7)	28.7 (1.10 - 749)	1.50 (1.07 - 2.09)	1.63 (1.12 - 2.39)
年齢 (1 歳上昇毎)	0.66 (0.59 - 0.75)	0.65 (0.56 - 0.75)	0.73 (0.43 - 1.23)	0.69 (0.27 - 1.74)	0.66 (0.58 - 0.75)	0.65 (0.56 - 0.75)
当該シーズンの インフルエンザワクチン接種 (あり)	1.11 (0.79 - 1.57)	1.04 (0.70 - 1.55)	1.01 (0.19 - 5.36)	0.65 (0.06 - 6.80)	1.16 (0.81 - 1.66)	1.04 (0.69 - 1.58)
迅速診断キットによるインフルエンザ の診断型 (A 型、A・B 型両方)	1.56 (1.03 - 2.34)	1.50 (0.94 - 2.37)	2.29 (0.32 - 16.6)	7.16 (0.38 - 136)	1.60 (1.05 - 2.44)	1.52 (0.95 - 2.45)
アセトアミノフェンの服薬 (あり)	1.07 (0.72 - 1.59)	0.86 (0.54 - 1.36)	1.41 (0.13 - 15.8)	31.0 (0.04 - 25364)	1.06 (0.71 - 1.60)	0.82 (0.51 - 1.31)
異常行動・異常言動の既往 (あり)	13.8 (5.14 - 37.1)	12.7 (4.50 - 35.8)	10.3 (0.94 - 114)	128 (0.34 - 47713)	13.6 (4.64 - 40.1)	12.3 (3.92 - 38.2)
報告期間中の最高体温 (°C)						
< 39.0	1	1	1	1	1	1
39.0 - 39.4	1.61 (1.04 - 2.51)	1.72 (1.06 - 2.79)	2.04 (0.35 - 12.0)	1.54 (0.12 - 19.8)	1.51 (0.95 - 2.38)	1.62 (0.98 - 2.68)
≥ 39.5	3.61 (2.41 - 5.43)	4.07 (2.58 - 6.42)	1.07 (0.16 - 7.25)	2.11 (0.17 - 26.6)	3.76 (2.47 - 5.72)	4.10 (2.57 - 6.55)
	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001	Trend P=0.985	Trend P=0.563	Trend P<0.0001	Trend P<0.0001

表中の数値は、オッズ比 (95%信頼区間)。* 施設差を考慮。† モデルに含めた変数は、表中の総ての要因。

別表 1. 「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した」ために「オセルタミビル服薬なし」として取り扱った者の特性（経過時間）

特性	「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した」ために 「オセルタミビル服薬なし」として取り扱った者 (N=107)		不明*
最初発熱→オセルタミビル服薬（時間）	平均 ± 標準偏差	30.0 ± 14.7	2 (1)
	中央値（範囲）	28 (4 - 68)	
	<0† n (%)	0 (0)	
	≥0 n (%)	105 (100)	
	平均 ± 標準偏差	30.0 ± 14.7	
	中央値（範囲）	28 (4 - 68)	
初診→オセルタミビル服薬（時間）	平均 ± 標準偏差	24.6 ± 16.7	2 (2)
	中央値（範囲）	24 (2 - 79)	
	<0‡ n (%)	0 (0)	
	≥0 n (%)	105 (100)	
	平均 ± 標準偏差	24.6 ± 16.7	
	中央値（範囲）	24 (2 - 79)	
オセルタミビル服薬→全異常行動・異常言動（時間）	平均 ± 標準偏差	-12.6 ± 10.0	1 (1)
	中央値（範囲）	-12 (-45 - 0)	

* 括弧の中は、不明数のうち、経過時間の計算上 ± 96 時間以上であったために不合理であると考え、「不明」として取り扱った数。

† オセルタミビル服薬後に最初の発熱があった者（例：咳・咽頭痛・鼻汁など、発熱以外の症状で受診し、処方されたオセルタミビルを服薬後に発熱）。

‡ オセルタミビル服薬後に初診した者（例：初診前に夜間診療所でオセルタミビルを処方され服薬。兄弟に処方されたオセルタミビルを服薬）。

別表 2. 「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した」ために「オセルタミビル服薬なし」として取り扱った者の特性（臨床症状）

特性	「異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した」ために 「オセルタミビル服薬なし」として取り扱った者 (N=107)	
	n (%)	
オセルタミビル服薬後に意識障害を発現したことが明確な者	n (%)	7 (7)
うち、レベルについて情報が得られた者	N (%)	7 (100)
I	n (%)	5 (71)
II	n (%)	0 (0)
III	n (%)	2 (29)
オセルタミビル服薬後に熱性けいれんを発現したことが明確な者	n (%)	21 (20)
うち、レベルについて情報が得られた者	N (%)	20 (100)
単純型	n (%)	19 (95)
複雑型	n (%)	1 (5)

参考 1

施設あたりの報告症例数について

【背景および目的】

本調査は全国多数の医療機関・医師が参加した共同研究であり、「参加医師がインフルエンザを最初に確認した患者」のうち、「特定の日（参加医師自身が定めた調査開始日）から連続する10～20名」について、臨床経過や使用薬剤に関する情報を調査票に記入し郵送するという方法で実施された。しかし、調査実施期間は、オセルトミビル服薬と異常行動・異常言動発現の因果関係に関する議論が頻繁に取り上げられていた時期とも一致する。従って、実施要領を十分に理解せずに、「異常行動・異常言動を呈した症例を登録」と考えた医師がいた可能性も考えられる。

参加医師が「異常行動・異常言動を呈した症例」を強く意識し、そのような症例を選択的に登録すれば、本調査で算出する異常行動・異常言動発現割合に偏りが生じ、解析結果に影響を及ぼすと考えられる。このような可能性について考察するため、施設あたりの報告症例数の観点から検討を行った。

【対象と方法】

ロジスティック回帰モデルの解析対象、すなわち、outcome が全異常行動・異常言動：9,666人、異常行動・異常言動 A：9,648人について、以下の検討を行った。

- 1) 施設あたりの報告症例数と、「全異常行動・異常言動」あるいは「異常行動・異常言動 A」の発現症例が占める割合について、散布図を作成
- 2) 施設あたりの報告症例数を5人毎（1～4人、5～9人、・・・、25～29人、30人以上）でカテゴリー化し、「全異常行動・異常言動」あ

るいは「異常行動・異常言動 A」の発現割合を算出

【結果】

図1に outcome を「全異常行動・異常言動」とした場合の散布図を示す。横軸は「施設あたりの報告症例数」、縦軸は「全異常行動・異常言動発現症例が占める割合」である。集計対象となった661施設でみると、報告症例数が少ない施設でも複数の異常行動・異常言動発現例の報告があった。なお、「報告症例総てが全異常行動・異常言動発現症例であった施設」が11施設あり、報告症例数の内訳は、1人：9施設、2人：1施設、4人：1施設であった。

図2に outcome を「異常行動・異常言動 A」とした場合の散布図を示す。横軸は、「施設あたりの報告症例数」、縦軸は「異常行動・異常言動 A 発現症例が占める割合」であり、集計対象は同じく661施設である。全体的な傾向は、全異常行動・異常言動を outcome とした場合とほぼ同じであった。なお、「報告症例総てが異常行動・異常言動 A 発現症例であった施設」が1施設あり、当該施設からの報告症例数は1人であった。

なお、図1、2ともに、施設あたりの異常行動・異常言動発現頻度は0%が圧倒的に多いものの、多数の点が重なっている部分については散布図から読み取り難い。そこで、施設あたりの報告症例数を5人毎でカテゴリー化し、「全異常行動・異常言動」あるいは「異常行動・異常言動 A」の発現割合を算出した（表1）。その結果、報告症例数が1～4人の施設で発現割合が高い傾向であった。

上述の結果をふまえ、報告症例数が少ない施設で登録された対象者が解析結果にどのような影響

を及ぼすかについて、さらに検討を行った。本調査では「10～20名」の登録を依頼していることに鑑み、報告症例数が10人以上の施設に限定した感度分析を行った。表2に、オセルタミビル服薬に関する結果を抜粋して示す。「全異常行動・異常言動」と「異常行動・異常言動B-E」についてはオッズ比の点推定値がほとんど変わらなかった。しかし、「異常行動・異常言動A」をoutcomeとした場合のオッズ比は、施設を限定しない場合と比較していずれも正方向に増大した。Conditional modelによる多変量調整オッズ比は、全対象者で1.25→2.01、10歳未満で0.91→1.02、10歳以上で1.54→2.21 (conditional modelではイベント発生数が少なくオッズ比が算出できなかったため、unconditional modelの値を引用)と変化した。

【考察】

施設あたりの異常行動・異常言動発現頻度については、全体としては0%が圧倒的に多いものの、報告症例数が少ない施設でも複数の異常行動・異常言動発現例の報告があり、11施設については100% (報告症例の総てが異常行動・異常言動発現例)であった。また、報告症例数が1～4人の施設で発現割合が高い傾向であった。つまり、報告症例数が少ない施設では、発現例を採用した後で非発現例を少数例採用した可能性も考えられる。いずれにしても、調査協力施設の中に、「異常行動・異常言動発現症例」を選択的に登録した施設が相当数存在することは確実と考えられた。したがって、本調査に参加したインフルエンザ罹患児における異常行動・異常言動発現割合は、実際より高く見積もられている可能性がある。

さらに、調査実施当時の社会的背景を考慮すると、異常行動・異常言動発現例の選択的な登録が、発現前のオセルタミビル服薬状況に依存していたことも考えられる。このような可能性について考察するため、感度分析を行った結果、「異常行動・

異常言動A」をoutcomeとした場合のオッズ比は、施設を限定しない場合と比較していずれもリスクを上昇させる方向に変化した。つまり、今回の調査では、報告症例数が10人未満の施設において「オセルタミビルを服薬せずに異常行動・異常言動Aを発現した症例」を選択して登録する傾向があったと考えられる。実際、異常行動・異常言動A発現例についてみると、報告症例数が10人未満の施設では、10人以上の施設と比べて「オセルタミビル服薬なし」の者の割合が多かった (33 vs. 15%、表3)。

以上の結果を考慮すると、本調査では対象者の登録段階で偏りが生じた可能性は少なからずあると考えられた。しかし、より正確な結論を導くためにどの施設を除外すべきかについては、明確な基準を設定できない。

今回の検討は、本研究班による解析結果を解釈するに際しての参考事項とするために実施した。

全異常行動・異常言動発現症例が

占める割合 (%)

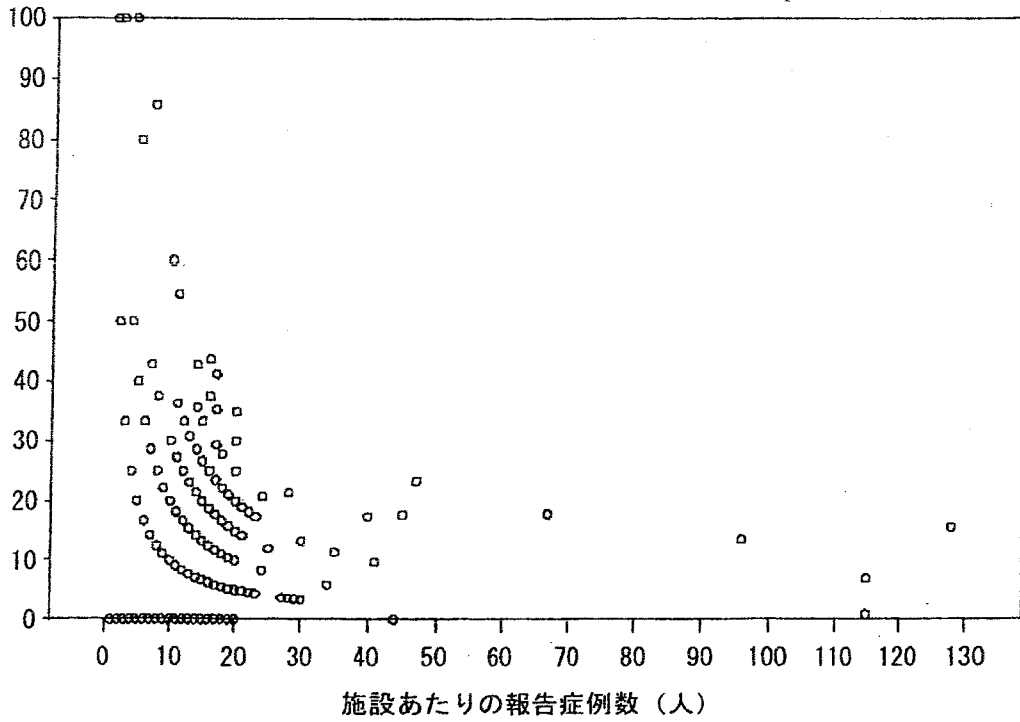


図 1. 施設あたりの報告症例数と「全異常行動・異常言動」発現症例が占める割合 (n=9,666)

異常行動・異常言動A発現症例が

占める割合 (%)

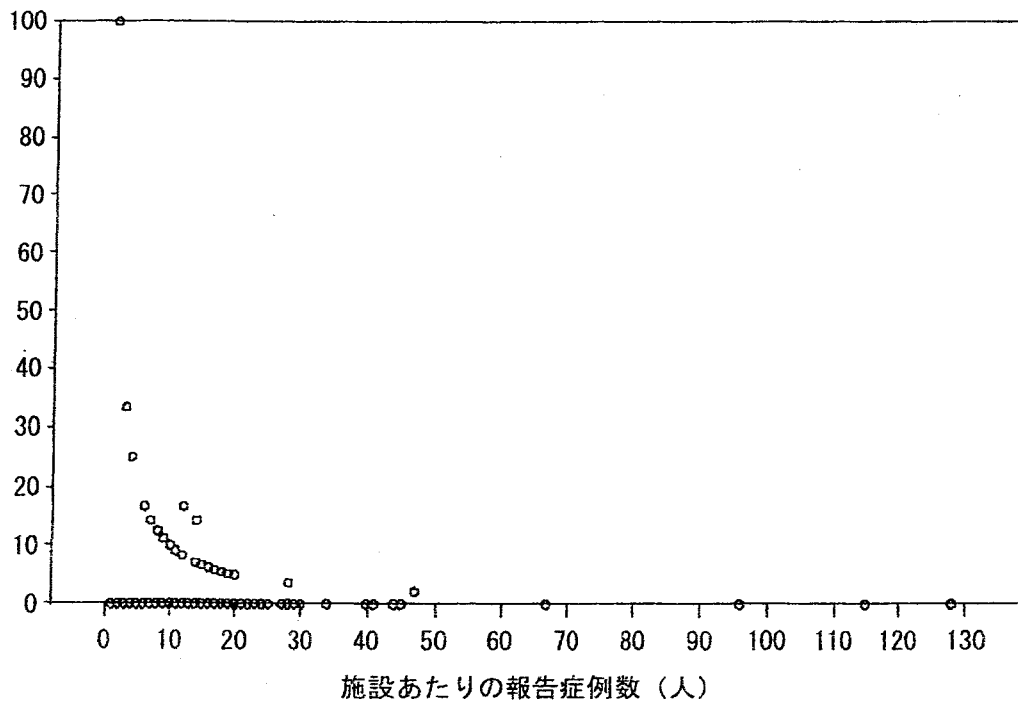


図 2. 施設あたりの報告症例数と「異常行動・異常言動A」発現症例が占める割合 (n=9,648)

表 1. 施設あたりの報告症例数（5人毎）と異常行動・異常言動発現頻度

施設あたりの 報告症例数（人）	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A	
	施設数	全異常行動・異常言動あり n / N (%)	施設数	異常行動・異常言動 A あり n / N (%)
1-4	31	21/73 (29)	32	3/77 (3.9)
5-9	85	80/636 (13)	85	6/638 (0.9)
10-14	238	343/2,858 (12)	241	12/2,901 (0.4)
15-19	228	426/3,862 (11)	224	9/3,796 (0.2)
20-24	59	143/1,205 (12)	59	3/1205 (0.2)
25-29	6	18/165 (11)	6	1/165 (0.6)
≥30	14	95/867 (11)	14	1/866 (0.1)
計	661	1,126/9,666 (12)	661	35/9,648* (0.4)

* 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者（18 人）を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。

表 2. 報告症例数が 10 人以上の施設に限定した場合の感度分析—オセルタミビル服薬のオッズ比と 95%信頼区間—

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate*	Univariate	Multivariate*	Univariate	Multivariate*
対象者全員						
Unconditional	0.85 (0.73 – 0.99)	0.68 (0.58 – 0.80)	1.55 (0.53 – 4.51)	1.35 (0.46 – 4.01)	0.83 (0.71 – 0.97)	0.66 (0.56 – 0.78)
Conditional†	0.80 (0.66 – 0.97)	0.60 (0.48 – 0.74)	2.51 (0.70 – 9.03)	2.01 (0.46 – 8.69)	0.77 (0.64 – 0.94)	0.58 (0.47 – 0.72)
10 歳未満						
Unconditional	0.73 (0.62 – 0.87)	0.64 (0.53 – 0.77)	1.14 (0.33 – 3.95)	1.04 (0.29 – 3.67)	0.72 (0.60 – 0.86)	0.63 (0.52 – 0.76)
Conditional†	0.69 (0.55 – 0.87)	0.56 (0.44 – 0.72)	1.90 (0.39 – 9.11)	1.02 (0.15 – 7.07)	0.67 (0.53 – 0.84)	0.55 (0.43 – 0.71)
10 歳以上						
Unconditional	0.94 (0.69 – 1.29)	0.79 (0.57 – 1.11)	2.82 (0.35 – 22.92)	2.21 (0.27 – 18.44)	0.89 (0.65 – 1.22)	0.74 (0.53 – 1.04)
Conditional†	0.99 (0.62 – 1.59)	0.88 (0.51 – 1.50)	2.18 (0.21 – 22.45)	— ‡	0.95 (0.59 – 1.54)	0.81 (0.46 – 1.40)

表中の数値は、オッズ比 (95%信頼区間) を示す。

* 調整変数：性、年齢、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種 (なし/あり)、迅速診断キットによるインフルエンザの診断型 (B 型、型識別不能/A 型、A・B 型両方)、アセトアミノフェンの服薬 (なし/あり)、異常行動・異常言動の既往 (なし/あり)、報告期間中の最高体温 (<39.0/39.0-39.4/≥39.5°C)。年齢については、以下の形でモデルに含めた (対象者全員の解析：0-4/5-9/≥10 歳、10 歳未満に限定した解析：0-4/5-9 歳、10 歳以上に限定した解析：連続変数)。

† 施設差を考慮。

‡ 算出できず。

表3. 施設あたりの報告症例数（10人未満・10人以上）とオセルタミビル服薬者の割合

	異常行動・異常言動 A あり		異常行動・異常言動 A なし	
	10人未満* (N=9)	10人以上* (N=26)	10人未満* (N=697)	10人以上* (N=8,916)
オセルタミビル服薬				
なし	3 (33)	4 (15)	151 (22)	1,963 (22)
あり	6 (67)	22 (85)	546 (78)	6,953 (78)

表中の数値は n (%)を示す。

* 施設あたりの報告症例数。

参考 2

自由記載欄の精査作業とその解析

【背景および目的】

今回の調査は、インフルエンザに罹患した児の異常行動・異常言動の有無やその内容について、参加医師だけではなく、患者家族（保護者）からも情報を得ている。また、保護者に対しては、あらかじめ定義した分類（5つの大分類：A～Eと、合計28の小分類）に基づく判断だけではなく、「自由記載欄」に発現時の状況や継続時間を詳しく記入するよう依頼している。

本調査で使用した医師用調査票の内容は、患者家族用調査票の記入内容を参加医師が確認し、医学的判断を加味して記載することとなっている。従って、本研究班による検討は、すでに述べたように医師用調査票の情報を優先して行い、異常行動・異常言動に関する患者家族用調査票の「自由記載欄」の情報についても解析で考慮しなかった。

しかしながら、自由記載欄の記載は非医療従事者である保護者に依頼しているため、その内容について医学的観点から妥当性を判断することは重要と考えた。本稿では、その精査作業の結果を報告する。

なお、今回の精査作業は2段階で行った。まず、100例のパイロットスタディを行って精査作業者間の一致度を解析した。続いて、パイロットスタディの解析結果をもとに精査方法を再検討し、パイロットスタディの対象となった症例を含め、全例について精査作業を行った。

1. パイロットスタディ

【対象と方法】

対象は、患者家族用調査票の自由記載欄にその内容に関わらず何らかの記入がある1,615例から

無作為に抽出した100例である。薬剤使用の情報によりバイアスがかかるのを避けるため、精査を行う前に、全ての薬剤名を「*」に置き換えるマスキングを行った。

精査作業は3名の小児科医が担当した。精査の際に提示された情報は、マスキング済みの自由記載欄の内容のみで、年齢や性別などの患者属性や背景に関する情報は提示しなかった。3名の精査者は特に事前の申し合わせなどを行わず独立して記載内容のみを読み、以下の判定を行った。1)「異常行動・異常言動に該当する／該当しない／要検討」のいずれに該当するか、2)異常行動・異常言動に該当する場合、A～Eのいずれの分類に該当するか（複数回答可）。

3名の精査作業者間での判定の一致性について、Cohenのkappa係数(κ)を用いて評価した。

【結果】

表1に結果を示す。異常行動・異常言動の判定（該当する／該当しない／要検討）については、3名の精査作業者間の一致度は低く、fair agreementであった($\kappa=0.396$)。異常行動・異常言動A～Eの分類についてみると、異常行動・異常言動Aについては一致度が高く、substantial agreementであった($\kappa=0.759$)。異常行動・異常言動B～Dについても、 $\kappa=0.5\sim 0.6$ であり、一致度は概ね良好であった。異常行動・異常言動Eについては、「該当する」と判定された症例が100例中3例と少数であったこともあり、精査作業者間で判定が一致した症例はなかった。

【考察】

このパイロットスタディは、保護者により記入

された自由記載欄の情報のみで、医療従事者である第三者がその内容を評価した場合の客観性を検討するために行った。その結果、「異常行動・異常言動に該当するか否か」についての精査作業3名の判断に関する一致度は低く ($\kappa=0.396$)、精査作業間で判断にばらつきがあることが示された。この理由について精査作業間で検討したところ、1) 覚醒を伴わない「寝言」の扱い、2) 判断に迷う事例の扱い、の2点についてコンセンサスを形成する必要があるという点で意見が一致した。前者については異常行動・異常言動から除外すること、後者については判断に迷った場合は保護者の判断を尊重するため異常行動・異常言動から除外しないこと、で精査作業者のコンセンサスが形成され、全自由記載欄の精査作業の際にはこれに従うことで合意した。

また、異常行動・異常言動A~Eの分類に関する一致度は、症例が少ない異常行動・異常言動Eを除けば概ね良好であった。これは異常行動・異常言動の分類がある程度の客観性を持っていることを示唆すると思われる。ただし、異常行動・異常言動Aは重大な健康被害に結びつく可能性があり、再度その定義を決めるべきであるという点で精査作業者の意見が一致した。協議の結果、1) 飛び出し、2) 危険行為、3) 暴力行為、4) 垂直方向や予想外の場所への移動、5) その他の危険な行動、を異常行動・異常言動Aに含めるということでコンセンサスが得られた。

今回のパイロットスタディにより精査作業の問題点が明らかになった。パイロットスタディから得られた知見は、全自由記載欄の精査作業においてその精度を高めるのに有用であると思われた。

2. 全自由記載欄の精査

【対象と方法】

対象は、患者家族用調査票の自由記載欄にその内容に関わらず何らかの記入がある1,615例であ

る。この中にはパイロットスタディの対象となった100例も含まれている。またパイロットスタディと同様に、薬剤使用の情報によりバイアスがかかるのを避けるため、精査を行う前に、全ての薬剤名を「*」に置き換えるマスキングを行った。

精査作業はパイロットスタディと同じ3名の小児科医が担当した。精査の際に提示された情報は、マスキング済みの自由記載欄の内容のみで、年齢や性別などの患者属性や背景に関する情報は提示しなかった。3名の精査者はそれぞれ独立して記載内容のみを読み、以下の4つに分類した【異常行動・異常言動A/A以外の異常行動・異常言動/異常行動・異常言動に該当しない/要検討】。

パイロットスタディの結果から、精査作業の前に以下の申し合わせを行った。まず、「異常行動・異常言動A」に含めるものとして事前に次のようなものとするを確認した【1) 飛び出し、2) 危険行為、3) 暴力行為、4) 垂直方向や予想外の場所への移動、5) その他の危険な行動】。覚醒を伴わない「寝言」は異常行動・異常言動から除外した。なお、自由記載欄への記入があることは保護者の不安が強かったことを反映していると考えられるため、異常行動・異常言動に該当するか否か迷った場合は、できる限り異常行動・異常言動から除外しないことを確認した。

保護者の判断と精査結果、および精査作業3名間の判定の一致度をCohenのkappa係数 (κ) を用いて評価した。

【結果】

精査作業の結果、「異常行動・異常言動Aに該当」75例(5%)、「A以外の異常行動・異常言動に該当」1,132例(70%)、「異常行動・異常言動に該当しない」408例(25%)となった。3名の判断の一致度はsubstantial agreementであった($\kappa=0.624$)¹⁾。

表2-1に、「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度を示す。保護者が「異

常行動・異常言動あり」と判断した 1,430 例のうち 259 例 (18%) については、精査結果では「異常行動・異常言動に該当しない」と判断された。一方、保護者が「異常行動・異常言動なし」と判断した 134 例のうち 19 例 (14%) が、精査結果では「異常行動・異常言動に該当する」と判断された。この結果、保護者の判断と精査結果の一致度は fair agreement であった ($\kappa=0.374$)²⁾。

表 2-2 に「異常行動・異常言動 A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度を示す。保護者が「異常行動・異常言動 A あり」と判断した 38 例のうち 10 例 (26%) については、精査結果では「異常行動・異常言動 A に該当しない」と判断された。一方、保護者が「異常行動・異常言動 A なし」と判断した 1,577 例のうち 47 例 (3%) が、精査結果では「異常行動・異常言動 A に該当する」と判断された。この結果、保護者の判断と精査結果の一致度は moderate agreement であった ($\kappa=0.479$)²⁾。

表 2-3 に、オセルタミビル服薬の有無別に見た、保護者の判断と精査結果の関係を示す。異常行動・異常言動 A の症例数は、オセルタミビル服薬者では保護者の判断 26 例→精査結果 51 例 (96% 増加) で、オセルタミビル非服薬者では保護者の判断 12 例→精査結果 24 例 (100% 増加) であった。

【考察】

今回の調査では保護者の主観の影響を検討するために、精査作業を行った。精査作業の前に全ての薬剤名をマスキングしたため、精査作業による判断の際には薬剤投与に関連するバイアスは生じなかったと考えられる。

精査作業 3 名の判断の一致度は、substantial agreement と概ね良好であった。この要因としては、精査作業の前にパイロットスタディに基づいたコンセンサスを確認したことが挙げられる。異常行動・異常言動のように定義が不明確なものを

対象とする場合には、調査者の間で共通認識を形成することが、調査の質を上げるためには必要であることが示されたと思われる。また、一致度が高かった要因として、今回の調査では、「その内容に関わらず何らか」の記載が自由記載欄にあるものを対象としたため、「異常行動・異常言動なし」のような記載までが精査対象に含まれていたことも影響していると思われる。

「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度は良好ではなかった。この原因の一部は、精査作業で覚醒を伴わない「寝言」を除外したことによると思われる。実数の把握は困難だが、精査作業者は共通して「寝言」の記載が多かったと感じており、精査により異常行動・異常言動から除外された症例の多くを占めていた可能性がある。一致度の低さは、保護者の判断の限界のみならず、異常行動・異常言動の定義の不確かさも影響したことが推測される。

一方、「異常行動・異常言動 A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度は、moderate agreement と比較的良好であった。この結果は保護者の判断には一定の限界があるものの、異常行動・異常言動 A のように症状がはなばなしく危険度が認知しやすいものについては概ね安定した判断が行われていることを示すと考えられる。

保護者が「異常行動・異常言動 A なし」と判断したもののうち、精査作業により「異常行動・異常言動 A に該当する」と判断されたものの割合には、オセルタミビル服薬の有無別にみても明らかな差を認めなかった。このことは、異常行動・異常言動 A のような危険な異常行動・異常言動の保護者の判断には、オセルタミビル服薬の有無は大きく影響していないと推測された。

以上の結果から、保護者による異常行動・異常言動の判断にはある程度の不確かさが存在するものの、異常行動・異常言動 A のような危険度が高いものについては的確な判断がなされているものと推測された。

(参考文献)

- 1) Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions. 3rd ed. Wiley 2003.
- 2) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33, 159-174, 1977.

表 1. 精査作業者間の判定の一致度

判定項目	Kappa 係数 (κ)
全異常行動・異常言動	0.396
異常行動・異常言動 A	0.759
異常行動・異常言動 B	0.567
異常行動・異常言動 C	0.537
異常行動・異常言動 D	0.587
異常行動・異常言動 E	一致症例なし

表 2-1. 「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度

保護者の判断	精査結果		計
	異常行動・異常言動に 該当	異常行動・異常言動に 該当せず	
異常行動・異常言動 あり	1,171	259	1,430
異常行動・異常言動 なし	19	115	134
計	1,190	374	1,564
Kappa 係数 (κ)	0.374		

対象者のうち、患者家族用調査票の「異常行動・異常言動の有無」の欄に保護者のチェックがない症例を除外した 1,564 例で検討。

表 2-2. 「異常行動・異常言動 A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度

保護者の判断	精査結果		計
	異常行動・異常言動 A に 該当	異常行動・異常言動 A に 該当せず	
異常行動・異常言動 A あり	28	10	38
異常行動・異常言動 A なし	47	1,530	1,577
計	75	1,540	1,615
Kappa 係数 (κ)	0.479		

表 2-3. オセルタミビル服薬の有無別にみた、保護者の判断と精査結果の分布

保護者の判断	精査結果	オセルタミビル服薬	
		あり (1,285 例)	なし (330 例)
異常行動・異常言動 A あり	異常行動・異常言動 A に 該当	20	8
	異常行動・異常言動 A に 該当せず	6	4
異常行動・異常言動 A なし	異常行動・異常言動 A に 該当	31	16
	異常行動・異常言動 A に 該当せず	1228	302

参考 3

Case-crossover study

—オセルタミビル服薬と「異常行動・異常言動 A」の関連に対するデザイン適用の試み—

【背景および目的】

調査票の情報に基づくデータ解析において、異なる視点からオセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の関連を検討することを目的とし、case-crossover study デザインの適用を試みた。

なお、ロジスティック回帰モデルによる解析結果は、「異常行動・異常言動 A」を outcome とした場合と「異常行動・異常言動 B-E」を outcome とした場合で若干異なっていた。また、異常行動・異常言動の分類のうち、異常行動・異常言動 A は「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」と定義され、最も重篤度が高いものである。従って、今回の試みは outcome を「異常行動・異常言動 A」に限定して行った。

【Case-crossover study について】

分析疫学の中でも比較的新しい概念であり、1991年に Malcolm Maclure が初めて提唱した¹⁾。観察研究に分類されるが、コホート研究や症例対照研究とは以下の点が異なる。

- ・ 対象者は症例 (case) のみである
- ・ 1 症例における疾病経過の中で risk period (あるいは effect period) と control period を設定し、各期間における要因の曝露状況を比較する
- ・ 1 人の対象者が case であると同時に control でもあるため、時間経過に依存しない交絡因子 (性、年齢など) の影響を考慮しなくてもよい

Risk period あるいは effect period は、「疾病発生に対する曝露効果が存在すると仮定できる期間」と解釈できる。慣例的に、疾病発生時からさかのぼって観察期間を設定する場合は risk period、任意の一時点から前向きに観察期間を設定する場合は effect period と言われる。なお、risk period (あるいは effect period) と control period を、いつ、どのような長さで設定するかについては、調査で扱う疾病特性のほか、観察開始をどの時点にするか (疾病発生時、任意の一時点など)、あるいは調査期間中に想定される曝露頻度 (繰り返し生じる、1 回のみなど) により異なる。

Case-crossover study は、そのデザインの特長性のため応用可能な研究に限られる。一般的に、以下のような条件が挙げられている。

- ・ 曝露状況が個人の中で時間とともに変化する
- ・ 曝露の効果が一過性かつ短時間であること
- ・ 曝露の結果引き起こされる疾病は、突然発症するものであること

Maclure による理論提唱後、当該デザイン、あるいはそれに準ずる手法を適用した医学研究の原著論文が散見されるようになった^{2,4)}。薬剤の有害事象に関する論文も数編発表されている^{5,6)}。なお、Kiらが発表した MMR ワクチンと無菌性髄膜炎の関連は、対象者数が 38 人あるいは 29 人と、ごく小規模な集団で検討している。1 症例中の risk period (あるいは effect period) と control period における曝露状況を比較するため、対象者数が少なくとも関連を検出可能なデザインといえる。

【対象と方法】

調査票の情報に基づき、「受診後に異常行動・異常言動 A を発現した者」35 人を対象とした。なお、ロジスティック回帰モデルによる検討と同じく、「異常行動・異常言動 A」発現の有無および発現時刻に関する情報は、医師用調査票の記載内容に基づいた。このうち、「異常行動・異常言動 A」発現時刻の記載がない者 (3 人)、オセルタミビルを服薬した者で服薬時刻の記載がない者 (1 人)、調査票原本の内容に整合性がなく不適と判断した者 (1 人)、を除外した。

観察期間の開始は、研究実施計画書に則り、医師用調査票に記載されている「最初の発熱の測定時刻」とした。観察期間の終了は、本調査が「最初に発熱した日を第 1 日目として第 4 日目までの経過を調査」していること、また、臨床症状および治療薬剤については「患者家族用調査票の記載内容に基づいて参加医師が評価する、あるいは確認して記入する」よう求めていることを考慮し、患者家族用調査票の time scale の記載終了時刻 (発熱初日を第 1 日目とした場合、第 5 日目の 0:00) に設定した。

Effect period (本検討では、「異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果」が存在すると仮定できる期間) の設定にあたっては、各対象者のオセルタミビル初回服薬時刻および最終服薬時刻の情報に加え、添付文書中の年齢階級別 T_{max} 、服薬後 12 時間の各パラメータを使用した。なお、年齢階級別 T_{max} は海外データであるが、審査報告書では「日本人小児においても海外小児と同様の薬物動態を示すことが示唆された」と記載されている。Control period は、原則として、観察期間から effect period を除いた期間に設定した。

Effect period と control period の組み合わせを図 1 に示す。対象者がオセルタミビルを服薬しなかった場合、その対象者の観察期間はすべて control period となる。一方、対象者がオセルタミビルを服薬した場合は観察期間中に effect

period と control period が混在することになるが、effect period の設定にあたり利用可能な論拠はない。従って、「異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果」が存在する期間を複数仮定し、effect period と control period の組み合わせを 4 パターン作成した。

- ① 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、初回服薬の後 T_{max} で有効になり、最終服薬後 12 時間まで続くと仮定
- ② 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、初回服薬の後に有効になり、最終服薬後 12 時間まで続くと仮定
- ③ 異常行動・異常言動 A 発現に対するオセルタミビルの効果は、オセルタミビルの血中濃度が急激に上昇すると考えられる、初回服薬～ T_{max} に限局して存在すると仮定
- ④ 上記③のパターンを基本として、 T_{max} ～最終服薬後 12 時間の期間は control period から除外する (「 T_{max} ～最終服薬後 12 時間」の期間に異常行動・異常言動 A を発現した者は、「effect period においても control period においても異常行動・異常言動 A を発現しなかった」として取り扱う)

上述の 4 パターンはいずれも effect period と control period の長さが異なるため、person-time の考慮が必要である。従って、対象者 1 人毎に下記の表を作成し、Mantel-Haenszel rate ratio (M-H RR) : $(\sum a_i y_{0i} / y_i) / (\sum b_i y_{1i} / y_i)$ と 95%信頼区間 (CI) を算出した。

	Effect period	Control period	計
異常行動・異常言動 A (1:あり, 0:なし)	a_i	b_i	n_i
Time	y_{1i}	y_{0i}	y_i

また、受診前のオセルタミビル服薬は頻度が低いと予想されるため、「受診」を観察開始とした感度分析を行った。

【結果】

解析対象は30人(平均年齢:7.5歳、男/女:23/7)であった。このうち、オセルタミビルを服薬した者は26人(87%)であった。

結果を表1に示す。「最初の発熱」を観察開始とした場合、Effect periodとcontrol periodの組み合わせパターン①の仮定ではM-H RRが1.71となり、「control periodと比較して、effect periodに異常行動・異常言動Aが発現する確率は1.71倍であった」と解釈できる。パターン①では有意な関連を認めなかったが、パターン②でオセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間をeffect periodに含めることにより、関連は強くなり有意に至った(M-H RR: 5.14、95%CI: 1.53-17.3)。このような関連はパターン③でも認められ、パターン④で最も強い関連を得た(M-H RR: 11.7、95%CI: 2.94-46.9)。なお、「受診」を観察開始とした感度分析では、関連は弱まったものの、パターン④のM-H RRは4.22と有意な上昇であった。

【考察】

今回の結果をごく単純に解釈すれば、「オセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間で、異常行動・異常言動Aが約11倍発現しやすい」となる。しかし、当該期間はインフルエンザの病初期とほぼ一致し、高熱を呈しやすい期間と予想される。事実、オセルタミビルを服薬した者26人における初服薬時刻は、最初の発熱から平均して17時間後(中央値:18時間)であった。さらに、オセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間に体温を測定していた21人についてみると、 38.0°C 以上の発熱を呈した者は18人(86%)、 39.0°C 以上の発熱を呈した者は10人(48%)であった(図2)。従って、認められた関連は、インフルエンザ自体の疾病経過によ

る交絡を強く受けた見かけ上のものであることが否定できない。

このような交絡の影響を排除するため、time scale上に記載された体温を疾病経過の代理変数とする層化解析も試みた。「オセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間の最高体温」による層化が最も効果的と考えたが、オセルタミビルを服薬した者26人中5人については、当該期間で体温を測定していなかった。また、オセルタミビルを服薬しなかった者について、比較可能な情報としてどの時点で測定された体温を採用すべきか、という問題が残る。

他方、「報告期間中の最高体温」による層化は、総ての解析対象について得ている情報を利用することができる。しかし、「最初の発熱」の測定時刻からの経過時間でみると、「報告期間中の最高体温」が測定された時刻は「オセルタミビル初服薬」時刻に先行していた(図3)。つまり、「報告期間中の最高体温」が「オセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間の最高体温」を必ずしも反映しているとは言えない。さらに、「報告期間中の最高体温」はtime scale上に記載された体温から最も高い数値を抽出したものであり厳密にモニタリングされたものではないこと、保護者に記入を依頼しているため「数値の丸め」が生じた可能性なども考慮すると、「報告期間中の最高体温」を利用することにも限界がある。

また、インフルエンザの疾病経過の代理変数として体温を用いる場合、数値がある程度ばらついていることが必要である。しかし、オセルタミビル初服薬～ T_{max} の期間の最高体温は既述のように概して高く、報告期間中の最高体温についても87%(26/30)が 39.0°C 以上であった(図2)。対象者の多くが高熱を呈していたこのような集団で、体温を代理変数として扱ったとしても、インフルエンザの疾病経過による交絡を効果的に排除できるかは疑問である。

【結語】

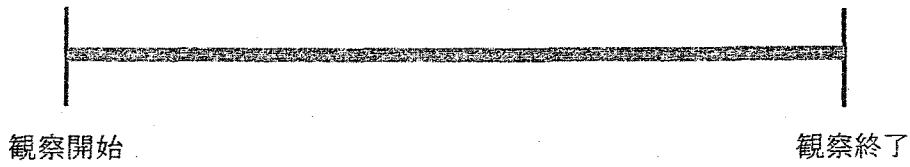
オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動 A 発現の関連について、異なる視点から検討することを目的とし、case-crossover study デザインの適用を試みた。仮説の検証には至らなかったが、異常行動・異常言動の発現に対するインフルエンザの疾病経過の影響は大と考えられた。発熱に関する情報は、疾病経過の影響を制御するための有力な代理変数と思われるが、今回のように対象者の多くが高熱を呈している場合は、交絡の効果的な排除が期待できないこともある。また、体温は通常モニタリングされるものではないため、測定すべき時期を対象者に前もって依頼しておくなど、綿密な実施計画が要求されるであろう。一方で、異常行動・異常言動の発現に、オセルタミビル服薬ではなくインフルエンザの疾病経過が真に関与しているのであれば、そもそも outcome 事象がランダムに発生するとは仮定できないため、デザインの適用自体が難しいかもしれない。

いずれにしても、本検討の結果はインフルエンザ自体の疾病経過による交絡を強く受けた見かけ上のものである可能性が極めて高く、得られたリスク推定値の数字だけが独り歩きしてはならない。また、今回適用を試みたデザインが、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の関連を検討するにあたり有効な手法であるかについて、今後十分議論する必要がある。

(参考文献)

- 1) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133(2):144-53.
- 2) Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med.* 1993;329(23):1677-83.
- 3) Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi B. Risk analysis of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol.* 2003;157(2):158-65.
- 4) Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K, Jackson L, Mullooly JP, Zangwill KM, Marcy SM, Black SB, Lewis EM, Shinefield HR, Belongia E, Nordin J, Chen RT, Shay DK, Davis RL, DeStefano F; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA.* 2006;296(16):1990-7.
- 5) Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352(9137):1331-6.
- 6) Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(25):2906-13.

[対象者がオセルタミビルを服薬しなかった場合]



[対象者がオセルタミビルを服薬した場合]

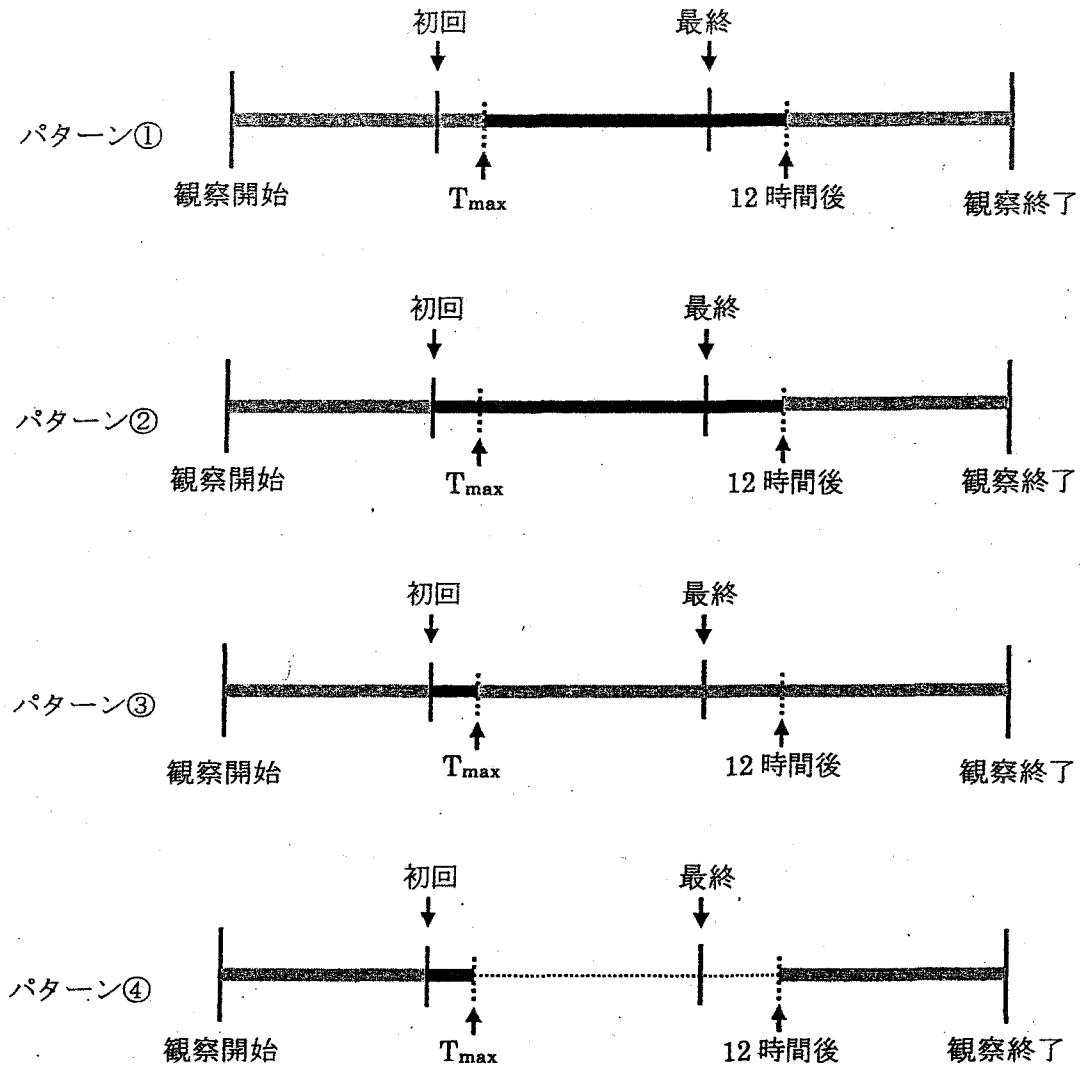


図1. Effect period と control period の組み合わせ

【凡例】 Effect period : ■ Control period : ▨
初回 : オセルタミビル初服薬
最終 : オセルタミビル最終服薬

表 1. オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動 A の関連

観察開始時点	Effect period と control period の組み合わせパターン			
	①	②	③	④
「最初の発熱」とした場合	1.71 (0.70 - 4.14)	5.14 (1.53 - 17.3)	4.38 (1.67 - 11.5)	11.7 (2.94 - 46.9)
「受診」とした場合	1.04 (0.42 - 2.53)	2.99 (0.96 - 9.24)	3.66 (1.40 - 9.55)	4.22 (1.51 - 11.8)

注：表中の数値は Mantel-Haenszel rate ratio (95%信頼区間)。

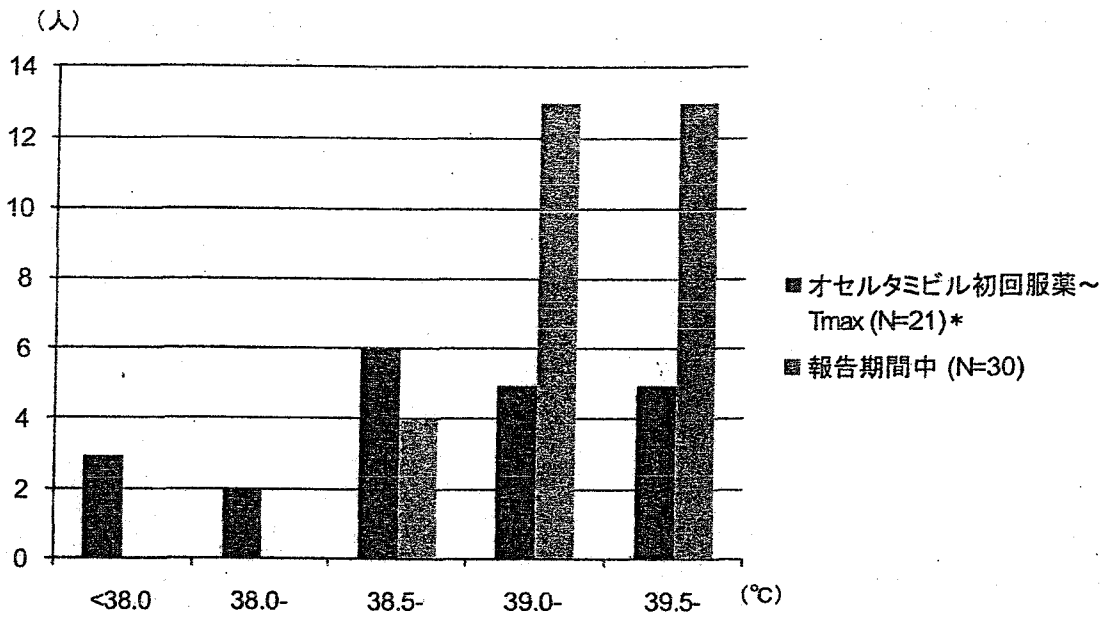


図2. 各期間に測定された最高体温の分布

* オセルタミビルを服薬した者 26 人中 5 人については、当該期間に体温を測定していなかった。

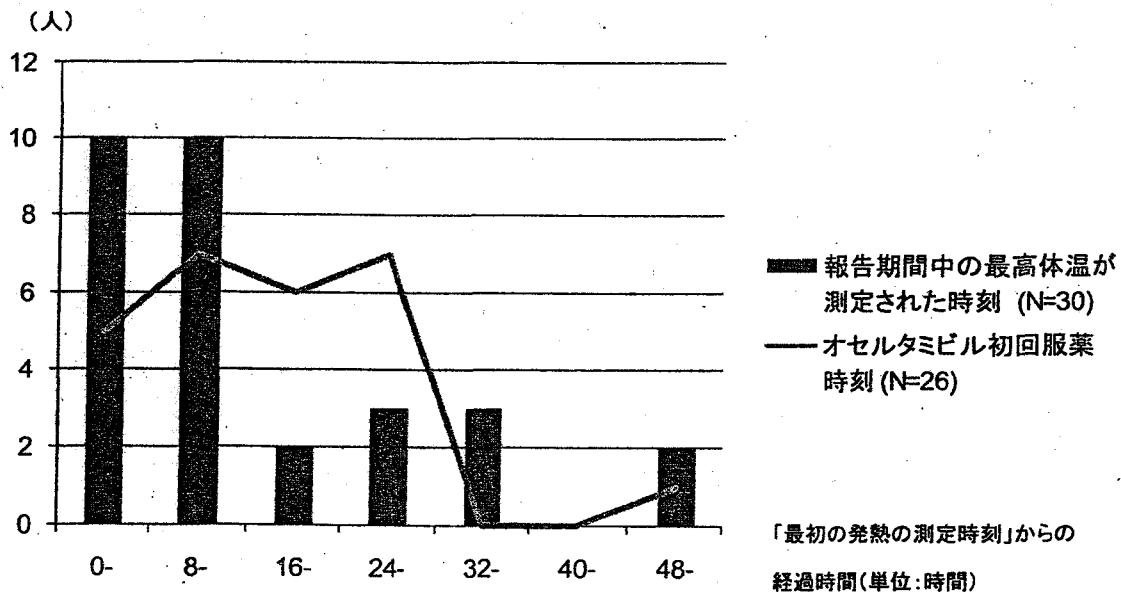


図3. 「最初の発熱の測定時刻」から各イベントまでの経過時間の分布

資料 1 : 研究実施計画書

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.....	9
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。

3. 対象

3.1. 経過観察調査の調査対象

本研究に参加する小児科医及び内科医（以下、参加医師という。）がそれぞれ定めた調査開始日（たとえば、2007年2月5日（月））以降に迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した18歳未満の患者を調査対象とし、連続する10名以上について調査を実施する。経過観察調査の全体の目標人数は10,000人以上とする。

3.2. 事例調査の対象者

参加医師を受診しインフルエンザ感染が初めて確認された18歳未満のインフルエンザ患者のうち、連続して実施する経過観察調査の調査対象者以外で、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）を発生した患者を事例調査の対象者とする。

4. 調査対象者・保護者への説明と同意

4.1. 経過観察調査

参加医師は、経過観察調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった18歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザの経過について患者家族用調査票に記入いただき、担当医の先生に来院や郵送などでお届けいただきたいこと
- 5) 患者家族用調査票の回答を参照して、担当医の先生がインフルエンザ発症後の経過についての専門的評価を行なうこと。この際、調査票の回答で不明な点や詳細にお聞きしたい点がある場合に、担当医の先生などが連絡する可能性があること。
- 6) 回答いただいた患者家族用調査票や担当医の先生の専門的評価のデータは、個人を特定できる情報を除いて、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力の同意が口頭で得られる場合には、患者家族用調査票を患者やその保護者に渡して、記入および回収を依頼する。

4.2. 事例調査

参加医師は、事例調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった後に、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）の発生が疑われる 18 歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザ発症後の経過についてお尋ねした情報などに基づいて、担当医の先生が調査票への記入を行なうこと
- 5) 調査票には、個人を特定できる情報は含まれないこと
- 6) 記入後の調査票は、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) 調査協力同意書は担当医の先生が保管すること
- 9) 厚生労働省の研究班では、さらに詳細な経過についての情報が必要と判断される場合に、担当医の先生を通して追加の詳細調査への協力を依頼することがあること
- 10) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力が得られる場合には、同意書に保護者の自署による署名をとり、参加医師が同意書を保管する。

5. 調査の実施

5.1. 経過観察調査

- 1) インフルエンザ流行のピークを勘案して参加医師が定めた調査開始日以降に、迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者を調査対象とし、連続する 10 名以上について調査を実施する。患者の保護者の署名により作成した同意書を、保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、次の手順で経過観察調査を実施する。
 - ① 初診時（インフルエンザ診断時）
 - 医師用経過観察調査票の下記の調査項目を初診時に調査し、調査票（Excel ファ

イルまたは紙)の該当する項目に記入する。

患者番号(カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの)、
初診日時(月、日、時刻)、
生年月日、性別、
診断(A型、B型、型不明のインフルエンザ)、
診断方法(迅速抗原検査キット(いわゆるインフルエンザ診断キット))、
ワクチン接種(0回、1回、2回)、
既往歴(なし、気管支喘息、心疾患、意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、その他。複数可)、
最初の発熱が確認された日時(月、日、時刻)とその体温、
最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無:

意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、
肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発

臨床症状が発現していた場合:

発現日時とその詳細(判定、ないしその状態を詳細に記述)

初診時に処方した治療薬剤:

塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、ザナミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(薬剤名)、
抗菌薬(薬剤名)、その他の薬剤(薬剤名)

- 患者家族用調査票を患者やその保護者に渡し、最初の発熱以降の4日間についての記入を依頼する。また、記入された調査票を、来院ないし郵送により参加医師まで届けるよう依頼する。

なお、「担当医の先生の記入欄」の番号(カルテ番号)、処方した治療薬剤を予め記入をした患者家族用調査票を渡す。

※ 第三者が個人を特定できる個人情報、患者家族用調査票には記載しない。

※ 患者家族用調査票の主な調査事項

- ◇ 測定した体温とその日時
- ◇ 重い症状が発現した日時とその内容(参加医師が臨床症状の発現を判断するための資料)
- ◇ 使用した治療薬剤とその使用日時
- ◇ 異常行動、異常言動が発現した場合の詳細

② 患者家族用調査票の回収の確認と医師用経過観察調査票の記入

- 来院などにより患者家族用調査票を回収できなかった場合には、患者やその保

護者に連絡し、その後の経過を把握するとともに、記入後の患者家族用調査票を送付するよう依頼する。

- 受領した患者家族用調査票などに基づき、医師用経過観察調査票への記入を完了する。なお、患者家族用調査票の記入に不明な点がある場合には、患者家族への問合せを行なう。

※ 医師用経過観察調査票の記入完了のための留意事項

- ◇ 臨床症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発）のそれぞれについて、発熱以降の4日間の発現の有無とその発現日時（および可能であれば消失日時）を記入。
- ◇ 異常行動・異常言動などの重篤な臨床症状が発現した場合には、必ずコメント欄に詳細を記入。
- ◇ 治療薬剤について、患者家族用調査票に該当する薬剤の使用日時が記入されていることを確認。
- ◇ 体温について、患者家族用調査票に測定日時とその体温が記入されていることを確認。

3) 医師用経過観察調査票および患者家族用調査票の研究班への送付

- 医師用経過観察調査票の記入終了後に、配付された所定の封筒を用いて、医師用経過観察調査票と患者家族用調査票を速やかにデータセンターに送付する。

5.2. 事例調査

- 1) 連続した患者について実施する経過観察調査の調査対象者以外の18歳未満のインフルエンザ患者において、意識障害、けいれん、異常行動などの重篤な精神神経症状を発現した事例について、調査協力を依頼する。患者の保護者の署名により作成した同意書を保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、事例調査を実施する。事例調査票の下記の調査項目を記入する。

患者番号（カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの）、
初診日時（月、日、時刻）、
生年月日、性別、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
いずれかの治療薬剤の使用直近になされた体温測定の日時とその体温、
診断方法（迅速抗原検査キット（いわゆるインフルエンザ診断キット））、

ワクチン接種（0回、1回、2回）、
既往歴（なし、気管支喘息、心疾患、熱性けいれん、無熱性けいれん、
その他。複数可）、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
発現した重篤な精神神経症状の発現日時（月、日、時刻）及びその詳細（状
態や経過についての詳細な記述）
重篤な精神神経症状の発現直近になされた体温測定の日時とその体温、
最初の発熱以降から精神神経症状発現までの治療薬剤と最初の使用日時：
塩酸アマンタジン、ザナミビル、リン酸オセルタミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（薬剤名）、
抗菌薬（薬剤名）、その他の薬剤（薬剤名）
転送先の病院名（転送された場合）

3) 事例調査票の研究班への送付

- 2007年3月17日までに記入した事例調査票を、配付された所定の封筒を用い
て、データセンターに送付する。

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

医師用経過観察調査票において報告された臨床症状について、患者家族用調査票の情報も参照して、研究班の臨床医（森、奥村、根津）がレビューする。事例調査票についても、同様にレビューする。

7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価

7.1 主な統計解析

重篤な精神神経症状等の発現や臨床症状の発現という安全性にかかわる問題の検討を目的とすることから、すべての統計解析において有意水準の調整は行なわない。有意水準及び信頼係数は両側5%及び95%とする。

経過観察調査のデータを用いて、各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との関連について、比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて検討する。ただし、治療薬剤使用と体温は時間によって変化することから、時間依存性共変量として次のように取扱う。治療薬剤については、最初の発熱から使用開始直前までを「未使用」、その後の使用中の有無にかかわらず使用開始以降を「使用」とする。体温については、治療薬剤使用までについて測定時点で体温が段階的に変化するとして取扱う。

各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との多変量調整ハザード比と95%信頼区間を計算し、「治療薬剤使用と各臨床症状の発現とは関連がない」という帰無仮説の検定を行う。調整に用いる変数は性別、年齢、体温、ワクチン接種、基礎疾患などであり、これらの変数と

臨床症状発現との関連についても検討する。

7.2 事例調査の臨床評価

事例調査および経過観察調査の報告内容を整理し、インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状についての臨床評価を行う。なお、臨床評価を行うに当たって、さらに詳細な情報収集が必要と判断された場合には、調査実施期間後にも追加詳細調査を実施する。

8. 研究期間

調査実施期間は、2007年1月11日から2007年3月20日までとする。

調査終了後、データを固定し、2007年7月31日までに解析を終了する。その後、報告書を2007年9月30日までに作成し、論文化する。

9. 研究組織、委員一覧

9.1 研究班員および研究協力者：

班長	横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2670, FAX：045-787-0461
研究協力者	奥村彰久	順天堂大学医学部
	鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学
	根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター
	藤田利治	統計数理研究所
	細矢光亮	福島県立医科大学医学部
	森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科
	森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学
	荒川浩一	群馬大学大学院小児科
	岩城紀男	日本臨床内科医会
	河合直樹	日本臨床内科医会
	神崎 晋	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野
	木村 光明	静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科
	小池 健一	信州大学医学部小児医学講座
	近藤 直実	岐阜大学大学院医学部
	関口 進一郎	慶應義塾大学医学部小児科
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科
	田原 卓浩	田原クリニック
	富樫 武弘	札幌市立大学看護学部

中野 貴司	三重病院小児科
夏目 淳	名古屋大学大学院医学研究科小児科学
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院
廣津伸夫	日本臨床内科医会
藤澤 卓爾	藤沢こどもクリニック
森内 浩幸	長崎大学医学部小児科
宮脇 利男	富山大学医学部小児科

9.2 データセンター責任者：

藤田利治 統計数理研究所
〒106-8569 東京都港区南麻布4-6-7
TEL：03-5421-8775, FAX：03-5421-8775

9.3 運営委員会

日本外来小児科学会、日本小児感染症学会、日本臨床小児科医会、日本臨床内科医会などの支援を得て、研究に参加する小児科医及び内科医を募集する。研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願ひ）を決定するとともに、調査研究運営にかかわる重要事項を決定する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学	
根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター	
藤田利治	統計数理研究所	
細矢光亮	福島県立医科大学医学部	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	
森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学	
岩城紀男	日本臨床内科医会	
河合直樹	日本臨床内科医会	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
椿広計	筑波大学大学院ビジネス科学研究科	
林邦彦	群馬大学医学部保健学科	

9.4 企画・管理委員会

研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願ひ）の案の作成及びそれらの改

訂案の作成を行うとともに、調査研究の運営状況を把握して必要な対処を随時決定する。
調査研究の運営状況を運営委員会に報告する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	
藤田利治	統計数理研究所	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	

文献

- 1) 平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業 研究成果報告書. インフルエンザに伴う臨床症状の発現に関する調査研究 (主任研究者: 横田俊平), 2006.