

たが、医師情報では、解熱剤としてアセトアミノフェンがあげられていたが、非ステロイド抗炎症剤の記入欄は設けられていなかった。

調査票記載欄の構造としては、発熱初日を第1病日とし、1日を朝(6時~12時)、昼(12時~18時)、夜(18時~翌朝6時)に区切り、チェック・マーク記入欄を設けて1週間分を用意した。医師用調査票は、薬剤を服用した場合や症状があった場合には該当区間の欄にチェック・マーク「✓」をつけ、非服用や、症状がなかった場合には記載しない。分からない場合は「？」を記載した。一方、患者・家族用調査票では、異常行動・言動の細目の頭部分に、その症状の有無を、1.あり 2.なし、3.不明の番号を選び、症状のあった区間の欄に「✓」をつけ、薬剤の服用についても、服用の有無に1.あり、2.なし、3.不明をつけ、服用した区間の欄に「✓」をつけた。

3. データ解析

対象者数-調査票配布数は示されていない。したがって、対象からの脱落数(無回答数)が不明。医師からの回答数は2,846件(タミフル使用2560件、不使用286件)であった。患者・家族から:2,545件(タミフル使用時期判明2340件、不使用判明184件、合計2524件と、使用時期不明の使用例7件、使用・不使用の不明14件)。

解析方法は、報告書には明瞭には記載されていない。報告書には、区間ごとの異常言動の出現数と、発症割合が、薬剤未使用例、薬剤使用例(使用開始時と既使用およびその合計)に分けて記載され、各区間についてカイ2乗検定によるp値が記載されているが、何を分母としたのかが記載されていない。また、累積出現率をどのような方法で求めたのかに関する具体的な記載がない。

しかし、症状発現数とその割合に関する数値を計算するかぎり分母は以下であろう。

- a) タミフル使用例: ①その区間にタミフルを開始した人数 ②タミフル既使用者数
- b) 未使用例: その区間終了時点でもなおタミフルを未服用の人
- c) 異常言動症状の累積出現数は生命表法life table methodで求めたと推測される。
- d) タミフル使用と異常言動との関連については、COXの比例ハザードモデルが用いられたことは明記されている(薬剤と発熱は時間依存性変数として検討)。ただし、薬剤相互の影響は未調整(したがって、アセトアミノフェンとの関連は、本当はタミフルによるものである可能性がある)。

4. 報告書による結果の概要

a) 研究内容の要旨より

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。

b) 結論より

今回の実態調査では発熱後7日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。

c) 調査資料の「註」より

仮定の多い暫定的なものであり、適切な調査を再度実施することにより検討する必要がある。

【2】報告書の問題点（調査方法、解析方法、データ解釈）について

1. 報告書のデータが直接示しているタミフルの危険性

報告書中の、資料4-7(1) (p20) の第1日目の部分を以下に示す。

資料4-7① 薬剤使用状況別の臨床症候の経時的な発現数(%) : タミフルと異常言動

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ ² 検定 p値
		計	使用開始	既使用		
第1病日						
朝	14 0.6%	1 0.3%	1 0.3%	—	15 0.5%	0.520
昼	10 0.5%	12 1.9%	6 2.0%	6 1.8%	22 0.8%	0.004
夜	84 4.8%	54 5.1%	26 6.0%	28 4.5%	138 4.9%	0.537

第1日目の昼の異常言動発症割合は、未使用例(昼終了時点でなおタミフル未使用例)0.5%に対して、タミフル使用例は、既使用例だけで1.8%、使用開始例と合わせて1.9%であった。未使用例0.5%とタミフル使用例合計1.9%でχ²乗検定をしてp=0.004であったことが報告書に記載されている。ただし、使用開始例における異常言動は、タミフル使用前の可能性も否定できない。

そこで、そうしたあいまいさを伴わない数字として、未使用例0.5%(10/2209)と既使用例1.8%(6/330)だけで比較したところ、オッズ比4.1(p=0.012)でやはり有意であった。この比較は、後述する誤分類の可能性は別とすれば、確実なタミフル未使用者と確実なタミフル既使用者間での比較であり、極めて信頼性が高い数字である(少なくとも開始区間を分母と分子とも2分の1ずつするよりも確実)。

また、資料4-15(1)~4-15(4) (p35,36) のうちの第1日目の部分を以下に示す。おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・うわごと、怒り出すなどの症状は、患者・家族からの情報を直接集計したものである。

資料4-15① 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルとおびえ・恐怖

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ ² 検定 p値
		計	使用開始	既使用		
第1病日						
朝	14 0.7%	5 1.6%	5 1.6%	—	19 0.8%	0.105
昼	7 0.4%	13 2.2%	7 2.5%	6 2.0%	20 0.8%	0.001
夜	57 4.0%	44 4.6%	26 6.8%	18 3.2%	107 4.2%	0.026

資料4-15② 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと幻視幻覚

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ ² 検定 p値
		計	使用開始	既使用		
第1病日						
朝	7 0.3%	1 0.3%	1 0.3%	—	8 0.3%	0.992
昼	1 0.1%	7 1.2%	5 1.8%	2 0.7%	8 0.3%	0.000
夜	24 1.7%	28 2.9%	11 2.9%	17 3.0%	52 2.2%	0.130

資料4-15③ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと突然大声・うわごと

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ ² 検定 p値
		計	使用開始	既使用		
第1病日						
朝	10 0.5%	4 1.3%	4 1.3%	—	14 0.6%	0.108
昼	11 0.6%	16 2.7%	9 3.1%	7 2.3%	27 1.1%	0.000
夜	82 5.7%	71 7.5%	34 9.0%	37 6.5%	153 6.4%	0.079

資料4-15④ 薬剤使用状況別の症状の経時的な発現数(%) : タミフルと怒り出す

	薬剤 未使用	薬剤使用			総計	χ ² 検定 p値
		計	使用開始	既使用		
第1病日						
朝	13 0.6%	7 2.3%	7 2.3%	—	20 0.8%	0.009
昼	10 0.5%	12 2.1%	6 2.1%	6 2.0%	22 0.9%	0.009
夜	36 2.5%	25 2.6%	10 2.7%	15 2.6%	61 2.6%	0.980

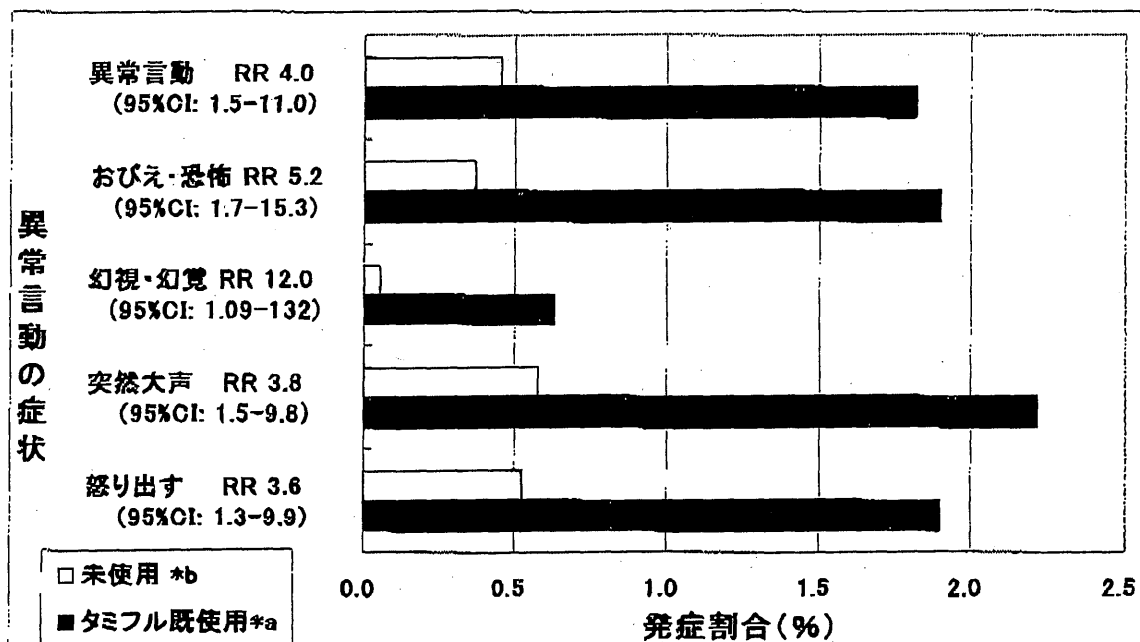
報告書に記載されている数字を用いてタミフル既使用例からの発症割合と、確実な未使用例からの発症割合を表1および図1に示した(表1にはオッズ比とCornfield法95%信頼区間、図1には相対危険とTaylor Series 95%信頼区間を示した)。

表1 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較 (タミフル既使用 vs 未使用)
報告書資料4-7(1) (p20)、資料4-15(1)~4-15(4) (p35,36) データより

	タミフル既使用 *a			未使用 *b			オッズ比	95%信頼区間 *d		p値
	N	有症状	%	N	有症状	%		下限	上限	
異常言動 *c	330	6	1.8	2209	10	0.5	4.1	1.31	12.24	0.012
おびえ・恐怖	316	6	1.9	1895	7	0.4	5.2	1.75	15.25	0.006
幻視・幻覚	316	2	0.6	1895	1	0.05	12.1	0.86 *e	337.93	0.055
突然大声	316	7	2.2	1895	11	0.6	3.9	1.35	10.92	0.009
怒り出す	316	6	1.9	1895	10	0.5	3.7	1.18	11.02	0.018

*a: 分母も分子も朝の使用者 *b: 分母も分子も午後6時まで未使用 *c: 医師情報
*d: Cornfield法 *e: Taylor Seriesによる相対危険は12.0 (95%信頼区間: 1.09-132.4)

図1 発熱初日の昼における異常言動発症割合の比較 (タミフル未使用 vs 既使用)
報告書資料4-7(1) (p20)、資料4-15(1)~4-15(4) (p35,36) データより



*a: 分母も分子も朝の使用者 *b: 分母も分子も午後6時まで未使用
RR=相対危険 (95%CI= Taylor Seriesによる相対危険の95%信頼区間)

報告書中の確実なデータを使うと、発熱初日の昼のタミフル既使用例と、確実な未使用例からの発症割合は、おびえ・恐怖は0.4%に対して1.9%、幻視・幻覚は0.05%に対して0.6%、突然大声・うわごとは0.6%に対して2.2%、怒り出すは0.5%に対して1.9%と、いずれの症状も高率に発症していた。

2. 使用開始区間の分母はタミフル使用者/未使用者2分の1ずつとすべき

報告書でも認めているとおり、タミフルを開始した区間に症状が出現した場合に、その前後関係が不明である。しかし、使用開始区間における症状発症者数も相当あるため、分母も分子も、できるかぎり公平な使用-未使用の割合を推定した発症割合の算出を試みた。

分母については、発熱初日に朝から受診したとしても、タミフル服用は正午前になることが多いであろう。また、正午以降に服用するとしても、それは、1日2回服用のうちの最初のものが多いと思われ、午後の早い時間帯に使用開始していると思われる。

このように、使用時間の不均等はあるとしても、途中脱落あるいは途中参入のあるデータの疫学調査の場合、その処理は、以下のようにおこなうのが通例である。すなわち、その区間内で脱落がある場合は、開始区間当初の人数から区間内脱落者数の半数を減じた数を発症割合算定の分母とする。また、途中参入のある場合には、開始区間当初の人数に区間内参入者数の半数を加えた数を発症割合算定の分母とする。

3. 初日の昼は、約5分の4がタミフル使用後の症状出現とするのが妥当

分子（発症数）については、既使用者と未使用者における発症の相対危険（図1参照）がいずれも約4程度（あるいはそれ以上）であったことを考慮すべきであろう。なぜならば、タミフル使用開始区間におけるタミフル使用者と、未使用者は、すでに同数と仮定しているので、相対危険が4の場合、発症者の5分の4はタミフル使用後に発症し、残りの5分の1はタミフル未使用時に発症したと考えられるからである。

したがって、タミフル開始区間の発症者数を含めて異常言動の発症割合を求める場合には、タミフル使用者：未使用者を4：1で配分して計算すべきである。

表2 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比
(5分の4がタミフル使用後発症したとして計算)

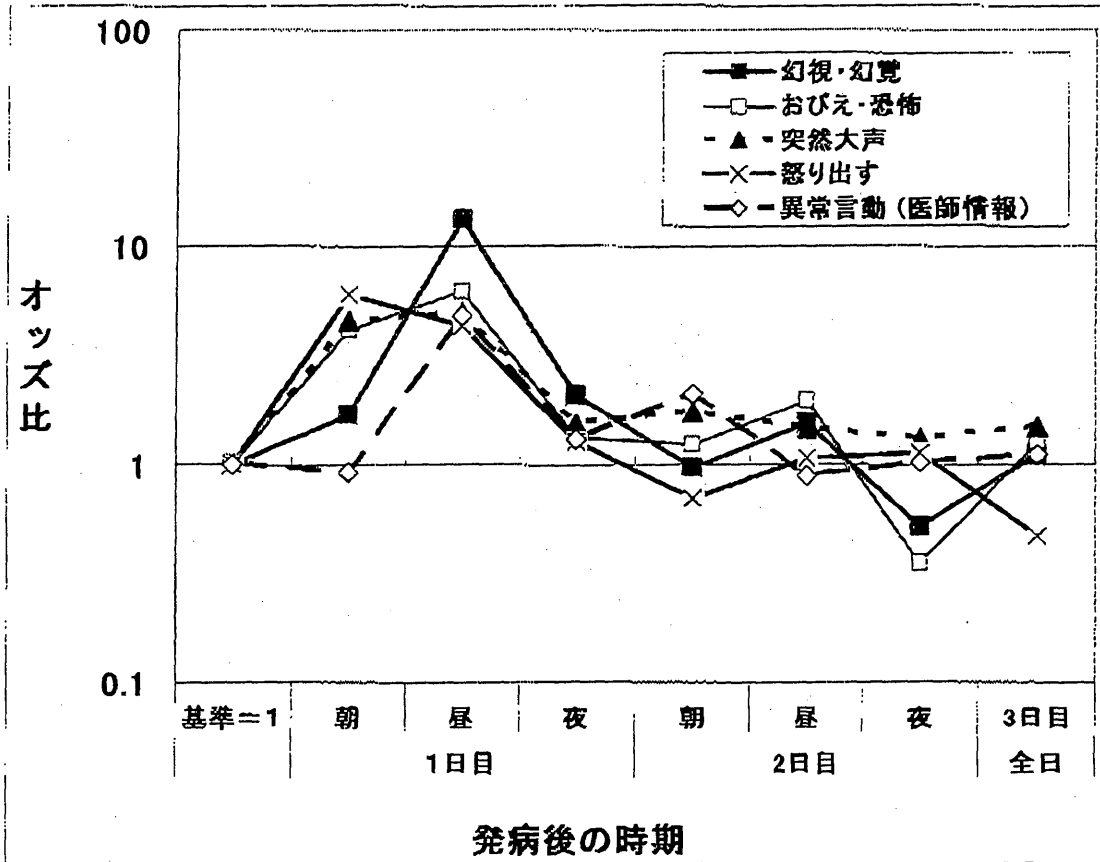
		A異常言動	B.おびえ・恐怖	C.幻視・幻覚	D.突然大声	E.怒り出す
1日目	朝	0.92	4.07 *	1.67	4.51 *	6.00 **
	昼	4.80 ***	6.18****	13.3***	4.98 ***	4.30 **
	夜	1.29	1.30	2.07 *	1.53 *	1.26
2日目	朝	2.08	1.23	0.96	1.74	0.69
	昼	0.88	1.94	1.52	1.45	1.06
	夜	1.01	0.35	0.51	1.32	1.12
全日	3日目	1.10	1.25	1.10	1.47	0.47

A：医師情報による。B～E：異常言動の個別情報（A～D）は患者・家族の情報（調査票）による
*： $p<0.05$ **： $p<0.01$ ***： $p<0.001$ ****： $p<0.00001$ 3日目はMantel-Haenszel法による統合オッズ比

この方法で計算した場合の、発熱初日の昼における、タミフル未使用者とタミフル使用者の異常言動の発症割合をみると、医師情報による異常言動は0.5%に対して2.2%、おびえ・恐怖は0.4%に対して2.5%、幻視・幻覚は0.1%に対して1.3%、突然大声・うわごとは0.6%に対して3.0%、怒り出すは0.5%に対して2.3%といずれもタミフル使用者の発症割合が有意に高かった（表2、1日目昼のオッズ比参照：p値はいずれも0.01未満であった）。

表2および図2は、この方法で計算した場合の各区間のオッズ比の推移を示したものである。

図2 異常言動オッズ比 (タミフルvs 未使用時) の推移
開始区間の症状の5分の4がタミフル使用後とした場合



3日目は Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

4. 他の重大なバイアスを考慮すればオッズ比はさらに高くなる

—開始区間内タミフル使用者中の発症者は全て使用後とするのが現実的—

さらに、タミフル不使用でかつ異常言動の症状がなかった場合には、調査票が回収され難く、これも未使用者の発症率が過大評価され、タミフルの害が過小評価されることにつながる。

また、タミフルを服用開始した区間における異常言動の発症がタミフル服用前であったか後であったか不明であれば、安全重視の見地からすればすべてがタミフル使用後に生じたと考えておくべきである。

そこで、タミフル服用開始区間における異常言動発症者がすべてタミフル使用後に生じたと仮定して、計算したオッズ比の推移は、表3および図3のごとくとなる。

表3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比

(開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合)

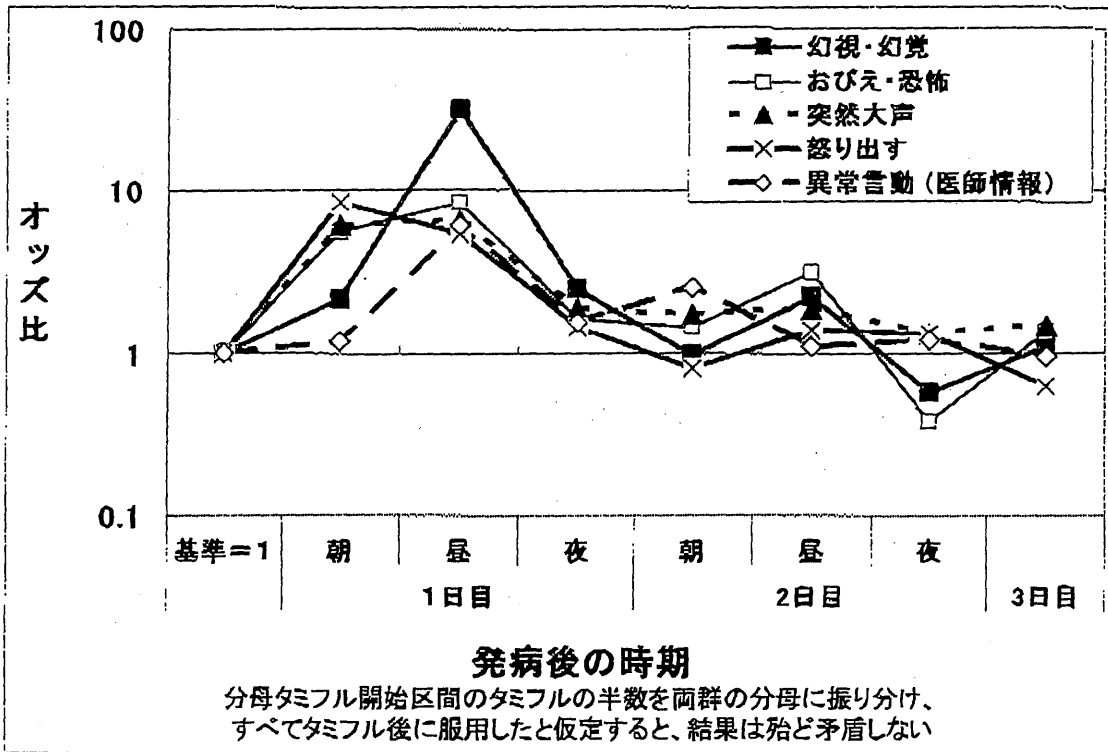
		A異常言動	Bおびえ・恐怖	C幻視・幻覚	D突然大声	E怒り出す
1日目	朝	1.16	5.49 **	2.15	6.12 **	8.39 ***
	昼	5.99****	8.34****	31.1****	6.56****	5.37 ***
	夜	1.53	1.63 *	2.46 ***	1.86 ***	1.45
2日目	朝	2.51	1.45	0.96	1.74	0.80
	昼	1.10	3.06	2.18	1.85	1.37
	夜	1.20	0.38	0.56	1.30	1.30
3日目(全日)※		0.95	1.33	1.10	1.47	0.63

Aは医師情報、B～E：異常言動の個別情報は患者・家族の情報による

*:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 ****:p<0.0001 ※:Mantel-Haenszel 法による統合オッズ比

図3 タミフル使用と異常言動出現のオッズ比推移

開始区間の症状のすべてがタミフル使用後とした場合



症状別時期別オッズ比とそのp値は、表3参照 3日目はMantel-Haenszel 法による統合オッズ比

図4は、初日の昼に生じた異常言動の発症割合を、タミフル使用例と、未使用時と比較したものである(オッズ比と有意性については表3参照。分母と分子のとり方は表3に同じ)。これをみれば、タミフル未使用時に比較して、タミフルが異常言動を著しく起しやすいことが、さらに一目瞭然である。