

(5 歳刻みでの比較 (重度の異常行動))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007 年 3 月 20 日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.5840734	.2594405	1.314913
	5 - 9 歳	.6980793	.4728271	1.030641
	10 - 14 歳	1.024899	.7063877	1.487027
	15 - 19 歳	2.184836	.6934387	6.883822
2007 年 3 月 20 日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.3697504	.0889327	1.537289
	5 - 9 歳	1.130923	.661351	1.9339
	10 - 14 歳	1.995648	1.163287	3.423584
	15 - 19 歳	1.961896	.3806383	10.11205

(5 歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007 年 3 月 20 日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.8112103	.3011832	2.184923
	5 - 9 歳	.9137064	.5345999	1.561653
	10 - 14 歳	.9874282	.6104609	1.597178
	15 - 19 歳	1.248483	.3352594	4.649267
2007 年 3 月 20 日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.7189554	.1668227	3.098481
	5 - 9 歳	.7017565	.2538173	1.940223
	10 - 14 歳	1.220192	.5211484	2.8569
	15 - 19 歳	0	N.A.	N.A.

- 通知の対象である 10 歳代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007 シーズンの通知前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンでは発現率に有意な差はない。10 - 14 歳においては、2006/2007 シーズン通知後よりも 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い (走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない。)
- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは後向き調査、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは前向き調査であることに留意する必要がある (2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、2006/2007 シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある。)

(3) 臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査 (2006/2007 シーズン、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査等) の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 2006/2007 シーズンの重度調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 %を占めるということが明らかとなり、更に 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査においてもタミフルを服用していない例が 65 %及び 46 %を占めていた。このようなことから、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発生する可能性があることが明らかに示された。
- 平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。
インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 2009/2010 シーズンにおいても、前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施する予定とされており、引き続き、その結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

2 「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」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 年度及び平成 20 年度厚生労働科学研究「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」（以下「廣田班疫学調査」という。）

○分担研究者（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）

○目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満の者における臨床症状と治療薬剤との関連の調査

廣田班疫学調査は、平成 17 年度厚生労働科学研究「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（横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学教授））の結果（注）を踏まえ、平成 18 年度において調査対象人数の拡大、調査対象年齢の引上げ（18 歳未満）、臨床症状発現と薬剤使用との時間的関係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

（注）平成17年度分担研究報告書（抜粋）

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。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった。

○内容

① 経過観察調査

- ・ 2006/2007 シーズンにインフルエンザ感染を最初に確認した患者について、参加医師が定めた特定の日（調査開始日）から連続した10例以上を調査。
- ・ 参加医師は、「医師用調査票」に患者基本情報（注1）を記入し、患者・家族に「患者家族用調査票」を渡し、必要事項（注2）の記入等を依頼。再診時又は返送にて「患者家族用調査票」を回収し、その内容を基に「医師用調査票」に臨床症状、治療薬剤等（注3）を記入。「医師用調査票」、「患者家族用調査票」等をまとめて研究班に送付。

（注1）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時等

（注2）生年月日、性別、初診日時、最初に発熱した日時、その時の体温、受診までに使用した薬剤（市販薬など）、薬の使用・体温・症状の経過（時間軸に具体的に記載）、異常行動・異常言動の有無等、異常行動・異常言動の具体的な内容等

（注3）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）の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

② 事例調査

- ・ 2006/2007 シーズンにインフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）事例を診察した場合に報告。ただし、上記①の経過観察調査で報告した事例については不要。
- ・ 参加医師は、医師用の「事例調査票」に必要事項（注4）を記入し、研究班に送付。

（注4）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時、重篤な精神神経

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）の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

③ その他

- ・ 上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。
 - A群： 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
 - B群： 幻視・幻覚・感覚の混乱
 - C群： うわごと・歌を唄う・無意味な動き
 - D群： おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - E群： 何でも口に入れてしまう
- ・ 研究班に送付された調査票について、CRO（医薬品開発業務受託機関）に委託し、データベースを作成。また、薬剤師による点検等を実施。

（2）報告された結果（概要）

報告された廣田班疫学調査の結果の概要は、以下のとおりである。

- 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。

（性別の異常行動・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)
計	1,126 / 9,666 (12)	35 / 9,648 ^{注1)} (0.4)	1,073 / 9,613 ^{注2)} (11)

注1) 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。

注2) 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。

(特性比較；性・年齢)

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 ^{注)}	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
男 年齢	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
	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)	<0.0001		
≥ 10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)			

注) 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。

(特性比較；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*
全異常行動・異常言動 あり ^{注1)}	n (%)	N=7,438 ^{注2)} 840 (11)	N=2,228 ^{注2)} 286 (13)	0.046
	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 あり ^{注1)}	n (%)	N=7,527 ^{注3)} 28 (0.4)	N=2,121 ^{注3)} 7 (0.3)	0.777
	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 あり ^{注1)}	n (%)	N=7,394 ^{注4)} 796 (11)	N=2,219 ^{注4)} 277 (12)	0.024
	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。

注 1) 「あり」と「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。

注 2) 解析対象 9,666 人 (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。

注 3) 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：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。

注 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)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人：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。