

臨床WG(2008/7/10)

平成20年度 厚生労働科学研究費補助金

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」

解析結果中間報告

大阪市立大学 大学院 医学研究科
公衆衛生学 廣田 良夫

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

平成17年度(05/06) 横田班

12都県 2,846人 (2,545)

Cox's proportional hazard model

- 最初の発熱 ⇒ 観察開始
- 薬剤使用 ⇒ 時間依存性共変量
- 異常行動発現 ⇒ イベント発生
(薬剤使用後に症状発現と仮定)

主要な結果

タミフル

HR=1.16 (0.90-1.49)

adjHR =1.07 (0.80-1.44)

アセトアミノフェン

HR=1.53 (1.20-1.94)

adjHR =1.31 (0.98-1.75)

都道府県名()番号()

<医師用調査表>

病院名()科名()

医師名()

患者番号()

年齢(歳 ヶ月)(昭和・平成 年 月生)

性別(男 女)

初診日時(月 日 時ごろ)

診断(A型 H1型 H3型 B型)

診断方法(臨床所見 迅速診断キット ウイルス分離)

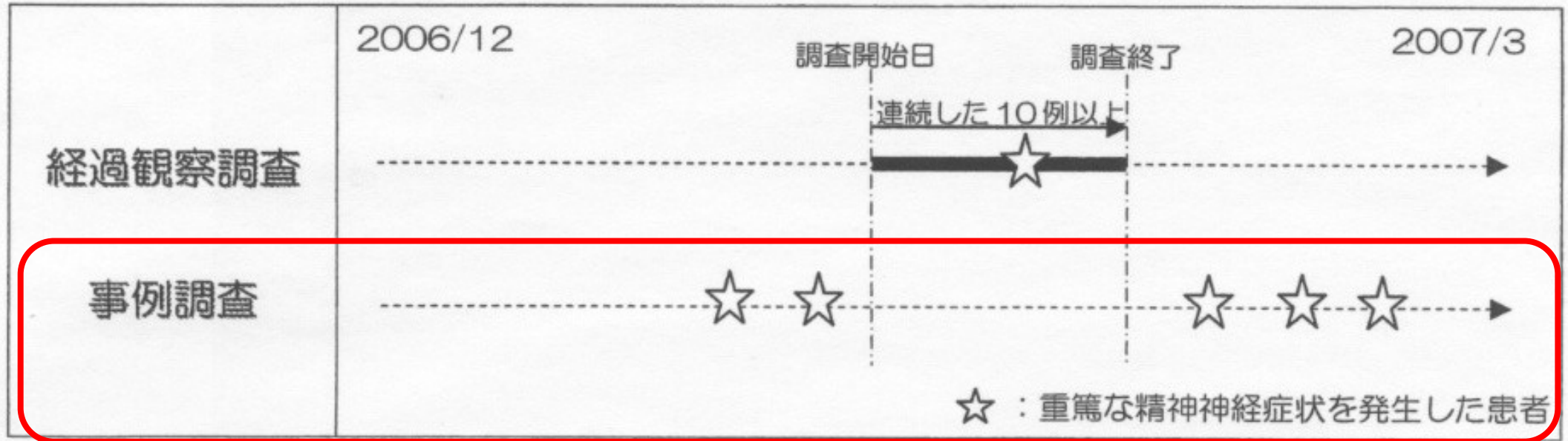
ワクチン接種(0回 1回 2回)

基礎疾患(なし 気管支喘息 心疾患 けいれん その他)

※朝・昼・夜の目安
朝：午前6時から12時頃まで
昼：午後12時から6時頃まで
夜：午後6時から翌朝6時頃まで

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

発熱からの病日	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日
発熱 (最高体温℃)	() (℃)	() (℃)	() (℃)	() (℃)	() (℃)	() (℃)	() (℃)
◇臨床症候							
異常言動							
けいれん							
熱性けいれん							
意識障害・程度							
肺炎の併発							
クループの併発							
中耳炎の併発							
筋炎の併発							
ライ症候群							
◇治療薬	1病日	2病日	3病日	4病日	5病日	6病日	7病日
アセトアミノフェン							
抗生物質							
マクロライド・ニューマクロライド系							
合成ペニシリン系							
セフェム系							
シメトレル							
タミフル							
リレンザ							
◇治療薬による副作用	なし	あり	"あり"の場合、その症状を記載してください。				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
◇患児の転送例	転送先()	病院	電話				
	担当医師()						



- 調査票
 1. 経過観察調査票 (最初の発熱から4日間)
 - 1) 医師調査票
 - 2) 患者家族調査票
 2. 事例調査票

- 平成17年度と同様の解析
 - 最初の発熱から観察開始
 - Cox's proportional hazard model

経過観察調査票

患者の 基本 情報	カルテ番号 (患者番号)	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日	
	初診日時	月 日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	今シーズンの ワクチン接種 <input type="checkbox"/> 0回 <input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回	
	迅速診断キットによる診断	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	インフルエンザの診断	<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明		
	既往歴 (複数可)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常言動*** <input type="checkbox"/> その他()				
	最初の発熱	度	測定日時	月 日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時 分

経過観察終了日(発熱後4日目) 月 日

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

※ 診察や「患者家族調査票」の記載などに基づいて臨床症状の評価をお願いします。
 「有」の場合 (最初の発現日時~その消失日時 (又は経過観察終了日時))
 時刻は24時間でご記入ください

臨 床 症 状	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 意識レベル <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	無熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	異常行動・異常言動***	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 異常行動・異常言動の分類 (<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)
	肺炎・気管支炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
	中耳炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
筋炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ	

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

治 療 薬 剤	※ 「患者家族調査票」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ください。			
	<input type="checkbox"/> シメトレル	<input type="checkbox"/> タミフル	<input type="checkbox"/> リレンザ	<input type="checkbox"/> アセトアミノフェン
	<input type="checkbox"/> 非ステロイド系抗炎症薬 ()		<input type="checkbox"/> 抗菌薬 ()	
	<input type="checkbox"/> その他の薬剤 ()			

<臨床症状の詳細や治療薬剤との関係など> (書ききれない場合には、裏を使用して下さい)

インフルエンザ調査票

厚生労働省厚生労働科学研究費 (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)
 「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」

担当医の先生の記入欄

番号	発熱から4日目	___月___日
処方した治療薬剤 (該当するものに✓)	<input type="checkbox"/> シメトレル <input type="checkbox"/> タミフル <input type="checkbox"/> リレンザ <input type="checkbox"/> アセトアミノフェン <input type="checkbox"/> その他の解熱薬 [薬剤名] <input type="checkbox"/> その他の薬 (抗菌薬など) [薬剤名]	

太線の中にご記入をお願いします。

生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日生	
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		
初診日時	月 日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時
最初に発熱した日時	月 日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時
	その時の体温	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> °C	
受診までに 使用した薬剤 (市販薬など)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	[薬剤名]	

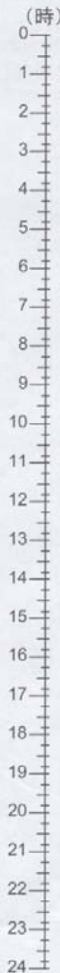
【発熱1日目】 ()月()日

薬の使用(内服あるいは座薬など)を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

◇ 体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

◇ 症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし



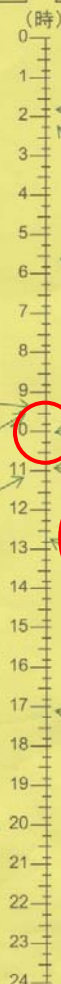
お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

服薬(内服あるいは座薬など)を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間()がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

◇ 体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

◇ 症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください。多少の咳、嘔吐、頭痛、喉の痛みなどの普通に見られる症状については、記入いただくことなく結構です。)
 重い症状なし



〇〇病院
受診(9:15)
アセトアミノフェン
の座薬(9:20)

タミフル服用
(11:00)

タミフル服用
(20:00)

高熱のためと思われるけいれんが
6分間起きる(9:58)

近くに誰もいないのに友達の名前をよんだり、祖母
の顔がわからない様子だった(12:00 - 13:05)

お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。
アセトアミノフェンの座薬を使用した
が、すぐには解熱せず、けいれんが起きた
など

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、に✓を記入してください。

→ 裏のQ3にお進みください。

異常行動・異常言動の有無 無 有

- A. 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
- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
 - A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
 - A3 上記以外で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行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の混乱
- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
 - B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
 - B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばに居るのに「ママ近くに来て。」と話す。
 - B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
 - B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
 - B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
 - B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの
- C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き
- C1 状況に全くそぐわない言葉を使う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
 - C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
 - C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
 - C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
 - C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
 - C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
 - C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしくなさを繰り返す。
 - C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの
- D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
- D1 理由も無くおびえる。例：「かわいい」と叫ぶ。
 - D2 何でも無いものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいものに怯える。
 - D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
 - D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
 - D5 理由もなく怒る、罵れる。例：押さえ切れないほどの力で罵れる。
 - D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめき出す。
 - D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
 - D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの
- E. 何でも口に入れてしまう
- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
 - E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時	2月 3日	<input type="checkbox"/> 午前 <input checked="" type="checkbox"/> 午後	7時頃 ~	4日	<input checked="" type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	7時頃
------	-------	-----------------------------------------------------------------------	-------	----	-----------------------------------------------------------------------	-----

<異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい>

2月3日 19時すぎに38.7℃の発熱に気づき手持ちの解熱薬の坐薬を入れた。その直後から母親にずっとしがみついで離れなくなった。解熱薬を入れたのに体温は下がらずに40.3℃になった。20時ごろ「ママがわかる？」と聞くも目の前にいるのに遠くを探すような目で、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。目の焦点が合わず、恐くて怯えるように、あるいは何かを探すように繰り返していた。このような様子は翌朝には手をにぎったり開いたりする動作に変わった。深夜は「じーた(祖父のこと)、パーシー(トーマスのキャラクター)」など知っている言葉を次々繰り返していた。このような様子は翌朝にはなくなった。

Q3 異常行動や異常言動は、発熱した時にこれまでもありましたか？

無 有 → いくつか、どのようなものでしたか。下に具体的に記入ください。

4歳の秋、夜中に40℃の熱が出た際に、うなされるように奇声をあげたことがある。

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

平成19・20年度研究班構成（2007年8月発足）

分担研究者	・廣田良夫	大阪市立大学 公衆衛生学
研究協力者	・奥村彰久	順天堂大学 小児科学
〃	・小笹晃太郎	京都府立医科大学 地域保健医療疫学
〃	・鈴木宏	新潟大学 国際感染医学
〃	・中村好一	自治医科大学 公衆衛生学
〃	・細矢光亮	福島県立医科大学 小児科学
〃	・森雅亮	横浜市立大学 発生成育小児医療学
〃	・森満	札幌医科大学 公衆衛生学
〃	・山口直人	東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学
共同研究者	・伊藤一弥	大阪市立大学 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)三重病院 国際保健医療研究室
〃	・福島若葉	大阪市立大学 公衆衛生学

症例数

回収された症例 11,661 (692施設)

↓ 医師用・患者用調査票が一致している症例 **9,358**
(その他: 医師用のみ **876**、患者用のみ **674**、事例調査票 753)

9,358

↓ 医師用・患者用調査票をマッチングして追加
(消印、カルテ番号、性、生年月日、初診日時、余白記入事項)
未記入箇所等追加調査: **5,313症例中、返答4,774症例 (89.9%)**
↓ 迅速診断施行なしを除外

10,316

↓ 18歳以上を除外

10,295

↓ 異常行動の有無不明

10,017

異常行動の(有/無)判明、タミフル服薬は(使用/記載なし)

解析対象者総数

10,017

OR=1.36

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現 (720)

・時間的前後関係不明 (215)

935 (77.0 %)

解析対象者総数

10,017

OR=1.36 → 0.51

Oseltamivir 使用者

7,813 → 7,533

Oseltamivir 非使用者

2,204 → 2,484

異常行動あり

1,215 → 935

異常行動あり

262 → 542

- ・服薬後に異常行動発現 (720)
- ・時間的前後関係不明 (215)

935

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現⁽⁷²⁰⁾

・時間的前後関係不明⁽²¹⁵⁾

935 (77.0 %)

受診前に異常行動発現

181 (64.6 %)

受診前に異常行動発現

46 (4.9 %)

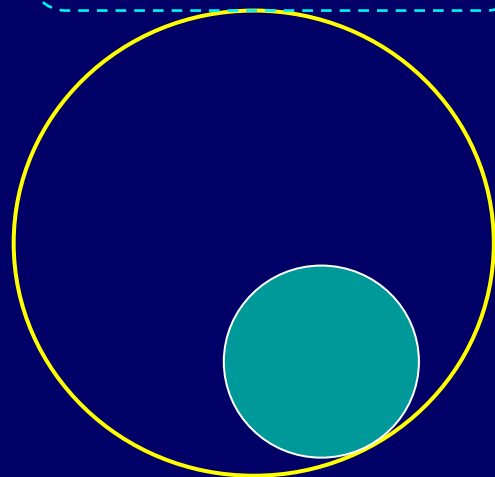
受診前に異常行動発現

75 (28.6 %)

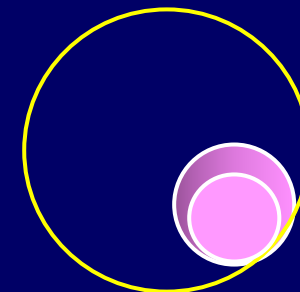
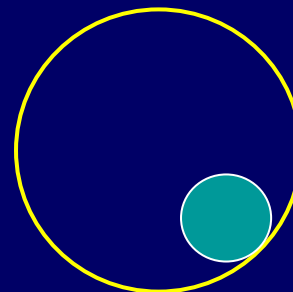
報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. **Selection bias と解析の枠組み**
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

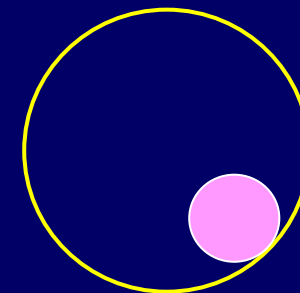
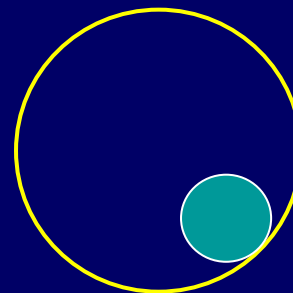
Study Base
インフルエンザ患者



タミフル(+)



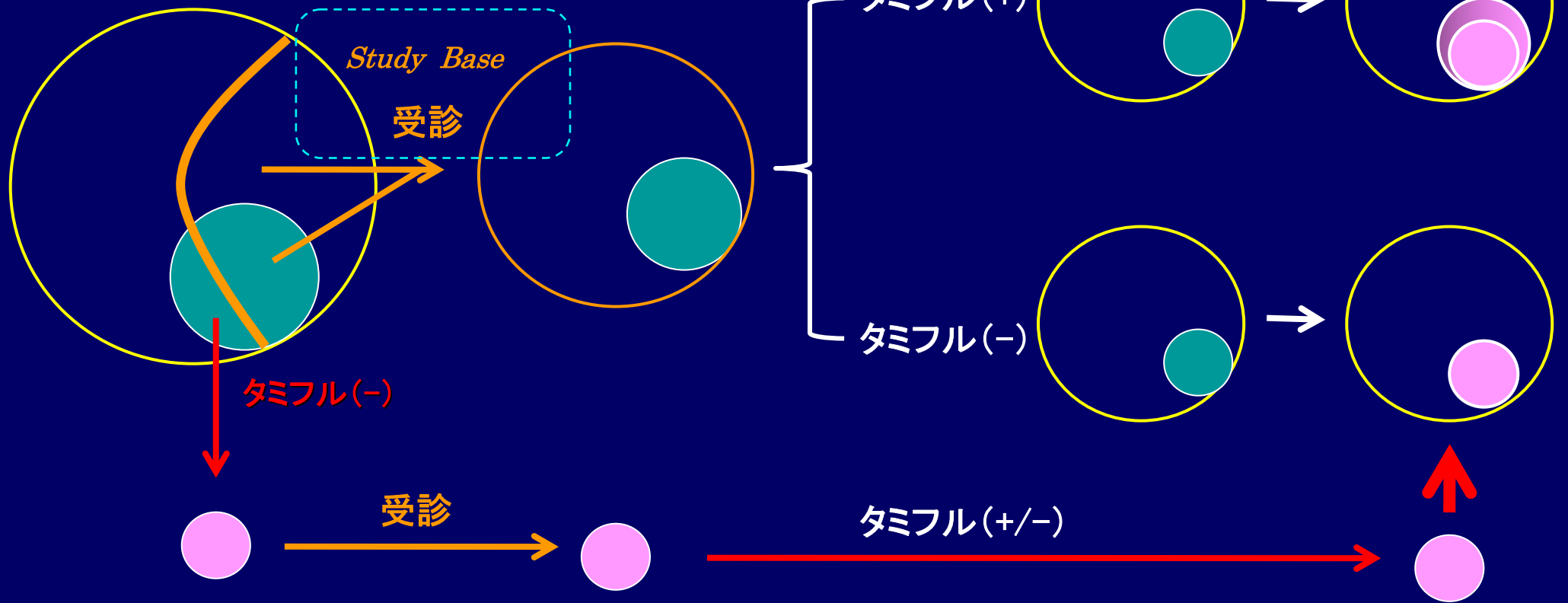
タミフル(-)





 インフルエンザ自体で異常行動を呈する性向

 異常行動発現

インフルエンザ患者



-  インフルエンザ自体で異常行動を呈する性向
-  異常行動発現

異常行動を発現後に受診した症例の除外理由

1. 本研究の“study base”に含まれない可能性
(インフルエンザ自体の症状では受診しなかった、
異常行動が起こったから受診した)
 2. 通常、前向きコホート研究では、対象の登録前
に outcome を発生した症例は除外する
-

解析対象者総数

10,017 → 9,715

OR=1.36 → 0.51

→1.56

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %) → 7,586

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %) → 2,129

異常行動あり

1,215 → 988

異常行動あり

262 → 187

異常行動発現後に服薬

280 → 99

・服薬後に異常行動発現⁽⁶⁸⁸⁾

・時間的前後関係不明⁽²⁰¹⁾

935 → 889

解析対象者総数

10,017 → 9,715

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0%) → 7,586

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0%) → 2,129

異常行動あり

1,215 → 988

異常行動あり

262 → 187

異常行動発現後に服薬

280 → 99

- ・服薬後に異常行動発現 (688)
- ・時間的前後関係不明 (201)

935 → 889

解析対象者総数

10,017 → 9,715

OR=1.36 → 0.51

→1.56 → 0.91

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %) → 7,586 → 7,487

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %) → 2,129 → 2,228

異常行動あり

1,215 → 988 → 889

異常行動あり

262 → 187 → 286

- ・服薬後に異常行動発現 (688)
- ・時間的前後関係不明 (201)

935 → 889

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. **小児科医による自由記載欄の精査**
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、に✓を記入してください。

裏のQ3にお進みください。

異常行動・異常言動の有無 無 有

- A. 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
- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
 - A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
 - A3 上記以外で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行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の混乱
- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
 - B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
 - B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばにいるのに「ママ近くに来て。」と話す。
 - B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
 - B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
 - B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
 - B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの
- C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き
- C1 状況に全くそぐわない言葉を使う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
 - C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
 - C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
 - C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
 - C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
 - C6 突然歌を唄う。おかしな歌の唄い方をする。
 - C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしな小ささを繰り返す。
 - C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの
- D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
- D1 理由も無くおびえる。例：「かわいい」と叫ぶ。
 - D2 何でも無いものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいものに怯える。
 - D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
 - D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
 - D5 理由もなく怒る、罵れる。例：押さえ切れないほどの力で罵れる。
 - D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめき出す。
 - D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
 - D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの
- E. 何でも口に入れてしまう
- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
 - E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時 2月 3日 午前 午後 7時頃 ~ 4日 午前 午後 7時頃

<異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい>

2月3日 19時すぎに38.7℃の発熱に気づき手持ちの解熱薬の坐薬を入れた。その直後から母親にずっとしがみついで離れなくなった。解熱薬を入れたのに体温は下がらずに40.3℃になった。20時ころ「ママがわかる?」と聞く目目の前にいるのに遠くを探すような目で、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。目の焦点が合わず、恐くて怯えるように、あるいは何かを探すように繰り返していた。このような様子は翌朝には手をにぎったり開いたりする動作に変わった。深夜は「じーた(祖父のこと)、パーシー(トーマスのキャラクター)」など知っている言葉を次々繰り返していた。このような様子は翌朝にはなくなった。

Q3 異常行動や異常言動は、発熱した時にこれまでもありましたか？

無 有 → いつごろ、どのようなものでしたか。下に具体的に記入ください。

4歳の秋、夜中に40℃の熱が出た際に、うなされるように奇声をあげたことがある。

異常行動の精査

調査票の構成

○ 異常行動選択項目

A. 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（3項目）

B. 幻視・幻覚など（7項目）

C. うわごと・歌を唄うなど（8項目）

D. おびえ・恐怖など（8項目）

E. 何でも口に入れる（2項目）

○ 異常行動自由記載

精査作業

・自由記載欄に何らかの記入がある 1,615 症例

・総ての薬剤名を「*」に置き換え、性・年齢はマスキング

・保護者-小児科医 異常行動「有/無」・「該当/該当せず」 $\kappa = 0.37$

異常行動 A「有/無」・「該当/該当せず」 $\kappa = 0.48$

・小児科医-小児科医

「異常行動A/A以外/該当せず/要検討」 $\kappa = 0.62$

異常行動の精査結果

小児科医 精査結果

保護者の判断	異常行動 Aに該当	異常行動 Aに該当せず	計
異常行動 Aに 該当	28	10	38
該当せず	47	1530	1577
計	75	1540	1615

「全異常行動」に関する精査では：
保護者の判断で該当 1,430 ⇒ 精査で該当 1,190

異常行動に対するタミフル使用の crude-OR

	医師用調査票	患者用調査票	小児科精査
全対象者			
全異常行動	0.92	0.93	0.88
異常行動 A	1.17	0.70	0.61
異常行動 B-E	0.90	0.94	0.90
10歳以上			
全異常行動	0.99	0.93	0.85
異常行動 A	1.80	1.29	0.56
異常行動 B-E	0.93	0.97	0.88

a) OR はいずれも有意差なし

b) タミフル非服薬の方が「異常行動 A」を「異常行動 A 以外」と報告し易い

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

解析の方向性

- 1) 異常行動発現後に受診した症例を除外
- 2) 異常行動発現後にタミフルを服薬した症例は、非服薬者として扱う
- 3) 受診を観察開始とし、ロジスティックモデルを使用
(服薬を時間依存性共変量とした比例ハザードモデルは使用しない)
 - ・時間経過に伴う異常行動のリスクの比例性は一定か？
 - ・観察開始時点を適切に特定できるか(最初の発熱)？
 - ・観察開始時点を受診前にすると survivor cohort のような影響？
- 4) 結果指標
 - ・医師用調査票にデータを集約して使用
 - ・「全異常行動」、「異常行動 A」、「異常行動 B-E」とする
- 5) 年齢別解析: 全年齢(18歳未満)、10歳未満、10歳以上

「異常行動 A」に対する OR [36/ 9,697]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	1.17 (0.51-2.67)	1.24 (0.37 -4.20)
性(男/女)	2.69 (1.27-5.73)	2.81 (1.17-6.75)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.98 (0.43-2.21)	0.60 (0.22-1.67)
10 +	0.86 (0.35-2.07)	0.68 (0.22-2.06)
予防接種(有/無)	0.75 (0.37-1.54)	0.71 (0.30-1.67)
迅速診断(A /他)	1.38 (0.70-2.71)	0.91 (0.35-2.38)
アセトアミノフェン(有/無)	0.81 (0.42-1.55)	1.06 (0.41-2.76)
異常行動既往(有/無)	14.7 (6.00-35.8)	9.02 (2.53-32.1)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	3.31 (1.20-9.10)*	3.16 (0.92-10.9)
39.5+	2.88 (1.05-7.93)*	2.44 (0.69-8.59)

*Conditional logistic model

8,797人の計算

*Trend P=0.057

「全異常行動」に対する OR [1,175/ 9,9715]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	0.92 (0.79–1.06)	0.66 (0.54 –0.81)
性(男/女)	1.28 (1.13–1.45)	1.23 (1.07–1.41)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.99 (0.87–1.15)*	1.05 (0.88–1.24)*
10 +	0.42 (0.35–0.51)*	0.52 (0.42–0.65)*
予防接種(有/無)	1.27 (1.12–1.44)	1.11 (0.96–1.29)
迅速診断(A /他)	1.41 (1.24–1.59)	1.27 (1.07–1.51)
アセトアミノフェン(有/無)	1.19 (1.05–1.35)	1.15 (0.97–1.37)
異常行動既往(有/無)	9.46 (6.72–13.3)	10.2 (6.63–15.7)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.56 (1.31–1.87)*	1.44 (1.18–1.75)*
39.5+	2.79 (2.38–3.28)*	2.35 (1.95–2.83)*

*Conditional logistic model 8,812人の計算

*Trend P<0.0001

「異常行動 B-E」に対する OR [1,121/ 9,661]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	0.90 (0.78-1.04)	0.64 (0.52 -0.79)
性(男/女)	1.25 (1.10-1.42)	1.21 (1.05-1.40)
年齢(vs. <5)		
5 +	1.01 (0.87-1.17)*	1.07 (0.90-1.27)*
10 +	0.41 (0.34-0.50)*	0.51 (0.41-0.64)*
予防接種(有/無)	1.29 (1.13-1.46)	1.13 (0.98-1.32)
迅速診断(A /他)	1.41 (1.24-1.60)	1.30 (1.09-1.56)
アセトアミノフェン(有/無)	1.21 (1.07-1.38)	1.17 (0.98-1.40)
異常行動既往(有/無)	8.83 (6.22-12.5)	9.97 (6.39-15.6)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.49 (1.24-1.78)*	1.37 (1.12-1.67)*
39.5+	2.74 (2.33-3.22)*	2.27 (1.88-2.75)*

*Conditional logistic model

8,763人の計算

*Trend P<0.0001

「異常行動 A」と「全異常行動」に対する adj OR [10歳未満]

要因	A [25/6,434]	全 [952/6,447]
タミフル(有/無)	0.89 (0.17-4.74)	0.64 (0.50 -0.81)
性(男/女)	3.09 (1.01-9.41)	1.13 (0.97-1.33)
年齢(5-9/ <5)	0.46 (0.15-1.45)	1.03 (0.86-1.23)
予防接種(有/無)	0.42 (0.14-1.26)	1.12 (0.95-1.32)
迅速診断(A /他)	0.43 (0.11-1.70)	1.26 (1.03-1.55)
アセトアミノフェン(有/無)	1.04 (0.31-3.50)	1.24 (1.01-1.52)
異常行動既往(有/無)	12.2 (1.69-88.2)	9.73 (5.82-16.2)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	7.06 (1.17-42.5)	1.38 (1.10-1.74)*
39.5+	4.27 (0.66-27.6)	2.11 (1.69-2.62)*

Conditional logistic model、「異常行動 A」5,817人と「全異常行動」5,827人の計算

*Trend P<0.0001

「異常行動 A」と「全異常行動」に対する adj OR [10歳以上]

要因	A [11/3,260]	全 [223/3,265]
タミフル(有/無)	1.54 (0.09–26.2)	0.91 (0.54 –1.53)
性(男/女)	28.7 (1.10–749)	1.70 (1.18–2.45)
年齢(1歳上昇毎)	0.69 (0.27–1.74)	0.65 (0.57–0.75)
予防接種(有/無)	0.65 (0.06–6.80)	1.02 (0.68–1.51)
迅速診断(A /他)	7.16 (0.38–136)	1.48 (0.94–2.33)
アセトアミノフェン(有/無)	31.0 (0.04–25364)	0.87 (0.55–1.37)
異常行動既往(有/無)	128 (0.34–47713)	12.8 (4.54–36.1)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.54 (0.12–19.8)	1.67 (1.03–2.70)*
39.5+	2.11 (0.17–26.6)	4.05 (2.58–6.37)*

Conditional logistic model、「異常行動 A」2,980人と「全異常行動」2,985人の計算

*Trend P<0.0001

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

結 論

オセルタミビル使用と異常行動発現の間に、
正の関連を検出するには至らなかった。

この結論は、調査データの特性（後述）に鑑み、慎重に解釈すべきである。

考察（結果の解釈）

OR 高値と関連（異常行動 A）

- ・男性：異常行動が確認されやすい？
- ・異常行動の既往：
 - 高リスク因子として plausible. Recall bias による過大評価？
- ・最高体温：高リスク因子として plausible

OR 高値と関連

- ・インフルエンザワクチン接種：
 - 接種を受けさせる保護者は異常行動を報告し易い？
- ・A型ウイルス感染：最高体温と関連、最高体温による調整不十分？
- ・アセトアミノフェン：最高体温と関連、最高体温による調整不十分？

OR 低値と関連

- ・年長：低リスク因子として plausible

考察（調査データの特徴）

1. データの信頼性

- Open question が多い
- 同一情報に関する複数質問項目の不整合
医師記入用調査票
患者家族記入用調査票（時間軸記入、自由記載）

2. 選択バイアス

本当に克服できたのか？

3. 時間性

タミフル服薬時刻に関する情報は時間軸記入票のみ
異常行動発現時刻とタミフル服薬時刻の整合？

医師用

インフルエンザが流行している期間の中で、先生が定めた開始日から連続で10名~20名の調査をお願いします

経過観察調査票

カルテ番号 (患者番号)	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日 <input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日
初診日時 月 日 <input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後 時	今シーズンの ワクチン接種 <input type="checkbox"/> 0回 <input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回	
迅速診断キットによる診断 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	インフルエンザの診断 <input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明	
既往歴 (複数可) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常言動*** <input type="checkbox"/> その他()	
最初の発熱 度 測定日時 月 日 <input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後 時 分		
経過観察終了日(発熱後4日目) 月 日		

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

※ 診察や「患者家族調査票」の記載などに基づいて臨床症状の評価をお願いします。
「有」の場合 (最初の発現日時~その消失日時 (又は経過観察終了日時))
時刻は24時間でご記入ください

臨床 症 状	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 意識レベル <input type="text"/>
	無熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	異常行動・異常言動***	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 異常行動・異常言動の分類 (<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)
	肺炎・気管支炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
	中耳炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
	筋炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

※ 「患者家族調査票」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ください。

治療薬	<input type="checkbox"/> シンメトレル	<input type="checkbox"/> タミフル	<input type="checkbox"/> リレンザ	<input type="checkbox"/> アセトアミノフェン
剤	<input type="checkbox"/> 非ステロイド系抗炎症薬 ()		<input type="checkbox"/> 抗菌薬 ()	
	<input type="checkbox"/> その他の薬剤 ()			

<臨床症状の詳細や治療薬剤との関係など> (書ききれない場合には、裏を使用して下さい)

太線の中にご記入をお願いします。

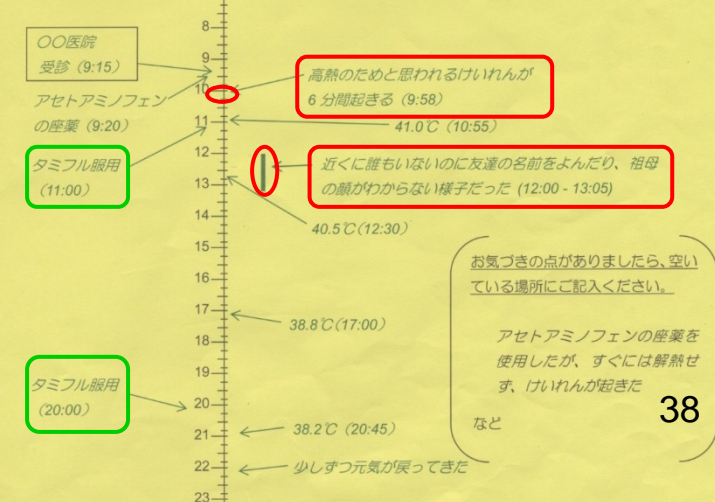
生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日生
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
初診日時	月 日 <input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後 時
最初に発熱した日時	月 日 <input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後 時 その時の体温 <input type="text"/> . <input type="text"/> °C
受診までに 使用した薬剤 (市販薬など)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり [薬剤名]

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時	2月3日 <input type="checkbox"/> 午前 <input checked="" type="checkbox"/> 午後 7時頃 ~ 4日 <input checked="" type="checkbox"/> 午前 7時頃
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい>

2月3日19時すぎに38.7℃の発熱に気づき手持ちの解熱薬の坐薬を入れた。その直後から母親にずっとしがみついて離れなくなった。解熱薬を入れたのに体温は下がらずに40.3℃になった。20時ころ「ママがわかる?」と聞くと目の前にいるのに遠くを歩かすような目で、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。目の焦点が合わず、恐くて怯えるように、あるいは何かを探るように繰り返していた。このような様子は翌朝には手をにぎったり開いたりする動作に変わった。深夜は「じーた(祖父のこと)、バーシー(トーマスのキャラクター)」など知っている言葉を次々



初期生データの信頼性

➤ 医師用・患者用調査票データの不整合

初診日時 1,582

最初の発熱: 日時 3,862 体温 1,466 (36.3~42.0 °C)

➤ タミフル使用 (+) 7,760 (医師用)

→ 服薬時刻 (+) 7,138 (患者用時間軸)

→ 服薬時刻 (-) 622

➤ 異常行動 (+) 1,425 (医師用)

→ 開始時刻 (+) 901 (医師用)

→ 開始時刻 (-) 524



調査票精査

異常行動 (+) 1,477

→ 開始時刻 (+) 1,261 (患者用/時間軸)

→ 開始時刻 (-) 216

時間性に係るデータ精査

調査票	初診	タミフル服薬	異常行動発現
医師用	2/14, 15:00		2/14, 17:00
患者(異行)			2/14, 19:00 pm
患者(時間軸)	○2/14, 15:30	→ 2/14, 18:00	→ 2/14, 19:00
医師用	○ 2/16, 19:00		2/16, 19:00
患者(異行)			○2/16, 19:00 pm
患者(時間軸)	2/17, 9:45	← 2/16, 21:00	2/17, 23:00
医師用	3/6, 午前		3/4, 11:00
患者(異行)			3/4 , 11:00 pm
患者(時間軸)	○3/6, 10:00	→ 3/6, 14:00	○3/5, 23:00
医師用	2/21, 9:00		2/21, 14:30
患者(異行)			2/21 , 2:30 pm
患者(時間軸)	○2/21, 9:00	→ 2/21, 23:30	→ 2/22, 2:30

結 語

堅固なエビデンスを整備するためには、良好な
デザインのもとで「**受診後に異常行動 A を発現
した患者を症例とした、case-control study**」を
実施することが望ましい
