

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、午前午後に区別した 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」として取り扱える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°C 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、 $\pm 96$  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) データクリーニング」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  $\geq 0$ )」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 $\geq 0$ )」あるいは「初診後にオセルタミビルを服薬 (時間 $\geq 0$ )」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  $\pm 96$  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 $\geq 0$ )」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%,  $P=0.007$ )。内訳で見ると、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