

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($\kappa=0.374$)。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($\kappa=0.479$)。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、各イベントの発生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、定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、管理的環境の中では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る。

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。