インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究

2017年3月31日までのデータ取りまとめ 2016/2017シーズン報告

平成29年度日本医療研究開発機構委託事業(医薬品等規制調和・評価研究事業) 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究」 研究代表者 川崎市健康安全研究所所長 岡部 信彦

研究班

研究代表者

- 岡部信彦(川崎市健康安全研究所所長)

研究分担者(五十音順)

- 大日康史(国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官)
- 谷口清州(独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部 部長)
- 宮﨑千明(福岡市立心身障がい福祉センター長)
- 桃井眞里子(自治医科大学名誉教授/両毛整肢療護園)

研究協力者

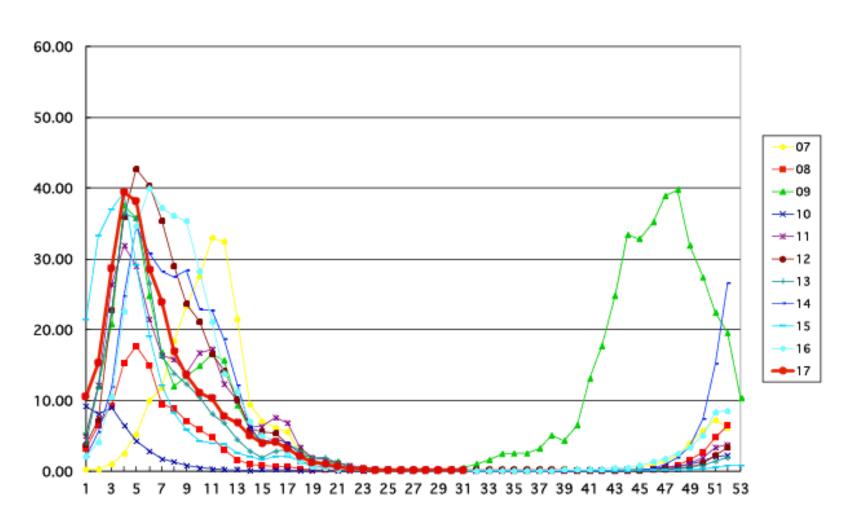
- 菅原民枝(国立感染症研究所感染症疫学センター主 任研究官)

報告の内容

- インフルエンザ2016/2017シーズン
- 調査概要
- ・ 重度の分析
- ・突然走り出す・飛び降りのみの分析
- ・まとめ

インフルエンザ 2016/2017シーズン

図1.インフルエンザ患者報告数【定点当たり報告数】



調査概要

調査概要

- 重度の異常な行動に関する調査(重度調査)
 - すべての医療機関
 - 2006/2007シーズン:後向き調査
 - 2007/2008シーズン~2016/2017シーズン:前向き調査
- 軽度の異常な行動に関する調査 (軽度調査)
 - インフルエンザ定点医療機関
 - 2007/2008シーズン~2016/2017シーズン:前向き調査

調査概要 (重度)

- 調査依頼対象: すべての医療機関
- 報告対象:インフルエンザ様疾患と診断 され、かつ、重度の異常な行動※を示し た患者
 - ※飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動
- 報告方法: FAX のみ

(2015/2016シーズンまではインターネット又はFAXで受付)

インフルエンザに伴う異常な行動に 関する報告基準

- インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な 行動を示した患者
- インフルエンザ様疾患
 - 臨床的特徴(上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、 頭痛、筋肉痛を伴うこと)を有しており、症状や所見からイン フルエンザと疑われる者のうち、下記の<u>いずれかに該当</u>する者
 - ▶ 次のすべての症状を満たす者①突然の発現、②高熱(38℃以上)、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状
 - ▶ 迅速診断キットで陽性であった者
- 重度の異常な行動
 - 突然走り出す
 - 飛び降り
 - その他、予期できない行動であって、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

服用した薬剤の調査方法の変更について

- 2014/2015シーズンまでは、調査票の各薬剤の「使用の有無」について、「有」「無」「不明」の回答欄が各薬剤についてあったため、「有」にのみ記載があって、「無」もしくは「不明」に記載がない、という回答が約半数あり、分析対象から除外せざるを得なかった
- 2015/2016シーズンより、抗インフルエンザウイルス薬の使用の有無をたずね、有の場合には各薬剤ごとに使用の有無をたずねた。

2014/2015シーズンまでの調査票(抜粋)

処方薬剤名	異常行	仮用 夏)	・使用の有無	異常行	薬剤毎に				
タミフル(リン酸オセルタミビル) 服用の有無	口有	□ #	Ħ		不明				刑毋に 乗を記載
シンメトレル(塩酸アマンタジン) 服用の有無	口有	□ #	#		不明	7			る形式
ノレンザ(ザナミビル)使用の有無	口有	□ #	#		不明	Ļ		1 1 1 1 1 1	0117 ± 0
ラピアクタ(ペラミビル)使用の有無	口有	□ #	Ħ		不明	,	月	B	時頃
イナビル(ラニナミビル)使用の有無	口有	□ #	H I		不明	1	月	B	時頃
アセトアミノフェン使用の有無	口有	□ \$	Ħ		不明	į.	月	日	時頃
テオフィリン使用の有無	口有	□ #	Ħ		不明	//	月	B	時頃
	1.						月	日	時頃
	2.						月	B	時頃
	3.					1	月	日	時頃
その他服用・使用した薬剤名	4.				5	ķ	月	日	時頃
	5.					1	月	B	時頃
	6.						月	日	時頃
	7.						月	B	時頃

2015/2016シーズン以降の調査票(抜粋)

異常行動前に抗インフルエンザウイ ルス薬の使用はありましたか	□ はい □ いいえ □ 不明					エンザウ
	□ 薬剤名不明			1 ルノ	、楽の1	使用の有
「はい」の場合、該当する薬剤全てを	□ タミフル(リン酸オセルタミビル)	月		無	を確認	後に
チェックしてください(※1)	□ シンメトレル(塩酸アマンタジン)		-			
またその薬剤の異常行動前最後の	ロ リレンザ(ザナミビル)	A	1.	史用導	終剤を	記載する
使用日時を教えてください(※2)	□ ラピアクタ(ペラミビル)	١ .		形式	<u> </u>	
	ロ イナビル(ラニナミビル)	月			ルシエ	L
異常行動前にアセトアミノフェンあるい はテオフィリンの使用はありましたか	口 はい 口 いいえ 口 不明	W			,	
「はい」の場合、該当する薬剤全てを	□ 薬剤名不明					
チェックしてください(※1)	□ アセトアミノフェン	月	日	時頃	日時不明	
またその薬剤の異常行動前最後の 使用日時を教えてください(※2)	ロ テオフィリン	月	B	時頃[〕日時不明	
異常行動前に上記以外の薬剤の使 用はありましたか	□ はい □ いいえ □ 不明					
	1.	月	日	時頃[] 日時不明	
「はい」の場合、薬剤名とその薬剤の	2.	月	日	時頃[日時不明	
異常行動前最後の使用日時を教え	3.	月	日	時頃	日時不明	
てください(※2)	4.	月	日	時頃[日時不明	
	5.	月	日	時頃] 日時不明]

重度の異常な行動すべて (①突然走り出す・②飛び降 り・③その他)の分析

図2-1.異常行動(重度)の発熱週と発生動向調査

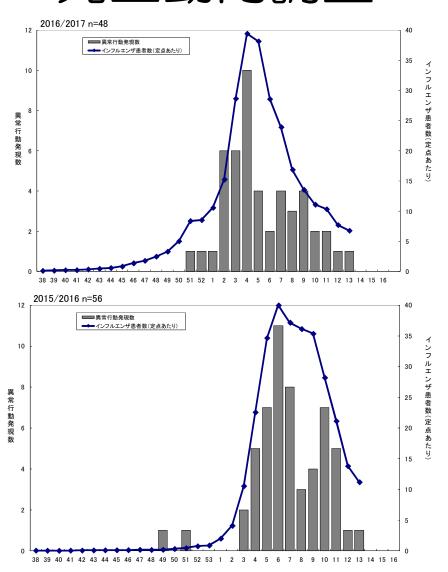


図2-2.異常行動(重度)の発熱週と発生動向調査

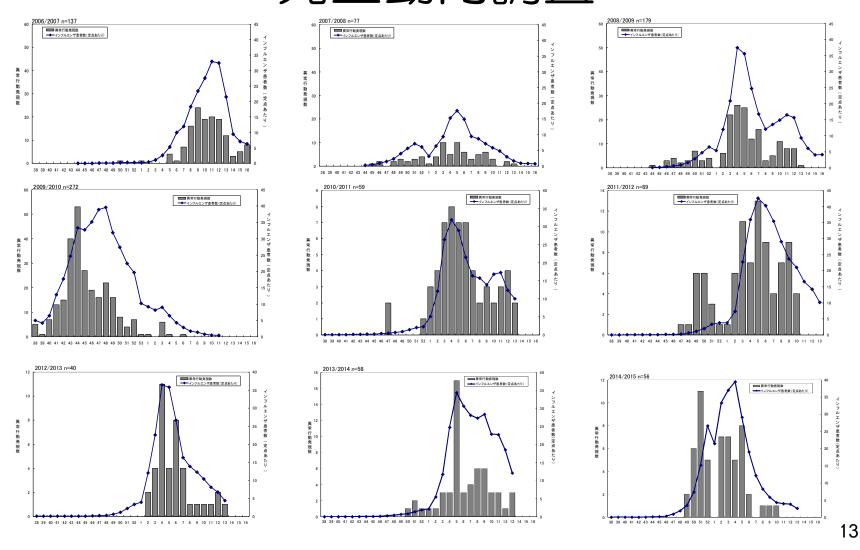
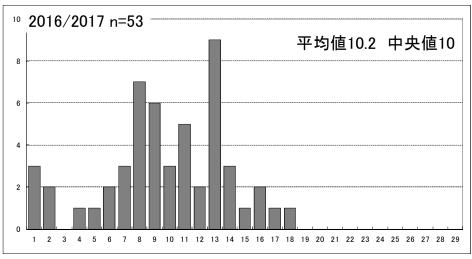


図3-1. 患者の年齢



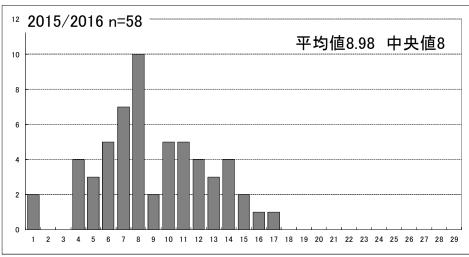
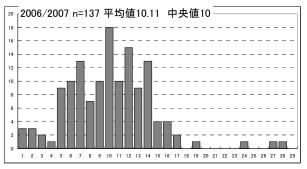
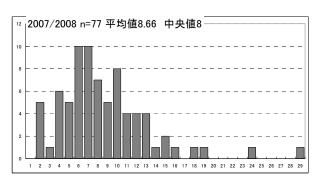
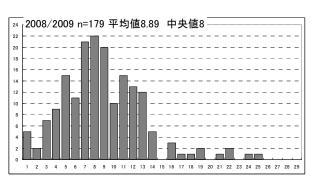
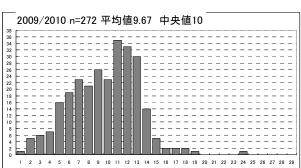


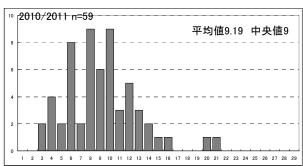
図3-2. 患者の年齢

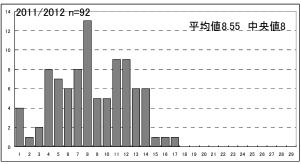


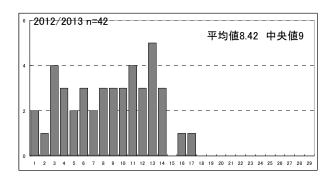


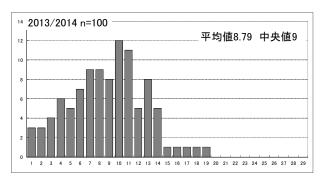












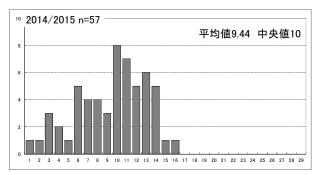
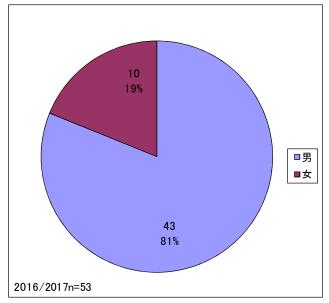


図4-1.患者の性別



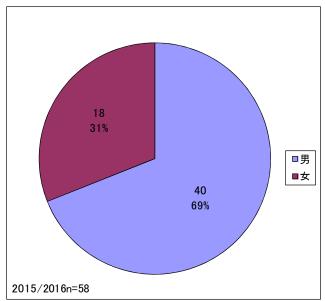
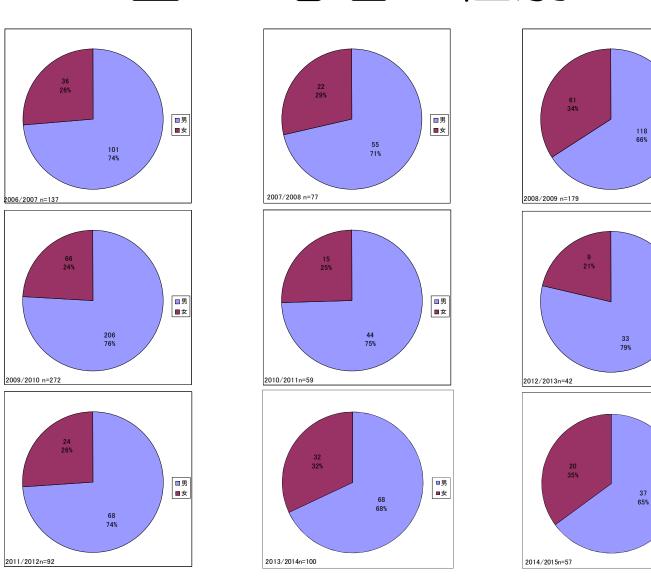


図4-2.患者の性別



■男

■女

■男

■女

■男

■女

表1. 全ての重度異常行動の発現における性差

	(A)		(组	定例数)	(B)			(症例数)
2013/2014	` ,		り (武 木) (市	表以上 歳未満	` , ,		り成本流	歳以上 0歳未満
2013/2014		男性	9	23		男性	10	22
		女性	7	15		女性	11	11
		厳密検	定 の確率値 =	= 0.772		厳密検定	€の確率値=	0.256
	(A)		(组	走例数) ————	(B)			(症例数)
				艮以上 歳未満_			6歳未満	6歳以上 10歳未満
2014/2015		男性	3	8		男性	3	8
		女性	4	9		<u>女性</u>	5	8
		厳密検	定 の確率値 =	= 1.000		厳密検定	☑の確率値=	0.679
	(A)		(组	定例数)	(B)			(症例数)
				閔以上 歳未満_			6歳未満	6歳以上 10歳未満
2015/2016		男性	3	17		男性	3	17
		<u>女性</u>	3	10		<u>女性</u>	6	7
	/ A \	厳密検	定 の確率値 =	= 0.659	(D)	厳密検定	₹の確率値=	0.107
	(A)		(组	<u> </u>	(B)			<u>(症例数)</u>
				閔以上 歳未満			6歳未満	6歳以上 10歳未満
2016/2017		男性	2	15		男性	2	15
		女性	4	4		<u>女性</u>	5	3
		厳密検	定 の確率値 =	= 0.059		厳密検定	₹の確率値=	0.017

(A):5歳未満と5歳以上10歳未満における性差 (B):6歳未満と6歳以上10歳未満における性差

表2.発熱から異常行動発現までの日数

	2007/2008	2008/2009	2009/2010	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017
発現日	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発熱後1日 以内	25(33.33)	47(27.01)	66(24.72)	13(22.03)	25(28.09)	11(26.83)	29(29.9)	14(25)	17(31.58)	18(34.62)
2日目	37(49.33)	87(50.57)	151(56.55)	36(61.02)	46(51.09)	23(56.1)	52(53.61)	26(46.43)	28(49.12)	25(48.08)
3日目	11(14.67)	22(12.64)	42(15.73)	8(13.56)	8(8.99)	3(7.32)	9(9.28)	12(21.43)	10(17.54)	9(17.31)
4日目以降	2(2.67)	17(9.76)	8(2)	2(3.38)	10(11.23)	4(9.76)	7(7.21)	4(7.14)	1(1.75)	0(0)
	75(100)	173(100)	267(100)	59(100)	89(100)	41(100)	97(100)	56(100)	57(100)	52(100)

走り出し、飛び降りのみ

発現日	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発熱後1日 以内	14(35)	24(28.57)	33(23.7)	11(39.29)	14(28.57)	8(29.63)	18(31.03)	5(17.24)	10(28.57)	14(37.84)
2日目	19(47.5)	45(53.57)	75(55.56)	12(42.86)	28(57.14)	17(62.96)	33(56.9)	18(62.07)	15(42.86)	16(43.24)
3日目	6(15)	9(10.71)	24(17.78)	5(17.86)	2(4.08)	1(3.7)	5(8.62)	5(17.24)	9(25.71)	7(18.92)
4日目以降	1(2.5)	6(7.15)	4(2)	0(0)	5(10.2)	1(3.7)	2(3.45)	1(3.45)	1(2.86)	0(0)
	40(100)	84(100)	136(100)	28(100)	49(100)	27(100)	58(100)	29(100)	35(100)	37(100)

発熱 後日 数	薬剤 の服 用状		タミフ	レ服用		抗インフルエンザウイルス薬、 アセトアミノフェン等の服用					
	況	な	:L	あり		なし		あ	IJ		
	重度/飛び 降り・突然 の走りだし	重度	飛び降り・ 突然の走り だし	重度	飛び降り・ 突然の走り だし	重度	飛び降り・ 突然の走り だし	重度	飛び降り・ 突然の走り だし		
発熱後 [*] 内	1日以	49 (28%)	27 (27%)	38 (20%)	23 (24%)	21 (51%)	13 (52%)	41 (22%)	21 (21%)		
2日目		102 (58%)	58 (58%)	105 (56%)	53 (55%)	16 (39%)	9 (36%)	112 (59%)	59 (60%)		
3日目		18 (10%)	11 (11%)	29 (16%)	15 (16%)	4 (10%)	3 (12%)	26 (14%)	15 (15%)		
4日目		6 (3%)	4 (4%)	9 (5%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (4%)	2 (2%)		
5日目		0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	1 (1%)		
6日目 以降		0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%) 20		

注: 2009/2010シーズンから2012/2013シーズンの合計

図5-1.最高体温

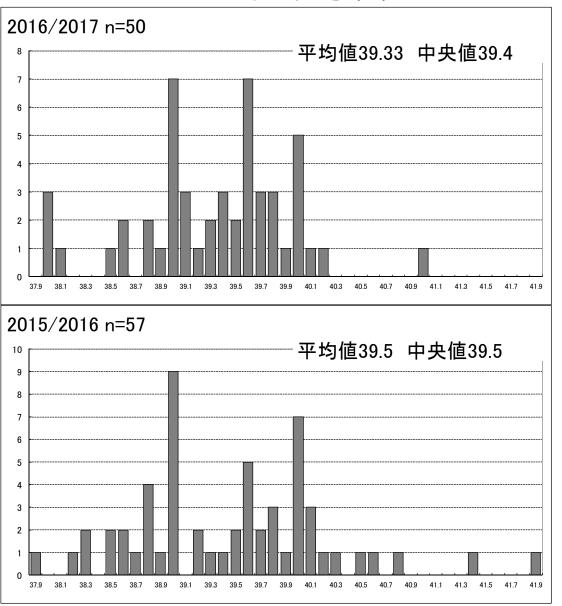
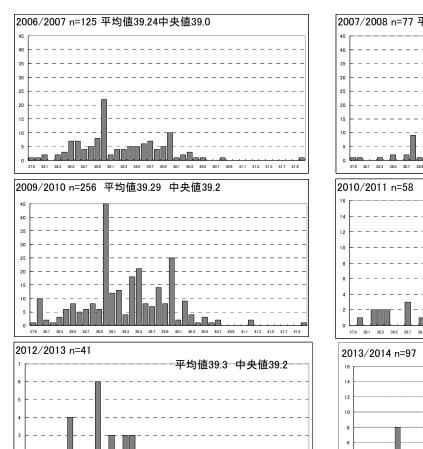
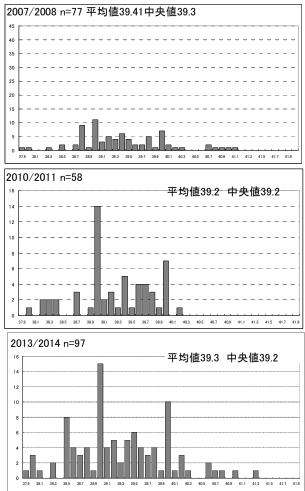
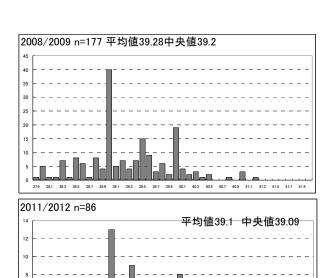


図5-2.最高体温







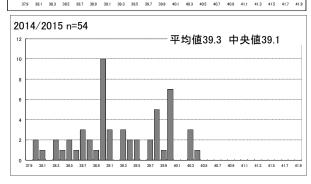
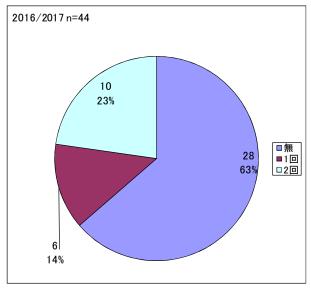


図6-1.ワクチン接種の有無



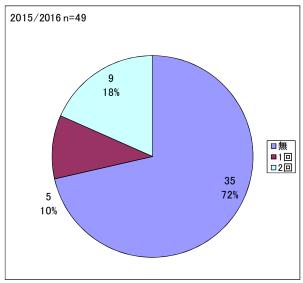
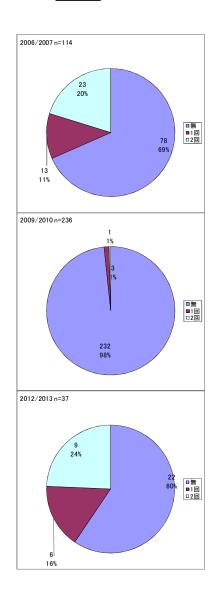
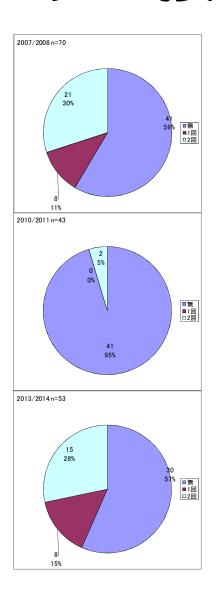


図6-2.ワクチン接種の有無





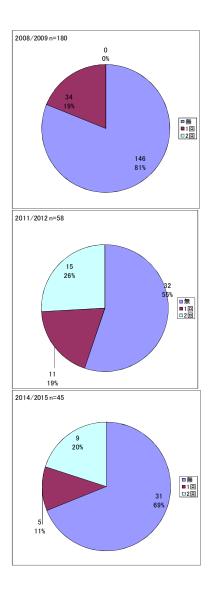


図7-1.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無

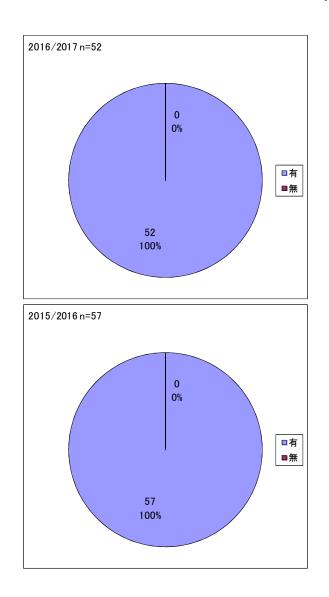
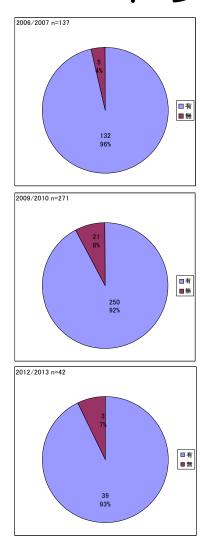
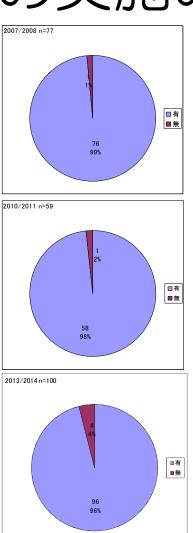


図7-2.インフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無





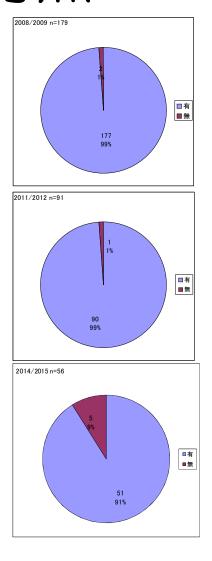


図8-1.迅速診断キットによる検査結果

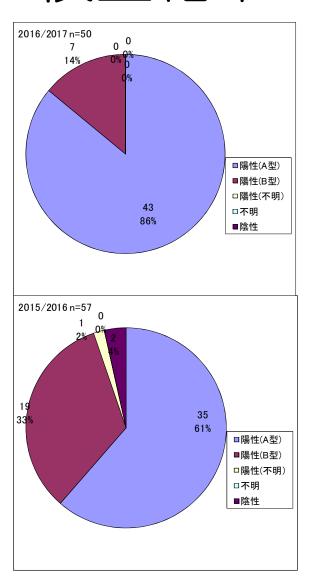
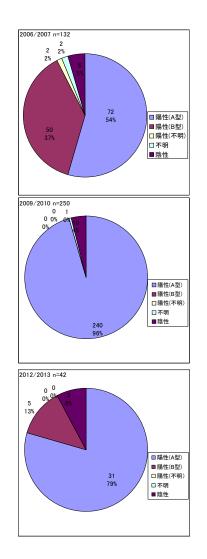


図8-2.迅速診断キットによる 検査結果



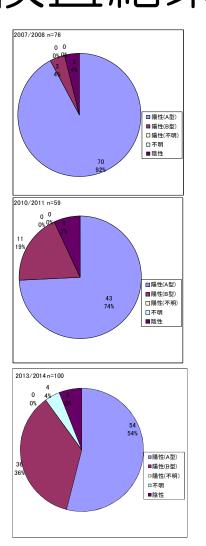




図9-1.異常行動と睡眠の関係

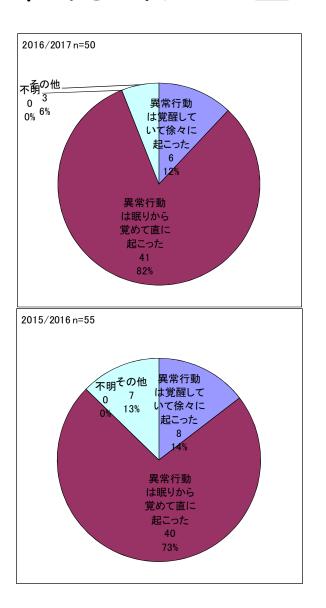
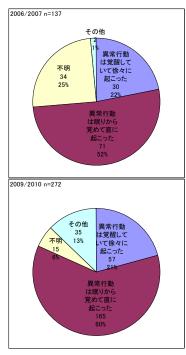
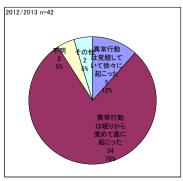
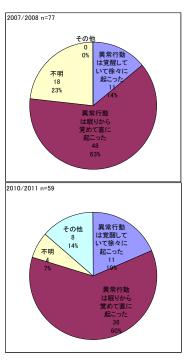
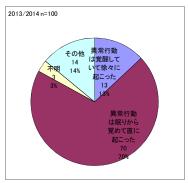


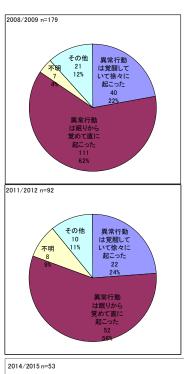
図9-2.異常行動と睡眠の関係











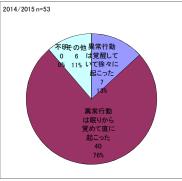
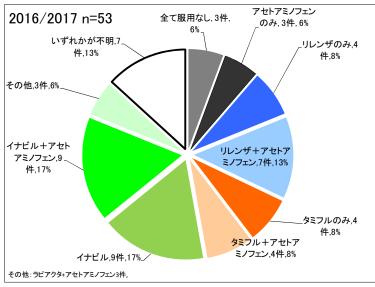


図10-1.服用した薬の組み合わせ (重度の異常な行動すべて:



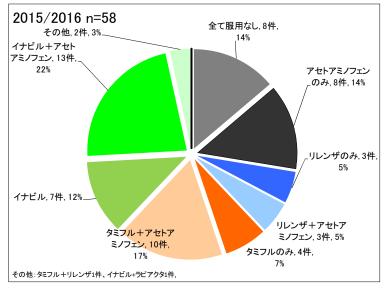
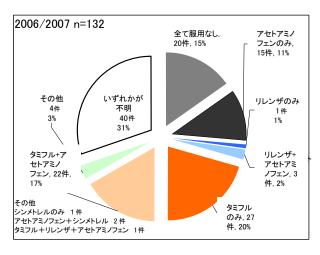
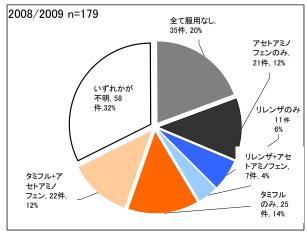
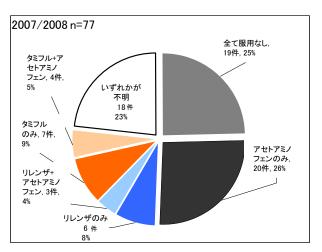


図10-2.服用した薬の組み合わせ (重度の異常な行動すべて:







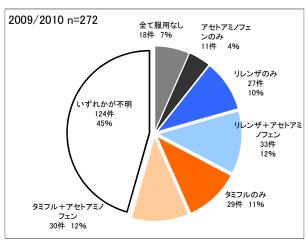
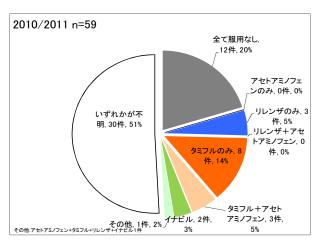
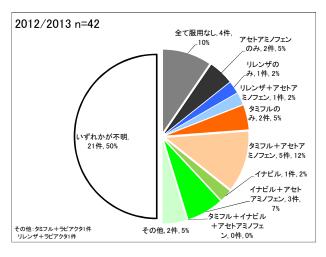
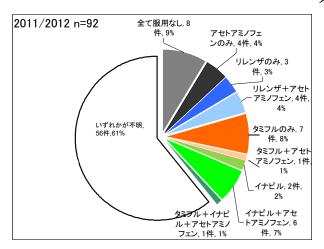


図10-3.服用した薬の組み合わせ (重度の異常な行動すべて:







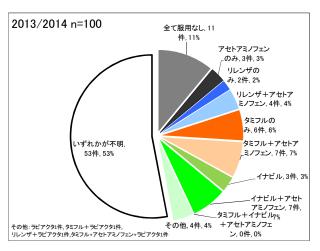


図10-4.服用した薬の組み合わせ (重度の異常な行動すべて:

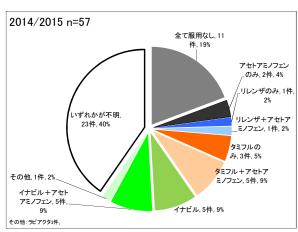


図10-5.薬の服用の有無

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合(他の薬剤の服用状況は考慮せず)

2016/2017

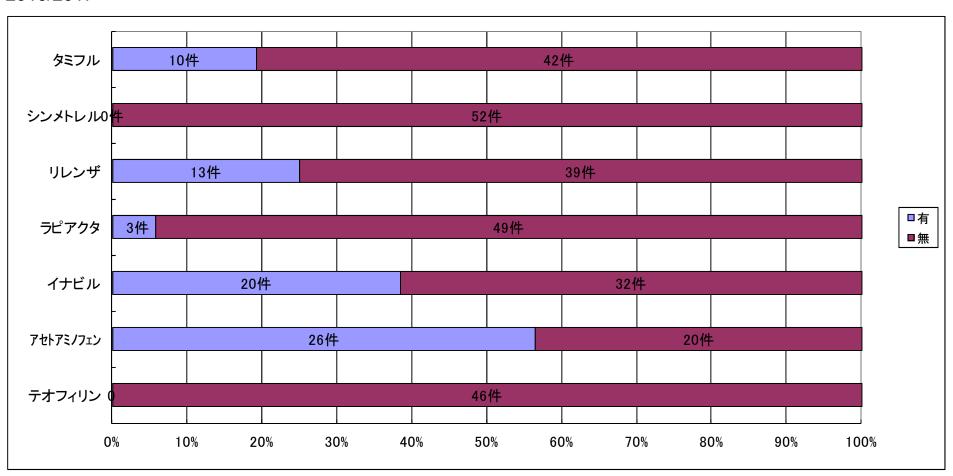
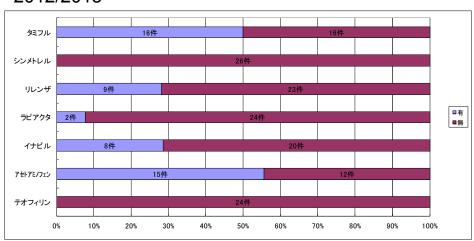


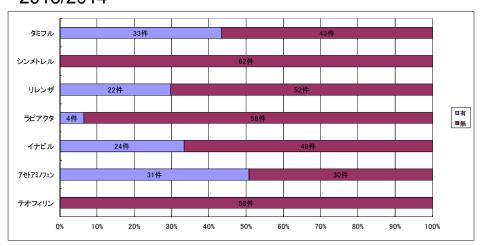
図10-6.薬の服用の有無

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合(他の薬剤の服用状況は考慮せず)

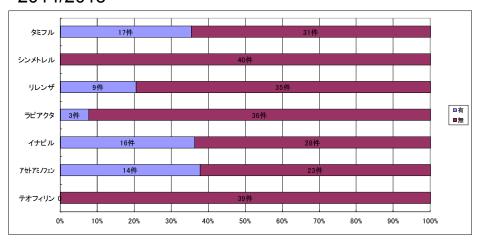
2012/2013



2013/2014



2014/2015



2015/2016

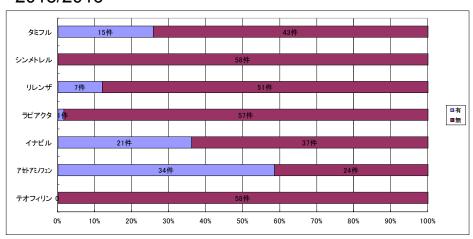
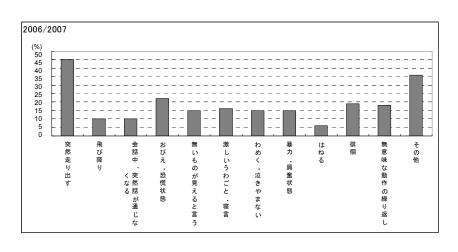
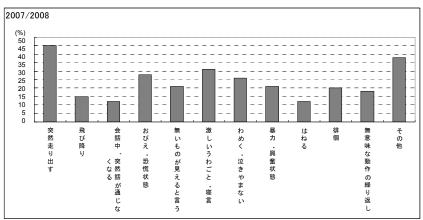
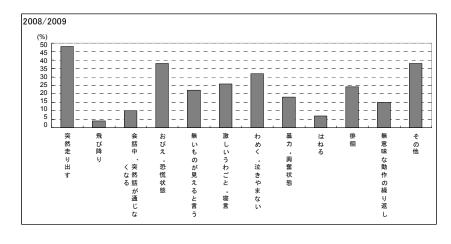


図11-1.異常行動の分類(複数回答)







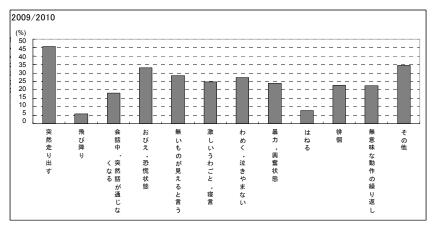
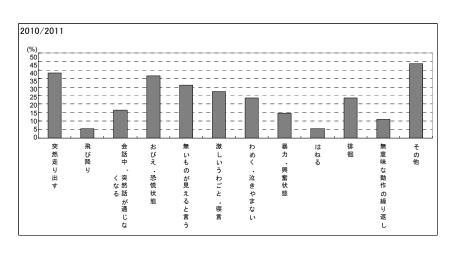
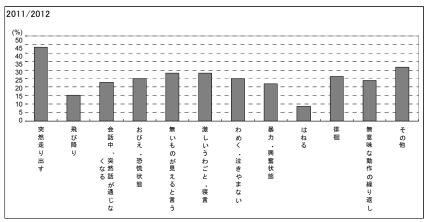
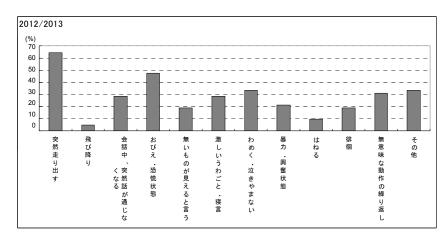


図11-2.異常行動の分類(複数回答)







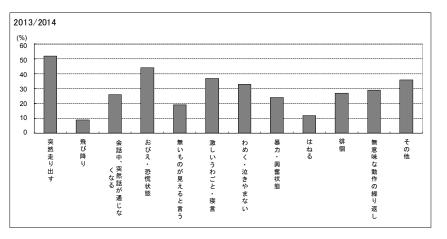
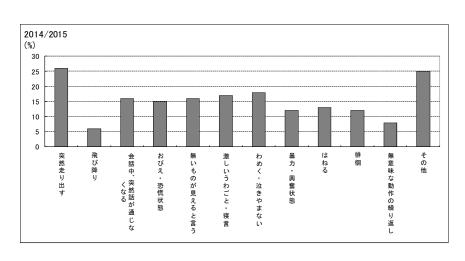
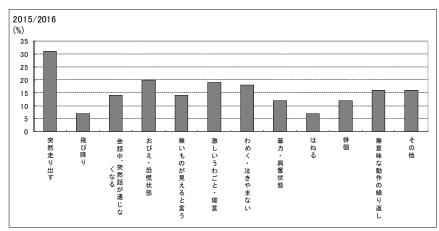
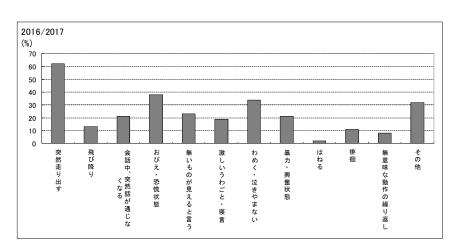


図11-3.異常行動の分類(複数回答)

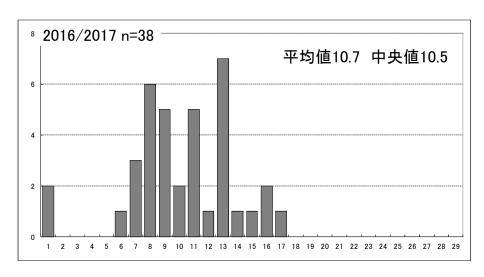






重度の内、 ①突然走り出す・②飛び降り のみの分析

図12-1.患者の年齢



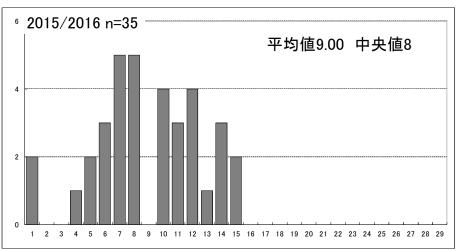
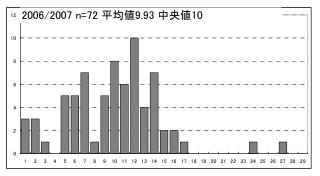
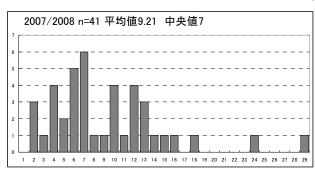
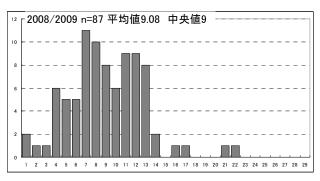
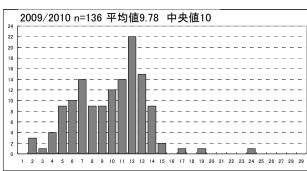


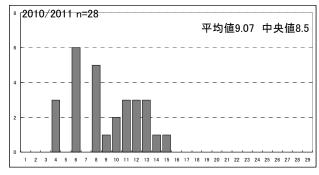
図12-2.患者の年齢

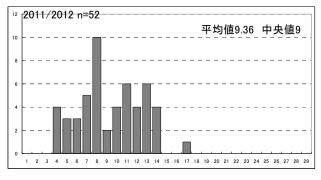


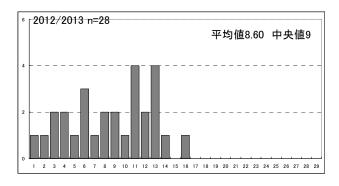


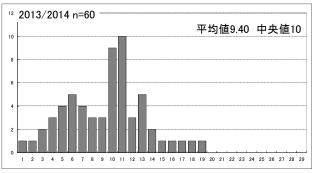












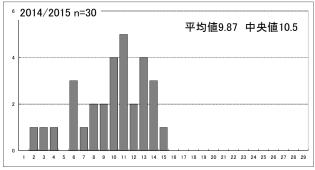
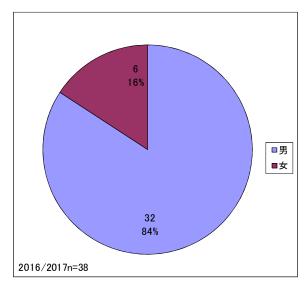


図13-1.患者の性別



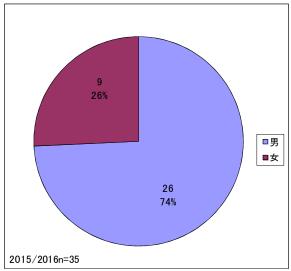
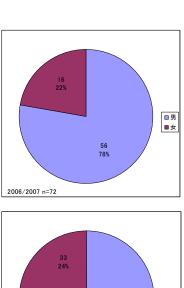
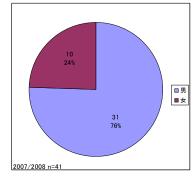
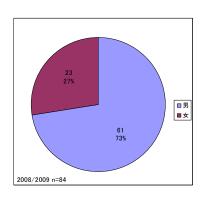
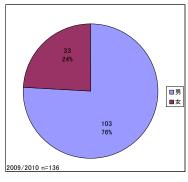


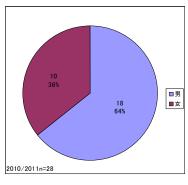
図13-2.患者の性別

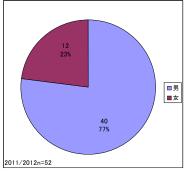


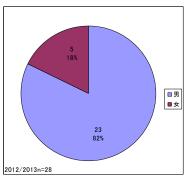


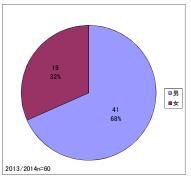












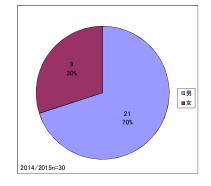
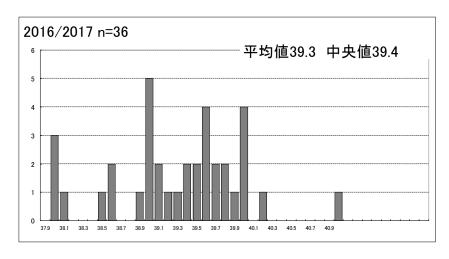


表3. 最も重度な異常行動の発現における性差

	(A)	^(症例数) (B)			(症例数)			
2013/2014	` ,	5歳未満 5歳以上 10歳未満			6歳以上 6歳未満 10歳未満			
2010/2014		男性	6	9		男性	6	9
		女性	1	10		女性	5	6
		厳密検定 の確率値 = 0.178				厳密検定の確率値= 1.000		
2014/2015	(A)		(症	例数)	(B)			例数) ———
			り (以上 表未満			N EU 🛣 ido	以上 歳未満
		男性	1	4		 男性	1	4
		女性	2	4		女性	2	4
	(A)	厳密検	定 の確率値 = (症	1.000 例数)	(B)	厳密検定	[の確率値= 1. (症	000 例数)
2015/2016				 以上 ^艮 未満				以上 設未満
		男性	2	10		男性	2	10
		女性	1	5		女性	3	3
		厳密検定 の確率値 = 1.000			厳密検定の確率値= 0.268			
2016/2017	(A)		(症	例数)	(B)		(症	例数)
	()	5歳以上 5歳未満 10歳未満			()		6歳 6歳未満 10歳未満	
		男性	1	12		男性	1	12
		<u>女性</u>	1	3		<u>女性</u>	1	3
		厳密検	定 の確率値 =	0.426		厳密検定	[の確率値= 0.4	426

(A):5歳未満と5歳以上10歳未満における性差 (B):6歳未満と6歳以上10歳未満における性差

図14-1.最高体温



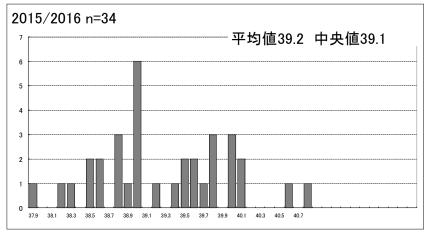


図14-2.最高体温

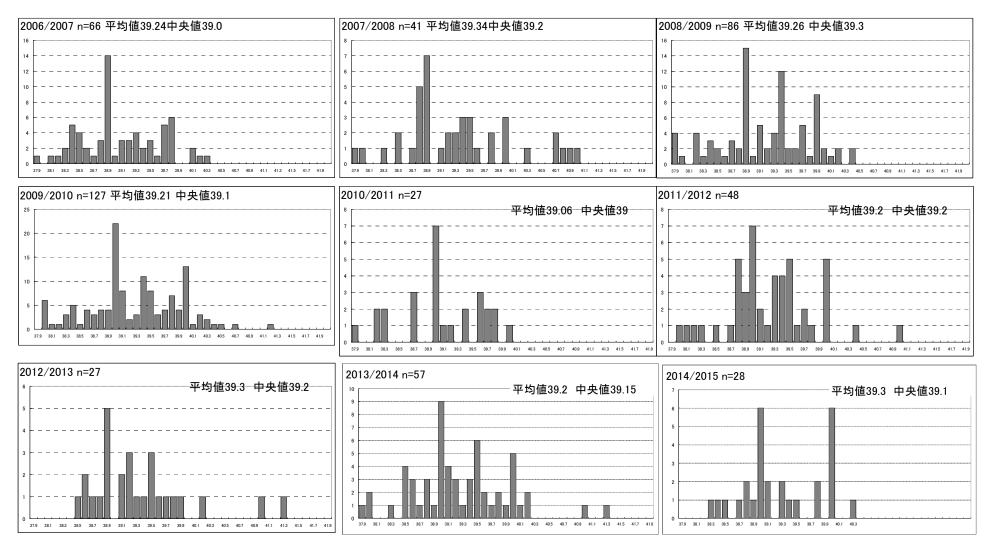
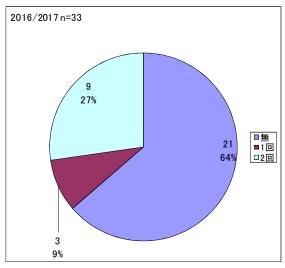


図15-1.ワクチン接種の有無



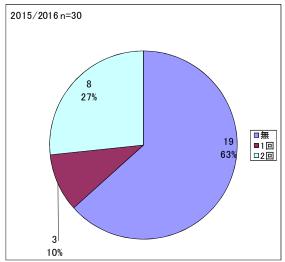
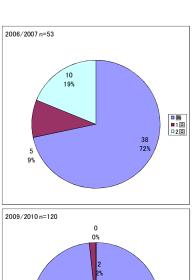
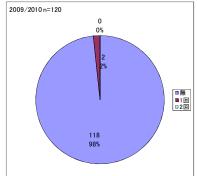
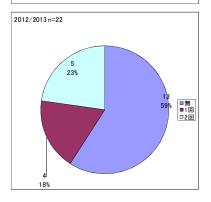
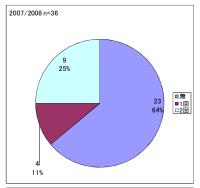


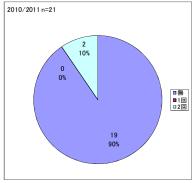
図15-2.ワクチン接種の有無

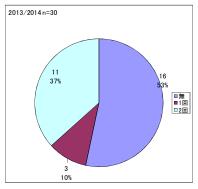


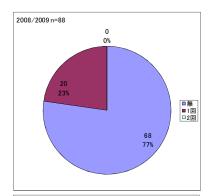


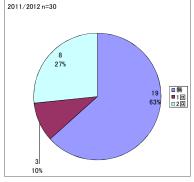












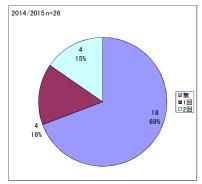
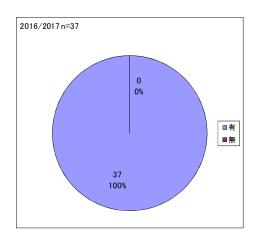


図16-1.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無



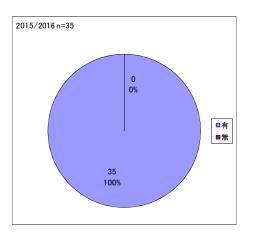
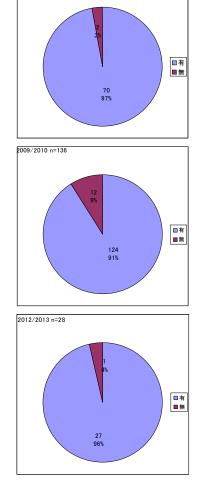
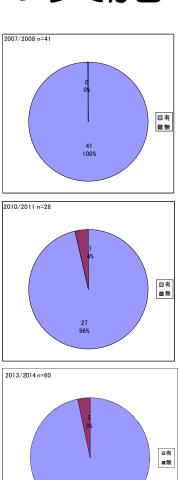


図16-2.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無



2006/2007 n=72



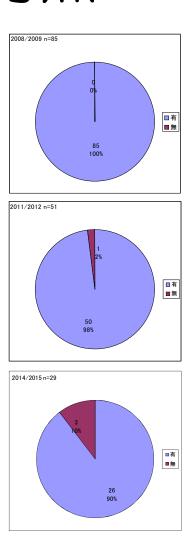
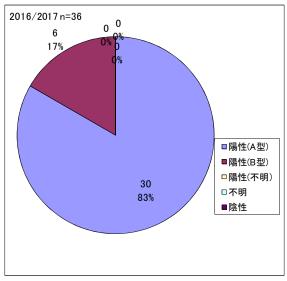


図17-1.迅速診断キットによる 検査結果



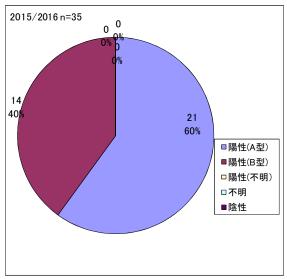
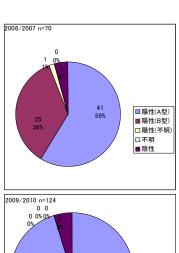
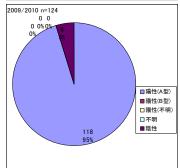
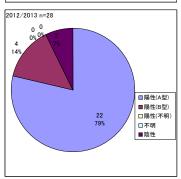


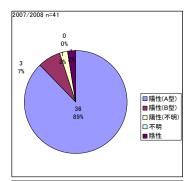
図17-2.迅速診断キットによる

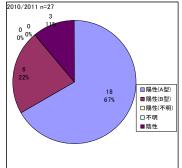
検査結果

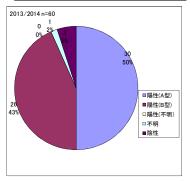












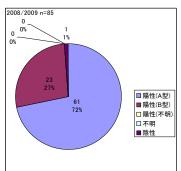
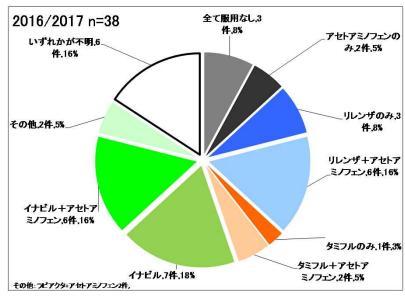






図18-1.服用した薬の組み合わせ (重度の内、①突然走り出す・②飛び降りのみ)



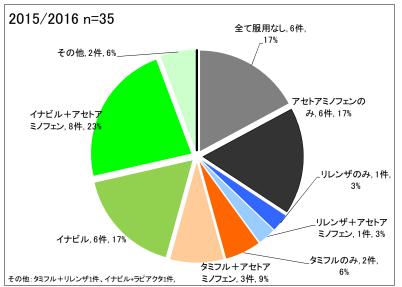
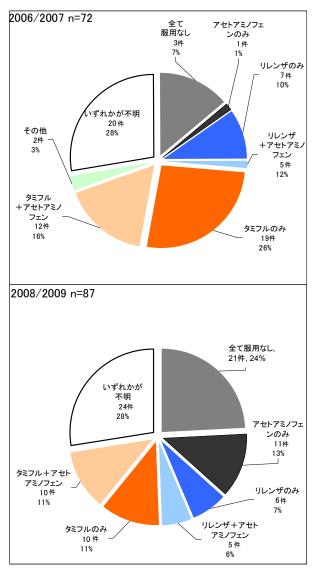
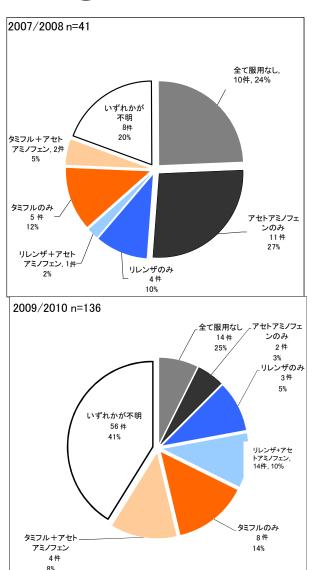


図18-2.服用した薬の組み合わせ (重度の内、①突然走り出す・②飛び降りのみ)

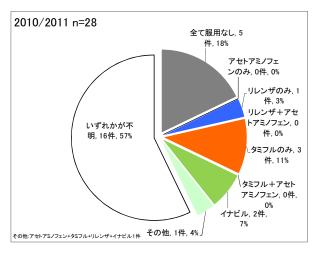


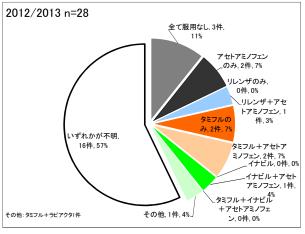


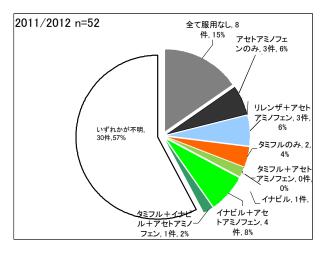
55

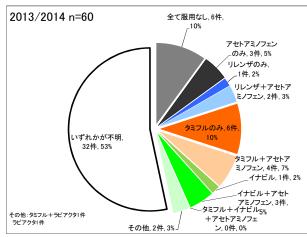
注: タミフル、シンメトレル、リレンザ、アセトアミノフェン、ラピアクタ(2009/2010以降のみ)、イナビル(2010/2011以降のみ)、テオフィリン(2012/2013以降のみ)の7剤の服用の有無が明らかな症例についての内訳。7剤のうち一部の薬剤服用があっても、他の調査薬剤の服用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

図18-3.服用した薬の組み合わせ (重度の内、①突然走り出す・②飛び降りのみ)









56

注:タミフル、シンメトレル、リレンザ、アセトアミノフェン、ラピアクタ(2009/2010以降のみ)、イナビル(2010/2011以降のみ)、テオフィリン(2012/2013以降のみ)の7剤の服用の有無が明らかな症例についての内訳。7剤のうち一部の薬剤服用があっても、他の調査薬剤の服用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

図18-4.服用した薬の組み合わせ (重度の内、①突然走り出す・②飛び降りのみ)

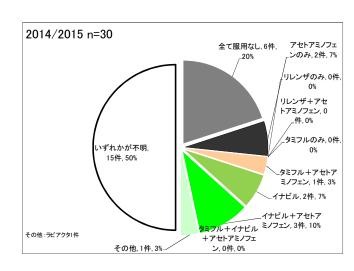


図18-5.薬の服用の有無

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合(他の薬剤の服用状況は考慮せず)

2016/2017

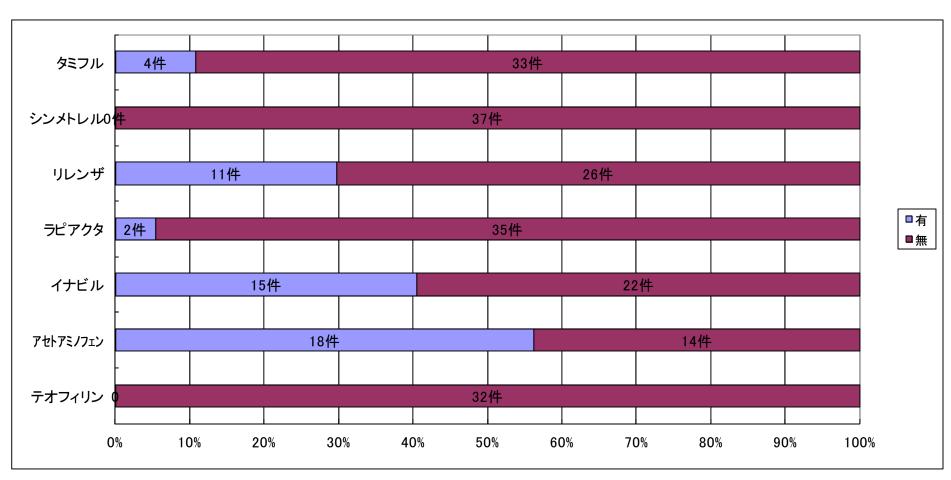
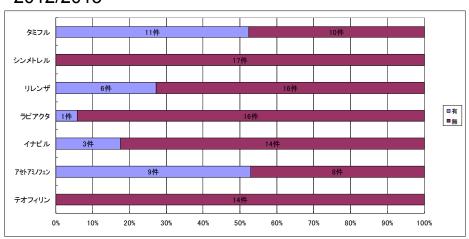


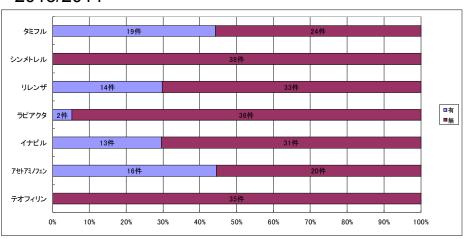
図18-6.薬の服用の有無

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合(他の薬剤の服用状況は考慮せず)

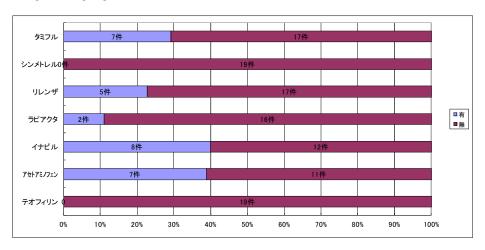
2012/2013



2013/2014



2014/2015



2015/2016

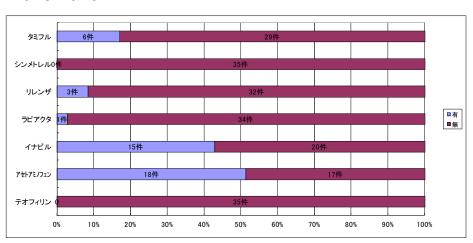
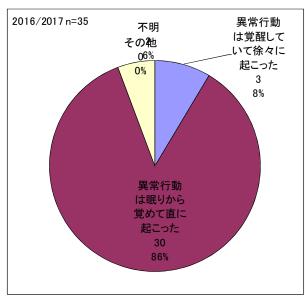


図19-1.異常行動と睡眠の関係



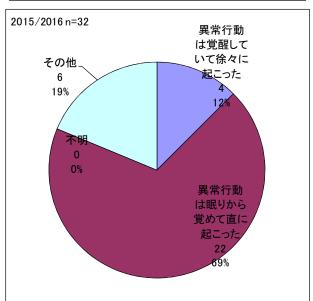
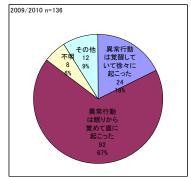
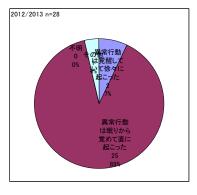
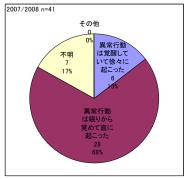


図19-2.異常行動と睡眠の関係

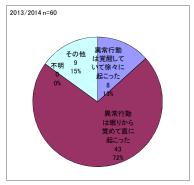


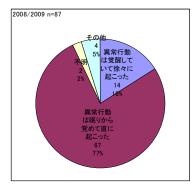




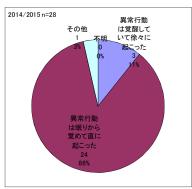












NDBによる服用薬剤ごとの発症率の ・ のと期間 比較

- データと期間
 - 異常行動

「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」より、各シーズンの異常行動(最も重度の高い異常行動(「突然走り出す」・「飛び降り」) 、全ての重度異常行動)と服用したノイラミニダーゼ阻害剤のデータを用いた

- NDBでの患者数

厚生労働省より提供されたレセプト情報・特定健診等データベース(National Database。NDB)でのデータ。NDBでの医科レセプトに基づいた年齢群別、都道府県別のインフルエンザ患者数及び調剤レセプトに基づいた年齢群別、都道府県別の抗インフルエンザウイルス薬(オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル)の処方された患者数を、各疾患の疑い及び月をまたいで受診した場合の二重計上は除き、合併症は含むようにして集計した

- 期間

2010/2011シーズンから2013/2014シーズンの4シーズン(NDBの追加申請の データが来ていないために前回と同内容のために以下省略)

• 解析方法

ノイラミニダーゼ阻害剤の種類毎の処方薬と異常行動に関する厳密検定

まとめ (1)

- 重度の異常な行動の報告数は過去11シーズンで2番目に少なかった。
- 年齢は13才が最頻値で、男性が81%、女性が19%と、男性の方が多かった。
- 重度の異常な行動の発生状況について、従来のインフルエンザ罹患者にお ける報告と概ね類似している。
- 重度の異常な行動の服用薬別の報告件数は、タミフル(他薬の併用を含む。以下同じ)8件(3件)、アセトアミノフェン26件(18件)、リレンザ11件(9件)、イナビル18件(13件)、であり、これらの医薬品の服用がなかったのは3件(3件)であった。(()の件数は、突然走りだす・飛び降りの内数。)
- 2014/2015シーズンまでは、調査票の各薬剤の「使用の有無」について「有」のみに記載があり、「無」もしくは「不明」に記載がない回答があった。これらは他の調査薬剤の使用状況の一部が不明な症例として「いずれかが不明」とした。
- 2015/2016シーズンから各薬剤の使用の有無について明確に記載を行ったことにより、2015/2016シーズン「いずれかが不明」に該当する症例は0件になったが、2016/2017シーズンでは7件(6件)が「いずれかが不明」になった(全例アセトアミノフェンの使用状況が不明)
- NDBを用いて使用薬剤ごとの異常行動の発症率の分析の追加は未実施

まとめ (2)

- したがって、これまで同様に、抗インフルエンザウイルス薬の種類、使用 の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考え られた。
- 報告内容には、飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあった。
- 以上のことから、インフルエンザ罹患時における異常行動による重大な転帰の発生を抑止するために、次の点に対する措置が引き続き必要であると考えられる。
 - 抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無に関わらず、インフルエン ザ発症後の異常行動に関して、注意喚起を行うこと。