

タミフル服用患者を含む疫学調査等について

平成19年4月
医薬食品局

1. 「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」【別添1】

横田俊平、他：厚生労働科学研究費補助金 平成17年度総括研究報告書

全国12都県の小児科医師に対してインフルエンザ経過中に生じた臨床症状、経過等について調査。タミフルは91.8%に使用されていた。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。肺炎合併については、タミフル未使用の累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であった。

2. 「1歳未満インフルエンザ患者に対する治療実態特別調査」結果報告(案)【別添2】

日本小児科学会、日本外来小児科学会、日本小児感染症学会(中外製薬の委託による調査)

1歳未満のインフルエンザ患者を対象に2005年1月から3月末日までに前向きの治療実態調査を行い、219施設から1674例の安全性解析対象症例が収集された。有害事象全体の発現率は、タミフルを投与した症例(29.98%)では抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例(21.49%)と比べて有意に高かったが、タミフル投与症例に重症例が多く、軽症例が少なかった等の問題もあるため、タミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについての明確な結論は得られなかった。また、タミフル投与症例における精神神経系の有害事象(0.93%)については、その頻度・程度ともに一般的に小児科医がインフルエンザ患者で経験する範囲内で、危惧すべき重篤な中枢神経系の有害事象も認められなかった。

3. その他

「インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究」研究実施計画書【別添3】

横田俊平、他：厚生労働科学研究費補助金(平成18年度)

18歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、また、患者特性とともに、治療薬剤の使用時期についての精密な情報を収集して、臨床症状発現について詳細な検討が可能な疫学研究を計画した。また、事例調査では、インフルエンザ発症後に異常行動、けいれん、意識障害などの重篤な精神神経症状を発現した事例についての情報を収集し、評価する。

厚生労働科学研究費補助金 (抜粋)
平成 17 年度総括研究報告書

「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成育小児医療学教授)

研究内容の要旨

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患で、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。このような乳幼児では発熱後けいれん、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響が拘わっているのかなど、不明な点も多い。そこで全国 12 都県の小児科医師に対して「医師用調査票」と「患者・家族用調査票」を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。随伴症状の発現時期は発熱第 1～2 病日に 92% が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1～2 病日に 95.4%、タミフルは 91.8% を使用していた。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。肺炎合併についてみると、タミフル未使用の累積発生率は 3.1%、タミフル使用では 0.7% であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比 0.24 (p 値 < 0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には 0.20 (p 値 < 0.0001) で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた。次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的関係をより詳細に検討する調査が必要である。

分担研究者: 森 雅亮(横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学小児科)、森島恒雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)、根津敦夫(横浜市立大学市民医療センター小児科)、奥村彰久(名古屋大学小児科[現、順天堂大学小児科])、細谷光亮(福島県立大学小児科)、鈴木 宏(新潟大学国際感染症学)、藤田利治(統計数理研究所)

A. 研究の背景と目的

インフルエンザは各種の随伴症状を伴う疾患で、とくにわが国では乳幼児にインフルエンザ脳症を発症することが大きな問題になっている。これまでの厚生労働省研究班および家族会の調査では、インフルエンザ脳症を発症した乳幼児では発熱後けいれん・意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていた。しかしこの異常行動・言動がインフルエンザ脳症の前駆症状として捉えられるものか、それともインフルエンザの一般的な随伴症状と考えられるものか不明の点も多く、インフルエンザそのものとの関連性を探ることが重要になっていた。他方、鳥インフルエンザの変異がすすみ、ヒトへの感染が危惧される時代ともなり、この意味からも現在流行を起こしているインフルエンザの一般症状、随伴症状の疫学所見を詰めておく必要性も生じてきた。さらには迅速診断法が進歩し、インフルエンザの診断が確定した患者様には抗インフルエンザ薬を処方するというインフルエンザの診療様式はほぼ確立した感があるが、処方の実態やインフルエンザの一般症状、随伴症状の経過との関連についての調査は必ずしも十分にはなされていないのが現状である。

以上の問題を勘案し、今回インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査方法

- 全国12都県の小児科医師に対して「医師用調査票」(資料1)と「患者・家族用調査票」(資料2)を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。
- 依頼する医師に、まず調査開始日を決めてもらい、その日より迅速診断などの方法によりインフルエンザの診断が確定した患者すべてについて、連続10名に〈患者・家族用調査票〉を渡し記載して戴くよう取りはかっていた。
- 同時に、該当する患者について医師側には〈医師用調査票〉の用意戴き、記載をお願いした。患者には、第7病日以降に調査票持参の上再診して戴き、先生方の方で調査票をお受け取り願った。再診ができない患者については電話などで情報聴取をお願いした。
- 〈患者・家族用調査票〉は再診の折に家族に持参させ、先生方に記載して戴いた〈医師用調査票〉と通し番号を合わせて、10名分をまとめて班員へ送付いただいた。
- 本研究は、主任研究員が所属する横浜市立大学倫理委員会の承

認をうけ実施した。

2. 医師用調査票（資料1）の記載

- 発熱の初日を「第1病日」とし、その後7病日まで最高体温を記載。
- 1日を<午前><午後><夜>と3つに大分化。<午前>とは、朝6時から正午まで、<午後>は、正午より夕方6時まで、<夜は>夕方6時から翌朝6時まで、とした。
- 「臨床症候」については医師の診察所見を記載。異常行動・言動については、参考のため調査用紙の裏面に、具体的な例文を掲載した。患児が該当する言動をみせた場合に該当症状にチェック。
- 「治療薬」は、処方内容を内服開始時から記載とした。
- チェック法は、症状がみられたら「✓」、症状が判らない場合は「?」、症状がなかった場合には「空欄」とした。
- 病状が悪化し、他院へ転送された場合には、転送先の病院を記載することとした。

3. 患者・家族用調査票（資料2）

- 説明文書と同意書（資料3）を事前に手渡し、協力を要請した。
- 「発熱」については、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちで

の最高体温を記載していただくこととした。

- 「症状」については、調査用紙の裏面に症状の具体的な例文を掲載し、参考にしていただいた。

①第1病日から第7病日までに、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」に○印をつけていただいた。なお、乳幼児では、筋肉痛、関節痛、耳痛、咽頭痛、頭痛などは訴えられない場合があることも明記。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限り記載していただくこととした。

②症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に□の中に「✓」を記入し、症状があったか否かが不明な場合には「?」症状がなかった場合は「空欄」としていただいた。

③<朝>は朝6時から正午まで、<昼>は正午より夕方6時頃まで、<夜>は夕方6時頃から翌朝6時頃まで、という定義も明記。

- 「治療薬」については、担当医に処方された内容を参考にいただいた。

①各薬剤使用の有無について該当する番号に○印。

②薬剤を使用した場合には、

その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」に。

- 不明の点があったら、担当医に尋ねるように指導。

C. 結果 (資料4)

- 医師からは2,846件、患者・家族からは2,545件の回答を得られた(資料4-1)。
- 対象患児は、ほぼ平均的に小児年齢を網羅しており、ワクチン接種においては2回接種済が35.9%に過ぎなかった。また、けいれんの既往は4.3%でみられた(資料4-2)。
- 38℃以上の高熱が出現するのは、第1、2病日である。異常言動出現者は10.5%と従来の報告と比較して高頻度にみられたが、この解釈には今後の検討が必要である。その他の臨床症候については、けいれん(0.6%)、熱性けいれん(2.6%)、意識障害(1.3%)、肺炎(1.4%)、クループ(1.7%)、中耳炎(1.3%)、筋炎(1.0%)と従来の成書に記載してある随伴症状の頻度と同程度であった(資料4-3①)。薬物面では、タミフルが90.0%と大多数の患者に使用されていた。アセトアミノフェンは39.6%、抗菌薬は全体で28.0%と余り使用されていなかった(資料4-3②)。これは、迅速診断で本症と診断が付くと、抗菌薬が処方されなくなったと推

測できる。

- 各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していた。特に異常言動の随伴は、両病日で95.6%を占めていた。但し、中耳炎の発症はこの範疇に属さず第7病日まで数%ずつの発症が続いた(資料4-4)。
- 薬剤の使用時期では、第1あるいは2病日にアセトアミノフェンは95.4%、タミフルは91.8%が処方されていた。抗菌薬については、第3病日以降も投与されていた(資料4-5)。
- 臨床症候の発現期間は、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害は1日ないし2日間と比較的短期間であった(資料4-6)。
- 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を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(資料4-7①)。この点は、今回の調査が厳密な時間的推移について記載するように

なっていなかったので、タミフル内服と異常言動発現の時間的差異についての検討が行えなかった。次回の調査はこの点を追究するものにすべきであると考えられた。

- 肺炎合併についてみると、タミフル未使用での累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比0.24(p 値 <0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には0.20(p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた(資料4-7⑤)。クループの併発についても、タミフルは抑制していた(資料4-7⑥)。
- タミフル使用とけいれん、熱性けいれんあるいは意識障害の出現、中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料4-7②~④、⑦、⑧)。
- アセトアミノフェンを使用したものでは、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害等の臨床症候の出現が有意に増加していた(資料4-8①~④)。
- アセトアミノフェン使用と肺炎・クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料4-8⑤~⑧)。
- マクロライド系抗菌薬を使用したものでは肺炎の併発が増加(資料4-9)、ペニシリン系抗菌薬では中耳炎の併発が増加(資料4-10)、セフェム系抗菌薬では異常言動の

出現阻止、肺炎・クループの併発の増加(資料4-11①~③)という関連性がみられた。

- 「患者家族用調査票」からも、38℃以上の高熱が出現するのは、平均して第1、2病日に限ることが判明した。異常言動は、おびえ・恐怖8.7%、幻視・幻覚5.9%、突然大声・うわごと12.8%、怒り出す・ニヤリとする8.5%、指を食物のように0.7%の頻度がみられた。その他の臨床症候については、けいれん(3.1%)、意識消失(1.5%)、ひどい咳(41.1%)、嘔吐・下痢(35.0%)、咽頭痛(40.4%)、頭痛(40.9%)であった(資料4-12)。
- 異常言動・けいれん・意識消失の出現は第1病日の夜に多く認められた(資料4-13①)。また、耳の痛みは第5病日まで発現時期が遷延していた(資料4-13②)。
- 投与された薬剤としてはタミフルが最も多く、第1あるいは2病日に92.1%が投与されていた(資料4-14)。
- おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然大声・怒り出すなどの症状において、タミフル未使用群とタミフル使用群の累積発生率の間に有意な差異はみられなかった(資料4-15①、②、④)。突然大声・うわごとについては、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた(資料4-15③)。

- タミフルはひどい咳の抑制に大きく関与（ハザード比 0.69 ($p < 0.0001$))していた(資料4-15 ⑤)。
 - 臨床症候の発現には薬剤以外の要因も関連していることから、多変量解析による検討を行なった。この結果、異常言動の発現に関与する因子は年齢、全経過を通じた最高体温 (40.0 °C以上) であることが判明した (資料4-16)。
 - 性別、年齢、ワクチン接種、気管支喘息、けいれん、発熱を多変量調整した結果、タミフルと異常言動については、ハザード比は 1.07 ($p = 0.647$)で明らかな相関性を持たなかった (資料4-17 ①)。
 - 上記多変量調整の結果、タミフルとけいれん、熱性けいれん、意識障害の出現についても明確な関連性は認められなかった (資料4-17 ②~④)。
 - 同様に多変量調整によって関連要因の影響を調整した結果、アセトアミノフェンと熱性けいれんの関連はみられなくなった (資料4-17 ③)。しかしながら、異常言動、けいれんについては依然として増加の傾向(有意水準 10 %)が残り(資料4-17 ①、②)、意識障害は有意に増加していた(資料4-17 ④)。今後、さらに精度の高い調査を実施し、確認する必要がある。
 - 上記多変量調整の結果、タミフルは肺炎の併発抑制に、セフェム系抗菌薬は併発増加に有意に関連していた (資料4-17 ⑤)。
- D. 結論
- 今回の解析では、約 2,500 例の症例について、医師側からと患者・家族側の双方から、調査が実施できた。
 - 医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。
 - 異常言動の出現率は従来報告と比較して 10 % と非常に高い値を示した。異常言動の定義および内容に曖昧な点があり、また昨年末よりメディアを中心にインフルエンザの異常言動についての報道が繰り返されてきたために、過剰に報告された可能性がある。結論は来年度以降の調査の結果に持ち越しとしたい。
 - 今回の実態調査では発熱後 7 日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。
 - 異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第 1 あるいは 2 病日に 90 % 前後集中していたことより、この時期の詳細な検討が今後重要になった。
 - 多重解析の結果、タミフルと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はなかったが、明確な結論を導くためには今後の検討が必要

である。

- 今回の調査は、病因的にも社会的にも重要な点を捉えていると思われる、今後さらに時間経過を綿密に追った大規模な検討が必須である。
- インフルエンザは他の風邪症候群と比較して、様々な随伴症状を呈することから、決して軽い病気でないことが再確認できた。

E. 来年度以降の調査についての課題

- 発現時期が第1、2病日に多かったことから、調査をこの期間に限定し、異常言動の詳細な内容をコメントに記載してもらうよう適切な指示を行い、時間的経過（特に服薬との関係）を記載してもらうように調査票を修正する。
- 調査する圏を広げ、より大規模な調査を行う方向を考えていく。
- より質の高いデータを得るためには、リアルタイムで得られた情報を処理していく必要がある。
- 次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的關係をより詳細に検討する調査が必要であろう。

結果報告(案)

(概略)

日本小児科学会

日本外来小児科学会

日本小児感染症学会

本調査は前向きの治療実態調査であり、2005年1月から3月末日迄を症例登録期間として、284施設において実施し、219施設から1815例が登録され、1771例の調査票が収集された。

調査票収集症例1771例のうち、安全性解析対象除外症例97例(有害事象の有無未記載、他院からの転院症例、再罹患再登録例、1歳以上等)を除いた1674例を安全性解析対象症例とした。その結果、治療なし症例30例、タミフル投与症例1284例、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例11例、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例349例であった。

症状の強度*別で見ると、治療なし症例では強度10.0%(3例)、中等度53.3%(16例)、軽度20.0%(6例)、不明16.7%(5例)、タミフル投与症例では強度25.5%(327例)、中等度45.3%(582例)、軽度15.7%(202例)、不明13.5%(173例)、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例では強度18.2%(2例)、中等度36.4%(4例)、軽度18.2%(2例)、不明27.3%(3例)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では強度15.5%(54例)、中等度44.1%(154例)、軽度24.1%(84例)、不明16.3%(57例)であった。タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の強度分布に有意差が認められた($P<0.001$)。

*症状の強度は、初診時の体温により以下の基準にて分類した。

強度：39℃以上 中等度：38度以上39度未満 軽度：38度未満 不明：情報無し

治療パターンの分布と有害事象¹⁾発現症例率を表1Aに、その詳細を表1B(1)、(2)に示した。4つの治療パターン群間の有害事象発現症例率に4群間の χ^2 検定(2×4)により有意差がみられた($p=0.016$)。有意差が生じた因子を検討するために2群間で検定を行ったところタミフル投与症例群と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例群間で有意差がみられた($p=0.002$ 、但し2群間の比較は4群間の結果の原因を探索するために行ったものであり、特定の2群間の差を検証することを目的としたものではないため多重性は考慮していない)。治療薬なし症例群の有害事象発現症例率はタミフル投与症例群と差はみられなかった。

このような評価は製薬企業による製造販売後調査で一般的に行われる統計的評価であるが、ランダム化比較試験ではなく使用実態調査であるため治療パターンごとに疾患の重症度が異なった可能性が否定できないこと(初診時体温を症状の強度の1つの指標とすると、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例はタミフル投与症例に比べ、強度であった症例は10%程度少なく、軽度であった症例は9%程度多かった $p<0.001$)、またタミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例数は11例に過ぎないことから、本調査ではタミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについては明確な結論を出せなかった。

表1A. 治療パターンの分布および治療パターン別有害事象発現症例率

治療パターン	症例数	症例数 分布	発現 症例数	発現 症例率
全症例	1674	100%	470	28.08%
治療薬なし症例	30	1.79%	8	26.67%
タミフル投与症例	1284	76.70%	385	29.98%
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11	0.66%	2	18.18%
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349	20.85%	75	21.49%

(用語説明)

- 1) 有害事象：いわゆる副作用のみでなく、薬剤との関連の有無を問わないあらゆる有害な事象のことである。
- 2) 副作用：担当医が治療薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象のことである。

表1B(1). 治療パターン別有害事象発現状況一覧

項目	集計				
	全症例	治療薬なし 症例	タミフル 投与症例	タミフル以外の 抗インフルエンザ薬 投与症例	抗インフルエンザ薬 以外の薬剤 投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
有害事象の発現症例数	470	8	385	2	75
有害事象の発現件数	678	19	557	4	98
有害事象の発現症例率	28.08%	26.67%	29.98%	18.18%	21.49%
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
感染症および寄生虫症	235(14.04)	6(20.00)	182(14.17)	2(18.18)	45(12.89)
眼瞼腫瘍	1(0.06)				1(0.29)
急性扁桃炎	2(0.12)		2(0.16)		
細気管支炎	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
気管支炎	18(1.08)	1(3.33)	16(1.25)	1(9.09)	1(0.29)
急性気管支炎	18(1.08)		12(0.93)		5(1.43)
感染性ク룹	1(0.06)		1(0.08)		
膀胱炎	1(0.06)				1(0.29)
突発性発疹	35(2.09)	1(3.33)	27(2.10)		7(2.01)
毛包炎	1(0.06)		1(0.08)		
胃腸炎	17(1.02)		13(1.01)		4(1.15)
ロタウイルス胃腸炎	20(1.19)		14(1.09)		6(1.72)
ウイルス性胃腸炎	4(0.24)	1(3.33) ^{#2}	3(0.23)		
膿痂疹	2(0.12)		1(0.08)		1(0.29)
インフルエンザ ^{#1}	33(1.97)	2(6.67)	25(1.95)	1(9.09)	5(1.43)
喉頭炎	1(0.06)				1(0.29)
喉頭気管支炎	1(0.06)		1(0.08)		
ヘモフィルス菌性髄膜炎 ^{#3}	1(0.06)		1(0.08)		
伝染性軟属腫	1(0.06)		1(0.08)		
鼻咽頭炎	23(1.37)		21(1.64)		2(0.57)
外耳炎	1(0.06)		1(0.08)		
中耳炎	25(1.49)	2(6.67)	20(1.56)	1(9.09)	2(0.57)
急性中耳炎	16(0.96)		11(0.86)		5(1.43)
咽頭炎	20(1.19)	1(3.33)	16(1.25)		3(0.86)
肺炎	4(0.24)		4(0.31)		
マイコプラズマ性肺炎	1(0.06)		1(0.08)		
鼻炎	2(0.12)		1(0.08)		1(0.29)
副鼻腔炎	1(0.06)		1(0.08)		
皮膚感染	1(0.06)		1(0.08)		
扁桃炎	4(0.24)		4(0.31)		
上気道感染	1(0.06)		1(0.08)		
尿路感染	1(0.06)		1(0.08)		
水痘	8(0.48)		6(0.47)		2(0.57)
ウイルス性発疹	1(0.06)		1(0.08)		
ウイルス性上気道感染	1(0.06)	1(3.33)			
仮性ク룹	3(0.18)		1(0.08)		2(0.57)
ブドウ球菌感染	1(0.06)		1(0.08)		
アデノウイルス感染	2(0.12)		2(0.16)		
細菌性胃腸炎	1(0.06)		1(0.08)		
レンサ球菌感染	1(0.06)		1(0.08)		
ウイルス性腸炎	2(0.12)	1(3.33)	1(0.08)		
血液およびリンパ系障害	1(0.06)		1(0.08)		
鉄欠乏性貧血	1(0.06)		1(0.08)		
免疫系障害	1(0.06)	1(3.33)			
乳アレルギー	1(0.06)	1(3.33)			
代謝および栄養障害	5(0.30)		4(0.31)		1(0.29)
食欲不振	1(0.06)		1(0.08)		
脱水	2(0.12)		2(0.16)		
低蛋白血症	1(0.06)		1(0.08)		
微量元素欠乏	1(0.06)		1(0.08)		
食欲減退	1(0.06)				1(0.29)
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		

#1: 再罹患

#2: 初回罹患時は「治療薬なし」症例であったが、再罹患時にタミフルを投与され、タミフル投与以降に発現した。

#3: 「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒゲローム」発現例は同一症例である。

#4: 「熱性痙攣」発現例を含む。

表1B(2)治療パターン別有害事象発現状況一覧

項目	集計				
	治療パターン	全症例	治療薬なし 症例	タミフル 投与症例	タミフル以外の 抗インフルエンザ薬 投与症例
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
神経系障害	16(0.96)		11(0.86)	1(9.09)	4(1.15)
痙攣 ^{#1}	12(0.72)		8(0.62)	1(9.09)	3(0.86)
脳炎	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒグローム ^{#3}	1(0.06)		1(0.08)		
眼障害	15(0.90)		15(1.17)		
眼瞼炎	1(0.06)		1(0.08)		
結膜炎	11(0.66)		11(0.86)		
眼脂	2(0.12)		2(0.16)		
結膜充血	1(0.06)		1(0.08)		
眼瞼そう痒症	1(0.06)		1(0.08)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	108(6.45)	1(3.33)	84(6.54)		23(6.59)
喘息	18(1.08)		12(0.93)		6(1.72)
咳嗽	13(0.78)	1(3.33)	11(0.86)		1(0.29)
鼻出血	5(0.30)		5(0.39)		
鼻閉	4(0.24)		2(0.16)		2(0.57)
アレルギー性鼻炎	1(0.06)		1(0.08)		
鼻漏	19(1.14)	1(3.33)	11(0.86)		7(2.01)
くしゃみ	1(0.06)				1(0.29)
喘鳴	2(0.12)		2(0.16)		
喘鳴音	1(0.06)		1(0.08)		
上気道の炎症	57(3.41)		47(3.66)		10(2.87)
胃腸障害	91(5.44)	2(6.67)	86(6.70)		3(0.86)
口唇炎	1(0.06)	1(3.33)			
大腸炎	2(0.12)		2(0.16)		
便秘	1(0.06)		1(0.08)		
下痢	58(3.46)	1(3.33)	55(4.28)		2(0.57)
消化不良	2(0.12)		2(0.16)		
腸炎	1(0.06)		1(0.08)		
白色便	2(0.12)		2(0.16)		
嘔吐	43(2.57)	1(3.33)	40(3.12)		2(0.57)
皮膚および皮下組織障害	62(3.70)	1(3.33)	58(4.52)		3(0.86)
皮膚炎	2(0.12)		2(0.16)		
おむつ皮膚炎	2(0.12)		2(0.16)		
皮膚乾燥	1(0.06)		1(0.08)		
湿疹	11(0.66)		11(0.86)		
紅斑	4(0.24)		4(0.31)		
多形紅斑	1(0.06)		1(0.08)		
紅色汗疹	1(0.06)		1(0.08)		
発疹	36(2.15)	1(3.33)	32(2.49)		3(0.86)
丘疹	1(0.06)		1(0.08)		
蕁麻疹	6(0.36)		6(0.47)		
生殖系および乳房障害	1(0.06)		1(0.08)		
亀頭炎	1(0.06)		1(0.08)		
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.06)		1(0.08)		
先天性涙道狭窄	1(0.06)		1(0.08)		
全身障害および投与局所様態	55(3.29)	2(6.67)	44(3.43)		9(2.58)
低体温	33(1.97)	1(3.33) ^{#2}	29(2.26)		3(0.86)
発熱	21(1.25)	1(3.33)	14(1.09)		6(1.72)
注射部位腫脹	1(0.06)		1(0.08)		
臨床検査	1(0.06)		1(0.08)		
季肋下肝触知	1(0.06)		1(0.08)		
傷害、中毒および処置合併症	2(0.12)		2(0.16)		
節足動物刺傷	1(0.06)		1(0.08)		
凍瘡	1(0.06)		1(0.08)		

*1: 再罹患

*2: 初回罹患時は「治療薬なし」症例であったが、再罹患時にタミフルを投与され、タミフル投与以降に発現した。

*3: 「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒグローム」発現例は同一症例である。

*4: 「熱性痙攣」発現例を含む。

次に、治療パターン別の副作用²⁾発現率を表2Aに、その詳細を表2Bに示した。3つの治療パターン群間で χ^2 検定(2×3)により有意差がみられた(p<0.001)。2群間で検定を行ったところ、有害事象と同様にタミフル投与症例群と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例群間で有意差がみられた(p<0.001、2群間の比較は3群間の結果の原因を探索するために行ったものであり多重性は考慮していない)。タミフル投与症例での副作用の種類は、下痢31件、低体温20件、嘔吐17件、発疹14件など計105件(86例)であり、重篤な副作用としてヘモフィルス菌髄膜炎とその後遺症としての硬膜下ヒグローム、下痢、嘔吐、低体温各1件、計5件(5例)が報告された。一方、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例での副作用の種類は、胃腸炎、痙攣、低体温各1件、計3件(3例)であり、重篤な副作用として痙攣1件が認められた。タミフル投与症例については、幼若ラットの実験結果から危惧されたような重篤な副作用は観察されなかった。

表2A 治療パターン別副作用発現症例率

治療パターン	症例数	発現症例数	発現症例率
副作用解析対象症例	1644	89	5.41%
タミフル投与症例	1284	86	6.70%
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11	0	0.00%
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349	3	0.86%

注)「治療薬なし症例」は薬剤投与がないため、「副作用」解析対象から除外。

表2B 治療パターン別副作用発現状況一覧

項目	集計				
	症例数	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
副作用解析対象症例数	1644	0	1284	11	349
副作用の発現症例数	89	-	86	0	3
副作用の発現件数	108	-	105	0	3
副作用の発現症例率	5.41%	-	6.70%	0.00%	0.86%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)数(%)				
感染症および寄生虫症	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
胃腸炎	1(0.06)				1(0.29)
ヘモフィルス菌性髄膜炎 ^{#1}	1(0.06)		1(0.08)		
中耳炎	2(0.12)		2(0.16)		
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		
神経系障害	4(0.24)		3(0.23)		1(0.29)
痙攣 ^{#2}	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒグローム ^{#1}	1(0.06)		1(0.08)		
眼障害	1(0.06)		1(0.08)		
眼瞼炎	1(0.06)		1(0.08)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(0.24)		4(0.31)		
鼻出血	4(0.24)		4(0.31)		
胃腸障害	46(2.80)		46(3.58)		
大腸炎	2(0.12)		2(0.16)		
下痢	31(1.89)		31(2.41)		
白色便	2(0.12)		2(0.16)		
嘔吐	17(1.03)		17(1.32)		
皮膚および皮下組織障害	18(1.09)		18(1.40)		
湿疹	2(0.12)		2(0.16)		
紅斑	2(0.12)		2(0.16)		
発疹	14(0.85)		14(1.09)		
丘疹	1(0.06)		1(0.08)		
全身障害および投与局所様態	22(1.34)		21(1.64)		1(0.29)
低体温	21(1.28)		20(1.56)		1(0.29)
発熱	1(0.06)		1(0.08)		
臨床検査	1(0.06)		1(0.08)		
季肋下肝触知	1(0.06)		1(0.08)		

#1:「ヘモフィルス菌性髄膜炎」発現例と「硬膜下ヒグローム」発現例は同一症例である。

#2:「熱性痙攣」発現例。

また、表3および表4に治療パターン別有害事象発現症例率および治療パターン別副作用発現症例率を患児の月齢別に分けて示した。その結果、月齢3ヶ月未満症例は少なく、9ヶ月以上12ヶ月未満の症例が約半数を占めていた。有害事象発現症例率は3ヶ月以上12ヶ月未満の各層で各治療パターンとも有意差はみられなかった(各 $p=0.091, 0.134, 0.565, 0.264$)。また、副作用発現症例率はタミフル投与症例群がほとんどを占めているが、3ヶ月以上12ヶ月未満の各層でタミフル投与症例、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例ともに有意差はみられなかった(各 $p=0.122, 0.575$)。なお、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例には副作用発現例がなかった。

表3 治療パターン別有害事象発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤ <3か月	3か月≤ <6か月	6か月≤ <9か月	9か月≤ <12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	5.13% (2/39)	24.24% (64/264)	28.55% (157/550)	30.12% (247/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	42.86% (3/7)	50.00% (4/8)	11.11% (1/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	28.31% (47/166)	29.25% (124/424)	31.47% (214/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	33.33% (1/3)	33.33% (1/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		10.53% (2/19)	16.09% (14/87)	24.35% (28/115)	24.22% (31/128)

表4 治療パターン別副作用発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤ <3か月	3か月≤ <6か月	6か月≤ <9か月	9か月≤ <12か月
副作用解析対象症例	1644	0.00% (0/1)	0.00% (0/33)	7.00% (18/257)	6.09% (33/542)	4.69% (38/811)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	10.24% (17/166)	7.78% (33/424)	5.29% (36/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	0.00% (0/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	1.15% (1/87)	0.00% (0/115)	1.56% (2/128)

注)「治療薬なし症例」は薬剤投与がないため、「副作用」なし。

次に、治療内容別に重篤な有害事象発現状況を表5に示した。重篤な有害事象発現率は全体で1.49%(25/1674例)であり、その種類は、気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、肺炎、痙攣、喘息3件、細気管支炎、下痢各2件、突発性発疹、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、硬膜下ヒグローム、中耳炎、急性中耳炎、仮性クループ、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、脳炎(担当医の記載)、嘔吐、多形紅斑、低体温各1件で、計32件(25例、1.49%)であった。

治療パターン別では、タミフル投与症例の重篤な有害事象発現症例率は1.56%(20/1284例)、発現件数は27件であり、その種類は、気管支炎、肺炎、喘息各3件、細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、痙攣、下痢各2件、インフルエンザ、ヘモフィルス菌性髄膜炎、硬膜下ヒグローム、中耳炎、急性中耳炎、ブドウ球菌感染、低蛋白血症、嘔吐、多形紅斑、低体温各1件、計27件(20例)であった。

抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では、1.43%(5/349例)、発現件数は5件であり、その種類は、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎、仮性クループ、脳炎、痙攣各1件、計5件(5例)であった。なお、脳炎症例の転帰は死亡であった。

タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の重篤な有害事象発現率に有意差はみられなかった($p=0.866$)。

表6に治療パターン別の重篤な有害事象発現症例率の患児の月齢別内訳を示した。その結果、タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の3ヶ月以上12ヶ月未満の各層で各治療パターンとも有意差はみられなかった(各 $p=0.934$ 、 0.499)。

表5 治療パターン別重篤な有害事象発現状況

治療パターン	全症例	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
重篤な有害事象発現症例数	25	0	20	0	5
重篤な有害事象発現件数	32	0	27	0	5
重篤な有害事象発現症例率	1.49%	0.00%	1.56%	0.00%	1.43%

表6 治療パターン別重篤な有害事象発現症例率の月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤<3か月	3か月≤<6か月	6か月≤<9か月	9か月≤<12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	0.00% (0/39)	1.14% (3/264)	1.82% (10/550)	1.46% (12/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	0.00% (0/7)	0.00% (0/8)	0.00% (0/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	1.81% (3/166)	1.89% (8/424)	1.32% (9/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	0.00% (0/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	0.00% (0/87)	1.74% (2/115)	2.34% (3/128)

タミフルの幼若ラットにおける試験では脳内濃度の上昇と死亡が観察されたことから、精神神経系の有害事象には特に注意するべきであると考えられる。そこで「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を表7に示した。全症例では17例(1.02%)、17件の発現がみられた。

治療パターン別では、タミフル投与症例では痙攣8件、易興奮性、嗜眠(薬を飲んだ後の長い睡眠)、振戦(痙攣様の身震い)、硬膜下ヒグローム各1件の計12件(0.93%)であり、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例では痙攣1件(9.09%)、抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例では痙攣3件、脳炎1件の計4件(1.15%)であった。タミフル投与症例と抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例の「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現率に有意差はみられなかった($p=0.722$)。

タミフル投与症例の痙攣の8件は、熱性痙攣と記載された6件のほか、1)テオフィリンによる痙攣(血中濃度 $15.72\mu\text{g/ml}$)と担当医に判断された症例(担当医の重篤度判断は重篤)、2)「泣き方がおかしく、呼吸が浅く、顔色が悪くありその後15分から20分眠り込む」(担当医の重篤度判断は軽微)と記載された症例であった。振戦(痙攣様の身震い:担当医の重篤度判断は「軽微でない」)については、担当医は「悪寒なのかタミフルの副作用か判定不能」としている。これら痙攣8件および痙攣様の振戦1件は、熱性痙攣の転帰未記載1件を除いていずれも問題なく軽快・回復している。硬膜下ヒグロームは未回復であるが、インフルエンザ桿菌による髄膜炎に合併したものであり、担当医の記載により薬事法上は副作用に分類されるがタミフルとの因果関係は否定的である。

本調査で報告された死亡症例は脳炎1例であった。当該症例は、抗インフルエンザ薬以外の治療薬が投与された症例であるが、担当医師により治療薬との因果関係は否定されている。

表8に「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を患児の月齢別内訳を示した。その結果、タミフル投与症例、タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例、抗

インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例ともに有意差はみられなかった(各 p=0.983、0.402、0.072)。なお、治療薬なし症例には該当する有害事象発現例がなかった。

表7 治療パターン別「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現状況

項 目	集 計				
	全症例	治療薬なし症例	タミフル投与症例	タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例
症例数	1674	30	1284	11	349
有害事象の発現症例数	17	—	12	1	4
有害事象の発現件数	17	—	12	1	4
有害事象の発現症例率	1.02%	0.00%	0.93%	9.09%	1.15%
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例(件数)率(%)				
精神障害	1(0.06)		1(0.08)		
易興奮性	1(0.06)		1(0.08)		
神経系障害	16(0.96)		11(0.86)	1(9.09)	4(1.15)
痙攣 ^{#1}	12(0.72)		8(0.62)	1(9.09)	3(0.86)
脳炎	1(0.06)				1(0.29)
嗜眠	1(0.06)		1(0.08)		
振戦	1(0.06)		1(0.08)		
硬膜下ヒドローマ	1(0.06)		1(0.08)		

#1:「熱性痙攣」発現例を含む。

表8 治療パターン別「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現症例率の患児月齢別内訳

治療パターン\月齢	症例数	<1か月	1か月≤ <3か月	3か月≤ <6か月	6か月≤ <9か月	9か月≤ <12か月
全症例	1674	0.00% (0/1)	0.00% (0/39)	0.38% (1/264)	0.73% (4/550)	1.46% (12/820)
治療薬なし症例	30		0.00% (0/6)	0.00% (0/7)	0.00% (0/8)	0.00% (0/9)
タミフル投与症例	1284	0.00% (0/1)	0.00% (0/13)	0.60% (1*/166)	0.94% (4/424)	1.03% (7/680)
タミフル以外の抗インフルエンザ薬投与症例	11		0.00% (0/1)	0.00% (0/4)	0.00% (0/3)	33.33% (1/3)
抗インフルエンザ薬以外の薬剤投与症例	349		0.00% (0/19)	0.00% (0/87)	0.00% (0/115)	3.13% (4/128)

*嗜眠

<これまで行われた試験・調査との比較>

表9にこれまでにタミフルドライシロップで行われた試験・調査における「精神障害」「神経系障害」に分類される有害事象の発現状況を示した。

承認申請時において1歳以上12歳以下の患児を対象とした試験が行われており、収集症例70例のうち47例(67.14%)に有害事象が発現しているが、精神神経系の有害事象はなかった。主な有害事象は、胃腸障害39例(55.7%)、臨床検査7例(10.00%)、感染症および寄生虫症7例(10.00%)などであった。

また、市販後に1歳以上15歳未満の患児を対象とした小児調査が行われており、安全性解析対象症例610例のうち70例(11.48%、95件)に有害事象が発現している。そのうち精神神経系の有害事象は0.82%(5/610例)に発現しており、この頻度は本調査における精神神経系有害事象発現率0.93%(12/1284例)と同様であった(χ^2 検定:P=0.804)。

表9 これまで行われた試験・調査における「神経系障害」「精神障害」に分類される有害事象発現状況

試験・調査	1歳未満調査 (タミフル投与症例)	承認申請時 小児試験 ^{*2}	市販後 小児調査 ^{**}
症例数	1284	70	610
発現症例数	12	0	5
発現症例率	0.93%	0.00%	0.82%
精神障害	1 (0.08)		2 (0.33)
易興奮性	1 (0.08)		
不穏			1 (0.16)
譫妄			1 (0.16)
神経系障害	11 (0.86)		3 (0.49)
痙攣 ^{*1}	8 (0.62)		2 (0.33)
脳炎			
嗜眠	1 (0.08)		
振戦	1 (0.08)		
硬膜下ヒグローム	1 (0.08)		
苦味			1 (0.16)

*1:「熱性痙攣」発現例を含む。

*2: 中外製薬からの情報

〈まとめ及び結論〉

1歳未満のインフルエンザ患者にタミフルを投与した症例では、有害事象全体の発現率は他の治療薬使用症例と比べて有意に高かったが、タミフル投与症例に重症（強度）例が多く、軽症（軽度）例が少なかったこと、各治療パターン間の症例数のアンバランスなどの問題もあるので本調査結果をもってタミフル投与により有害事象の発現頻度が高くなるか否かについての明確な結論は得られなかった。幼若ラットにおける試験結果から考えて特に注意を要すると考えられる精神神経系の有害事象については、その頻度・程度ともに一般的に小児科医がインフルエンザ患者で経験する範囲内で、治療パターン間でも差がなかった。すなわち、タミフル投与例に有害事象が多いという結果は得られず、危惧すべき重篤な中枢神経系の有害事象も認められなかった。

以上のごとく、本調査結果は1歳未満のインフルエンザ患者に対して、幼若ラットにおける試験の結果から想定されるような安全性に対する懸念を支持するものではなかった。しかし、本調査での3ヶ月未満の安全性解析対象症例数は40例（うちタミフル投与例17例）と少ないことから、3ヶ月未満の幼若乳児に対するタミフル投与についての安全性は十分に評価されていない点に留意するべきである。今後、1歳未満のインフルエンザ患者を対象としたタミフルの薬物動態を評価する治験等が実施され、より適切な添付文書の記載がなされるべきであると考えている。

インフルエンザに伴う臨床症状の
発現状況に関する研究

研究実施計画書

2007年2月27日 Ver. 1.5

インフルエンザ臨床症状研究班

厚生労働科学研究費 (H16-医薬-一般-016)

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
(分担研究 代表： 横田俊平, 横浜市立大学大学院医学研究科)

1. 研究の背景.....	1
2. 目的.....	2
3. 対象.....	3
3.1. 経過観察調査の調査対象.....	3
3.2. 事例調査の対象者.....	3
4. 調査対象者・保護者への説明と同意.....	3
4.1. 経過観察調査.....	3
4.2. 事例調査.....	4
5. 調査の実施.....	4
5.1. 経過観察調査.....	4
5.2. 事例調査.....	6
6. 経過観察調査および事例調査における臨床症状の確認.....	7
7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価.....	7
7.1 主な統計解析.....	7
7.2 事例調査の臨床評価.....	8
8. 研究期間.....	8
9. 研究組織、委員一覧.....	8
9.1 研究班員および研究協力者：.....	8
9.2 データセンター責任者：.....	9
9.3 運営委員会.....	9
9.4 企画・管理委員会.....	10
文献.....	10

1. 研究の背景

インフルエンザに随伴する症状には、意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、けいれん等の精神神経症状、呼吸器障害、心筋障害等が知られている。特に、わが国では乳幼児に脳症を発症することが以前から大きな問題になってきたが、このような乳幼児では発熱後けいれん、意識障害に至る間に特有の異常行動・異常言動が認められていた。しかし、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのかなどを含めて、それらの症状の発現状況や関連要因についての十分なデータが蓄積されているとは言い難い状況にあった。また、抗インフルエンザウイルス薬による治療法等の比較的新しいインフルエンザ治療法が導入されているが、薬剤使用と重篤な臨床症状発現との関連についても知見が乏しいといわざるを得ない。

こうした状況の中で、平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業「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」（主任研究者：横田俊平）では、約 2,800 名の小児等（6 歳以下が 62%、10 歳以下が 90%）を対象として、インフルエンザによる発熱日から 7 日間にわたる臨床症状（異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害、肺炎、クループ等）の発現状況についての調査を実施した。そして、性別、年齢、基礎疾患（気管支喘息、けいれん、心疾患等）、ワクチン接種、発熱状況と症状発現との関連や、治療薬剤（解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬）の使用時期と症状の発現時期との時間関係（1 日を朝・昼・夜に 3 区分）についての検討結果を報告した¹⁾。

たとえば、臨床症状の発現割合は、異常言動（10.5%）、けいれん（0.6%）、熱性けいれん（2.6%）、意識障害（1.3%）、肺炎（1.4%）、クループ（1.7%）、中耳炎（1.3%）、筋炎（1.0%）であった。薬剤使用割合は、リン酸オセルタミビルが 90.0%、アセトアミノフェンが 39.4%などとなっていた。また、ほとんどの臨床症状の発現時期は発熱第 1～2 病日に 90%以上が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1～2 病日に 96%、リン酸オセルタミビルでは 91%が開始されていた。

平成 17 年度の調査では、1 日を 3 区分して臨床症状発現と薬剤使用の実態を調べたことから、たとえば第 1 病日夜などの同じ期間内に臨床症状発現と薬剤使用が始まった場合には、どちらが時間的に前であるかを区別することができない。そこで、薬剤使用状況と臨床症状との関連についての統計解析では、薬剤使用による臨床症状発現リスクを大きくする安全側の評価をするために、同じ期間内の場合には臨床症状発現より薬剤使用開始が時間的に前であると仮定する取扱いを行った。その結果、リン酸オセルタミビルが未使用での異常言動の発現頻度は 10.6%であったのに対し、使用では 11.9%であった。未使用と比べて、比例ハザードモデルによる使用の異常言動発現のハザード比は 1.16 ($p=0.259$) であった。肺炎の併発についてのハザード比は 0.24 ($p<0.001$) であり、リン酸オセルタミビルは肺炎の併発を抑制していた。一方、アセトアミノフェンについては、熱性けいれんでの単変量解析でのハザード比は 2.15 ($p=0.002$) であったが、多変量解析によって発熱などの要因を調整した

ハザード比は 1.08 ($p=0.785$) となり、アセトアミノフェン使用と熱性けいれん発現との関連はみられなくなった。しかし、同様の多変量調整後のハザード比は、異常言動が 1.31 ($p=0.072$)、けいれんが 2.74 ($p=0.083$)、意識障害が 3.52 ($p=0.001$) であり、アセトアミノフェン使用後に増加する傾向がみられた。

平成 17 年度の調査は小児におけるインフルエンザによる発熱後の臨床症状発現、発熱及び薬剤使用の時間経過を明らかにしたわが国初の大規模調査であり、相互の時間関係を概観し得る情報を提供している。しかしながら、1 日を朝・昼・夜に 3 区分しての情報収集であったために精度の高い時間関係の解明には至らず、また異常言動などの臨床症状の厳密な定義に基づく情報収集の必要性などの課題を残している。

社会的には、抗インフルエンザウイルス薬を服用した後の異常行動等による小児の死亡例が報道されており、行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすい比較的年齢の高い患者についても調査対象を拡大することが要請されている。鳥インフルエンザの変異がすみヒトへの感染が危惧される今日において、インフルエンザにおける重篤な精神神経症状等の発現実態と抗インフルエンザウイルス薬、解熱薬等の治療法の予後への影響を解明することは、新型インフルエンザ対策としても緊急に実施しなければならない研究課題である。

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 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 (H16-医薬-一般-016) の分担研究班「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」(班長：横田俊平。「インフルエンザ臨床症状研究班」) では、小児科医及び内科医の広範な協力を得て、18 歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、また、患者特性とともに、治療薬剤(解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬等)の使用時期についての精密な情報を収集して、臨床症状発現について詳細な検討が可能な疫学研究を計画した。

なお、この研究計画は、研究班長が所属する横浜市立大学大学院医学研究科医の倫理委員会の審査を受け、承認を受けた。

2. 目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満のものにおける臨床症状と治療薬剤との関連を調べることを主な目的として、経過観察調査と事例調査を実施する。経過観察調査では、研究に参加する小児科医及び内科医を受診した 18 歳未満のインフルエンザ初診患者を連続して登録し、基本的な患者特性とともに、インフルエンザ罹患後の臨床症状発現と治療薬剤使用の時間経過についての情報を収集する。そして、体温を含む患者特性の影響を統計的に調整し、臨床症状発現と治療薬剤使用との関連について、時間関係を含めて検討する。また事例調査では、インフルエンザ発症後に異常行動、けいれん、意識障害などの重篤な精神神経症状を発現した事例についての情報を収集し、評価する。

3. 対象

3.1. 経過観察調査の調査対象

本研究に参加する小児科医及び内科医（以下、参加医師という。）がそれぞれ定めた調査開始日（たとえば、2007年2月5日（月））以降に迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した18歳未満の患者を調査対象とし、連続する10名以上について調査を実施する。経過観察調査の全体の目標人数は10,000人以上とする。

3.2. 事例調査の対象者

参加医師を受診しインフルエンザ感染が初めて確認された18歳未満のインフルエンザ患者のうち、連続して実施する経過観察調査の調査対象者以外で、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）を発生した患者を事例調査の対象者とする。

4. 調査対象者・保護者への説明と同意

4.1. 経過観察調査

参加医師は、経過観察調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった18歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザの経過について患者家族用調査票に記入いただき、担当医の先生に来院や郵送などでお届けいただきたいこと
- 5) 患者家族用調査票の回答を参照して、担当医の先生がインフルエンザ発症後の経過についての専門的評価を行なうこと。この際、調査票の回答で不明な点や詳細にお聞きしたい点がある場合に、担当医の先生などが連絡する可能性があること。
- 6) 回答いただいた患者家族用調査票や担当医の先生の専門的評価のデータは、個人を特定できる情報を除いて、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力の同意が口頭で得られる場合には、患者家族用調査票を患者やその保護者に渡して、記入および回収を依頼する。

4.2. 事例調査

参加医師は、事例調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった後に、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）の発生が疑われる 18 歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザ発症後の経過についてお尋ねした情報などに基づいて、担当医の先生が調査票への記入を行なうこと
- 5) 調査票には、個人を特定できる情報は含まれないこと
- 6) 記入後の調査票は、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) 調査協力同意書は担当医の先生が保管すること
- 9) 厚生労働省の研究班では、さらに詳細な経過についての情報が必要と判断される場合に、担当医の先生を通して追加の詳細調査への協力を依頼することがあること
- 10) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力が得られる場合には、同意書に保護者の自署による署名をとり、参加医師が同意書を保管する。

5. 調査の実施

5.1. 経過観察調査

- 1) インフルエンザ流行のピークを勘案して参加医師が定めた調査開始日以降に、迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者を調査対象とし、連続する 10 名以上について調査を実施する。患者の保護者の署名により作成した同意書を、保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、次の手順で経過観察調査を実施する。
 - ① 初診時（インフルエンザ診断時）
 - 医師用経過観察調査票の下記の調査項目を初診時に調査し、調査票（Excel ファ

イルまたは紙)の該当する項目に記入する。

患者番号(カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの)、
初診日時(月、日、時刻)、
生年月日、性別、
診断(A型、B型、型不明のインフルエンザ)、
診断方法(迅速抗原検査キット(いわゆるインフルエンザ診断キット))、
ワクチン接種(0回、1回、2回)、
既往歴(なし、気管支喘息、心疾患、意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、その他。複数可)、
最初の発熱が確認された日時(月、日、時刻)とその体温、
最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無：
意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、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
臨床症状が発現していた場合：
発現日時とその詳細(判定、ないしその状態を詳細に記述)
初診時に処方した治療薬剤：
塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、ザナミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(薬剤名)、
抗菌薬(薬剤名)、その他の薬剤(薬剤名)

- 患者家族用調査票を患者やその保護者に渡し、最初の発熱以降の4日間についての記入を依頼する。また、記入された調査票を、来院ないし郵送により参加医師まで届けるよう依頼する。

なお、「担当医の先生の記入欄」の番号(カルテ番号)、処方した治療薬剤を予め記入をした患者家族用調査票を渡す。

※ 第三者が個人を特定できる個人情報、患者家族用調査票には記載しない。

※ 患者家族用調査票の主な調査事項

- ◇ 測定した体温とその日時
- ◇ 重い症状が発現した日時とその内容(参加医師が臨床症状の発現を判断するための資料)
- ◇ 使用した治療薬剤とその使用日時
- ◇ 異常行動、異常言動が発現した場合の詳細

② 患者家族用調査票の回収の確認と医師用経過観察調査票の記入

- 来院などにより患者家族用調査票を回収できなかった場合には、患者やその保

護者に連絡し、その後の経過を把握するとともに、記入後の患者家族用調査票を送付するよう依頼する。

- 受領した患者家族用調査票などに基づき、医師用経過観察調査票への記入を完了する。なお、患者家族用調査票の記入に不明な点がある場合には、患者家族への問合せを行なう。

※ 医師用経過観察調査票の記入完了のための留意事項

- ◇ 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）のそれぞれについて、発熱以降の4日間の発現の有無とその発現日時（および可能であれば消失日時）を記入。
- ◇ 異常行動・異常言動などの重篤な臨床症状が発現した場合には、必ずコメント欄に詳細を記入。
- ◇ 治療薬剤について、患者家族用調査票に該当する薬剤の使用日時が記入されていることを確認。
- ◇ 体温について、患者家族用調査票に測定日時とその体温が記入されていることを確認。

3) 医師用経過観察調査票および患者家族用調査票の研究班への送付

- 医師用経過観察調査票の記入終了後に、配付された所定の封筒を用いて、医師用経過観察調査票と患者家族用調査票を速やかにデータセンターに送付する。

5.2. 事例調査

- 1) 連続した患者について実施する経過観察調査の調査対象者以外の18歳未満のインフルエンザ患者において、意識障害、けいれん、異常行動などの重篤な精神神経症状を発現した事例について、調査協力を依頼する。患者の保護者の署名により作成した同意書を保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、事例調査を実施する。事例調査票の下記の調査項目を記入する。

患者番号（カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの）、
初診日時（月、日、時刻）、
生年月日、性別、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
いずれかの治療薬剤の使用直近になされた体温測定の日時とその体温、
診断方法（迅速抗原検査キット（いわゆるインフルエンザ診断キット））、

ワクチン接種（0回、1回、2回）、
既往歴（なし、気管支喘息、心疾患、熱性けいれん、無熱性けいれん、
その他。複数可）、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
発現した重篤な精神神経症状の発現日時（月、日、時刻）及びその詳細（状
態や経過についての詳細な記述）
重篤な精神神経症状の発現直近になされた体温測定の日時とその体温、
最初の発熱以降から精神神経症状発現までの治療薬剤と最初の使用日時：
塩酸アマンタジン、ザナミビル、リン酸オセルタミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（薬剤名）、
抗菌薬（薬剤名）、その他の薬剤（薬剤名）
転送先の病院名（転送された場合）

3) 事例調査票の研究班への送付

- 2007年3月17日までに記入した事例調査票を、配付された所定の封筒を用い
て、データセンターに送付する。

6. 経過観察調査および事例調査における臨床症状の確認

医師用経過観察調査票において報告された臨床症状について、患者家族用調査票の情報も参照して、研究班の臨床医（森、奥村、根津）がレビューする。事例調査票についても、同様にレビューする。

7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価

7.1 主な統計解析

重篤な精神神経症状等の発現や臨床症状の発現という安全性にかかわる問題の検討を目的とすることから、すべての統計解析において有意水準の調整は行なわない。有意水準及び信頼係数は両側5%及び95%とする。

経過観察調査のデータを用いて、各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との関連について、比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて検討する。ただし、治療薬剤使用と体温は時間によって変化することから、時間依存性共変量として次のように取扱う。治療薬剤については、最初の発熱から使用開始直前までを「未使用」、その後の使用中の有無にかかわらず使用開始以降を「使用」とする。体温については、治療薬剤使用までについて測定時点で体温が段階的に変化するとして取扱う。

各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との多変量調整ハザード比と95%信頼区間を計算し、「治療薬剤使用と各臨床症状の発現とは関連がない」という帰無仮説の検定を行う。調整に用いる変数は性別、年齢、体温、ワクチン接種、基礎疾患などであり、これらの変数と

臨床症状発現との関連についても検討する。

7.2 事例調査の臨床評価

事例調査および経過観察調査の報告内容を整理し、インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状についての臨床評価を行う。なお、臨床評価を行うに当たって、さらに詳細な情報収集が必要と判断された場合には、調査実施期間後にも追加詳細調査を実施する。

8. 研究期間

調査実施期間は、2007年1月11日から2007年3月20日までとする。

調査終了後、データを固定し、2007年7月31日までに解析を終了する。その後、報告書を2007年9月30日までに作成し、論文化する。

9. 研究組織、委員一覧

9.1 研究班員および研究協力者：

班長	横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2670, FAX：045-787-0461
班員	奥村彰久	順天堂大学医学部
	鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学
	根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター
	藤田利治	統計数理研究所
	細矢光亮	福島県立医科大学医学部
	森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科
	森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学
研究協力者	荒川浩一	群馬大学大学院小児科
	岩城紀男	日本臨床内科医会
	河合直樹	日本臨床内科医会
	神崎 晋	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野
	木村 光明	静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科
	小池 健一	信州大学医学部小児医学講座
	近藤 直実	岐阜大学大学院医学部
	関口 進一郎	慶應義塾大学医学部小児科
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科
	田原 卓浩	田原クリニック

富樫 武弘	札幌市立大学看護学部
中野 貴司	三重病院小児科
夏目 淳	名古屋大学大学院医学研究科小児科学
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院
廣津伸夫	日本臨床内科医会
藤澤 卓爾	藤沢こどもクリニック
森内 浩幸	長崎大学医学部小児科
宮脇 利男	富山大学医学部小児科

9.2 データセンター責任者：

藤田利治 統計数理研究所
〒106-8569 東京都港区南麻布4-6-7
TEL：03-5421-8775, FAX：03-5421-8775

9.3 運営委員会

日本外来小児科学会、日本小児感染症学会、日本臨床小児科医会、日本臨床内科医会などの支援を得て、研究に参加する小児科医及び内科医を募集する。研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願）を決定するとともに、調査研究運営にかかわる重要事項を決定する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学	
根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター	
藤田利治	統計数理研究所	
細矢光亮	福島県立医科大学医学部	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	
森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学	
岩城紀男	日本臨床内科医会	
河合直樹	日本臨床内科医会	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
椿広計	筑波大学大学院ビジネス科学研究科	
林邦彦	群馬大学医学部保健学科	

9.4 企画・管理委員会

研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願ひ）の案の作成及びそれらの改訂案の作成を行うとともに、調査研究の運営状況を把握して必要な対処を随時決定する。調査研究の運営状況を運営委員会に報告する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	
藤田利治	統計数理研究所	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	

文献

- 1) 平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業 研究成果報告書. インフルエンザに伴う臨床症状の発現に関する調査研究（主任研究者：横田俊平），2006.

