

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

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」

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

平成19・20年度 分担研究報告書

平成21年3月

研究分担者 廣田 良夫

「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」

研究班構成員名簿

研究分担者	廣田良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	奥村彰久	順天堂大学医学部小児科
	小笹晃太郎	財団法人放射線影響研究所疫学部
	鈴木 宏	新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生学分野
	中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
	山口直人	東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座
	伊藤一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	田邊卓也	市立枚方市民病院小児科
	中野貴司	国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室
福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
事務局	落合裕隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	近藤亨子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	畑山英明	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

「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」

平成 19・20 年度 分担研究報告書

目次

研究要旨	1
A. はじめに	2
B. 対象と方法	
1. 経緯、プロトコール、および調査の実施	4
2. データベース作成	6
3. 各イベントの時間性の取り扱い	8
4. 統計解析	11
C. 結果	
1. 解析対象の特性と異常行動・異常言動発現頻度	13
2. オセルタミビル服薬者、非服薬者の特性比較	13
3. 単変量解析および多変量解析	15
D. 考察	
1. 結果指標と関連要因の解釈	18
2. 結果の妥当性と信頼性	20
E. 結語	24
図表	25
参考 1 : 施設あたりの報告症例数について	55
参考 2 : 自由記載欄の精査作業とその解析	63
参考 3 : Case-crossover study	71
資料 1 : 研究実施計画書	
資料 2 : 調査票書式	
資料 3 : 追加調査書式	
資料 4 : 2種類の調査票書式 (医師用調査票)	
資料 5 : 2種類の調査票書式 (患者家族用調査票)	

研究分担者 廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授)

研究要旨

【研究方法】

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の分担研究班として、横田俊平・横浜市立大学教授らが 2006/07 シーズンに約 10,000 人の小児を対象に調査を実施した。厚生労働省安全対策課が横田班よりデータの貸与を受け、これを本分担研究班が CRO (研究開発業務委託機関) を活用しながら解析した。平成 19 年度にデータベースの作成と粗解析を実施、これを踏まえ平成 20 年度に総合解析を行った。

【結果】

協力機関は 697 施設 (医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656)、提出された症例数は 10,745 人であった (医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674)。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした (除外理由: 登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278)。

異常行動・異常言動の発現頻度は、「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。「異常行動・異常言動 A」は「事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

施設差を考慮した conditional logistic model による解析の結果、オセルタミビル服薬の multivariate odds ratio (OR) は、「全異常行動・異常言動」に対して 0.62 (95%CI: 0.51-0.76)、「異常行動・異常言動 A」に対して 1.25 (0.37-4.23)、「異常行動・異常言動 B-E」に対して 0.60 (0.49-0.74) であった。同様の OR は、10 歳未満に限定すると 0.60 (0.47-0.76)、0.91 (0.17-4.95)、0.59 (0.46-0.75)、10 歳以上に限定すると 0.89 (0.53-1.49)、1.54 (0.09-26.2)、0.82 (0.48-1.41) となった。

その他、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温、などが異常行動・異常言動に対する OR の上昇と関連した。

【考察および結論】

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。オセルタミビル服薬の OR は、最も重篤な「異常行動・異常言動 A」に対し 1 を超えたが、有意には至らなかった。但し、これらの所見は、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 (適用) 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。

A. はじめに

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業により、横田俊平・横浜市立大学教授を主任研究者とする「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」班が発足した。同班は、2005/06 インフルエンザシーズンに約 2,800 人の小児を対象に調査を実施し、各種臨床症状と薬剤使用の関連を検討しており、これがオセルタミビルと異常行動・異常言動に関するわが国で最初のまとまった研究である。引き続き同班は、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の分担研究班として、2006/07 シーズンに約 10,000 人の小児を対象に調査を実施した。

諸般の事情から平成 19 年度には、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「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究（主任研究者：神谷齊・国立病院機構三重病院名誉院長）」の分担研究班として、「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（分担研究者：廣田良夫・大阪市立大学教授）」が発足し、前記の横田班が収集した 10,000 人データを解析することとなった。

具体的には、厚生労働省安全対策課が横田班より 10,000 人データの貸与を受け、これを現研究班（廣田班）が CRO（研究開発業務委託機関）を活用しながら解析を進める、という仕組みである。CRO は平成 19 年 6 月に調査票の確認点検作業を開始し、8 月には共立薬科大学（現、慶應義塾大学薬学部）および星薬科大学において薬剤師によるデータの点検が行われた。

現研究班は平成 19 年 8 月 8 日に、旧横田班メンバー 4 人と疫学者 5 人の計 9 人で正式発足し、8

月 22 日に第 1 回班会議を開催した。解析作業の複雑化に伴い、新たに小児科医 2 人と疫学者 2 人の参加を得て合計 13 人体制となり、平成 20 年度に研究を終了した。班会議を平成 19 年度に 14 回、平成 20 年度には 5 回開催し、その間は常時、研究班事務局（大阪市立大学公衆衛生学教室）と CRO の間で緊密な連絡を維持してきた。

今般、報告書をまとめるに当たり、まず、お客様の看病の傍らで調査票に記入して頂いた 10,000 人を超える患者家族の方々、及び日常診療の多忙の中で調査にご協力頂いた約 700 の医療施設の医師と他のスタッフの方々に深甚の謝意を述べたい。併せて、約 5,000 症例のデータを再調査したため、ほとんどの医療施設には更なるご負担をおかけすることとなったが、それにも拘らず回答頂いたことに、ただただ低頭するばかりである。

また、データの点検に専門的立場からご協力頂いた、共立薬科大学と星薬科大学の大学当局及び薬剤師の方々に心より感謝申し上げたい。そして、長期にわたってハンドリング困難なデータと根気よく向き合ってくられた、(株) 富士バイオメディックス（現、(株) スギメディカルリサーチ）の各位にも感謝を申し上げる。

実際の研究実施に当たっては、現研究班が自らデザインして収集した調査データではないため、解析に困難を極めることが多々あった。本研究報告書に述べる解析は、そのような状況下で班員全員が疫学と小児科学の立場から英知を結集して忍耐強く遂行したものであり、正しい結論が導かれていることを確信する。

結論は、「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」というものである。報告書本文に述べている如く、本調査においては選択バイアス（selection bias）、適応（適用）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影響を及ぼしていると考えられる。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、症例対照研究が必要である。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。

本研究班は、オセルタミビルと異常行動・異常言動の関連について如何なる結論を提示したとしても、「はじめに結論ありき」双方から、期待または批判の対象にされるようである。上記の結論が批判の対象となる場合は問題ない。一方、期待の対象となった場合は、「有意な正の関連を認めるには至らなかった」という結論が、往々にして「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動は関連ない」というようにすり替えられてしまう。科学的結論を「関連なし」にすり替えてオセルタミビルの適用方針が議論されるなら、方針決定者に対してあまりにも安易な立場を提供することになるであろう。

薬剤使用と有害事象の関連は、しばしば提起される問題である。オセルタミビルと異常行動・異常言動について、今般実施された集団調査と解析結果の解釈を巡る一連の対応が、適切に行われていたかどうかを検証しておくことは有用と思料される。

B. 対象と方法

B-1. 経緯、プロトコール、および調査の実施

わが国では乳幼児にインフルエンザ罹患後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特有の異常行動・異常言動を示すことが知られていた。また社会的には、抗インフルエンザウイルス薬を服用した後の異常行動・異常言動等による小児の死亡例が報道されており、比較的年齢の高い患者でも注意が喚起された。しかし、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り、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かった。

こうした状況の中で、平成17年度厚生労働科学研究費補助金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人の小児等を対象として、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（異常行動・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り。この調査は、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ったが、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、また異常行動・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た^{2,3)}。

そこで同班は、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の分担研究班（分担研究者：横田俊平、以下、横田班）として、新たな調査を計画した。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（解熱剤、抗インフルエンザウイルス剤、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大規模な疫学調査が実施された。なお、この研究は、横浜市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て行なわれた。

以下、横田班が作成した研究実施計画書（資料1）に従って、調査の対象者と方法を提示する。詳細は、資料1を参照されたい。

【対象者】

2006/07シーズンに、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歳未満の患者である。

【方法】

全国の小児科医及び内科医（以下、参加医師）の協力を得て実施した。調査実施期間は、平成19年1月11日から3月20日であった。本調査では、「経過観察調査」と「事例調査」の2種類が実施された。「経過観察調査」は、インフルエンザに罹患した18歳未満の患者を対象に、異常行動・異常言動など精神神経症状の有無にかかわらず、医師及び患者家族（保護者）から疾病の経過に関する情報を収集するものである。「事例調査」は、インフルエンザ罹患後に重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動・異常言動など）を呈した患者に限って、医師を通じて情報を収集する患者調査である。

調査に使用した書式一式を資料2に示す。総て横田班が作成し、送付した当該書式に基づいて参加医師が調査を実施した。調査対象者・保護者の調査参加についての同意は、参加医師が所定の説明を行うことにより取得した。また、記入後の調査票は研究班のデータセンターに返送された。以下、「経過観察調査」の内容について詳述する。

経過観察調査では、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、

対象者の基準に合致する患者を連続して10~20人登録することを依頼した。調査票は「医師用調査票」と「患者家族用調査票」の2種類を使用し、最初に発熱した日を第1日目として第4日目までの経過を調査した。なお、経過観察調査の目標登録数は10,000人以上と設定されていた。

「医師用調査票」は参加医師が記入する書式である。調査項目は、性別、生年月日、初診日時、今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診断、インフルエンザの診断型(A型、B型、型識別不能)、既往歴(気管支喘息、心疾患、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、その他)、最初の発熱時の体温と測定日時、最初の発熱日以降4日間の臨床症状(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)、治療薬剤(アマンタジン、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、抗菌薬)、であった。

【注：研究実施計画書(資料1)『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)』によると、臨床症状については、「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。しかし、同計画書の他の記載部分、あるいは参加医師に送付した調査実施要領(資料2)の内容に基づくと、「最初の発熱日以降4日間」の症状に関する情報収集を求めていると解釈できる。なお、研究実施計画書は参加医師には送付されていない】特に臨床症状については、診察所見や後述する「患者家族用調査票」の記入内容に基づいて参加医師が評価するよう求めるとともに、異常行動・異常言動については、あらかじめ定義した分類(5つの大分類：A~Eと、合計28の小分類)に基づく判断を依頼した。なお、異常行動・異常言動Aとは、「事故につながったり、他人に危害を与えたり

する可能性がある異常な行動」と定義され、最も重篤度が高いものである。また、治療薬剤についても、「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」した上で、参加医師がチェックをするよう依頼した。

「患者家族用調査票」は保護者が記入する書式である。最初の発熱日以降4日間の経過として、測定した体温とその日時、重い症状が発現した場合は内容とその日時、使用した治療薬剤とその日時、などの情報を収集した。これらの項目は、保護者が経過を詳細かつ柔軟に書き込めるよう、time scale方式による記載を採用した。さらに、異常行動・異常言動を認めた場合は、医師用調査票で提示した定義と同じ分類を使用し、保護者の視点から重篤度についての判断を求めるとともに、「自由記載欄」に発現時の状況や継続時間を詳しく記入するよう依頼した【「参考2：自由記載欄の精査作業とその解析」参照】。

この他に研究実施計画書(資料1)には、「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. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価」「9. 研究組織、委員一覧」なども規定されている。

横田班では平成19年9月末を目処に報告書を作成する予定であったが、諸事情により、調査研究を遂行して計画された時期までに研究目的を達成することが困難な状況に立ち至ってしまった。厚生労働省がオセルタミビルに関する対策の適否を判断するため、根拠を早急に得ることが必要な状況を勘案し、新たな研究班により迅速な結果報告がなされることを条件として、横田班は厚生労働省安全対策課に調査票を貸与した(平成19年6月14日)。

その後、借用した調査票に基づく情報を本研究班(分担研究者：廣田良夫)が解析して報告することになり、平成19年8月22日に第1回の研究班会議が開催された。横田班では、インフルエン

が患者における臨床症状と治療薬剤の関連を幅広く検討することが目的であったが、調査票借用までの経緯にも鑑み、本研究班ではオセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の関連を評価することが喫緊の課題となった。従って、本研究班による解析は、「経過観察調査」で収集した情報に限定して進める方針となった。

なお、調査票内容のデータ入力、データマネジメントおよび研究班の指示に沿った統計解析については、CROの(株)富士バイオメディックス(現:(株)スギメディカルリサーチ)に委託して実施した。

(参考文献)

- 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。
- 2) 横田俊平、藤田利治、森 雅亮、他。インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査研究。第1報 薬剤使用および臨床症状発現の臨床的検討。日児誌 111: 1545-1558, 2007。
- 3) 藤田利治、森 雅亮、根津教夫、他。インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査研究。第2報 薬剤使用と臨床症状発現との関連についての統計解析。日児誌 111: 1559-1567, 2007。

B-2. データベース作成

横田班が貸与した調査票を、厚生労働省安全対策課の立ち会いのもとに受領した(平成19年6月28日)。その後、以下の手順によりデータベースを作成した。なお、ここでいうデータベースとは、提出された調査票の内容確認、参加医師への再調査、不整合に対する吟味を経て、調査票の本来の記載内容を可能な限り正確に反映したもので

ある。

1) 調査票の確認と整理

- ・ 調査票の内容(施設名、症例ごとの調査票枚数、規定調査票からの過不足など)を簡易点検し、施設および施設毎の症例番号で構成される識別番号を貼付した。
- ・ 医師用調査票あるいは患者家族用調査票について、横田班による朱入れが行われていた調査票を確認した。

2) データ入力および原本との照合

- ・ ダブルエントリにて入力した。なお、横田班が朱入れした内容については、元データ(提出時データ)に基づいて入力した。
- ・ 入力データ(出力帳票)と元データとの読み合わせを行い、照合を行った。
- ・ 特に医師用調査票の内容について、入力データ(出力帳票)と元データの整合性を確認する目的で、共立薬科大学(現、慶應義塾大学薬学部)および星薬科大学において薬剤師数十名による専門的見地からの点検を行った。

3) 医師用調査票の情報の優先

本調査で得た情報は、医師と患者家族の2種類が存在する。しかし、医師用調査票の内容は、患者家族用調査票の記入内容を参加医師が確認し、医学的判断を加味して記載することとなっている。従って、本研究班による検討では、医師用調査票の記載内容を優先することとなった。

なお、以下に述べる作業はすべて、この決定に沿って実施した。

4) 再調査

- ・ 医師用調査票について、未記入項目を補完すること、あるいは患者家族用調査票の内容との不整合について確認することを目的に、調査票を記載した参加医師に対して再調査を実

施した。再調査は、所定の書式（資料3）をもとに、当該症例ごとに未記入、不整合、あるいは矛盾する項目を抽出し、郵送で行った。再調査を行った5,313人のうち、4,774人について参加医師の回答を得た。

5) データクリーニング

再調査の後も未記入あるいは不整合のままである項目、あるいは外れ値等について、以下の通り取り扱った。

- ・ 医師用調査票と患者家族用調査票で不整合を認める場合は、医師用調査票の情報を採用した。
- ・ 医師用調査票で再調査後も未記入のままである項目については、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。
- ・ 医師用調査票による「初診日時」あるいは「最初の発熱の測定日時」については、再調査の後も、想定される調査期間を大きく逸脱する症例が存在した。本調査が実質上は平成19年1月～4月に実施されたことに鑑み、それぞれの日時が平成19年1月1日から4月30日の範囲を逸脱する症例については、患者家族用調査票の「初診日時」あるいは「最初の発熱の測定日時」がその範囲に含まれている場合、可能な限り補完した。
なお、このような回答の逸脱は、「今回の初診日時」ではなく、単に「初診日時」として回答を求めているため、「診療録の表紙に記載されている初診日」を転記した例が多くみられたことによる。
- ・ 「最初の発熱時の体温」及び「報告期間中の最高体温」について、35℃未満あるいは42℃を超える場合は「不明」として取り扱った。
- ・ 「初診」「最初の発熱」「オセルタミビル服薬」「異常行動・異常言動発現」の各イベント間で経過時間を算出した結果、想定される数値

を大きく逸脱する症例が存在した。本調査の方法が「最初に発熱した日を第1日目として、第4日目までの経過を調査」するものであることを踏まえ、経過時間の集計においては、各イベント間の経過時間が±96時間以上の場合は不合理であると考え、「不明」として取り扱った。

6) 医師用調査票書式が2種類存在した件

作業過程で、医師用調査票に2種類の書式が混在していることが判明した。資料4に、その一例を示す。左側に配置している書式が主たるものであるが、右側に配置している書式が散見された。書式間で異なる項目や文章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。

黄色マーカーで示した項目や文章のうち、本研究班での検討に影響を及ぼす主たる項目は、「最初の発熱時刻」と「臨床症状の発現時刻（含：異常行動・異常言動）」について、「分」の記載欄がある書式、ない書式の2種類が存在したことであった。

それらの変数については、データ入力過程では「分の情報が記載されていないため、時刻不明」として取り扱われていたが、そもそも「分」の欄がないため「記載する必要がなかった」と解釈すべきである。従って、最終的にデータベース上で、医師用調査票の「最初の発熱時刻」と「臨床症状の発現時刻（含：異常行動・異常言動）」に関し、「時」の情報がありながら「分」の情報が欠損している場合は、一律に「00分」と読み替えた。

なお、「分」の記載欄がない調査票での回答には、もともと時刻の「まるめ」が生じていたと考えられる。

7) 初診時刻と異常行動・異常言動発現時刻が「同時刻」の者の取り扱い