

施設あたりの報告症例数について

【背景および目的】

本調査は全国多数の医療機関・医師が参加した共同研究であり、「参加医師がインフルエンザを最初に確認した患者」のうち、「特定の日（参加医師自身が定めた調査開始日）から連続する10～20名」について、臨床経過や使用薬剤に関する情報を調査票に記入し郵送するという方法で実施された。しかし、調査実施期間は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の因果関係に関する議論が頻繁に取り上げられていた時期とも一致する。従って、実施要領を十分に理解せずに、「異常行動・異常言動を呈した症例を登録」と考えた医師がいた可能性も考えられる。

参加医師が「異常行動・異常言動を呈した症例」を強く意識し、そのような症例を選択的に登録すれば、本調査で算出する異常行動・異常言動発現割合に偏りが生じ、解析結果に影響を及ぼすと考えられる。このような可能性について考察するため、施設あたりの報告症例数の観点から検討を行った。

【対象と方法】

ロジスティック回帰モデルの解析対象、すなわち、outcomeが全異常行動・異常言動：9,666人、異常行動・異常言動A：9,648人について、以下の検討を行った。

- 1) 施設あたりの報告症例数と、「全異常行動・異常言動」あるいは「異常行動・異常言動A」の発現症例が占める割合について、散布図を作成
- 2) 施設あたりの報告症例数を5人毎（1～4人、5～9人、・・・、25～29人、30人以上）でカテゴリー化し、「全異常行動・異常言動」あ

るいは「異常行動・異常言動A」の発現割合を算出

【結果】

図1にoutcomeを「全異常行動・異常言動」とした場合の散布図を示す。横軸は「施設あたりの報告症例数」、縦軸は「全異常行動・異常言動発現症例が占める割合」である。集計対象となった661施設でみると、報告症例数が少ない施設でも複数の異常行動・異常言動発現例の報告があった。なお、「報告症例総てが全異常行動・異常言動発現症例であった施設」が11施設あり、報告症例数の内訳は、1人：9施設、2人：1施設、4人：1施設であった。

図2にoutcomeを「異常行動・異常言動A」とした場合の散布図を示す。横軸は、「施設あたりの報告症例数」、縦軸は「異常行動・異常言動A発現症例が占める割合」であり、集計対象は同じく661施設である。全体的な傾向は、全異常行動・異常言動をoutcomeとした場合とほぼ同じであった。なお、「報告症例総てが異常行動・異常言動A発現症例であった施設」が1施設あり、当該施設からの報告症例数は1人であった。

なお、図1、2ともに、施設あたりの異常行動・異常言動発現頻度は0%が圧倒的に多いものの、多数の点が重なっている部分については散布図から読み取り難い。そこで、施設あたりの報告症例数を5人毎でカテゴリー化し、「全異常行動・異常言動」あるいは「異常行動・異常言動A」の発現割合を算出した（表1）。その結果、報告症例数が1～4人の施設で発現割合が高い傾向であった。

上述の結果をふまえ、報告症例数が少ない施設で登録された対象者が解析結果にどのような影響

を及ぼすかについて、さらに検討を行った。本調査では「10～20名」の登録を依頼していることに鑑み、報告症例数が10人以上の施設に限定した感度分析を行った。表2に、オセルタミビル服薬に関する結果を抜粋して示す。「全異常行動・異常言動」と「異常行動・異常言動B-E」についてはオッズ比の点推定値がほとんど変わらなかった。しかし、「異常行動・異常言動A」をoutcomeとした場合のオッズ比は、施設を限定しない場合と比較していずれも正方向に増大した。Conditional modelによる多変量調整オッズ比は、全対象者で1.25→2.01、10歳未満で0.91→1.02、10歳以上で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）と変化した。

【考察】

施設あたりの異常行動・異常言動発現頻度については、全体としては0%が圧倒的に多いものの、報告症例数が少ない施設でも複数の異常行動・異常言動発現例の報告があり、11施設については100%（報告症例の総てが異常行動・異常言動発現例）であった。また、報告症例数が1～4人の施設で発現割合が高い傾向であった。つまり、報告症例数が少ない施設では、発現例を採用した後で非発現例を少数例採用した可能性も考えられる。いずれにしても、調査協力施設の中に、「異常行動・異常言動発現症例」を選択的に登録した施設が相当数存在することは確実と考えられた。したがって、本調査に参加したインフルエンザ罹患児における異常行動・異常言動発現割合は、実際より高く見積もられている可能性がある。

さらに、調査実施当時の社会的背景を考慮すると、異常行動・異常言動発現例の選択的な登録が、発現前のオセルタミビル服薬状況に依存していたことも考えられる。このような可能性について考察するため、感度分析を行った結果、「異常行動・

異常言動A」をoutcomeとした場合のオッズ比は、施設を限定しない場合と比較していずれもリスクを上昇させる方向に変化した。つまり、今回の調査では、報告症例数が10人未満の施設において「オセルタミビルを服薬せずに異常行動・異常言動Aを発現した症例」を選択して登録する傾向があったと考えられる。実際、異常行動・異常言動A発現例についてみると、報告症例数が10人未満の施設では、10人以上の施設と比べて「オセルタミビル服薬なし」の者の割合が多かった（33 vs. 15%、表3）。

以上の結果を考慮すると、本調査では対象者の登録段階で偏りが生じた可能性は少なからずあると考えられた。しかし、より正確な結論を導くためにどの施設を除外すべきかについては、明確な基準を設定できない。

今回の検討は、本研究班による解析結果を解釈するに際しての参考事項とするために実施した。

全異常行動・異常言動発現症例が

占める割合 (%)

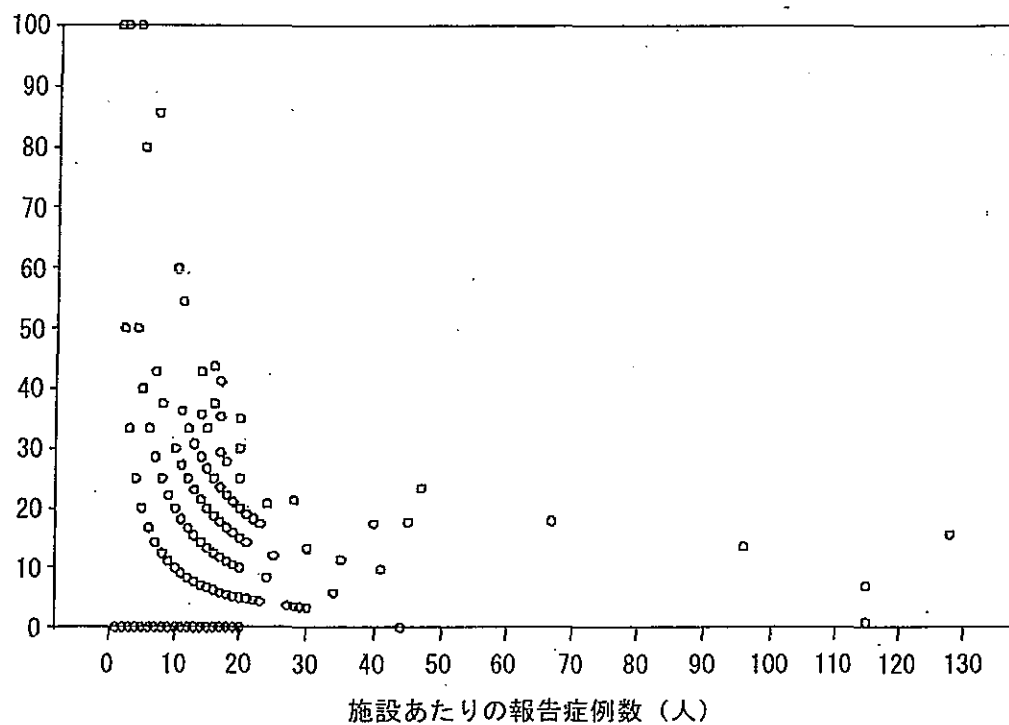


図 1. 施設あたりの報告症例数と「全異常行動・異常言動」発現症例が占める割合 (n=9,666)

異常行動・異常言動 A 発現症例が

占める割合 (%)

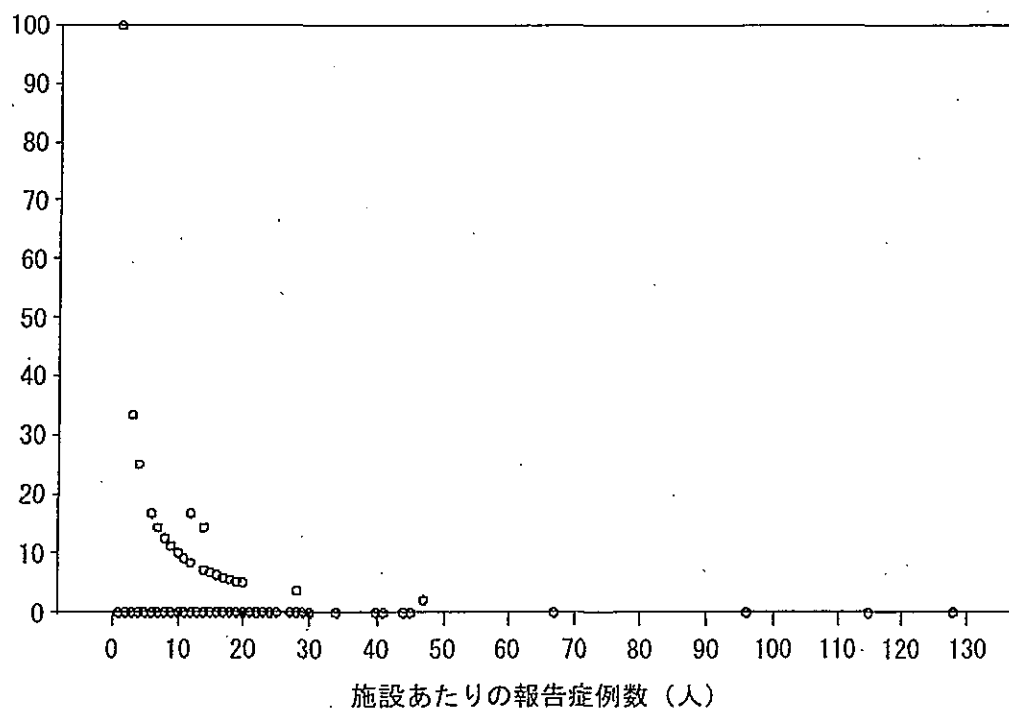


図 2. 施設あたりの報告症例数と「異常行動・異常言動 A」発現症例が占める割合 (n=9,648)

表 1. 施設あたりの報告症例数（5 人毎）と異常行動・異常言動発現頻度

施設あたりの 報告症例数（人）	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A	
	施設数	全異常行動・異常言動あり	施設数	異常行動・異常言動 A あり
		n / N (%)		n / N (%)
1-4	31	21/73 (29)	32	3/77 (3.9)
5-9	85	80/636 (13)	85	6/638 (0.9)
10-14	238	343/2,858 (12)	241	12/2,901 (0.4)
15-19	228	426/3,862 (11)	224	9/3,796 (0.2)
20-24	59	143/1,205 (12)	59	3/1205 (0.2)
25-29	6	18/165 (11)	6	1/165 (0.6)
≥30	14	95/867 (11)	14	1/866 (0.1)
計	661	1,126/9,666 (12)	661	35/9,648* (0.4)

* 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者（18 人）を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。

表 2. 報告症例数が 10 人以上の施設に限定した場合の感度分析—オセルタミビル服薬のオッズ比と 95%信頼区間—

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *	Univariate	Multivariate *
対象者全員						
Unconditional	0.85 (0.73 – 0.99)	0.68 (0.58 – 0.80)	1.55 (0.53 – 4.51)	1.35 (0.46 – 4.01)	0.83 (0.71 – 0.97)	0.66 (0.56 – 0.78)
Conditional †	0.80 (0.66 – 0.97)	0.60 (0.48 – 0.74)	2.51 (0.70 – 9.03)	2.01 (0.46 – 8.69)	0.77 (0.64 – 0.94)	0.58 (0.47 – 0.72)
10 歳未満						
Unconditional	0.73 (0.62 – 0.87)	0.64 (0.53 – 0.77)	1.14 (0.33 – 3.95)	1.04 (0.29 – 3.67)	0.72 (0.60 – 0.86)	0.63 (0.52 – 0.76)
Conditional †	0.69 (0.55 – 0.87)	0.56 (0.44 – 0.72)	1.90 (0.39 – 9.11)	1.02 (0.15 – 7.07)	0.67 (0.53 – 0.84)	0.55 (0.43 – 0.71)
10 歳以上						
Unconditional	0.94 (0.69 – 1.29)	0.79 (0.57 – 1.11)	2.82 (0.35 – 22.92)	2.21 (0.27 – 18.44)	0.89 (0.65 – 1.22)	0.74 (0.53 – 1.04)
Conditional †	0.99 (0.62 – 1.59)	0.88 (0.51 – 1.50)	2.18 (0.21 – 22.45)	— ‡	0.95 (0.59 – 1.54)	0.81 (0.46 – 1.40)

表中の数値は、オッズ比（95%信頼区間）を示す。

* 調整変数：性、年齢、当該シーズンのインフルエンザワクチン接種（なし／あり）、迅速診断キットによるインフルエンザの診断型（B 型、型識別不能／A 型、A・B 型両方）、アセトアミノフェンの服薬（なし／あり）、異常行動・異常言動の既往（なし／あり）、報告期間中の最高体温（<39.0／39.0-39.4／≥39.5℃）。年齢については、以下の形でモデルに含めた（対象者全員の解析：0-4／5-9／≥10 歳、10 歳未満に限定した解析：0-4／5-9 歳、10 歳以上に限定した解析：連続変数）。

† 施設差を考慮。

‡ 算出できず。

表 3. 施設あたりの報告症例数（10 人未満・10 人以上）とオセルタミビル服薬者の割合

	異常行動・異常言動 A あり		異常行動・異常言動 A なし	
	10 人未満 * (N=9)	10 人以上 * (N=26)	10 人未満 * (N=697)	10 人以上 * (N=8,916)
オセルタミビル服薬				
なし	3 (33)	4 (15)	151 (22)	1,963 (22)
あり	6 (67)	22 (85)	546 (78)	6,953 (78)

表中の数値は n (%)を示す。

* 施設あたりの報告症例数。

参考 2

自由記載欄の精査作業とその解析

【背景および目的】

今回の調査は、インフルエンザに罹患した児の異常行動・異常言動の有無やその内容について、参加医師だけではなく、患者家族（保護者）からも情報を得ている。また、保護者に対しては、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）に基づく判断だけではなく、「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ている。

本調査で使用した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は、すでに述べたように医師用調査票の情報を優先して行い、異常行動・異常言動に関する患者家族用調査票の「自由記載欄」の情報についても解析で考慮しなかった。

しかしながら、自由記載欄の記載は非医療従事者である保護者に依頼しているため、その内容について医学的観点から妥当性を判断することは重要と考えた。本稿では、その精査作業の結果を報告する。

なお、今回の精査作業は2段階で行った。まず、100例のパイロットスタディを行って精査作業者の間の一致度を解析した。続いて、パイロットスタディの解析結果をもとに精査方法を再検討し、パイロットスタディの対象となった症例を含め、全例について精査作業を行った。

1. パイロットスタディ

【対象と方法】

対象は、患者家族用調査票の自由記載欄にその内容に関わらず何らかの記入がある1,615例から

無作為に抽出した100例である。薬剤使用の情報によりバイアスがかかるのを避けるため、精査を行う前に、全ての薬剤名を「*」に置き換えるマスキングを行った。

精査作業は3名の小児科医が担当した。精査の際に提示された情報は、マスキング済みの自由記載欄の内容のみで、年齢や性別などの患者属性や背景に関する情報は提示しなかった。3名の精査者は特に事前の申し合わせなどを行わず独立して記載内容のみを読み、以下の判定を行った。1)「異常行動・異常言動に該当する／該当しない／要検討」のいずれに該当するか、2) 異常行動・異常言動に該当する場合、A～Eのいずれの分類に該当するか（複数回答可）。

3名の精査作業者間での判定の一致性について、Cohenのkappa係数（ κ ）を用いて評価した。

【結果】

表1に結果を示す。異常行動・異常言動の判定（該当する／該当しない／要検討）については、3名の精査作業者間の一致度は低く、fair agreementであった（ $\kappa=0.396$ ）。異常行動・異常言動A～Eの分類についてみると、異常行動・異常言動Aについては一致度が高く、substantial agreementであった（ $\kappa=0.759$ ）。異常行動・異常言動B～Dについても、 $\kappa=0.5\sim0.6$ であり、一致度は概ね良好であった。異常行動・異常言動Eについては、「該当する」と判定された症例が100例中3例と少数であったこともあり、精査作業者間で判定が一致した症例はなかった。

【考察】

このパイロットスタディは、保護者により記入

された自由記載欄の情報のみで、医療従事者である第三者がその内容を評価した場合の客観性を検討するために行った。その結果、「異常行動・異常言動に該当するか否か」についての精査作業3名の判断に関する一致度は低く ($\kappa=0.396$)、精査作業間で判断にばらつきがあることが示された。この理由について精査作業間で検討したところ、1) 覚醒を伴わない「寝言」の扱い、2) 判断に迷う事例の扱い、の2点についてコンセンサスを形成する必要があるという点で意見が一致した。前者については異常行動・異常言動から除外すること、後者については判断に迷った場合は保護者の判断を尊重するため異常行動・異常言動から除外しないこと、で精査作業者のコンセンサスが形成され、全自由記載欄の精査作業の際にはこれに従うことで合意した。

また、異常行動・異常言動 A~E の分類に関する一致度は、症例が少ない異常行動・異常言動 E を除けば概ね良好であった。これは異常行動・異常言動の分類がある程度の客観性を持っていることを示唆すると思われる。ただし、異常行動・異常言動 A は重大な健康被害に結び付く可能性があり、再度その定義を決めるべきであるという点で精査作業者の意見が一致した。協議の結果、1) 飛び出し、2) 危険行為、3) 暴力行為、4) 垂直方向や予想外の場所への移動、5) その他の危険な行動、を異常行動・異常言動 A に含めるということでコンセンサスが得られた。

今回のパイロットスタディにより精査作業の問題点が明らかになった。パイロットスタディから得られた知見は、全自由記載欄の精査作業においてその精度を高めるのに有用であると思われた。

2. 全自由記載欄の精査

【対象と方法】

対象は、患者家族用調査票の自由記載欄にその内容に関わらず何らかの記入がある 1,615 例であ

る。この中にはパイロットスタディの対象となった 100 例も含まれている。またパイロットスタディと同様に、薬剤使用の情報によりバイアスがかかるのを避けるため、精査を行う前に、全ての薬剤名を「*」に置き換えるマスキングを行った。

精査作業はパイロットスタディと同じ3名の小児科医が担当した。精査の際に提示された情報は、マスキング済みの自由記載欄の内容のみで、年齢や性別などの患者属性や背景に関する情報は提示しなかった。3名の精査者はそれぞれ独立して記載内容のみを読み、以下の4つに分類した[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・異常言動に該当しない / 要検討]。

パイロットスタディの結果から、精査作業の前に以下の申し合わせを行った。まず、「異常行動・異常言動 A」に含めるものとして事前に次のようなものとすることを確認した[1) 飛び出し、2) 危険行為、3) 暴力行為、4) 垂直方向や予想外の場所への移動、5) その他の危険な行動]。覚醒を伴わない「寝言」は異常行動・異常言動から除外した。なお、自由記載欄への記入があることは保護者の不安が強かったことを反映していると考えられるため、異常行動・異常言動に該当するか否か迷った場合は、できる限り異常行動・異常言動から除外しないことを確認した。

保護者の判断と精査結果、および精査作業3名間の判定の一致度を Cohen の kappa 係数 (κ) を用いて評価した。

【結果】

精査作業の結果、「異常行動・異常言動 A に該当」75 例 (5%)、「A 以外の異常行動・異常言動に該当」1,132 例 (70%)、「異常行動・異常言動に該当しない」408 例 (25%) となった。3名の判断の一致度は substantial agreement であった ($\kappa=0.624$)¹⁾。

表 2-1 に、「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度を示す。保護者が「異

常行動・異常言動あり」と判断した1,430例のうち259例(18%)については、精査結果では「異常行動・異常言動に該当しない」と判断された。一方、保護者が「異常行動・異常言動なし」と判断した134例のうち19例(14%)が、精査結果では「異常行動・異常言動に該当する」と判断された。この結果、保護者の判断と精査結果の一致度はfair agreementであった($\kappa=0.374$)²⁾。

表2-2に「異常行動・異常言動A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度を示す。保護者が「異常行動・異常言動Aあり」と判断した38例のうち10例(26%)については、精査結果では「異常行動・異常言動Aに該当しない」と判断された。一方、保護者が「異常行動・異常言動Aなし」と判断した1,577例のうち47例(3%)が、精査結果では「異常行動・異常言動Aに該当する」と判断された。この結果、保護者の判断と精査結果の一致度はmoderate agreementであった($\kappa=0.479$)²⁾。

表2-3に、オセルタミビル服薬の有無別に見た、保護者の判断と精査結果の関係を示す。異常行動・異常言動Aの症例数は、オセルタミビル服薬者では保護者の判断26例→精査結果51例(96%増加)で、オセルタミビル非服薬者では保護者の判断12例→精査結果24例(100%増加)であった。

【考察】

今回の調査では保護者の主観の影響を検討するために、精査作業を行った。精査作業の前に全ての薬剤名をマスキングしたため、精査作業による判断の際には薬剤投与に関連するバイアスは生じなかったと考えられる。

精査作業3名の判断の一致度は、substantial agreementと概ね良好であった。この要因としては、精査作業の前にパイロットスタディに基づいたコンセンサスを確認したことが挙げられる。異常行動・異常言動のように定義が不明確なものを

対象とする場合には、調査者の間で共通認識を形成することが、調査の質を上げるためには必要であることが示されたと思われる。また、一致度が高かった要因として、今回の調査では、「その内容に関わらず何らか」の記載が自由記載欄にあるものを対象としたため、「異常行動・異常言動なし」のような記載までが精査対象に含まれていたことも影響していると思われる。

「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度は良好ではなかった。この原因の一部は、精査作業で覚醒を伴わない「寝言」を除外したことによると思われる。実数の把握は困難だが、精査作業者は共通して「寝言」の記載が多かったと感じており、精査により異常行動・異常言動から除外された症例の多くを占めていた可能性がある。一致度の低さは、保護者の判断の限界のみならず、異常行動・異常言動の定義の不確かさも影響したことが推測される。

一方、「異常行動・異常言動A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度は、moderate agreementと比較的良好であった。この結果は保護者の判断には一定の限界があるものの、異常行動・異常言動Aのように症状がはなばなく危険度が認知しやすいものについては概ね安定した判断が行われていることを示すと考えられる。

保護者が「異常行動・異常言動Aなし」と判断したものの中で、精査作業により「異常行動・異常言動Aに該当する」と判断されたものの割合には、オセルタミビル服薬の有無別にみても明らかな差を認めなかった。このことは、異常行動・異常言動Aのような危険な異常行動・異常言動の保護者の判断には、オセルタミビル服薬の有無は大きく影響していないと推測された。

以上の結果から、保護者による異常行動・異常言動の判断にはある程度の不確かさが存在するものの、異常行動・異常言動Aのような危険度が高いものについては的確な判断がなされているものと推測された。

(参考文献)

- 1) Fleiss JL, Levon B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions. 3rd ed. Wiley 2003.
- 2) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33, 159-174, 1977.

表 1. 精査作業者間の判定の一致度

判定項目	Kappa 係数 (κ)
全異常行動・異常言動	0.396
異常行動・異常言動 A	0.759
異常行動・異常言動 B	0.567
異常行動・異常言動 C	0.537
異常行動・異常言動 D	0.587
異常行動・異常言動 E	一致症例なし

表 2-1. 「異常行動・異常言動」に関する保護者の判断と精査結果の一致度

保護者の判断	精査結果		計
	異常行動・異常言動に 該当	異常行動・異常言動に 該当せず	
異常行動・異常言動 あり	1,171	259	1,430
異常行動・異常言動 なし	19	115	134
計	1,190	374	1,564
Kappa 係数 (κ)	0.374		

対象者のうち、患者家族用調査票の「異常行動・異常言動の有無」の欄に保護者のチェックがない症例を除外した 1,564 例で検討。

表 2-2. 「異常行動・異常言動 A」に関する保護者の判断と精査結果の一致度

保護者の判断	精査結果		計
	異常行動・異常言動 A に 該当	異常行動・異常言動 A に 該当せず	
異常行動・異常言動 A あり	28	10	38
異常行動・異常言動 A なし	47	1,530	1,577
計	75	1,540	1,615
Kappa 係数 (κ)	0.479		

表 2-3. オセルタミビル服薬の有無別にみた、保護者の判断と精査結果の分布

保護者の判断	精査結果	オセルタミビル服薬	
		あり (1,285 例)	なし (330 例)
異常行動・異常言動 A あり	異常行動・異常言動 A に 該当	20	8
	異常行動・異常言動 A に 該当せず	6	4
異常行動・異常言動 A なし	異常行動・異常言動 A に 該当	31	16
	異常行動・異常言動 A に 該当せず	1228	302

参考 3

Case-crossover study

—オセルタミビル服薬と「異常行動・異常言動 A」の関連に対するデザイン適用の試み—

【背景および目的】

調査票の情報に基づくデータ解析において、異なる視点からオセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の関連を検討することを目的とし、case-crossover study デザインの適用を試みた。

なお、ロジスティック回帰モデルによる解析結果は、「異常行動・異常言動 A」を outcome とした場合と「異常行動・異常言動 B-E」を outcome とした場合で若干異なっていた。また、異常行動・異常言動の分類のうち、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」と定義され、最も重篤度が高いものである。従って、今回の試みは outcome を「異常行動・異常言動 A」に限定して行った。

【Case-crossover study について】

分析疫学の中でも比較的新しい概念であり、1991 年に Malcolm Maclure が初めて提唱した¹⁾。観察研究に分類されるが、コホート研究や症例対照研究とは以下の点が異なる。

- ・ 対象者は症例 (case) のみである
- ・ 1 症例における疾病経過の中で risk period (あるいは effect period) と control period を設定し、各期間における要因の曝露状況を比較する
- ・ 1 人の対象者が case であると同時に control でもあるため、時間経過に依存しない交絡因子 (性、年齢など) の影響を考慮しなくてもよい

Risk period あるいは effect period は、「疾病発生に対する曝露効果が存在すると仮定できる期間」と解釈できる。慣例的に、疾病発生時からさかのぼって観察期間を設定する場合は risk period、任意の一時点から前向きに観察期間を設定する場合は effect period と言われる。なお、risk period (あるいは effect period) と control period を、いつ、どのような長さで設定するかについては、調査で扱う疾病特性のほか、観察開始をどの時点にするか (疾病発生時、任意の一時点など)、あるいは調査期間中に想定される曝露頻度 (繰り返し生じる、1 回のみなど) により異なる。

Case-crossover study は、そのデザインの特殊性のため応用可能な研究に限られる。一般的に、以下のような条件が挙げられている。

- ・ 曝露状況が個人の中で時間とともに変化する
- ・ 曝露の効果が一過性かつ短時間であること
- ・ 曝露の結果引き起こされる疾病は、突然発症するものであること

Maclure による理論提唱後、当該デザイン、あるいはそれに準ずる手法を適用した医学研究の原著論文が散見されるようになった^{2,4)}。薬剤の有害事象に関する論文も数編発表されている^{5,6)}。なお、Ki らが発表した MMR ワクチンと無菌性髄膜炎の関連は、対象者数が 38 人あるいは 29 人と、ごく小規模な集団で検討している。1 症例中の risk period (あるいは effect period) と control period における曝露状況を比較するため、対象者数が少なくとも関連を検出可能なデザインといえる。