

特に、臨床WGの中では、抗インフルエンザウイルス薬を服用しなくても異常行動が発現する可能性があることが明らかになったことから、注意深く患者を観察する等の注意喚起は必要であり、現在の安全対策を継続すべきであるとして意見の一致をみた。今後も、タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の発現の推移を含め、引き続き、関係者は情報収集に努め、臨床現場に対しても情報提供を行い、現在の安全対策について適時・適切に必要な対応を検討すべきである。

その他、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきであること、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会において専門的な立場から助言等をお願いしたいこと等の意見があった。

また、タミフルの服用と突然死との因果関係については、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。

今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況及び岡部班疫学調査（2009/2010シーズンの調査）の結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

記

第1 疫学調査について

1 「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」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度及び平成20年度厚生労働科学研究「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」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者(研究代表者)

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007 シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設: 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(注1)を示した患者

(注1) 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

② 2007/2008 シーズン(平成19年8月～平成20年3月)及び2008/2009 シーズン(平成20年11月～平成21年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設: 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(注1)を示した患者

(注1) 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

軽度調査

- ・対象施設: インフルエンザ定点医療機関
- ・報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動(注2)を示した患者

(注2) 何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

(2) 報告された結果(概要)

《2006/2007 シーズンの重度調査の結果(概要)》

- 重度の異常な行動は164例報告され、2006/2007シーズン前のものなど27例を除外し、137例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動137例の年齢は、10歳未満58例(42%)、10歳代76例(55%)、20歳以上3例(2%) (平均10.11歳)であった。また、性別は、男性101例(74%)、女性36例(26%)であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10歳未満	58 (42)
10歳代	76 (55)
20歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は、有り 82 例 (60%)、無し 52 例 (38%)、不明 3 例 (2%) であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 5 例 (4%)、無し 110 例 (80%)、不明 22 例 (16%)、リレンザ使用の有無は、有り 9 例 (7%)、無し 105 例 (76%)、不明 23 例 (17%) であった。

	例数 (%)		例数 (%)		例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)	シンメトレル服用有り	5 (4)	リレンザ使用有り	9 (7)
タミフル服用無し	52 (38)	シンメトレル服用無し	110 (80)	リレンザ使用無し	105 (76)
不明	3 (2)	不明	22 (16)	不明	23 (17)
合計	137	合計	137	合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」30 例 (22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」71 例 (52%)、不明・その他 36 例 (26%) であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 82 例で前者が 20 例 (24%)、後者が 42 例 (52%)、不明・その他 20 例 (24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例 (19%)、後者が 26 例 (50%)、不明・その他 16 例 (31%) であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10 歳代での異常な行動と 10 歳未満での異常な行動との比率は、平成 19 年 3 月 20 日の通知 (注) 前後で有意な差はなかった。

(注) 10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報発出の指示通知 (平成19年3月20日付け)

【年齢別の報告数】

	10 歳未満	10 歳代	計	確率値
平成19年3月20日以前	39	51	90	0.690
平成19年3月21日以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10 歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り (72 例) のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
 - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発現率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

《2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査及び軽度調査の結果（概要）》
 〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査〉

- 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度の異常な行動は、それぞれ、88 例及び 185 例報告され、日時不明のものなど 11 例及び 6 例を除外し、77 例及び 179 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の年齢は、それぞれ、10 歳未満 49 例(64%)及び 112 例(63%)、10 歳代 26 例(34%)及び 62 例(35%)、20 歳以上 2 例(3%)及び 5 例(3%)、平均 8.66 歳及び 8.89 歳であった。また、性別は、男性 55 例(71%)及び 118 例(66%)、女性 22 例(29%)及び 61 例(34%)であり、男性が多かった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
10 歳未満	49 (64)	112 (63)
10 歳代	26 (34)	62 (35)
20 歳以上	2 (3)	5 (3)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
男性	55 (71)	118 (66)
女性	22 (29)	61 (34)
合計	77	179

- 発熱から異常行動発現までの日数については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、不明な 2 例及び 5 例を除くと、発熱後 1 日以内が 25 例(33%)及び 47 例(27%)、2 日目が 37 例(49%)及び 87 例(51%)、3 日目が 11 例(15%)及び 22 例(13%)、4 日目以降が 2 例(3%)及び 17 例(10%)であった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
発熱後 1 日以内	25 (33)	47 (27)
2 日目	37 (49)	87 (51)
3 日目	11 (15)	22 (13)
4 日目	2 (3)	17 (10)
合計	75	174

- また、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、タミフル服用の有無は、それぞれ、有り 24 例(31%)及び 76 例(42%)、無し 50 例(65%)及び 81 例(46%)、不明 3 例(4%)及び 22 例(12%)であった。
 同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 0 例(0%)及び 0 例(0%)、無し 62 例(81%)及び 134 例(75%)、不明 15 例(19%)及び 45 例(25%)、リレンザ使用の有無は、有り 11 例(14%)及び 43 例(24%)、無し 53 例(69%)及び 108 例(60%)、不明 13 例(17%)及び 28 例(16%)、アセトアミノフェン服用の有無は、有り 33 例(43%)及び 65 例(36%)、無し 34(44%)及び 77 例(43%)、不明 10 例(13%)及び 37 例(21%)であった。

タミフル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	24 (31)	76 (42)
服用無し	50 (65)	81 (46)
不明	3 (4)	22 (12)
合計	77	179

シメトレル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	0 (0)	0 (0)
服用無し	62 (81)	134 (75)
不明	15 (19)	45 (25)
合計	77	179

リルザ	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
使用有り	11 (14)	43 (24)
使用無し	53 (69)	108 (60)
不明	13 (17)	28 (16)
合計	77	179

アセトアミノフェン	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	33 (43)	65 (36)
服用無し	34 (44)	77 (43)
不明	10 (13)	37 (21)
合計	77	179

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」11 例(14%)及び 40 例(22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」48 例(63%)及び 111 例(62%)、不明 18 例(23%)及び 7 例(4%)、その他 0 例(0%)及び 21 例(12%)であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 24 例及び 76 例で、前者が 1 例(4%)及び 21 例(28%)、後者が 17 例(71%)及び 43 例(56%)、不明 6 例(25%)及び 2 例(3%)、その他 0 例(0%)及び 10 例(13%)、タミフル服用無し群 50 例及び 81 例で、前者が 9 例(18%)及び 16 例(20%)、後者が 30 例(60%)及び 53 例(65%)、不明 11 例(22%)及び 3 例(4%)、その他 0 例(0%)及び 9 例(11%)であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

2007/2008 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	1 (4)	9 (18)	1	11 (14)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	17 (71)	30 (60)	1	48 (63)
不明	6 (25)	11 (22)	1	18 (23)
その他	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
合計	24	50	3	77

2008/2009 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	21 (28)	16 (20)	3	40 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	43 (56)	53 (65)	15	111 (62)
不明	2 (3)	3 (4)	2	7 (4)
その他	10 (13)	9 (11)	2	21 (12)
合計	76	81	22	179

- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の分類(複数回答)については、それぞれ、突然走り出す 35 例及び 86 例、おびえ・恐慌状態 22 例及び 70 例、わめく・泣きやまない 20 例及び 57 例、激しいうわごと・寝言 24 例及び 48 例の順に多く、2006/2007 シーズンと同様の傾向であった。

- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（41 例及び 87 例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。

〈2007/2008 シーズンの軽度調査〉

注) 2008/2009 シーズンの軽度調査の結果は、現在取りまとめ中

- 軽度の異常な行動は 532 例報告され、日時不明のものなど 12 例を除外し、520 例について分析が行われた。
- 軽度の異常な行動 520 例の年齢は、10 歳未満 432 例（83 %）、10 歳代 74 例（14 %）、不明 14 例（3 %）（平均 6.6 歳）であった。また、性別は、男性 307 例（59 %）、女性 210 例（40 %）、不明 3 例（1 %）であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	432 (83)
10 歳代	74 (14)
20 歳以上	0 (0)
不明	14 (3)
合計	520

	例数 (%)
男性	307 (59)
女性	210 (40)
不明	3 (1)
合計	520

- また、軽度の異常な行動 520 例のうち、タミフル服用の有無は、有り 211 例（41 %）、無し 274 例（52 %）、不明 35 例（7 %）であった。
同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 4 例（1 %）、無し 404 例（77 %）、不明 112 例（22 %）、リレンザ使用の有無は、有り 72 例（14 %）、無し 351 例（67 %）、不明 97 例（19 %）であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	211 (41)
タミフル服用無し	274 (52)
不明	35 (7)
合計	520

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	4 (1)
シンメトレル服用無し	404 (77)
不明	112 (22)
合計	520

	例数 (%)
リレンザ使用有り	72 (14)
リレンザ使用無し	351 (67)
不明	97 (19)
合計	520

- 異常行動と睡眠の関係については、軽度の異常な行動 520 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」122 例（24 %）、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」270 例（52 %）、その他・不明 128 例（25 %）であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 211 例で前者が 41 例（19 %）、後者が 106 例（51 %）、その他・不明 64 例（30 %）、タミフル服用無し群 274 例で前者が 73 例（27 %）、後者が 148 例（54 %）、その他・不明 53 例（19 %）であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	41 (19)	73 (27)	8	122 (24)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	106 (51)	148 (54)	16	270 (52)
その他・不明	64 (30)	53 (19)	11	128 (25)
合計	211	274	35	520

〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査のまとめ〉

- 2007/2008 は、2006/2007 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数が少なかった(2006/2007 シーズンに比べ、患者の年齢別にみると、0 - 4 歳、5 - 9 歳の割合が多かった。)。また、2008/2009 シーズンは、2007/2008 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。
- 重度の異常行動は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、平均 8 歳、男性に多く、発熱後 2 日以内の発現が多かった。
- 重度の異常行動における薬剤服用の割合は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンにおいて、それぞれ、タミフルの服用は 31 %及び 42 %、リレンザの使用は 14 %及び 24 %、アセトアミノフェンの服用は 43 %及び 36 %だった。
- 睡眠との関係は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった。
- 2006/2007 シーズンと 2007/2008 シーズンを比べると、薬剤服用の割合に違いが見られたが、性別や異常行動の分類別の割合では、殆ど違いは見られなかった。2007/2008 シーズンと 2008/2009 シーズンを比べた場合も同様であった。

〈参考：年齢群別異常行動発現率の経年比較〉

※ 発現率の分母は、年齢区分別の発生動向調査からの推定患者数

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (重度の異常行動))

発現率(%)	2007年3月 20日以前	2007/2008シーズン 2008/2009シーズン	発現率の比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.0000126	0.0000187	.6725543	.4738345	.9546145
10歳代	0.000022	0.0000216	1.016379	.7182737	1.438207

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (重度の異常行動))

発現率(%)	2007年3月 20日以後	2007/2008シーズン 2008/2009シーズン	発現率の比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.0000157	0.0000187	.8414886	.5103252	1.387553
10歳代	0.0000346	0.0000216	1.600432	.9624689	2.661262

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率(%)	2007年3月 20日以前	2007/2008シーズン 2008/2009シーズン	発現率の比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.00000742	0.00000847	.875897	.5477455	1.400642
10歳代	0.0000129	0.0000125	1.037121	.6584207	1.633637

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率(%)	2007年3月 20日以後	2007/2008シーズン 2008/2009シーズン	発現率の比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	0.00000556	0.00000847	.6558661	.285184	1.508361
10歳代	0.0000115	0.0000125	.9254326	.3964459	2.160258

(5 歳刻みでの比較 (重度の異常行動))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と2007/2008シ ーズン及び2008/2009シ ーズンとの比較	5歳未満	.5840734	.2594405	1.314913
	5-9歳	.6980793	.4728271	1.030641
	10-14歳	1.024899	.7063877	1.487027
	15-19歳	2.184836	.6934387	6.883822
2007年3月20日 以後と2007/2008シ ーズン及び2008/2009シ ーズンとの比較	5歳未満	.3697504	.0889327	1.537289
	5-9歳	1.130923	.661351	1.9339
	10-14歳	1.995648	1.163287	3.423584
	15-19歳	1.961896	.3806383	10.11205

(5 歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と2007/2008シ ーズン及び2008/2009シ ーズンとの比較	5歳未満	.8112103	.3011832	2.184923
	5-9歳	.9137064	.5345999	1.561653
	10-14歳	.9874282	.6104609	1.597178
	15-19歳	1.248483	.3352594	4.649267
2007年3月20日 以後と2007/2008シ ーズン及び2008/2009シ ーズンとの比較	5歳未満	.7189554	.1668227	3.098481
	5-9歳	.7017565	.2538173	1.940223
	10-14歳	1.220192	.5211484	2.8569
	15-19歳	0	N.A.	N.A.

- 通知の対象である10歳代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007シーズンの通知前と2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンでは発現率に有意な差はない。10-14歳においては、2006/2007シーズン通知後よりも2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い(走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない)。
- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007シーズンは後向き調査、2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンは前向き調査であることに留意する必要がある(2006/2007シーズンの調査は、後向き調査で、また、10歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、2006/2007シーズンに比べ10歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある)。

(3) 臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査(2006/2007シーズン、2007/2008シーズン及び2008/2009シーズンの重度調査等)の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 2006/2007 シーズンの重度調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 %を占めるということが明らかとなり、更に 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査においてもタミフルを服用していない例が 65 %及び 46 %を占めていた。このようなことから、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発生する場合があることが明らかに示された。
- 平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する場合があることが、より明確となった。
インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 2009/2010 シーズンにおいても、前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施する予定とされており、引き続き、その結果等についてフォローアップすべきと考えられる。