

臨床WG/安全対策調査会（2007/12/25）

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」

第一次予備解析結果報告

大阪市立大学 大学院 医学研究科
公衆衛生学 廣田 良夫

お話しする内容

- 1) 平成17年度からの調査の経緯
 - 2) 平成18年度調査デザイン
 - 3) 平成19年度研究内容
-

インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究

○ 平成17年度 (分担研究者: 横田俊平、研究協力者: 7人)

12都県 2,846人 (2,545)

薬剤使用 (第1・2病日): アセトアミノフェン 95.4 %; タミフル 91.8 %

異常行動発現: タミフル使用群 11.9 %; 未使用群 10.6 %

異常行動発現に対するハザード比 (薬剤使用後に症状発現と仮定)

タミフル: HR=1.16 (0.90-1.49); adj-HR =1.07 (0.80-1.44)

アセトアミノフェン: HR=1.53 (1.20-1.94); adj-HR =1.31 (0.98-1.75)

○ 平成18年度 (分担研究者: 横田俊平、研究協力者: 7人)

10,000人の大規模調査実施

○ 平成19年度 (分担研究者: 廣田良夫、研究協力者: 8人)

10,000人の大規模調査のデータ解析

調査票番号 () 患者 ()

病名 () 科 ()

医師 ()

患者番号 ()

年齢 (歳) (男/女) (昭和/平成) (年/月/日)

性別 (男/女)

診断 ()

診断方法 ()

ワクチン接種 ()

基礎疾患 ()

家族歴 ()

既往歴 ()

アレルギー ()

服薬 ()

検査 ()

その他 ()

発熱 ()

頭痛 ()

嘔吐 ()

下痢 ()

咳 ()

痰 ()

鼻水 ()

咽痛 ()

全身倦怠 ()

食欲不振 ()

睡眠障害 ()

その他 ()

薬剤使用 ()

副作用 ()

その他 ()

意見の転送 ()

担当医師 ()

調査票番号 () 患者 ()

病名 () 科 ()

医師 ()

患者番号 ()

年齢 (歳) (男/女) (昭和/平成) (年/月/日)

性別 (男/女)

診断 ()

診断方法 ()

ワクチン接種 ()

基礎疾患 ()

家族歴 ()

既往歴 ()

アレルギー ()

服薬 ()

検査 ()

その他 ()

発熱 ()

頭痛 ()

嘔吐 ()

下痢 ()

咳 ()

痰 ()

鼻水 ()

咽痛 ()

全身倦怠 ()

食欲不振 ()

睡眠障害 ()

その他 ()

薬剤使用 ()

副作用 ()

その他 ()

意見の転送 ()

担当医師 ()

お話しする内容

- 1) 平成17年度からの調査の経緯
- 2) 平成18年度調査デザイン
- 3) 平成19年度研究内容

研究方法



調査票

1. 経過観察調査票
 - 1) 医師調査票
 - 2) 患者家族調査票
2. 事例調査票

経過観察調査報告シート (表紙)

施設名	
住所	
科名	
医師名	

経過観察調査開始日	平成 19 年 月 日
経過観察調査終了日	平成 19 年 月 日
上記期間内 18 歳未満 インフルエンザ患者数	名

經過觀察 調查票	例分	醫師調查票	例
		患者家族調查票	例

經過觀察調查票

[illegible]

※ 新聞や「患者家族調査票」の記載などに基づいて臨床症状の評価をお願いします。

[illegible]

※「音楽家活動調査表」に活動の使用日時（分まで）が記載されていることを確認してください。

種	☒ レンズトレンボ	☐ ダミフル	☐ ユーレンダ	☐ アセトアミノノゲン
属	☐ 神スアロイダ系初壳産虫		☐ 抗肉質	
期	☐ その他の属類			

＜臨床症状の言明や検査薬剤主の欄に記入など＞（書ききれない場合には、裏を使用して下さい）

インフルエンザ調査票

市立医の九死の生入欄		発熱から4日後	月	日
診号	☐ シンシロムル ☐ シンシロザ ☐ その他の発熱症	☐ タミフル ☐ セットアミノフェン		
処方した治療薬名 (該当するものを)	☐ 薬名 ☐ その他の薬 (抗菌薬など) ☐ 薬名			

生年月日	☐ 昭和 ☐ 平成	年	月	日生	
性別	☐ 男	☐ 女			
初診日時	時	日	☐ 午前 ☐ 午後	分	
最近に発熱した日時	月	日	☐ 午前 ☐ 午後	時	
その後の経過 ☐ - ☐ 日					
受診までに 使用した薬剤 (市販薬など)	☐ なし ☐ あり	〔薬名〕			

經過觀察調查票

薬の使用（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた経路がわかるように記入してください。

☐ 薬の服用 (内服あるいは注射など) ☐ 薬の使用なし	☒ 体温 (測ったものすべて) ☐ 体温の測定なし	☒ 症状 (けいせん、頭痛、嘔吐、発熱、寒戦、呼吸困難、意識不明、脱水など) ※ どの項目にチェックしたか追記してください。 また、異常な状態がある場合はその内容も、下記の「備考欄」等に詳細を記載し、記入してください。 ☐ 重い症状なし
---	---	---

「既知の点がありましたら、空いてい
る場所に記入ください。」

患者の 基本 情報	カルテ番号 (患者番号)	性別	☐ 男 ☐ 女	生年月日	☐ 昭和 ☐ 平成	年 月 日
	初診日時	月 日	☐ 午前 ☐ 午後	時	今シーズンの ワクチン接種	☐ 0回 ☐ 1回 ☐ 2回
	迅速診断キットによる診断	☐ はい ☐ いいえ	インフルエンザの診断 ☐ A型 ☐ B型 ☐ 型不明			
	既往歴 (複数可)	☐ なし ☐ あり ☐ 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	度	測定日時	月 日	☐ 午前 ☐ 午後	時 分
経過観察終了日(発熱後4日目) 月 日						

患者基本情報・発熱

医師調査票

患者家族調査票

太線の中にご記入をお願いします。	
生年月日	☐ 昭和 ☐ 平成 年 月 日生
性別	☐ 男 ☐ 女
初診日時	月 日 ☐ 午前 ☐ 午後 時
最初に発熱した日時	月 日 ☐ 午前 ☐ 午後 時
	その時の体温 ℃
受診までに 使用した薬剤 (市販薬など)	☐ なし ☐ あり [薬剤名]

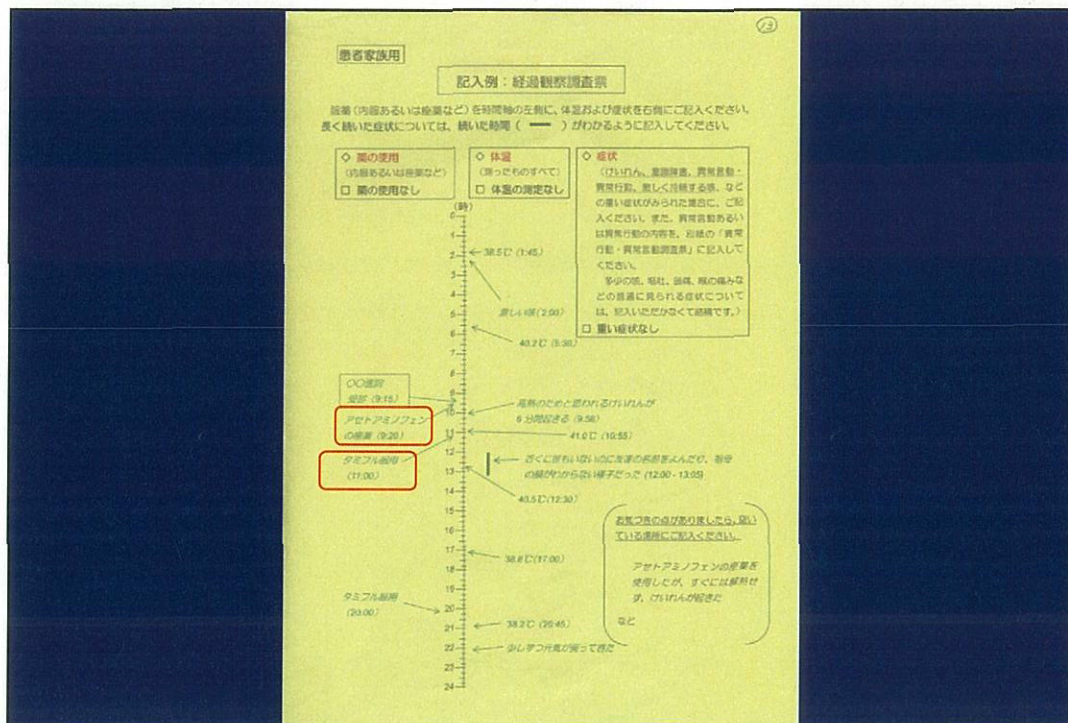
治療薬剤

医師調査票

治	※「患者家族調査票」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てください。			
療	☐ シンメトレル	☐ タミフル	☐ リレンザ	☐ アセトアミノフェン
薬	☐ 非ステロイド系抗炎症薬()		☐ 抗菌薬()	
剤	☐ その他の薬剤()			

患者家族調査票

担当医の先生の記入欄	
番号	発熱から4日目 月 日
処方した治療薬剤 (該当するものに✓)	☐ シンメトレル ☐ タミフル ☐ リレンザ ☐ アセトアミノフェン ☐ その他の解熱薬 [薬剤名]
	☐ その他の薬(抗菌薬など) [薬剤名]



臨床症状

※ 診察や「患者家族調査票」の記載などに基づいて臨床症状の評価をお願いします。

「有」の場合（最初の発現日時～その消失日時（又は経過観察終了日時））
時刻は 24 時間で記入ください

臨床 症 状	意識障害 *	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 意識レベル
	無熱性けいれん **	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (☐ 単純型 ☐ 複雑型)
	熱性けいれん **	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ けいれんの分類 (☐ 単純型 ☐ 複雑型)
	異常行動・異常言動 ***	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分 ~ 日 時 分) ↳ 異常行動・異常言動の分類 (☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E)
	肺炎・気管支炎の併発	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
	中耳炎の併発	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ
筋炎の併発	☐ 無 ☐ 有 (月 日 時 分) 発現日時のみ	

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

池田家藏用

記入例：経過観察調査票

脂質（内服あるいは注射など）を培養地の左側に、体温および重さを右側に記入ください。
食料（飼料）の量については、飼育時間（――）がわかるように記入してください。

Timeline of Japanese History (1200-2000 AD):

- 1200: 室町幕府 (Muromachi Shogunate)
- 1300: 足利幕府 (Ashikaga Shogunate)
- 1400: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 1500: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 1600: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 1700: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 1800: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 1900: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)
- 2000: 徳川幕府 (Tokugawa Shogunate)

Key Events:

- 1945: OCCUPATION (1945-1952)
- 1952: 占領の終了 (End of Occupation)
- 1955: NATO加盟 (NATO Membership)
- 1970: 初米訪問 (First US Visit)
- 1970: 初米訪問 (First US Visit)
- 1970: 初米訪問 (First US Visit)

Notes:

- 1970s: 高度成長期 (High Growth Period)
- 1980s: 高度成長期 (High Growth Period)

お菓子の味がおいしくなる、深い
という理由に記入されたのよ。
アサヒマシノエンの効果を
実感したの、すぐには解明は
ず、けれど今のままだ
など

Q2 異動活動や異動活動につながる、異動活動に関するお問い合わせは、各ページの右下の「お問い合わせ」ボタンからお問い合わせいただけます。また、お問い合わせフォームからお問い合わせいただけます。

○発行日誌

月	日	○千部	○千部
		○千部	○千部

○発行部数について、既記、継続発行などがあるように、できる限り詳しく記入下さい

Q3 熊鷹の飼育管理費などは、負担した時にこれまでもありましたか？

□ ■ □ ■
JOURNAL OF CLIMATE

Q3 質問は数々有るが、PMJに之を以てこれほどに必要か？

□ 題 4 $\bullet$ $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ の立方体の頂点に質点を配置し、互に次の
4 種の力、合計に 400 N の力に等しく、互に異なる 5 個の質点にだけ
作用する。

平成19年度研究班構成

分担研究者	・廣田良夫	大阪市立大学 公衆衛生学
研究協力者	・奥村彰久	順天堂大学 小児科学
〃	・小笹晃太郎	京都府立医科大学 地域保健医療疫学
〃	・鈴木宏	新潟大学 国際感染医学
〃	・中村好一	自治医科大学 公衆衛生学
〃	・細矢光亮	福島県立医科大学 小児科学
〃	・森雅亮	横浜市立大学 発生成育小児医療学
〃	・森満	札幌医科大学 公衆衛生学
〃	・山口直人	東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学
共同研究者	・伊藤一弥	大阪市立大学 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)三重病院 国際保健医療研究室
〃	・福島若葉	大阪市立大学 公衆衛生学

平成19年度研究班、活動の経緯(1)

- CRO(医薬品開発業務受託機関)調査票受領確認
作業開始
- 仕分け・コピー終了

回収された症例	11,661 (692施設)
医師用・患者用調査票が一致している症例	9,358
医師用調査票のみ	876
患者家族用調査票のみ	674
事例調査票	753
- 簡易点検(1次、2次)終了
- 共立薬科大学において薬剤師による点検
- 星薬科大学において薬剤師による点検

平成19年度研究班、活動の経緯 (2)

- 研究班発足
 - 1) CRO(医薬品開発業務受託機関)に委託し、平成18年度研究班から厚生労働省が貸与を受けた調査票をもとに解析のベースとなるデータベース作成
 - 2) データベースに基づき、疫学・小児科学の専門家が中心となり解析
 - 3) 報告書作成
- 第1回班会議
- 第2回班会議
- 第3回班会議
- 第4回班会議
- 第5回班会議
- 第6回班会議
- 第7回班会議

平成19年度研究班、活動の経緯 (3)

主要な検討・実施項目

- タミフル使用と臨床症状、特に異常行動との因果関係解明を主要検討項目とする。
- 事例調査票は解析対象としない。
- 医師調査票の写し、および患者家族調査票の写しを担当医に送付し、未記入項目等についての判断を仰ぐこととした。

追加調査: 5,313症例中、返答4,774症例 (89.9%)

- 異常行動の自由記載欄については、疫学グループが薬剤名をマスキングし、その後、小児科グループが精査し、異常行動に合致するか、大分類は正しいかをチェックすることとした。

現在まで得られた結果と考察 (1)

主要な集計結果

- 医師用・患者用調査票が一致 9,358 症例、医師用調査票のみ 876 症例、患者家族用調査票のみ 674 症例について、データベースの構築を行った。
- 医師を対象に、未記入項目等について 5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答を得た。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータを整理した。
- タミフル使用率は、79.3% (78.5-80.1) (7870/9929) であった。
- 異常行動を、14.7% (14.0-15.4) (1478/10038) に認めた。
そのうち、重度の異常行動 (A群) 「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」は、3.2% (2.3-4.1) (47/1459) であった。

時間性と実データ

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投薬あり	(a) + → +		(f) + -	
	(b) + ← +			
	(c) + -		(g) - -	
	(d) - +			
	(e) - -			
タミフル 投薬なし	(h) - +		(j) - -	
	(i) - -			

Tm: time of medication

To : time of onset

タミフルのリスクを最大見積もりする場合

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投薬あり	(a) + → +		(f) + -	
	(b) + ← +			
	(c) + -			
	(d) - +		(g) - -	
	(e) - -			
タミフル 投薬なし	(h) - +		(j) - -	
	(i) - -			

Tm: time of medication

To: time of onset

全症例 [タミフル×異常行動]: 実データ

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投薬あり	(a)	+ → + (700)	(f)	+ - (5953)
	(b)	+ ← + (285)		
	(c)	+ - (171)		
	(d)	- + (32)	(g)	- - (528)
	(e)	- - (8)		
タミフル 投薬なし	(h)	- + (227)	(j)	- - (1931)
	(i)	- - (34)		

Tm: time of medication

To: time of onset

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	700	6481	7181
	(-)	546	1931	2477
	計	1246	8412	9658
オッズ比, 95%信頼区間		0.382	0.338 ~ 0.432	
χ^2 検定, P値		247.758	<.0001	

全症例 [タミフル×異常行動] : タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動あり		異常行動なし			異常行動・異常言動			
	Tm	To	Tm	To		(+)	(-)	計	
タミフル 投薬あり	(a)	+	→	+	(700)	(f)	+	-	(5953)
	(b)	+	→	+	(285)				
	(c)	+	→	-	(171)				
	(d)	-	→	+	(32)	(g)	-	-	(528)
	(e)	-	→	-	(8)				
タミフル 投薬なし	(h)	-	→	+	(227)	(j)	-	-	(1931)
	(i)	-	→	-	(34)				

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	911	6481	7392
	(-)	546	1931	2477
	計	1457	8412	9869
オッズ比, 95%信頼区間		0.497	0.142 ~ 0.559	
χ^2 検定, P値		139.256	<.0001	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動]: 実データ

	異常行動あり		異常行動なし			異常行動・異常言動			
	Tm	To	Tm	To		(+)	(-)	計	
タミフル 投薬あり	(a)	+	→	+	(132)	(f)	+	-	(1946)
	(b)	+	→	+	(33)				
	(c)	+	→	-	(25)				
	(d)	-	→	+	(8)	(g)	-	-	(178)
	(e)	-	→	-	(1)				
タミフル 投薬なし	(h)	-	→	+	(65)	(j)	-	-	(878)
	(i)	-	→	-	(8)				

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	132	2124	2256
	(-)	106	878	984
	計	238	3002	3240
オッズ比, 95%信頼区間		0.515	0.394 ~ 0.673	
χ^2 検定, P値		24.381	0.0000	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動] : タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投与あり	(a) + → + (132)		(f) + - (1946)	
	(b) + ← + (33)			
	(c) + - - (25)			
	(d) - + (8)		(g) - - (178)	
	(e) - - (1)			
タミフル 投与なし	(h) - + (65)		(j) - - (878)	
	(i) - - (8)			

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	166	2124	2290
	(-)	106	878	984
	計	272	3002	3274
オッズ比, 95%信頼区間		0.647	0.501 ~ 0.836	
χ ² 検定, P値		11.217	0.0008	

Tm: time of medication

To: time of onset

全症例 [タミフル×異常行動(A)] : 実データ

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投与あり	(a) + → + (22)		(f) + - (6260)	
	(b) + ← + (9)			
	(c) + - - (7)			
	(d) - + (2)		(g) - - (586)	
	(e) - - (0)			
タミフル 投与なし	(h) - + (6)		(j) - - (2039)	
	(i) - - (1)			

		異常行動・異常言動 項目 A		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	22	6846	6868
	(-)	16	2039	2055
	計	38	8885	8923
オッズ比, 95%信頼区間		0.410	0.215 ~ 0.781	
χ ² 検定, P値		7.833	0.0051	

Tm: time of medication

To: time of onset

全症例 [タミフル×異常行動(A)] : タミフルのリスクを最大見積もり

		異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常言動 項目 A			
		Tm	To	Tm	To				
タミフル 投薬あり	(a)	+	→ + (22)	(f)	+	- (6260)	(+)	(-)	計
	(b)	+	→ + (9)						
	(c)	+	→ - (7)						
	(d)	-	→ + (2)	(g)	-	- (586)			
	(e)	-	→ - (0)						
タミフル 投薬なし	(h)	-	→ + (6)	(j)	-	- (2039)			
	(i)	-	→ - (1)						

		異常行動・異常言動 項目 A		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	31	6846	6877
	(-)	16	2039	2055
	計	47	8885	8932
オッズ比, 95%信頼区間		0.577	0.315 ~ 1.057	
χ^2 検定, P値		3.248	0.0715	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動(A)] : 実データ

		異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常言動 項目A			
		Tm	To	Tm	To		(+)	(-)	計
タミフル 投薬あり	(a)	+	→ + (8)	(f)	+	- (2025)			
	(b)	+	→ + (4)						
	(c)	+	- (2)						
	(d)	-	+ (0)	(g)	-	- (198)			
	(e)	-	- (0)						
タミフル 投薬なし	(h)	-	+ (3)	(j)	-	- (907)			
	(i)	-	- (0)						

タミフル	(+)	8	2223	2231
	(-)	7	907	914
	計	15	3130	3145
オッズ比, 95%信頼区間		0.466	0.169 ~ 1.290	
χ^2 検定, P値		2.266	0.1323	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動(A)] :
タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投与あり	(a) + → + (8)		(f) + → - (2025)	
	(b) + → + (4)			
	(c) + → - (2)			
	(d) - → + (0)		(g) - → - (198)	
	(e) - → - (0)			
タミフル 投与なし	(h) - → + (3)		(j) - → - (907)	
	(i) - → - (0)			

Tm: time of medication
To: time of onset

		異常行動・異常言動 項目A		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	10	2223	2233
	(-)	7	907	914
	計	17	3130	3147
オッズ比, 95%信頼区間		0.583	0.221 ~ 1.536	
χ ² 検定, P値		1.221	0.2692	

現在まで得られた結論と考察 (2)

主要な集計結果

➢ 異常行動に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.38(0.34-0.43) リスク最大見積り 0.50(0.44-0.56)

10歳以上 実データ 0.52(0.39-0.67) リスク最大見積り 0.65(0.50-0.84)

➢ 異常行動(A群)に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.41(0.22-0.78) リスク最大見積り 0.577(0.32-1.06)

10歳以上 実データ 0.47(0.17-1.29) リスク最大見積り 0.583(0.22-1.54)

今後の課題

➢ 交絡因子を調整した多変量解析を行う

→ 交絡因子に関する情報不足

➢ データ欠損による偏りの解釈を検討する

➢ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である