

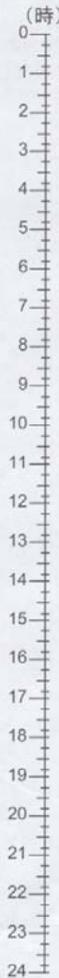
【発熱1日目】 (月 日)

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、続いた時間がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 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
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし



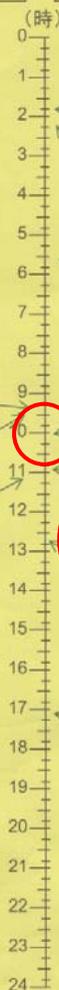
お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

服薬(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、続いた時間(—)がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 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
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください。多少の咳、嘔吐、頭痛、喉の痛みなどの普通に見られる症状については、記入いただくことなく結構です。)
 重い症状なし



〇〇医院
受診(9:15)
アセトアミノフェン
の座薬(9:20)

タミフル服用
(11:00)

タミフル服用
(20:00)

高热のためと思われるけいれんが
6分間起きる(9:58)

近くに誰もいないのに友達の名前をよんだり、祖母
の顔がわからない様子だった(12:00 - 13:05)

お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。
アセトアミノフェンの座薬を使用した
が、すぐには解熱せず、けいれんが起きた
など

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、に✓を記入してください。

→ 裏のQ3にお進みください。

異常行動・異常言動の有無

無

有

A. 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

- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
- A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
- A3 上記以外で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行動

B. 幻視・幻覚・感覚の混乱

- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
- B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
- B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばに居るのに「ママ近くに来て。」と話す。
- B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
- B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
- B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
- B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの

C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き

- C1 状況に全くそぐわない言葉を使う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
- C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
- C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
- C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
- C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
- C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
- C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしくなさを繰り返す。
- C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの

D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応

- D1 理由も無くおびえる。例：「かわいい」と叫ぶ。
- D2 何でも無いものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいものに怯える。
- D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
- D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
- D5 理由もなく怒る、罵れる。例：押さえ切れないほどの力で罵れる。
- D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめき出す。
- D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
- D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの

E. 何でも口に入れてしまう

- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
- E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時

2月 3日 午前 午後 7時頃 ~ 4日 午前 午後 7時頃

<異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい>

2月3日 19時すぎに38.7℃の発熱に気づき手持ちの解熱薬の坐薬を入れた。その直後から母親にずっとしがみついて離れなくなった。解熱薬を入れたのに体温は下がらずに40.3℃になった。20時ごろ「ママがわかる?」と聞くも目の前にいるのに遠くを探すような目で、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。目の焦点が合わず、恐くて怯えるように、あるいは何かを探すように繰り返していた。このような様子は翌朝には手をにぎったり開いたりする動作に変わった。深夜は「じーた(祖父のこと)、パーシー(トーマスのキャラクター)」など知っている言葉を次々繰り返していた。このような様子は翌朝にはなくなった。

Q3 異常行動や異常言動は、発熱した時にこれまでもありましたか？

無

有

→ いつごろ、どのようなものでしたか。下に具体的に記入ください。

4歳の秋、夜中に40℃の熱が出た際に、うなされるように奇声をあげたことがある。

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

平成19・20年度研究班構成（2007年8月発足）

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

症例数

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**
(その他: 医師用のみ **876**、患者用のみ **674**、事例調査票 753)

9,358

↓ 医師用・患者用調査票をマッチングして追加
(消印、カルテ番号、性、生年月日、初診日時、余白記入事項)
未記入箇所等追加調査: **5,313症例中、返答4,774症例 (89.9%)**
↓ 迅速診断施行なしを除外

10,316

↓ 18歳以上を除外

10,295

↓ 異常行動の有無不明

10,017

異常行動の(有/無)判明、タミフル服薬は(使用/記載なし)

解析対象者総数

10,017

OR=1.36

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現 (720)

・時間的前後関係不明 (215)

935 (77.0 %)

解析対象者総数

10,017

OR=1.36 → 0.51

Oseltamivir 使用者

7,813 → 7,533

Oseltamivir 非使用者

2,204 → 2,484

異常行動あり

1,215 → 935

異常行動あり

262 → 542

- ・服薬後に異常行動発現 (720)
- ・時間的前後関係不明 (215)

935

解析対象者総数

10,017

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %)

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %)

異常行動あり

1,215 (15.6 %)

異常行動あり

262 (11.9 %)

異常行動発現後に服薬

280 (23.0 %)

・服薬後に異常行動発現⁽⁷²⁰⁾

・時間的前後関係不明⁽²¹⁵⁾

935 (77.0 %)

受診前に異常行動発現

181 (64.6 %)

受診前に異常行動発現

46 (4.9 %)

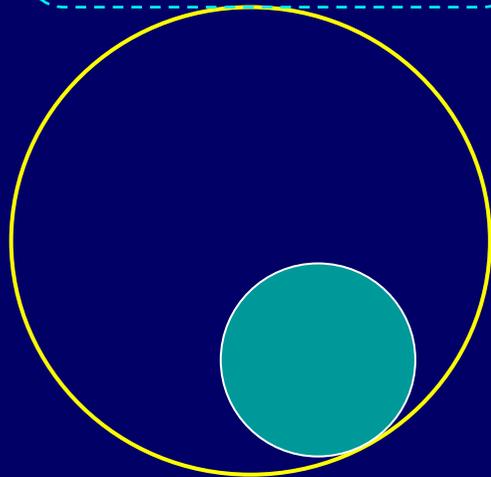
受診前に異常行動発現

75 (28.6 %)

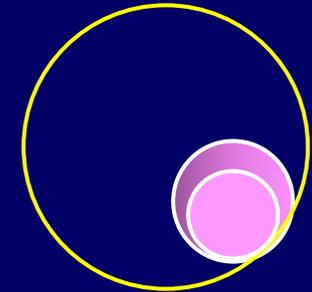
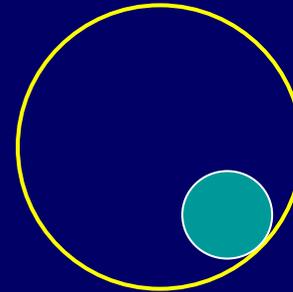
報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. **Selection bias と解析の枠組み**
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

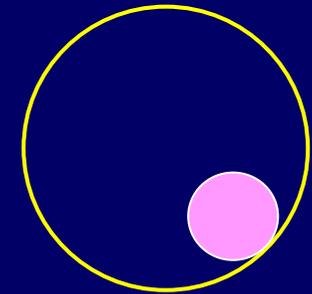
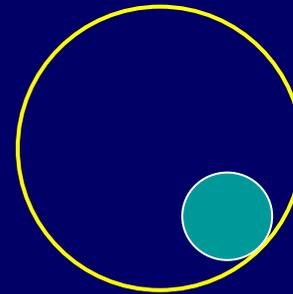
Study Base
インフルエンザ患者



タミフル(+)



タミフル(-)

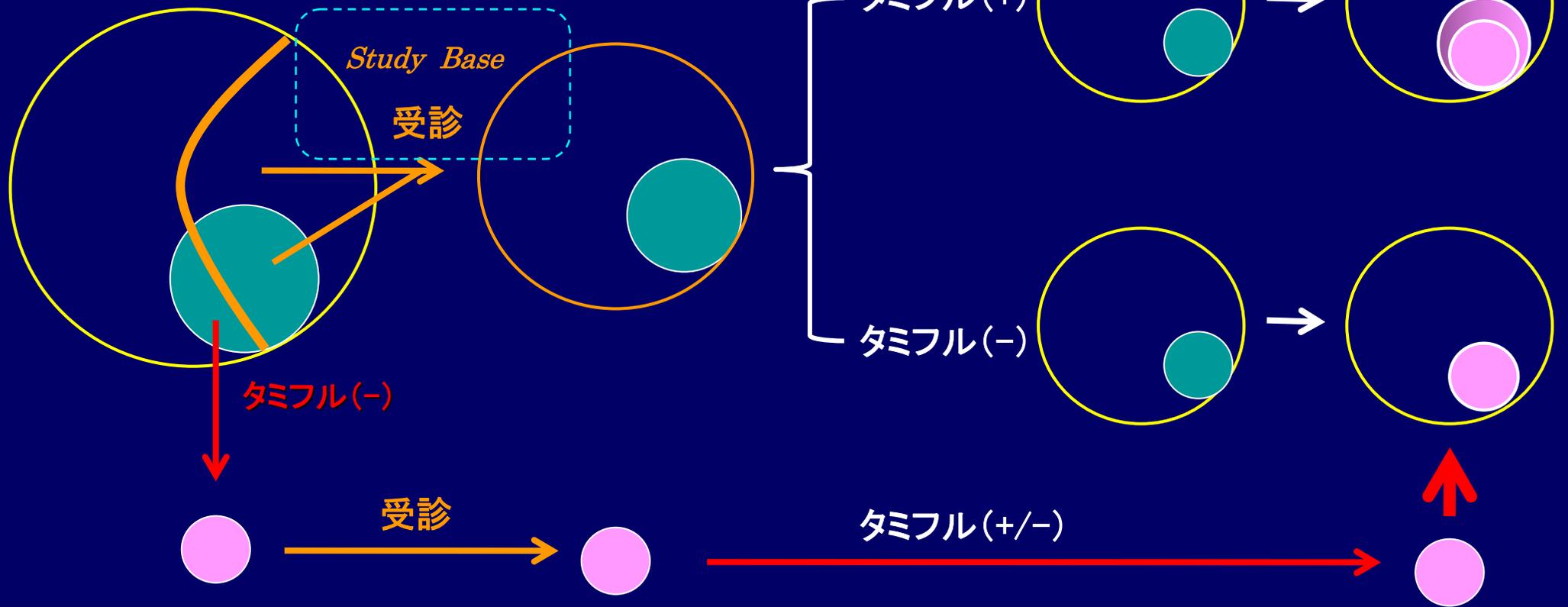


インフルエンザ自体で異常行動を呈する性向



異常行動発現

インフルエンザ患者



-  インフルエンザ自体で異常行動を呈する性向
-  異常行動発現

異常行動を発現後に受診した症例の除外理由

1. 本研究の“study base”に含まれない可能性

(インフルエンザ自体の症状では受診しなかった、
異常行動が起こったから受診した)

2. 通常、前向きコホート研究では、対象の登録前に outcome を発生した症例は除外する

解析対象者総数

10,017 → 9,715

OR=1.36 → 0.51

→1.56

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %) → 7,586

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %) → 2,129

異常行動あり

1,215 → 988

異常行動あり

262 → 187

異常行動発現後に服薬

280 → 99

・服薬後に異常行動発現⁽⁶⁸⁸⁾

・時間的前後関係不明⁽²⁰¹⁾

935 → 889

解析対象者総数

10,017 → 9,715

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %) → 7,586

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %) → 2,129

異常行動あり

1,215 → 988

異常行動あり

262 → 187

異常行動発現後に服薬

280 → 99

- ・服薬後に異常行動発現 (688)
- ・時間的前後関係不明 (201)

935 → 889

解析対象者総数

10,017 → 9,715

OR=1.36 → 0.51

→1.56 → 0.91

Oseltamivir 使用者

7,813 (78.0 %) → 7,586 → 7,487

Oseltamivir 非使用者

2,204 (22.0 %) → 2,129 → 2,228

異常行動あり

1,215 → 988 → 889

異常行動あり

262 → 187 → 286

- ・服薬後に異常行動発現 (688)
- ・時間的前後関係不明 (201)

935 → 889

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. **小児科医による自由記載欄の精査**
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、に✓を記入してください。

→ 裏のQ3にお進みください。

異常行動・異常言動の有無 無 有

- A. 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
- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
 - A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
 - A3 上記以外で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行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の混乱
- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
 - B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
 - B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばに居るのに「ママ近くに来て。」と話す。
 - B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
 - B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
 - B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
 - B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの
- C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き
- C1 状況に全くそぐわない言葉を言う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
 - C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
 - C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
 - C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
 - C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
 - C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
 - C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしくしゃべりかえす。
 - C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの
- D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
- D1 理由も無くおびえる。例：「かわいい」と叫ぶ。
 - D2 何でも無いものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいものに怯える。
 - D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
 - D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
 - D5 理由もなく怒る、罵れる。例：押さえ切れないほどの力で罵れる。
 - D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめき出す。
 - D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
 - D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの
- E. 何でも口に入れてしまう
- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
 - E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時 2月 3日 午前 午後 7時頃 ~ 4日 午前 午後 7時頃

<異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい>

2月3日 19時すぎに38.7℃の発熱に気づき手持ちの解熱薬の坐薬を入れた。その直後から母親にずっとしがみついで離れなくなった。解熱薬を入れたのに体温は下がらずに40.3℃になった。20時ごろ「ママがわかる？」と聞くと目の前にいるのに遠くを探すような目で、しばらくしてから「ママ」と言うようになった。目の焦点が合わず、恐くて怯えるように、あるいは何かを探すように繰り返していた。このような様子は翌朝には手をにぎったり開いたりする動作に変わった。深夜は「じーた(祖父のこと)、パーシー(トーマスのキャラクター)」など知っている言葉を次々繰り返していた。このような様子は翌朝にはなくなった。

Q3 異常行動や異常言動は、発熱した時にこれまでもありましたか？

無 有 → いつごろ、どのようなものでしたか。下に具体的に記入ください。

4歳の秋、夜中に40℃の熱が出た際に、うなされるように奇声をあげたことがある。

異常行動の精査

調査票の構成

○ 異常行動選択項目

A. 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（3項目）

B. 幻視・幻覚など（7項目）

C. うわごと・歌を唄うなど（8項目）

D. おびえ・恐怖など（8項目）

E. 何でも口に入れる（2項目）

○ 異常行動自由記載

精査作業

・自由記載欄に何らかの記入がある 1,615 症例

・総ての薬剤名を「*」に置き換え、性・年齢はマスキング

・保護者-小児科医 異常行動「有/無」・「該当/該当せず」 $\kappa = 0.37$

異常行動 A「有/無」・「該当/該当せず」 $\kappa = 0.48$

・小児科医-小児科医

「異常行動A/A以外/該当せず/要検討」 $\kappa = 0.62$

異常行動の精査結果

小児科医 精査結果

保護者の判断	異常行動 Aに該当	異常行動 Aに該当せず	計
異常行動 Aに 該当	28	10	38
該当せず	47	1530	1577
計	75	1540	1615

「全異常行動」に関する精査では：
保護者の判断で該当 1,430 ⇒ 精査で該当 1,190

異常行動に対するタミフル使用の crude-OR

	医師用調査票	患者用調査票	小児科精査
全対象者			
全異常行動	0.92	0.93	0.88
異常行動 A	1.17	0.70	0.61
異常行動 B-E	0.90	0.94	0.90
10歳以上			
全異常行動	0.99	0.93	0.85
異常行動 A	1.80	1.29	0.56
異常行動 B-E	0.93	0.97	0.88

a) OR はいずれも有意差なし

b) タミフル非服薬の方が「異常行動 A」を「異常行動 A 以外」と報告し易い

報告内容

1. 平成 17・18 年度横田班の調査
 2. 平成 19・20 年度現研究班
データベース作成、および解析開始
 3. Selection bias と解析の枠組み
 4. 小児科医による自由記載欄の精査
 5. 解析実施、および結果
 6. 結論と考察、結語
-

解析の方向性

- 1) 異常行動発現後に受診した症例を除外
- 2) 異常行動発現後にタミフルを服薬した症例は、非服薬者として扱う
- 3) 受診を観察開始とし、ロジスティックモデルを使用
(服薬を時間依存性共変量とした比例ハザードモデルは使用しない)
 - ・時間経過に伴う異常行動のリスクの比例性は一定か？
 - ・観察開始時点を適切に特定できるか(最初の発熱)？
 - ・観察開始時点を受診前にすると survivor cohort のような影響？
- 4) 結果指標
 - ・医師用調査票にデータを集約して使用
 - ・「全異常行動」、「異常行動 A」、「異常行動 B-E」とする
- 5) 年齢別解析: 全年齢(18歳未満)、10歳未満、10歳以上

「異常行動 A」に対する OR [36/ 9,697]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	1.17 (0.51-2.67)	1.24 (0.37 -4.20)
性(男/女)	2.69 (1.27-5.73)	2.81 (1.17-6.75)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.98 (0.43-2.21)	0.60 (0.22-1.67)
10 +	0.86 (0.35-2.07)	0.68 (0.22-2.06)
予防接種(有/無)	0.75 (0.37-1.54)	0.71 (0.30-1.67)
迅速診断(A /他)	1.38 (0.70-2.71)	0.91 (0.35-2.38)
アセトアミノフェン(有/無)	0.81 (0.42-1.55)	1.06 (0.41-2.76)
異常行動既往(有/無)	14.7 (6.00-35.8)	9.02 (2.53-32.1)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	3.31 (1.20-9.10)*	3.16 (0.92-10.9)
39.5+	2.88 (1.05-7.93)*	2.44 (0.69-8.59)

*Conditional logistic model

8,797人の計算

*Trend P=0.057

「全異常行動」に対する OR [1,175/ 9,9715]

要因	cr OR (95% CI)	adj OR (95% CI)*
タミフル(有/無)	0.92 (0.79–1.06)	0.66 (0.54 –0.81)
性(男/女)	1.28 (1.13–1.45)	1.23 (1.07–1.41)
年齢(vs. <5)		
5 +	0.99 (0.87–1.15)*	1.05 (0.88–1.24)*
10 +	0.42 (0.35–0.51)*	0.52 (0.42–0.65)*
予防接種(有/無)	1.27 (1.12–1.44)	1.11 (0.96–1.29)
迅速診断(A /他)	1.41 (1.24–1.59)	1.27 (1.07–1.51)
アセトアミノフェン(有/無)	1.19 (1.05–1.35)	1.15 (0.97–1.37)
異常行動既往(有/無)	9.46 (6.72–13.3)	10.2 (6.63–15.7)
最高体温(vs. <39.0)		
39.0+	1.56 (1.31–1.87)*	1.44 (1.18–1.75)*
39.5+	2.79 (2.38–3.28)*	2.35 (1.95–2.83)*

*Conditional logistic model 8,812人の計算

*Trend P<0.0001