

厚生科学研究費補助金  
特別研究事業

インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過  
と解熱剤投与の関係に関する研究

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 佐藤俊哉

平成 13 (2001) 年 3 月

## 目 次

### 総括研究報告

インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究 .....	1
佐藤俊哉	
(資料1)インフルエンザ脳炎・脳症のケース・コントロール研究の実施可能性 .....	8
(資料2)インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度と解熱剤使用に .....	15
関するケース・コントロール研究計画書(案)	

## 厚生科学研究費補助金(特別研究事業)

### 総括研究報告書

## インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究

主任研究者	佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野教授
分担研究者	森島恒雄	名古屋大学医学部保健学科教授
	藤田利治	国立公衆衛生院疫学部室長
	林 邦彦	群馬大学医学部保健学科助教授
	埜中征哉	国立精神・神経センター武蔵病院院長
	横田俊平	横浜市立大学医学部小児科学教授
	関口久紀	国立病院東京医療センター薬剤科長
研究協力者	松井研一	シミック㈱生物統計・疫学部長

### 研究要旨

これまでに得られたインフルエンザ脳炎・脳症に関する情報を検討し、解熱剤使用およびその他の要因とインフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度との関連を調べるためのケース・コントロール研究実施計画を作成した。

研究の目的、インフルエンザ脳炎・脳症ケースの把握と診断、インフルエンザコントロールの把握と診断、両親・保護者の同意、調査実施方法、調査内容、解析方法、必要な対象者数、などについて、主任研究者および各分担研究者、研究協力者で分担して案を作成し、全員でレビューをして最終的に「インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度と解熱剤使用に関するケース・コントロール研究計画書(案)」をまとめた。

### A. 研究目的

平成12年11月16日、厚生省はジクロフェナクナトリウムをインフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症患者に対し使用禁忌とし、緊急安全性情報を通知した。これは平成11年度、12年度に実施された厚生科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」、「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研

究」の結果を受けた対応である。

これらの厚生科学研究では、平成11年度、12年度と一貫してジクロフェナクナトリウムを使用した患者に死亡リスクが高く(平成11年度2.1倍、12年度4.4倍)、一部の解熱剤の使用とインフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連が疑われている。しかし、調査実施に関する制約から明確な結論は得られていない。さらに、インフルエンザを発

症したが脳炎・脳症にはならなかったコントロールに関する情報がないため、解熱剤使用が脳炎・脳症の重症化のみに関連するのか、脳炎・脳症発症のリスク要因の一つであるのかについては手がかりが得られていない。

このため、本研究では、インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度と、解熱剤使用およびそのほかの要因との関連を調べるためのケース・コントロール研究の実施可能性を検討し、現実にも実施可能な研究計画書を作成することを目的とする。

## B. 研究方法

平成 11 年度厚生科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」、平成 12 年度厚生科学研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」の結果と調査方法を検討し、対象とするケース、コントロールの定義、診断・登録方法、などを定める。また、北米で実施されたアスピリンと Reye 症候群に関するケース・コントロール研究のデザインをレビューし、計画立案の参考とする。

(倫理面への配慮)

対象となるのは乳幼児であることから、プライバシー保護および研究参加への同意について、どのように実施すべきかを検討する。

## C. 研究結果

平成 11 年度厚生科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」、平成 12 年度厚生科学研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」(主任研究者 森島恒雄、

名古屋大学医学部保健学科)の結果から、インフルエンザ脳炎・脳症患者の把握方法、一次調査、二次調査の方法を検討した。さらに、ケースの年齢分布、地域分布などの疫学像についても検討を加えた。

ケース・コントロール研究計画立案の参考とするため、1980 年代後半に北米で実施されたアスピリン使用と Reye 症候群に関するケース・コントロール研究の計画を表 1 にしめす。一つは米国(Public Health Service)が実施し<sup>1)</sup>、もう一つは複数の製薬企業がスポンサーとなって研究者チームが実施した研究<sup>2)</sup>である。どちらの研究も、ケースの把握を前向きに実施するタイプのケース・コントロール研究である。

## D. 考察

### 対象集団の設定

平成 12-13 年のシーズンはインフルエンザの大きな流行がみられず、また平成 11 年 11 月の緊急安全性情報により解熱剤使用状況が前年までとは異なっていると考えられることから、ケースを前向きに把握することは難しい。このためケースとしては平成 12 年度厚生科学研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」で把握された、6 歳未満の全インフルエンザ脳炎・脳症患者を対象とすることが現実的である。

コントロールとしては、ケースと地域、性、年齢の周辺分布をマッチさせて、ケース 1 に対しコントロール 2 をサンプルすることで、両側アルファレベルを 5%、真のオッズ比を 3 とすると 70%の検出力、真のオッズ比が 5 の場合は 90%の検出力が確保できる。

ケース、コントロールともに、インフルエン

表 1. アスピリンと Reye 症候群に関するケース・コントロール研究

	PHS Study <sup>1)</sup>	Forsyth et al. <sup>2)</sup>
実施時期	85 年 1 月から 86 年 5 月	86～87 年, 87～88 年のインフルエンザシーズン
ケース選択基準	1) 医師によるライ症候群の診断 2) 入院までの 3 週間に呼吸器疾患、消化器疾患、または水痘の既往 呼吸器: 水痘ではなく、熱、鼻水またはうっ血、咳、のどの痛み、の 2 つが 2 日以上持続 消化器: 水痘、呼吸器疾患がなく、3 回以上のゆるい便通が 2 日以上持続 3) stage II 以上の脳症	・18 歳以下 ・急性前駆的疾患を持つ ・ライ症候群の患者だけでなく、ライ症候群の疑いがある患者、激しい嘔吐または精神状態が変化したすべての患者
ケース診断基準	the physician review panel (外部委員会) が病院記録をレビュー 1) 薬歴情報等を削除して 2) すべての情報を用いて	・3 名の医師が、薬歴をマスクして、脳症の臨床症状、臨床検査または肝生検による肝障害、疾病の臨床経過から、「確実」、「疑い」、「可能性なし」、「否定」に分類 ・最終的にはライ症候群の専門家 3 名からなる expert panel が、薬歴をマスクして、面接調査、病院記録、臨床検査から、「確実」、「問題あり」、「否定」に分類
発症日	典型的な症状が 1 日以上続き、結果として入院に至った最初の日 吐き気、嘔吐、乾咳、興奮性、失見当または錯乱、せん妄、combativeness、昏睡(頭痛、めまい、し眠、または重篤な食思不振があった場合は 1 日前)	同左

表 1. アスピリンと Reye 症候群に関するケース・コントロール研究(続き 1)

	PHS Study	Forsyth et al.
ケースの登録	<ul style="list-style-type: none"> <li>・pediatric tertiary-care center (50 以上の小児科病床または小児 ICU)</li> <li>・50 施設 (Jan.-Nov. 85) → 70 施設 (Dec. 85-May 86)</li> <li>・hospital surveillance officer (ライ症候群のケアを担当している看護婦か医師 1 名) <ul style="list-style-type: none"> <li>ライ症候群が確実か疑いの全入院患者を、入院または診断後 24 時間以内に central coordinator へ連絡 (stage 0, I の疑いを含む)</li> <li>stage 0, I の患者は、5 日間か退院まで毎日電話でフォロー</li> </ul> </li> <li>・参加医師は登録された全患者について、ライ症候群であったか別な診断がついたかを、2 ヶ月後に調査票に記入</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・pediatric residence program と ICU を持つ 108 施設</li> <li>・surveillance clinician (小児科チーフレジデント、ICU 主任など) <ul style="list-style-type: none"> <li>潜在的ケースが入院したらすぐに連絡</li> <li>2 週間おきに電話でケースがいなかどうか確認</li> </ul> </li> </ul>
目標ケース数	100~200	40~50
コントロール選択	<ul style="list-style-type: none"> <li>・4 種類のソースから選択</li> <li>ER: ケースが入院している病院の救急救命室にきた子ども</li> <li>入院: ケースが入院している病院に入院した子ども</li> <li>学校: ケースと同じ学校の子ども</li> <li>地域: random-digit dialing</li> <li>・年齢、人種、先行疾患の種類と発症日でマッチ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ケースの担当医とはことなる、同じ地域の同じ診療科 (小児科、GP) の開業医にかかった子ども 2 名</li> <li>・最初に前駆的疾患の治療を開始した時点 (zero-time) での発熱と頭痛の重症度でマッチ</li> </ul>

表 1. アスピリンと Reye 症候群に関するケース・コントロール研究(続き 2)

	PHS Study	Forsyth et al.
調査方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両親、保護者に電話インタビュー 先行疾患のケアをした人 先行疾患の発現日、種類、症状</li> <li>・先行疾患のケアをした人を面接 薬と病気についての詳細 薬のびんや箱をみせてもらう</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・コントロールの両親に電話で協力を依頼し、同意が得られたら簡単な質問</li> <li>・ケース、コントロールとも両親、ケアを行った人に対し詳細を面接、薬のびんを確認</li> <li>・面接は 6 人の specially trained data technicians が担当</li> <li>・病院記録の閲覧</li> </ul>
外部評価委員会	<ul style="list-style-type: none"> <li>・NAS Institute of Medicine が外部評価委員会を設置 プロトコルの評価、進捗のモニター、解析と結果のレビュー</li> <li>・physician review panel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Scientific Advisory Group による独立した監視</li> <li>(1) 研究計画のレビューと修正の示唆</li> <li>(2) 研究の進捗をモニター</li> <li>(3) 研究の早期終了基準の作成</li> <li>(4) スポンサーとの連絡</li> <li>・external panel</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後半にインフルエンザ B の大流行があったにもかかわらず、ケースは 33 名のみ(うち 6 名は先行疾患が確認されなかったため除外)</li> <li>・計画された中間解析を実施し、サリチル酸塩との強い関連が認められたため、Institute of Medicine Committee は研究終了を決定</li> <li>・ケース 27 名、コントロール 140 名 サリチル酸塩 OR=40 (片側 95%信頼下限 5.8) [アスピリン OR=26 (片側 95%信頼下限 6.4)] アセトアミノフェン OR=0.06 (片側 95%信頼上限 0.18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・86~87 年のシーズン後、中間解析を実施し、そこで終了</li> <li>・ライ症候群「確実」は 25 名(うち 1 名はライ症候群と前駆的疾患の発症日が同一だったため除外)</li> <li>・ケース 24 名、コントロール 48 名 アスピリン OR=35 (4.2-288) アセトアミノフェン OR=0.16 (0.04-0.60)</li> </ul>

ザであることをウイルスキットなどで確認されていないなければならない。また、インフルエンザ脳炎・脳症の判定は、研究組織の臨床家が行った上で、さらに外部の専門家にレビューを依頼して確定することで信頼性が増すことが期待できる。

### 調査の実施について

調査は医療機関を訪問して対象者の医療記録を閲覧し、臨床症状および薬剤使用状況などを調べる医療記録調査と、対象者の両親または保護者を面接して医療機関にアクセスする前の臨床症状、薬剤使用状況などを調べる面接調査を実施することが、データの信頼性の観点から望ましい。

対象者のプライベートな情報に接すること、また医療記録を閲覧する必要性から、調査には事前にトレーニングを受けた看護婦などがあたる必要がある。このためには、看護婦のスケジューリング、対象者や医療機関との連絡などを行い、調査結果を集中して管理するデータセンターの設置が必須である。データセンターは、医療記録閲覧等の経験のある医薬品開発受託機関に設置することが現実的だと思われる。

### 両親または保護者の同意に対する考え方

本研究は介入を伴わないが、対象者(乳幼児)の医療記録を閲覧する必要があることから、対象者の両親または保護者に 1) 研究の目的、2) ケース・コントロール研究について、3) 症状、薬剤使用状況を調べること、4) 看護婦が面接調査、医療記録調査を行うこと、5) プライバシーは守ること、などを説明し、研究参加への同意を文書で得ることが望ましい。

### 第三者による外部評価の必要性

研究の倫理性と科学性を確保するためには、研究組織内で十分に計画を検討し、計画に沿った研究を実施しなければならないが、さらに第三者による評価を受けることが望ましい。このような社会的な意義の大きい研究では、大規模臨床試験と同様に第三者による外部評価委員会を設置し、外部評価委員会は研究計画の審査、進捗状況のモニター、当事者では判断が微妙な問題に関する勧告、などを実施する。外部評価委員会のメンバーとしては、小児科学、感染症学、薬理学、疫学、生物統計学、生命倫理学の各専門家、およびインフルエンザ脳炎・脳症の患者会の代表者などがふさわしい。

### 解析方法の検討

解熱剤使用上を含めたインフルエンザ脳炎・脳症発症要因の解析には、ロジスティック回帰を用いて各要因のオッズ比の推定値と信頼区間を求めればよい。周辺マッチングに用いた変数は、回帰モデルで調整することができる。重症度を規定する要因の解析は難しい。順序のついた結果(重症度)を解析する一般的な方法である比例オッズモデルは、ケース・コントロールサンプリングでは使うことができないので、解析方法を工夫する必要がある。

### 研究途中での情報の公開について

一般に、研究から得られた重要な情報はすみやかに公開しなければならないが、一方で研究途中での未成熟で確定的でない情報を公開することにも問題がある。研究は研究終了時にはじめて当初設定した問



題に答えられるよう計画されているべきであるから、研究途中の未成熟な情報を公開して、しかもその途中結果が研究終了時の確定的な結果と食い違っていた場合の損失は多大なものがある。

したがって、研究が終了したあとで第三者によるレビューを受けた結果をすみやかに公開することは当然であるが、研究途中での情報の公開については原則行うべきではないと考える。

### 費用の見積もり

ここで検討した規模の研究を実施するための費用について検討した。まずデータセンター設置費用として月額 60 万円(年間 720 万円)、看護婦による約 180 名の面接調査費用として1800万円、約120の医療機関への訪問調査費用として 1200 万円、その他研究開始前の準備、調査員(看護婦)のトレーニングなどで 400 万円、合計 4000 万円強の予算を必要とする。ケースが全国にちらばっていることから、面接調査、医療記録調査ともかなりの費用を必要とする。

### E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度と関連する要因を調べるためのケース・コントロール研究の実施可能性を検討し、現実に実現可能な研究計画書の作成を行った。コントロールのサンプリング方法などまだ検討する余地はあるが、十分に実施可能なケース・コントロール研究の実施計画案を作成することができた。

- 1) Hurwitz ES, et al.: Public Health Service Study of Reye's syndrome and medications: report of the main study. JAMA 1987; 257: 1905-1911.
- 2) Forsyth BW, et al.: New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. JAMA 1989; 261: 2517-2524.

## インフルエンザ脳炎・脳症のケース・コントロール研究の実施可能性検討

平成 13 年 3 月 28 日

シミック株式会社

### 1. はじめに

本報告は、平成 12 年度厚生科学特別研究事業「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究(H12-特別-66)」の一環として、看護婦(Clinical Research Coordinator、以下「シミック CRC」とする)を派遣しての、ケース・コントロール研究の遂行について検討を行ったものである。

平成 11 年度に実施された「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」、および平成 12 年度に実施された「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」(いずれも厚生科学研究)では、厚生省による一次調査により報告されたインフルエンザ脳炎・脳症患者の主治医に対し質問票を用いた二次調査を行い、インフルエンザの診断、感染経路、年齢分布、神経症状発現までの日数、臨床症状、解熱剤使用状況、基礎疾患、既往歴、予後などの情報を収集している。これらの研究報告を受けて、平成 12 年 11 月 16 日、厚生省(当時)はジクロフェナクナトリウムをインフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者に対し「禁忌」とし、緊急安全性情報を通知した。したがって、今後の使用およびインフルエンザに罹患した患児への対応は、これまでとは違ったものとなることが考えられる。

一方、一連の研究は、インフルエンザ脳炎・脳症を発症した症例のみを対象として検討を行っており、対照群を設定していない。一般的に、比較群を用いての評価を行う方がより結果は強固なものとなる。疫学手法としては、今回の状況において利用することが適切な分析的手法は、ケース・コントロール研究である。今回のようにこれから発生する症例は「通知後」であるために、研究対象として妥当性を欠くと考えられる場合は、後ろ向き的手法が望ましいからである。

### 2. 本ケース・コントロール研究実施の背景と目的

上記のような背景のもとで、平成 13 年度には、ケース・コントロールの手法を用いてより分析的な検討を行う予定である。研究スタイルとしては、過去の患者らの記憶やカルテ等の記録をもとに「科学的」態度でデータを採取し、比較して研究対象の要因のリスク明らかにしていく形となった。なお、今回の研究目的はプロトコールから引用すると、「インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症患者(ケース)と脳炎・脳症を発症しなかった患者(コントロ

ール)に対し、(脳炎・脳症の発症を含めた)インフルエンザの臨床経過と解熱剤の使用時期などを面接および医療記録などから調査し、解熱剤使用およびその他の要因と脳炎・脳症の発症および重症度との関連を調べることを目的に、ケース・コントロール研究を実施する」と規定されている。

なお、今回の調査対象となる患児は、罹患時6歳未満とする。

### 3. 今回のケース・コントロール研究においてシミックCRCが行う業務内容

本報告の対象となるケース・コントロール研究について、シミックCRCの受託業務を研究の遂行から抽出して時系列的に列記すると、以下のような事項となる。

#### 1) ケース(脳炎・脳症発症者)とコントロールの対象者記録の整備・保管

研究グループの医師からケース・コントロール両方のインフルエンザ罹患患児の親・保護者の情報を提供してもらい、情報を整理・把握する。

情報取得窓口業務とDB(データベース)作成は、データセンターが行う。

データセンターから担当看護婦(以下研究計画書に従い「専任ナース」とする)に対して、ケースおよびコントロールの情報を郵送またはFAXにより個別に伝達する。専任ナースは個別情報をチェックする。

#### 2) 患児の親・保護者からのカルテ閲覧の同意取得(電話予約+面談)

提供された情報をもとに、患児の親または保護者に対して電話連絡をとり、データセンターからの依頼文書郵送後の適当な期間経過後に、患児宅へ電話連絡を行う。

電話により研究の趣旨の説明を行い、受診した医療機関に保存されている患児のカルテを、専任ナースが閲覧することへの同意を依頼する。可能であれば、カルテ閲覧の同意書を患児の親・保護者にあてて必要文書を郵送し、返送をしてもらうことにより同意文書を取得する。説明が必要な場合は、訪問のスケジュール調整を行い、同意取得のための訪問を行う。

なお、脳症・脳炎のケースの場合には特にその前に受診した施設(前医)が存在する可能性が高く、正確な情報の把握に留意する。前医の施設へも訪問してカルテ閲覧を行うことが重要であるため。

#### 3) 施設への訪問スケジュール調整とカルテ閲覧依頼

患児が受診した施設に対してのカルテ閲覧の許可を得るため、担当専任ナースは受診施設へと連絡を行う。データセンターと共同して施設の患児治療の担当医師を特定し、専任ナースとしての訪問スケジュールを調整し、カルテ閲覧の許可を得る。

スケジュールは、十分に情報を調査票へ転記できるだけの時間を見込む。

#### 4) 施設への訪問+カルテ閲覧

専任ナースによる患児受診施設への訪問を実施し、カルテ閲覧を行い、調査票への転記を行う。

#### 5) 取得したカルテ情報を整理して患児の親・保護者宅へ訪問と聴取の準備実施

データセンターの支援のもとで、受診施設から取得した情報を整理し、面談調査の準備を行う。

6) 患児の親・保護者宅訪問のスケジュール調整

主に電話を用いて、専任ナースによる患児宅訪問のスケジュール調整を実施する。

7) 患児の親・保護者宅へ訪問と面接調査実施

整理されたカルテ記載の基礎情報をもとに、患児の親・保護者と面談し、面接調査を実施し、調査票への記入を行う。

8) 不明な点のフィードバック

面談・カルテ閲覧後に記載事項の確認等の不明点が発生することがある。その場合は、データセンターと協同してフィードバックを行う。データの重要度や内容により対応方針は異なり、電話連絡と郵送とによる場合と、再度訪問する場合とがある。

訪問または電話連絡は担当専任ナースが実施する。

#### 4. 面談・閲覧・連絡実施時の留意点

本研究の遂行にあたって、専任ナースは特に以下の事項について留意する。

- 1) インタビューは、ケース(脳炎・脳症の患児の親・保護者)コントロール(脳炎・脳症インフルエンザ罹患児の親・保護者)の両方に平等に行う。
- 2) カルテ閲覧も、ケース・コントロール両方とも同じやり方・密度で実施する。
- 3) なるべく全症例をフォローする。連絡がとりにくい場合や転居等が判明した場合も、データセンターと連絡をとり、追跡調査を行う。
- 4) 施設と患児の親・保護者の関係が悪い場合がケースについては存在する可能性があり、患児宅への同意取得依頼、担当医師へのカルテ閲覧依頼の電話連絡・訪問時のアプローチの際は慎重に行う必要がある。ただし、そのように医師・患者関係に問題がある場合でも、患児の親・保護者はむしろ協力的であろうとの情報が現段階では得られている。

#### 5. 専任ナース教育研修

これまで検討してきた専任ナースとしてのシミック CRC の業務内容は、通常の看護婦としての業務には包含されず、特殊な疫学調査の側面が強い。今回、受託する業務の遂行に協力する各支社のシミック CRC は、通常の医療現場の看護婦よりも臨床試験(特に GCP に適合する治験)については十分な経験があり、教育を受けてきている。しかし、これらの臨床試験はプロスペクティブ(前向き)研究であり、今回のケース・コントロール研究のようにレトロスペクティブ(後ろ向き)な研究とはさまざまな面で異なっている。そして、かなりの部分を占めると思われる、非常勤の形で募集する看護婦は、必ずしもカルテからのデータ転記等の

業務に通じていないと思われる。したがって、支社のシミックCRCでも、募集して新規に従事する看護婦でも、実際の業務に入る前には適切かつ十分な事前教育が必要である。以下にその骨子を示す。

#### 1) 基本的な内容・背景の説明

バイアスの入らない形での情報収集が必須であり、ケース・コントロール両群ともになるべく同じように情報をとることを徹底する必要がある。以下の点について、説明を実施する。

- ①ケース・コントロール研究とはどのような研究方法か
- ②研究組織と役割分担; データセンターとの連携
- ③コーディネーターの業務と意義  
    妥当性と信頼性  
    データマネジメント
- ④説明と同意(同意文書の確認)
- ⑤面談における一般的な留意点
- ⑥実施手順とそれぞれのステップでの留意点

#### 2) ロールプレイ

- ①カルテ閲覧の同意取得  
    患者・コントロール宅への電話による依頼
- ②面談日時調整とカルテ閲覧依頼  
    医師とのコンタクト: 標準手順に基づいて
- ③患児の親・保護者との面接調査  
    インタビューの模擬的な訓練

#### 3) 模擬カルテからの転記実習

見本のカルテからの調査票への転記の練習

#### 4) ケーススタディ

初期の実際の事例を文書化し、中期以降は参考とする

#### 5) 同行教育が可能であれば実施

### 6. 非常勤看護婦の募集

本研究の特徴は、予算の制約から、受託のシミック株式会社とは別に、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野が非常勤の形で看護婦を募集し、研究費から支払いを行い、募集および研修・教育にシミック株式会社が協力する点である。募集代行は、データセンターの責任者が行き、定期的に報告を行う。

#### 1) 非常勤看護婦の募集・選定地区

したがって、全国各地において非常勤の看護婦を募集し、費用・時間の節約をはかる。し

かし、一方ではメンバーを少数に絞る方が、質の確保には適しており、ケースおよびコントロールの分布(各地域の密度)と、適切な看護婦が選定できるかという問題とあわせ、総合的に選定する必要がある。本報告作成の時点の案としては、支社のある北海道(支社の所在地は札幌)、東北(仙台)、関東、名古屋地区(名古屋)、関西(大阪)、九州(福岡)の6地区において各1名、非常勤の看護婦を募集することとする。なお、現時点の情報ではケースの分布は不均一であり、例えば新潟県や秋田県に多く発生している。このような地区においては、頻回の訪問による交通費の上昇を押さえることを目的に、非常勤の看護婦を選定配置することも考慮する。患者宅の分布状況が把握できた段階で別途考慮する。

## 2) 非常勤看護婦とシミックCRCとの関係

適切な非常勤看護婦が選定できない場合および各地区の非常勤ナースの拠点からは距離が遠く不便な施設・患者宅は、シミック株の各支社のCRCを担当とするか、あるいは東京本社 of データマネジメント業務にも通じている専任ナースを出張の形で派遣する予定である。また、初期の段階ではノウハウの蓄積(研修教育で用いるケーススタディの作成)と実際の現場の状況把握が必要であることを考慮し、シミックCRCが担当することとする。また、最終段階になってもまだスケジュール調整が難航して訪問がされていない施設・患者宅については、一般的に何らかの障害が考えられる。したがって、このような最終ステージでの調査については、原則として非常勤の看護婦ではなくシミックCRCをあてることとする。選任された非常勤看護婦が諸事情により研究組織から離脱する場合も、シミックCRCが代替してフォローする。

## 3) 非常勤看護婦の募集要領

研究費の制約と少人数の配置を予定していることから、募集は大規模な形では実施しない予定である。シミックCRCのネットワークを用いる、あるいはインターネットを広く利用した募集を企画している。後者はそのようなメディアを経由して応募した看護婦は、研究開始後もさまざまな連絡をインターネットのメールとウェブを用いて実施することが可能であり、効率をあげることも期待される。そして、一般に出版ベースのメディアに比較してウェブベースの募集広告の方が、経費はかからない傾向がある。なお、PC環境は必須とはしないが、非常勤看護婦の自宅にはファックスの設置は必須とする。

採用面談は、原則としてデータセンター責任者が代行する。

## 4) 非常勤看護婦の選定条件

- ① 説明と同意について理解できる能力(同意文書の適切な説明と意義の理解)
- ② 面談して調査を行えること「高い対人折衝能力」
- ③ 小児科領域についてのある程度の知識・経験
- ④ 一定以上のレベルでのカルテ閲覧と調査票への転記能力  
(→ 実際に転記する小テストを用意し、選定資料とする)

- ⑤ 自宅に FAX または PC+プリンタを設置していること
- ⑥ 不定期な頻度での訪問業務発生への適応性  
→ 想定している候補者は、家庭に入っていて、週2～3回の不定期な訪問業務に支障のない看護婦。
- ⑦ 患者のプライバシー等に関する情報秘匿を確実に守れること

## 7. データセンターの業務と連携

専任ナースは、施設および患者宅への訪問を行い、カルテの閲覧や患者宅の訪問を行うことが主な業務であるが、前述のように医師への協力要請の文書、医師から患者への事前の依頼の文書などについては、シミック内のデータセンターが行い、これとの連携により、専任ナースは円滑に業務ができる。

そして、研究の後半から最終の段階では、調査票を集積し、データベースへの入力をデータセンターは担当する。その際、不明点のフィードバックが発生し、再び専任ナースのもとにカルテ情報あるいは患者宅で聴取する内容について、追加の収集あるいは問い合わせが依頼される。

なお、データセンターの業務は、スケジュール調整・管理、協力要請文書等の郵送、データ収集と管理、データベース作成等のデータマネジメント業務を担当する。なお、担当専任ナースは、原則として逐次データセンターへ進行状況を報告することとする。なお、緊急時以外はウェブあるいは FAX を用いて報告を行い、緊急時は通常の報告手順の遵守に加えて別途 FAX または電話によりデータセンターへ連絡を行う。

主任研究者とデータセンターは、原則として月に1回は東京で打ち合わせを行い、回収結果の要約情報を提示・報告する。

## 8. スケジュールと立ち上げ時の業務内容

- 1) 実施期間 2001年5月～2002年3月
- 2) 対象地区 全国:ケースと対応をとってコントロールも調査する
- 3) 対象者数 ケース・コントロール合計で約180名を予定  
ただし、研究協力の同意が得られない場合は対象者数が減少し研究計画を改訂することもありうる。
- 4) 立ち上げ時の業務内容
  - ①実施手順書作成:数カ所の施設を訪問して練成
  - ②教育用マニュアル・資料作成(実地研修用のカルテのコピー含む)
  - ③データセンター業務立ち上げ:各種報告・連絡様式の作成、ウェブでの報告システムの作成
  - ④調査票作成補助+データベース作成(大阪:窪田専任ナースが担当)

## ⑤非常勤看護婦の募集手段の検討と一部地域での募集開始

### 9. 実施可能性について

コントロール群の適切な収集についての情報がまだ不十分であるが、全体として看護婦を派遣して情報を収集することは、予算上の制約を含めたいくつかの困難な課題はあるものの、実施可能であると考えられた。

本報告書に記述した手順を、さらに詳細に検討して明快なマニュアルとし、あわせて教育研修の資料の作成も行い、質の高い研究遂行に寄与したい。



インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度と解熱剤  
使用に関するケース・コントロール研究計画書（案）

Influenza Encephalitis/Encephalopathy and Antifebrile Study  
(IEEAF Study)

平成 12 年度厚生科学特別研究事業「インフルエンザ脳炎・脳症の  
臨床経過と解熱剤投与の関係に関する研究(H12-特別-66)」

2001 年 3 月 3 日 Ver. 0.01  
3 月 10 日 Ver. 0.02  
3 月 12 日 Ver. 1.00  
3 月 20 日 Ver. 1.01  
3 月 31 日 Ver. 2.00

## 目次

研究計画の要約.....	17
1. 研究の背景 .....	18
2. 目的.....	19
3. インフルエンザ脳炎・脳症ケースの把握と診断.....	19
3.1 ケースの把握.....	19
3.2 候補ケースの登録 .....	20
3.3 登録ケースの診断、脳炎・脳症発症時期の同定.....	20
4. インフルエンザコントロールの把握と登録.....	21
4.1 コントロールの把握.....	21
4.2 コントロールの登録.....	21
5. 両親・保護者の同意.....	22
6. 調査実施方法 .....	22
6.1 受診医療機関での医療記録調査.....	22
6.2 両親・保護者への面接調査.....	22
7. 調査内容 .....	23
7.1 医療機関での調査.....	23
7.2 両親・保護者への調査 .....	23
8. 外部評価 .....	23
9. 解析方法.....	24
9.1 発症要因の解析.....	24
9.2 重症度を規定する要因の解析.....	24
10. 研究実施期間 .....	25
11. 対象者数.....	25
12. 情報公開の原則 .....	26
13. 厚生労働省医薬局安全対策課との協力体制.....	26
14. 研究組織 .....	27
14.1 主任研究者.....	27
14.2 運営委員会.....	27
14.3 データセンター.....	27
14.4 外部ケース評価委員会.....	27
14.5 外部評価委員会.....	28
14.6 厚生労働省医薬局安全対策課担当官.....	28
15. 文献.....	28

## 研究計画の要約

### 目的

解熱剤使用およびその他の要因とインフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度との関連を調べる。

### 対象

平成12年度厚生科学研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」で把握された、6歳未満の全インフルエンザ脳炎・脳症患者(ケース)、および居住地、性、年齢で周辺マッチングを行ったインフルエンザ患者(コントロール)。

### 方法

看護婦による医療記録調査および面接調査によるケース・コントロール研究。ケースの診断は、医療記録調査、面接調査の結果を本研究の臨床家3名がレビューし、さらにその結果を3名の外部ケース評価委員会がレビューして確定する。

### 両親・保護者の同意

本研究の主旨を説明し、文書により研究参加への同意を得る。

### 外部評価

本研究の科学性および倫理性、途中経過のモニター、中間結果の公開については、第三者7名からなる外部評価委員会にて審議される。

### 研究実施期間

平成13年6月4日から平成14年3月29日まで。

### 対象者数

ケース1名に対し、居住地、性、年齢で周辺マッチングを行ったコントロール2名をサンプルする。

## 1. 研究の背景

平成 12 年 11 月 16 日、厚生省(当時)はジクロフェナクナトリウムをインフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者に対し「禁忌」とし、緊急安全性情報を通知した。これは平成 10 年度から 12 年度に実施された厚生科学研究<sup>1-3)</sup>の結果を受けた対応である。

平成 11 年度に実施された「インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究」<sup>2)</sup>、平成 12 年度に実施された「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」<sup>3)</sup>(以下「インフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究」と総称する)では、厚生省による一次調査により報告されたインフルエンザ脳炎・脳症患者の主治医に対し質問票を用いた二次調査を行い、インフルエンザの診断、感染経路、年齢分布、神経症状発現までの日数、臨床症状、解熱剤使用状況、基礎疾患、既往歴、予後などの情報を収集している。

その結果、インフルエンザ脳炎・脳症は Reye 症候群とは異なった病態をしめすものが多いこと、一部の解熱剤の使用により、死亡リスクが上昇することが報告された。平成 11 年度、12 年度報告の解熱剤使用と死亡リスクとの関係を表 1 にしめす。厚生省の対応としては、平成 11 年度報告に関しては「医薬品・医療用具等安全性情報」<sup>4)</sup>に結果を記載し注意喚起を行い、またジクロフェナクナトリウムは 2 回の調査で一貫して死亡リスクの上昇が認められることから、平成 12 年 11 月には緊急安全性情報の通知が行われた。これらの調査結果は、インフルエンザ脳炎・脳症患者に関するわが国初のものであり、ケースシリーズ調査としてインフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学像、病態などについて重要な情報を提供している。一方で、調査実施に関するさまざまな制約から、1 割の患者から二次調査の結果が得られていない、脳炎・脳症の神経症状が発現した時期と解熱剤使用時期との前後関係が完全には明確でない、ことなどから、一部の解熱剤使用が脳炎・脳症の重症化と関連しているのかどうか、明確な結論は得られていない<sup>2)</sup>。

また、インフルエンザを発症したが脳炎・脳症にならなかった「コントロール」に関する情報がないため、解熱剤の使用が脳炎・脳症の重症化のみに関連するの  
か、脳炎・脳症発症のリスク因子の 1 つであるのかについては、回答の手がかりが得られていない。

表 1. 解熱剤使用による死亡リスク比\*

	平成 11 年度	平成 12 年度
回答のあった患者数	181 名	72 名
アセトアミノフェン	1.1	0.4
ジクロフェナクナトリウム	2.1	4.4
メフェナム酸	2.5	1.2
いずれかの解熱剤を使用	1.2	1.8

\*報告書<sup>3,4)</sup>にはオッズ比が掲載されているが、新聞等で「死亡リスクの相対的増加」と誤って解釈されているので、ここではリスク比を計算した。(他の因子での調整は行っていない。)