

われわれは、これらの問題に答えることを目的として、以下に述べるケース・コントロール研究の実施を計画した。計画は、北米で実施されたアスピリンと Reye 症候群との関連を調べたケース・コントロール研究^{5,6)}を参考にし、また計画立案には平成 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)」による補助を受けた。

この研究計画は、主任研究者が所属する京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会、およびこの研究で設置する外部評価委員会(「8. 外部評価」および 13.5 参照)の審査を受ける予定である。

2. 目的

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。

3. インフルエンザ脳炎・脳症ケースの把握と診断

3.1 ケースの把握

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 12 年に緊急安全性情報が出されていることなどから、解熱剤の使用状況がこれまでとは異なることが予想され、インフルエンザ脳炎・脳症の患者を前向きに把握することは困難と考えた。

このため、平成 11 年度、12 年度のインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究で調べられたインフルエンザ脳炎・脳症の患者の情報をを用いることを検討した。それぞれの年度で流行したインフルエンザウイルスのタイプが異なるため、2 年間のインフルエンザ脳炎・脳症の患者をすべて対象とすることが望ましい。しかし、平成 11 年度(平成 10-11 年シーズン)にインフルエンザに罹ったコントロールの両親・保護者にアクセスすることと、当時のインフルエンザ症状に関する情報を思い出してもらうことの困難さを考慮し、平成 12 年度に調べられたインフルエンザ脳炎・脳症の患者を対象ケースとする。

年齢は 6 歳未満(就学前)とする。

対象ケース

平成 12 年度のインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究で把握された、6 歳未満

(発症時)であった全インフルエンザ脳炎・脳症患者 62 名を対象とする。

3.2 候補ケースの登録

データセンター(13.3 参照)はインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究主任研究者の許可を受け、平成 12 年度のインフルエンザ脳炎・脳症患者についての情報を受け取り、患者の主治医と連絡を取る。主治医にこの研究の目的と意義を説明し、患者の両親・保護者への連絡を依頼する。

主治医から、患者の両親・保護者より研究参加への了解が得られたとの報告があった後、データセンターは患者の両親・保護者へ研究の目的と意義を説明する文書および同意書を郵送する。ついでデータセンターは電話により患者の両親・保護者へ連絡を行い、研究の意義と目的を説明し、研究協力の意思を確認する。研究協力の意思が確認できた場合には、同意書への署名と、署名した同意書をデータセンターあてに返送してもらうか、訪問により同意書を回収する(「5. 両親・保護者の同意」参照)。

同意書の到着または回収をもって登録完了とし、これを登録ケースとする。

[脳炎・脳症患者主治医への説明文]

3.3 登録ケースの診断、脳炎・脳症発症時期の同定

登録ケースは、両親・保護者への面接調査、医療記録調査が終了した後、まず研究組織

表 2. インフルエンザ脳炎・脳症診断基準

I. 臨床症状
1. インフルエンザによる発熱に続いてけいれん、意識障害を呈すること
2. 熱性けいれんと判断されるものは除外する
3. 脳炎・脳症をきたす代謝異常症などの基礎疾患を除外する
上記 1~3 を満たすこと
II. インフルエンザウイルス感染の証明
1. 鼻腔・咽頭からウイルス分離培養、PCR 法によるウイルスゲノムの検出
2. 鼻腔・咽頭から Flu A ^a , Flu OIA ^b などの方法によるウイルス抗原の検出
3. ペア血清による有意なウイルス抗体価上昇の検出
上記 1~3 の方法のいずれかが陽性となり、インフルエンザ感染が証明されること
I および II を満たす場合を「インフルエンザ脳炎・脳症」とする

^a ディレクティジェン Flu A、^b BioStar Flu OIA

の3名の臨床医(埜中、森島、横田)が表2にしめす診断基準にしたがって、臨床症状、医療記録などを薬歴情報をマスクしたままレビューし、インフルエンザ脳炎・脳症であるかどうかを判定する(内部ケース評価)。同時に脳炎・脳症の発症時期(付録1)、重症度(付録2)についても別に定める基準にしたがって判定する。

さらに、インフルエンザ脳炎・脳症の患者のケアを行っている臨床医3名からなる外部ケース評価委員会(13.4参照)が、薬歴情報をマスクした臨床症状、医療記録、内部ケース評価の結果を検討し、最終的にケースを確定する。これを確定ケースとよぶ。

4. インフルエンザコントロールの把握と登録

4.1 コントロールの把握

平成12年度のインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究において、脳炎・脳症患者のサーベイランスを行った研究者、研究協力者から登録ケースと同一都道府県の小児科医、内科医にこの研究への協力を依頼してもらう。依頼する内容は、インフルエンザ患者の両親・保護者への研究参加の依頼と確認、薬歴情報等の医療記録調査への協力とする。協力が可能な医師名とその連絡先をデータセンターに送付してもらう。

データセンターは医師と連絡をとって、平成11-12年シーズンにインフルエンザに罹ったことが表2第1項の方法により確実であり、脳炎・脳症を発症していない6歳未満(当時)の児童すべてについて、1) カルテ番号、2) 性別、3) 生年月日、4) 受診年月日を含むリスト(付録3)を作成し、データセンターへ送付してもらう。このリストをコントロール候補とし、コントロールは、都道府県、性別、年齢分布の周辺分布がケースの周辺分布と等しくなるように、このリストからランダムに選択する。周辺マッチングの手順の詳細は別紙にまとめる。

[コントロール主治医説明文]

[コントロール候補リスト(付録3)]

[周辺マッチングの手順書]

4.2 コントロールの登録

データセンターは医師から提出されたコントロール候補のリストをランダムにならば変えて返送し、リストの上から順に電話等で研究への協力を依頼してもらう。医師は2家族から協力が得られたところで、その家族の連絡先をデータセンターに連絡する。

データセンターはコントロール候補の両親・保護者へ研究の目的と意義を説明する文書および同意書を郵送する。ついでデータセンターは電話によりコントロール候補の両親・保護者へ連絡を行い、研究の意義と目的を説明し、研究協力の意思を確認する。研究協力の意思が確認できた場合には、同意書への署名と、署名した同意書をデータセンターあてに返送してもらうか、訪問により同意書を回収する(「5. 両親・保護者の同意」参照)。

同意書の到着または回収をもって登録完了とし、これを登録コントロールとする。

5. 両親・保護者の同意

この研究の対象者は6歳未満であるため、対象者の両親または保護者に対し、主任研究者は以下の内容、

- 1) この研究はインフルエンザ脳炎・脳症の発症と重症度に解熱剤の使用が関係しているかどうかを調べるのが主目的であること
- 2) そのためにはインフルエンザ脳炎・脳症の患者を調べるだけでなく、脳炎・脳症にならなかったインフルエンザ患者の解熱剤使用状況などを調べる必要があること
- 3) インフルエンザの発症後の症状の経過、薬剤使用状況を調べること
- 4) 専門の看護婦が自宅を訪問して聞き取り調査を行ったり、医療機関にてカルテ等を見せってもらうこと
- 5) プライバシーは必ず守ること
- 6) 研究が終了したら、得られた結果を報告させていただくこと

を説明した文書を同意書とともに郵送する。その後、データセンターは対象者の両親・保護者に電話にて必要な説明を行い、研究協力の意思が確認できた場合には同意書への署名と、署名した同意書の返送を依頼、または訪問して回収する旨を連絡する。

[両親・保護者への説明文書]

[登録ケースの両親・保護者同意書]

6. 調査実施方法

6.1 受診医療機関での医療記録調査

対象者が受診した医療機関を専門ナースが訪問し、医療機関調査票を用いて、対象者の薬剤使用状況、臨床症状などの詳細を医療記録にもとづいて調査する(7.2 参照)。

対象者の両親・保護者の面接調査で、受診していたことが新たに判明した医療機関については、主任研究者が電話または手紙で協力を依頼し、協力を確認した後にデータセンターは該当する医師と連絡をとり、専門ナースを派遣して医療記録を調査する。

6.2 両親・保護者への面接調査

調査は郵送留め置き法とし、対象者の両親・保護者へあらかじめ両親・保護者調査票を郵

送し、回収日(医療記録調査終了後とする)を連絡する。予定した回収日に、専門ナースが対象両親・保護者を訪問し、両親・保護者調査票への記入状況の確認を行う。さらに、既に収集した医療記録と照合しながら面接調査を実施し、記入と医療記録との間に不整合などがあった場合は、両親・保護者に確認し、必要に応じて回答の修正を行う(7.1 参照)。

7. 調査内容

7.1 医療機関での調査

専門ナースは医療機関を訪問し、登録ケースまたは登録コントロールの診療録などの医療記録を閲覧し、医療機関調査票に症状、薬剤使用状況を時間経過にそって記入する。

[医療機関調査票]

7.2 両親・保護者への調査

あらかじめ郵送した両親・保護者調査票に、インフルエンザ様症状発現からの時間経過とともに以下の項目、

項目	内容
1) 背景情報	既往歴、合併症、ワクチン摂取状況
2) 症状	初期症状、経過、体温の推移(使用した体温計の種類と測定部位)、痙攣・意識障害の有無、入院の有無、点滴の有無
3) 自宅での薬剤使用状況	解熱剤使用の有無、解熱剤の種類(商品名)・剤型(経口、座薬)、解熱剤使用後の解熱状況
4) 受診医療機関	発症後に受診したすべての医療機関名、医師名、住所、電話番号

を記入してもらう。

専門ナースは、記入された各項目の内容について対象者の両親・保護者から説明を聞き、誤りや記入漏れがないか確認する。また使用した薬剤、薬袋などの確認も行う。

[両親・保護者調査票]

8. 外部評価

この研究の科学性および倫理性を確保するために第三者による外部評価委員会を設置

する。外部評価委員会は 13.5 にしめず、小児科専門医、ウイルス感染症専門家、解熱剤の薬理作用の専門家、疫学専門家、生物統計専門家、生命倫理専門家、インフルエンザ脳炎・脳症の患者会代表者、の 7 名で構成する。

外部評価委員会の役割は、1) 研究計画書の科学性、倫理性の審査、2) 研究進捗状況のモニター、3) 中間解析結果の公開に関する判断、とする(「9. 解析方法」および「12. 情報公開の原則」参照)。

[外部評価委員会業務手順書]

9. 解析方法

解析には全確定ケースと、確定ケースと都道府県が同一の登録コントロールを用いる。

候補ケースの約半数である 30 名についての調査が終了した段階で、確定ケースとその時点までに調査が完了している登録コントロールとあわせて、中間解析を実施する。中間解析でのアルファレベルの調整は Pocock の方法を用いて両側 2.9%とする⁷⁾。ただしここでの中間解析の目的は、研究途中の情報を緊急に公開する必要があるかどうかを判断するためであり、研究を途中終了するためではない。

研究を途中で終了しないので、最終解析ではアルファレベルの調整は行わず、両側 5%を用いる。

9.1 発症要因の解析

解熱剤使用状況、とくに非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用とインフルエンザ脳炎・脳症発症との関連を、都道府県を層とする条件つきロジスティック回帰モデルを用いて調べる。回帰モデルで調整する変数は、周辺マッチングに用いた性、年齢のほか、インフルエンザの重症度とする。

非ステロイド性消炎鎮痛剤使用のオッズ比と 95%信頼区間を計算し、「非ステロイド性消炎鎮痛剤使用とインフルエンザ脳炎・脳症の発症とは関連がない」という帰無仮説の検定を行う。主要な解析は解熱剤使用とインフルエンザ脳炎・脳症の発症との関連であるが、副次的な解析として、そのほかの要因とインフルエンザ脳炎・脳症の発症との関連についても検討する。

9.2 重症度を規定する要因の解析

インフルエンザ脳炎・脳症の予後を「後遺症なし」、「軽度後遺症」、「介護を必要とする重度後遺症」、「死亡」に分類し、重症度と関連のある要因について調べる。「9.1 発症要因の解析」と同様に都道府県を層とする条件付きロジスティック回帰モデルを用いるが、結果変数として「軽度後遺症以上」、「重度後遺症以上」、「死亡」の有無、それぞれについて解析

する。回帰モデルで調整する変数は、性、年齢、インフルエンザの重症度、解熱剤使用状況、脳炎・脳症発症後の薬剤使用状況とする。

[解析計画書]

[中間解析計画書]

10. 研究実施期間

調査の実施は平成 13 年 6 月 4 日から平成 14 年 3 月 29 日までとする。

調査終了後、データを固定し、平成 14 年 7 月 31 日までに解析を終了する。

11. 対象者数

ケースとしては、平成 12 年度のインフルエンザ脳炎・脳症に関する厚生科学研究で把握された、6 歳未満のインフルエンザ脳炎・脳症全患者 62 名を対象とする。

平成 12 年度調査でのインフルエンザ脳炎・脳症患者の非ステロイド性消炎鎮痛薬使用割合は約 25%であった³⁾。解熱剤使用とインフルエンザ脳炎・脳症発症との関連で検出したいオッズ比を 3, 5 とし、ケースとコントロールの比を 1:1, 1:2, 1:3 とした場合の検出力を表 3 にしめす。検出力の計算には、連続修正を行った割合の差の検定を用いた。ケース 62 名に対し 2 倍のコントロールを取ることを想定すると、検出したいオッズ比が 3 の場合検出力は 68% であるが、オッズ比が

5 の場合には 90% の検出力を確保できる。調査実施上のさまざまな制約から、協力がえられたのが全 62 名のケースの 8 割にあたる 50 名であった場合の検出力を表 4 にしめす。

2 倍のコントロールをとると、検出したいオッズ比が 3 の場合検出力は

表 3. ケース 62 名の場合の検出力

両側アルファ	オッズ比	ケースとコントロールの比		
		1:1	1:2	1:3
0.05	3	50%	68%	75%
	5	75%	90%	93%

表 4. ケース 50 名の場合の検出力

両側アルファ	オッズ比	ケースとコントロールの比		
		1:1	1:2	1:3
0.05	3	40%	58%	66%
	5	64%	82%	88%

58%、オッズ比が5の場合には82%の検出力となる。

これより、コントロールはケースの2倍について調査を実施することとし、ケースは最低50名調査することを目標とする。研究の途中でケース50名の調査が難しいことが判明した場合には、中間解析を行った時点で外部評価委員会に研究を継続するかどうかを諮る。

12. 情報公開の原則

この研究計画書の作成には平成12年度厚生科学特別研究事業(H12-特別-66)の補助を受けているため、研究計画は公開する。

また、研究から得られた結果についても研究終了後に報告書を作成して公開するとともに、適切な学術会議にて口頭発表を行い、学術雑誌に論文として投稿する。研究に協力いただいた対象者、医師には研究の要約を作成し送付する。

研究の途中で集積されたデータの公開に関しては以下の手順で実施する。

- 1) 研究途中の情報公開に関しては、外部評価委員会が公開すべきかどうか判断する
- 2) 主任研究者は、30ケースの調査が終了した段階で、その時点までに調査が完了しているコントロールとあわせて中間解析を実施し、結果を外部評価委員会のみで報告する
- 3) 外部評価委員会は、中間結果を統計的に評価し、結果を公開しないと倫理的に問題があると判断した場合、中間結果の公表を決定する
- 4) 外部評価委員会による中間結果の公表という決定を受けて、主任研究者は中間結果を文書にまとめ、厚生労働省医薬局安全対策課長へ報告する
- 5) 厚生労働省医薬局安全対策課は中間結果を公表する
- 6) 厚生労働省医薬局安全対策課が中間結果を公表するまでは、主任研究者、分担研究者、研究協力者、外部評価委員会委員は、しりえた研究結果について守秘する

13. 厚生労働省医薬局安全対策課との協力体制

主任研究者は厚生労働省医薬局安全対策課長に対し、「12. 情報公開の原則」に定める手順に従って、研究途中の結果を報告する。

厚生労働省医薬局安全対策課は、この研究組織との連絡を密にし(14.6 参照)、研究実施に必要な協力を行う。

14. 研究組織

14.1 主任研究者

佐藤俊哉 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
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町
TEL 075-753-4475, FAX 075-753-4487

14.2 運営委員会

研究計画書を作成し、研究の運営、質の確保に責任を持つ。

佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	委員長(主任研究者)
森島恒夫	名古屋大学医学部保健学科	
藤田利治	国立公衆衛生院疫学部	
林 邦彦	群馬大学医学部保健学科	
埜中征哉	国立精神・神経センター武蔵病院	
横田俊平	横浜市立大学医学部	
関口久紀	国立病院東京医療センター	

14.3 データセンター

対象両親・保護者、医療機関へ専門ナースを派遣して、データの収集を行い、研究データベースの作成、進捗状況レポートの作成を行う。

松井研一	シミック株式会社	責任者
窪田美保子	シミック株式会社	主任専門ナース
村山浩子	シミック株式会社	主任専門ナース

シミック株式会社 〒141-0022 東京都品川区東五反田 4-7-20 相生ビル
TEL/FAX 03-5791-5668

14.4 外部ケース評価委員会

内部ケース評価の結果をレビューし、登録されたインフルエンザ脳炎・脳症ケースの診断を確定する。

(一部交渉中)

阿部敏明 帝京大学医学部小児科学講座

14.5 外部評価委員会

研究計画書のレビュー、研究の進捗状況のモニター、中間結果公表に関する判断、を行う。

(一部交渉中)

荒川宜親	国立感染症研究所	小児科 感染症
伊賀立二	東京大学医学部附属病院薬剤部	薬理学 疫学
橋本修二	東京大学大学院医学系研究科	生物統計学
白井泰子	国立神経・精神センター精神保健研究所	生命倫理学
坂下裕子	小さないのち	患者会代表

14.6 厚生労働省医薬局安全対策課担当官

郡山一明

工藤俊明

15. 文 献

- 1) 平成 10 年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)研究成果報告書. インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的観点からの緊急研究(H10-新興-57, 主任研究者 森島恒雄), 1999.
- 2) 平成 11 年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)研究成果報告書. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究(H11-新興-57, 主任研究者 森島恒雄), 2000.
- 3) 平成 12 年度厚生科学研究費補助金. 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), 2000.
- 4) 厚生省医薬安全局. インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤の使用について. 医薬品・医療用具等安全性情報 2000; 158: 8-10.
- 5) Hurwitz ES, et al.: Public Health Service Study of Reye's syndrome and medications: report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905-1911.
- 6) Forsyth BW, et al.: New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; 261: 2517-2524.
- 7) Lee ET. *Statistical Methods for Survival Data Analysis, 2nd ed.* New York; John Wiley & Sons, 432-437, 1992.

付録 1. インフルエンザ脳炎・脳症発症時期の判定基準

面接調査、医療記録調査から以下の三段階を記録し判定する。

-
1. 発熱(38°C以上)を認識した時刻
 2. 情動異常(幻覚、恐怖感、哄笑、攻撃性)を認めた時刻
 3. 痙攣・意識障害を認めた時刻
-

付録 2. インフルエンザ脳炎・脳症重症度 判定基準

-
1. 後遺症なし
 2. 軽度後遺症
 3. 重度後遺症(介護を必要とする)
 4. 死亡
-

付録 3. コントロール候補リスト

施設名	
住 所	
担当医師名	

カルテ番号	性別	生年月日	受診年月日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日
	男 女	年 月 日	年 月 日