

厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

インフルエンザ脳炎・脳症発症および
重症度に関連する要因解明のための
ケース・コントロール研究

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 佐藤俊哉

平成 14 (2002) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

インフルエンザ脳炎・脳症発症および重症度に関連する要因解明のための ケース・コントロール研究	1
佐藤俊哉	
(資料 1) 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	10
(資料 2) 医療機関調査票(ケース)	30
(資料 3) 医療機関調査票(コントロール)	43
(資料 4) 両親・保護者調査票(ケース)	56
(資料 5) 両親・保護者調査票(コントロール)	68
(資料 6) 両親・保護者への調査協力依頼状(ケース)	79
(資料 7) 両親・保護者への調査協力依頼状(コントロール)	84
(資料 8) 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 外部評価委員会審議結果報告書	89
(資料 9) 京都大学医学部・医学研究科 医の倫理委員会 指針書	91
(資料 10) 医療機関協力依頼状(ケース)	93
(資料 11) 医療機関協力依頼状(コントロール)	99
(資料 12) 社団法人日本小児科医会からの調査協力承諾書	105
(資料 13) ケースご家族からデータ公開の希望があった場合の対応手順書	108
(資料 14) ケースご家族からリハビリの希望があった場合の対応手順書	111
(資料 15) 医療機関(ケース)への緊急お願い	113
(資料 16) インフルエンザ脳炎・脳症公開講座 講演資料	115
(資料 17) 外部評価委員会実施手順書	119

厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)

総括研究報告書

インフルエンザ脳炎・脳症発症および重症度に関連する要因解明のための ケース・コントロール研究

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(株)疫学部長
	村山浩子	シミック(株)DM・統計解析部

研究要旨

平成 12 年度厚生科学研究「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)において検討した、ケース・コントロール研究の研究計画(案)にもとづき、インフルエンザ脳炎・脳症に関連する要因を解明するためのケース・コントロール研究を実施した。このような全国規模の疫学調査を実施するためには、さまざまなコーディネーションを実施する研究センターの設置と、特定の問題に特化した独自の外部評価委員会を設けることが必要である。

A. 研究目的

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」¹⁾、「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」²⁾(主任研究者 森島恒雄)の結果を受けた対応である。

しかしながら、平成 11 年度、12 年度に実施された厚生科学研究では、インフルエンザ脳炎・脳症に罹患した患者のみの調査であり、このようなケースシリーズから得られた結果により、特定の解熱剤の使用がインフルエンザ脳炎・脳症の重症化や発症の原因となっているかどうかについては答えられ

ない。

このため、「厚生労働省では、引き続きインフルエンザ脳炎・脳症の重篤化とジクロフェナクナトリウム及びその他の解熱剤との因果関係等について調査研究を実施する」と平成13年5月30日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会で決定している。

本研究は、平成12年度厚生科学研究「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」³⁾(主任研究者 佐藤俊哉)にて検討した、ケース・コントロール研究計画書(案)にもとづき、具体的に調査を実施する準備を整え、調査を実施することを目的とする。

B. 研究方法

平成12年度厚生科学研究「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」³⁾にて検討した、「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)」を固定し、調査表の作成を行う。

調査対象となる医療機関、患者家族に研究への協力をよびかける依頼状の作成を行う。医療機関の協力をより円滑にするため、日本医師会、日本小児科医会へ研究への協力を依頼する。

研究センターの設置

シミック株式会社と業務委託契約、秘密保持契約を結び、シミック株式会社内に「ケース・コントロール研究センター」を設置した。

これは日本全国での調査を実施するた

め、医療機関、患者保護者および調査員のスケジュール調整・管理といった研究センター業務が必要となるからである。

さらに、今回の調査は医療機関において医療記録等の調査を行うため、専門性およびプライバシー保護の観点から看護婦の資格を持つものを調査員とすることにしている。シミック株式会社は、治験業務のサポートを主に行っている組織であり、治験のデータセンター業務の経験からプライバシー保護に関しては万全であり、この経験は研究センター業務に、また主に看護婦からなる治験コーディネーター派遣業務の経験は調査員の確保、スケジュール調整などに活かすことができる。

倫理面への配慮

本研究では、6歳未満の小児を対象とするため、プライバシー保護には厳重な注意を払う必要がある。このため、まず担当医が患者の両親・保護者と連絡を取り、調査をしたいと欲しているが研究センターから連絡してもいいかどうかについて了承を得、担当医は両親・保護者の氏名・連絡先を研究センターへ送付する。研究センターは両親・保護者に研究の主旨を説明し、文書により調査への協力承諾とお子さんの医療記録閲覧の許可をいただく、という手順とした。また、実際の調査には職業上守秘義務を有するとみなされる看護婦があたることとした。

本研究の計画書、調査票および両親・保護者への調査協力依頼状は、平成13年9月7日、本研究で設置した外部評価委員会にて審議され、科学性、倫理性に妥当であると承認されている。

さらに、主任研究者の所属する京都大学医学部・医学研究科「医の倫理委員会」の審査を受け、平成13年11月12日「本申請内容は、ヘルシンキ宣言の趣旨を十分に尊重していることが明らかであると判断されるので、実施計画書記載の内容から逸脱することなく実施して頂きたい」との指針があった。

C. 研究結果

1. 調査計画の概要

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」²⁾で把握された、1999年12月から2000年3月にインフルエンザ脳炎・脳症を発症した6歳未満の全ケース62名、およびケースに都道府県、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

看護婦による医療機関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組織の臨床家3名がレビューし、さらにその結果を3名からなる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、文書により調査への協力承諾とお子さんの医療記録閲覧の許可をえる。

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。

対象者数

ケース1名に対し、都道府県、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、合計186名。

2. 研究計画書、調査票、依頼状の作成

平成12年4月から7月にかけて、研究計画書の細部を検討し、外部評価委員会、外部ケース評価委員会委員の依頼を行い、研究計画書(資料1)を完成した。並行して医療機関調査票(資料2,3)、両親・保護者調査票(資料4,5)の作成を行った。

また本研究への協力をお願いするにあたっては、本研究を実施するに至った経緯、本研究の意義、目的、実際の調査の手順、などを説明する必要があるため、それらを記した依頼状(資料6,7,10,11)の作成を行った。

3. 外部評価委員会の設置と審査

本研究の科学性および倫理性を監視する第三者組織として、外部評価委員会を設置した。外部評価委員会は生物統計学、小児科、内科、感染症、薬理学、生命倫理学の専門家に、患者会の代表者を加えた7名

で構成した。

平成13年9月7日に第一回外部評価委員会を開催し、外部評価委員会実施手順書および本研究計画について審議が行われた。外部評価委員から、シミック株式会社との関係について、研究計画書の記載の一部分かりにくい点について、調査票の体裁について、ケース両親・保護者への依頼状について、意見が出された。また、お子さんを亡くされたご家族に対して、ただ調査するだけではなく心理的なケアにも配慮してほしい、との希望があった

主任研究者は、シミック株式会社とは業務委託契約のほか秘密保持契約を別個に結ぶこと、研究計画書と調査票は指摘の部分を訂正すること、ケース両親・保護者への依頼状については全面的に書き直すことを回答した。

ご家族への心理的ケアに関しては、その重要性、必要性は十分理解しているが、今回の調査では心理的ケアを行うための人的、資金的余裕がないことを説明し、本研究としてできるだけことはするが、この問題は本研究のみならず厚生科学研究全体の課題であるとして了承された。

外部評価委員会は審議の結果、実施手順書(資料17)は承認、研究計画書、調査票に関しては一部語句の訂正を条件に承認、ケース両親・保護者への依頼状については、外部評価委員会の意見を踏まえて改訂したものを再度検討することとした。

主任研究者は、改訂した研究計画書、調査票、両親・保護者への依頼状を外部評価委員へ送付し、9月28日に確認の上すべて承認された。

さらに主任研究者の所属する京都大学

医学部・医学研究科医の倫理委員会へも、平成13年10月3日日本研究の申請を行い、平成13年11月12日承認された。

4. 日本医師会、日本小児科医会との協力

医療機関からの協力を円滑にするため、平成13年6月に日本医師会公衆衛生担当櫻井秀也常任理事に本研究への協力依頼と、櫻井理事に外部評価委員となつていただくことを依頼した。いずれも了承され、さらに日本小児科医会からも研究協力が了承された(資料12)。

5. ケースご家族への配慮

外部評価委員会で意見のあったケースご家族への心理的ケアは、今回の調査では実施できないが、われわれにできることは何か検討を行い、次の2点を実施することにした。

1点目として、ケースご家族から今回の調査について、データを公開してほしいという希望があった場合、できるだけ対応することにしたが、今回の調査では医療記録の一部のみを転記しているだけであるので、以下の手順で対応する(資料13)。

まず、今回の調査に結果については、調査終了後にわかりやすくまとめたものをご家族にお送りすることを伝える。次に、お子さんがインフルエンザ脳炎・脳症に罹られたときの状況は担当医から説明してもらうのがもっともよいので、希望がある場合には研究センターが担当医と連絡を取り、スケジュールの調整を行う。

ご家族が喪失感や孤独感を訴えられた場合には、患者会「小さないのち」を紹介する。(「小さないのち」から了解を得ている。)

表 1. 対象ケースが報告された都道府県
および性別

都道府県		
北海道		
青森県、岩手県、秋田県、山形県		
栃木県、茨城県、千葉県、埼玉県		
東京都、神奈川県		
静岡県、愛知県、新潟県、富山県		
三重県、奈良県、滋賀県、京都府、大阪府、兵庫県		
鳥取県、広島県		
徳島県、愛媛県		
福岡県、熊本県、長崎県、宮崎県、沖縄県		
計 30 都道府県		
性別		
男児	女児	合計
30	32	62

2 点目として、ケースご家族からお子さんのリハビリについて要望があった場合、リハビリに関する情報を提供するなどの対応ができないかどうか検討した。このためリハビリテーションの専門家である、神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科 栗原まな先生、福岡市立あゆみ学園 宮崎千明先生に協力を依頼した。

対応の手順としては、両親・保護者調査票(ケース)のリハビリテーションに関する項に記載があれば、研究センターからご家族に連絡を取り、リハビリに関する専門家の助言が必要であると回答された場合、栗原先生、宮崎先生にその旨を連絡し、適切な対応をとることにした(資料 14)。

6. 調査の実施

平成 13 年 10 月 17 日から調査を開始した。調査対象となるケースが報告された都道府県および性別を表 1 にしめす。

これら 62 名のケースに、都道府県、性、年齢を周辺マッチさせたコントロールを、ケース 1 名に対し 2 名選択した。周辺マッチとは、ケースの性や年齢などの要因が同じコントロールを直接マッチさせるのではないが、コントロールグループ全体としては、ケースの性別分布や年齢分布と同じになるようにマッチをとる手法である。

コントロール選択は、次のように実施した。平成 13 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)の分担研究者、研究協力者等に依頼して、表 1 の都道府県で開業している医師をケースと同数推薦してもらい、1 医療機関あたり 2 名のインフルエンザキット等でインフルエンザの罹患が確認されているコントロールを周辺マッチを考慮してランダムに選択した。

さらに、コントロール調査の医療機関選定が難しい都道府県については、日本小児科医会の協力を得、コントロール選択を実施している。

ケース調査は、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」においてインフルエンザ脳炎・脳症患者を報告した医療機関に対し、依頼状(資料 10)を送付して、ケースの両親・保護者に連絡をとってもらっている。内諾が得られた後、あらためて研究センターから協力の依頼を行う。

7. 社会に対する情報公開

平成 13 年 7 月 19 日に国立感染症研究所においてインフルエンザ脳炎・脳症公開講座を開催した。本厚生科学研究、平成 13 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)、インフルエンザ脳炎・脳症患者の会「小さいのち」(代表 坂下裕子)の 3 団体が合同で主催した。

プログラムを表 2 にしめす。インフルエンザ脳炎・脳症の疫学・臨床像、治療法の現状と開発、医学報道のあり方、患者会による実態調査、原因究明のためのケース・コントロール研究の紹介(資料 16)、リハビリテーションについて、とインフルエンザ脳炎・脳症に関する多彩な話題が取り上げられた。

表 2. インフルエンザ脳炎・脳症
公開講座プログラム

インフルエンザ脳炎・脳症の現状について 名古屋大学 森島恒雄
インフルエンザ脳炎・脳症の治療にむけて 横浜市立大学 横田俊平
社会におけるインフルエンザ脳炎・脳症 —報道の立場から— NHK 大阪放送局 井上幸子
患者の会(小さいのち)からのメッセージ 小さいのち代表 坂下裕子
ケースコントロールスタディの必要性と その進め方について 京都大学 佐藤俊哉
脳炎・脳症患者のリハビリテーション 神奈川県立リハビリテーションセンター 栗原まな

D. 考察

対象となったケースは表 1 にしめしたように、日本全国にまたがっており、このような調査を実施するためには研究センターの設置が必須である。

本研究では、臨床試験支援業務の実績を持つシミック株式会社にセンター業務を委託し、ケース・コントロール研究センターを設置した(表 3)。研究センターでは、対象家族、対象医療機関への依頼状の発送、訪問調査を行う看護婦と対象家族、対象医療機関のスケジュール調整、データベースの作成、などの定型業務を行っている。

個々の研究毎にこのような研究センターを主任研究者の所属する大学、研究機関

に設置することは、人件費、スペースなどの面から困難であり、また設置が可能であったとしても、大学や研究機関でのプライバシー保護の困難さや、当該研究が終了した後にそのノウハウの蓄積が行われないなど、たいへん効率が悪い。

本研究では、プライバシー保護の観点から、プライバシー保護に関しては法的な規制がかかっている医薬品の治験業務の経験が豊富な CRO に、研究センター業務をアウトソーシングした。今後の疫学研究でも、このような今ある資源を有効に使い、定型的な業務はノウハウの蓄積のある外部に委託するという研究形態が増加すると考えら

れる。

その際に、問題となるのは委託にかかる費用である。プライバシーの保護、収集したデータのインテグリティを保証するシステムを大学、研究機関内に設置することは大規模な予算措置が必要であり、実施は難しいため、経験のある CRO 等の企業にアウトソーシングせざるを得ないが、研究センター業務にかかる費用は高額である。このため現行の厚生科学研究費補助金の委託費とは別に、研究センター業務の委託については新たな費目を立てることも必要であろう。

本研究の特徴は、外部ケース評価委員会、外部評価委員会と第三者による外部委員会を2つもうけた点にある。外部ケース評価委員会では、インフルエンザ脳炎・脳症の治療に経験のある外部の専門家を委員として(表 4)、研究組織内で行ったケース評価の結果をさらに第三者の立場から精査してもらうことを目的とした。

外部評価委員会は、本研究独自の倫理審査委員会、モニタリング委員会に相当するものである。本研究のようにフィールドで調査を実施する疫学研究では、「研究実施施設」という概念がない。通常、大学や研究機関に設置されている倫理審査委員会の主な目的は、当該施設で行われる研究において、当該施設における研究対象者の権利を守ることであるが、これは対象者が全国にまたがる疫学研究にはそぐわない。

したがって、本研究のような性格を持つ研究計画を、主任研究者や分担研究者が所属する大学、研究機関の倫理審査委員会に諮る意義は薄く、もっと専門的にはスペシフィックなかつ社会的にはグローバルな審査、評価ができる専門家を加えた委員

会を構成する必要がある。

本研究の外部評価委員会は、小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症の専門的な審査のために、小児科、内科、感染症の専門家、解熱剤との関係の専門的審査のために薬理学の専門家、ケース・コントロール研究の専門的審査のために生物統計専門家、倫理的な審査のために生命倫理学専門家と患者会の代表者から構成されている(表 5)。

大学や研究機関に設置されている倫理審査委員会で、このようなスペシフィックな委員を含むものは存在しないので、本研究のように社会的なインパクトの大きい疫学研究では、研究独自の外部評価委員会を設置する必要がある。

患者会の代表に研究を監視してもらうことは重要であるのだが、実際に有益でもある。今回調査を実施している途中で、患者会「小さないのち」を通じて、調査対象となった会員から、医療機関からの調査の依頼の仕方に問題があるのではないか、という意見があった、と主任研究者に連絡があった。これを受けて、主任研究者は「調査にご協力いただいています担当の先生にお願いいたします」という文書を作成し(資料 15)、ケース調査に協力を依頼している医療機関に速達で送付し、対応を依頼した。

現在、公的な研究の社会に対する説明責任などが問われているが、本研究でも調査結果については調査終了後に、調査に協力いただいた医療機関、対象者家族に対してわかりやすくまとめたものを報告する予定である。

また平成 13 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)、インフルエンザ脳炎・脳症患者の会「小さいのち」(代表 坂下裕子)と合同で公開講座を開催したことも、説明責任に対する取り組みの一環である。

E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症の原因を究明するためのケース・コントロール研究を実施した。

本研究のような全国的な疫学研究を実施するためには、研究センターの設置、外部評価委員会の設置が必要であり、そのための特別な予算措置が望まれる。

また調査の実施に際しては医師会や患者会と協力して行うことが調査を成功させる上でたいへん重要である。

- 1) 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.
- 2) 平成 12 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(H12-新興-11, 主任研究者 森島恒雄), 2001.
- 3) 平成 12 年度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(H12-特別-66, 主任研究者 佐藤俊哉), 2001.

表 3. ケース・コントロール研究センター

センター長	松井研一 村山浩子 橘川奈緒 寺尾真由美 林みどり 白田綾子 加々見有香
-------	--

表 4. 外部ケース評価委員会

委員長	岡田伸太郎	阪大微生物病研究会
	阿部敏明	独立行政法人 心身障害者福祉協会
	古川 漸	山口大学医学部小児科

表 5. 外部評価委員会

委員長	橋本修二	東京大学大学院医学系研究科	生物統計学
	岩田 力	東京大学大学院医学系研究科	小児科
	櫻井秀也	日本医師会常任理事	内科
	荒川宜親	国立感染症研究所	感染症
	伊賀立二	東京大学医学部附属病院薬剤部	薬理学
	白井泰子	国立精神・神経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

資料 1

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

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

Influenza Encephalitis/Encephalopathy and Antifebrile Study
(IEEAF Study)

平成 12 年度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
(H12-特別-66)

平成 13 年度厚生科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業
インフルエンザ脳炎・脳症の発症および重症度に関連する要因解明のための
ケース・コントロール研究(H13-医薬-007)

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
	4月19日	Ver. 1.02
	5月16日	Ver. 2.00
	6月9日	Ver. 2.01
	7月7日	Ver. 2.02
	9月7日	外部評価委員会承認
	11月12日	京都大学医の倫理委員会 承認

目次

研究計画の要約.....	14
1. 研究の背景	15
2. 目的.....	16
3. インフルエンザ脳炎・脳症ケースの把握と診断	16
3.1 ケースの把握.....	16
3.2 候補ケースの登録	17
3.3 登録ケースの診断、脳炎・脳症発症時期の同定	17
4. インフルエンザコントロールの把握と登録.....	18
4.1 コントロールの把握.....	18
4.2 コントロールの登録.....	19
5. 両親・保護者の同意.....	19
6. 調査実施方法	20
6.1 受診医療機関での医療記録調査.....	20
6.2 両親・保護者への面接調査.....	20
7. 調査内容	20
7.1 医療機関での調査.....	20
7.2 両親・保護者への調査	20
8. プライバシーの保護	21
9. 外部評価	21
10. 解析方法.....	21
10.1 発症要因の解析.....	22
10.2 重症度を規定する要因の解析	22
11. 研究実施期間	22
12. 対象者数	23
13. 情報公開の原則	24
14. 厚生労働省医薬局安全対策課との協力体制	24
15. 研究組織.....	25
15.1 主任研究者.....	25
15.2 運営委員会.....	25
15.3 ケース・コントロール研究センター	25
15.4 外部ケース評価委員会.....	25
15.5 外部評価委員会.....	26
15.6 厚生労働省医薬局安全対策課担当官	26
16. 文 献	26

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、平成11-12年(1999-2000年)インフルエンザシーズンに発症した、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9月10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名をサンプリングする。

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¹⁻³⁾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」²⁾、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」³⁾(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」⁴⁾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²⁾。

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^{3,4)}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。)

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、この研究で設置する外部評価委員会(「9. 外部評価」および 14.5 節参照)、および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の審査を受け、承認済みである。

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 11 月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。平成 10-11 年、平成 11-12 年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 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 年度に調べられた平成 11-12 年のインフルエンザシーズに発症した、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、平成 11-12(1999-2000)年のインフルエンザシーズンに発症した、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

ケース・コントロール研究センター(14.3 節参照)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 11-12 年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、ケース・コントロール研究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。ついでケース・コントロール研究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、署名した同意書をケース・コントロール研究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、まず研究組織の 3 名の臨床医(埜中、森島、横田)が表 2 にしめず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(14.4 節参照)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。

[内部ケース評価結果報告書]

[外部ケース評価委員会業務手順書]

[外部ケース評価結果報告書]

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

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分担研究者、研究協力者から登録ケースが把握された施設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い。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ケース・コントロール研究センターに送付してもらい。

ケース・コントロール研究センターは医師と連絡をとって、平成 11-12 年シーズン(平成 11 年 12 月から平成 12 年 3 月)にインフルエンザに罹ったことが表 2 第 II 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、ケース・コントロール研究センターへ送付してもらい。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]