

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  
結果編

平成 13 年度 総括研究報告書 2

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—その2

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 結果編 ..... 1

佐藤俊哉

#### 図表

ケースの記述 ..... 10

単純集計 ..... 14

重症度別単純集計 ..... 23

ロジスティック回帰 ..... 32

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 結果編

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 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	国立保健医療科学院疫学部 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・生物統計部 部長

### 研究要旨

インフルエンザ脳炎・脳症の発症に関連する要因を解明するため、ケース・コントロール研究を実施した。対象予定のケースは62名であったが、最終的に協力がえられたのは35名(56%)であり、外部ケース評価委員会による判定の結果、26名がケースとして確定された。コントロールは84名である。

脳炎・脳症ケースの重症度別内訳は、後遺症なし15名、介助が不要な軽度後遺症4名、介助が必要な重度後遺症3名、死亡4名と、(重度後遺症、死亡)が7名であったため、重症度別には記述するのみにとどめた。

性、年齢、最高体温などで調整したロジスティック回帰を実施した結果、アマンタジンの使用(オッズ比0.04、95%信頼区間0.003-0.40)、インフルエンザの既往(オッズ比33.8、95%信頼区間2.42-470)、最高体温40°C以上(オッズ比10.9、95%信頼区間1.98-60.2)がインフルエンザ脳炎・脳症の発症と強い関連をしめした。

### A. 研究目的

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。

## B. 研究方法<sup>1)</sup>

### 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名を対象とした。

調査を行ったケースは、研究組織内の臨床医3名(埜中、森島、横田)による内部ケース評価と、研究組織とは独立した外部ケース評価委員会(本文末、表B)によるレビューを実施し、確定する。ケースの調査票は薬剤使用状況をマスクし、内部ケース評価を行い、インフルエンザ脳炎・脳症の診断、発症時期、重症度を評価する。さらに外部ケース評価委員会が、薬剤使用状況をマスクしたケース調査票および内部ケース評価の結果をレビューし、最終的にケースを確定した。

### コントロールの選択

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った。さらに、日本小児科医会に同様の協力を依頼し、ケース発症と同時期にインフルエンザに罹患したコントロールを、ケースの性、年齢の周辺分布にマッチさせて、ケース1名に対し、コントロール2名を選んだ。

### 調査方法

シミック株式会社と研究委託契約および

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。ケース・コントロール研究センターは、調査対象となる患者家族、医療機関との連絡、調査員である専門ナースの派遣、データベース作成などを行った。

まず調査対象家族、医療機関へ調査票を郵送し、その後専門ナースが訪問して、医療機関では医療記録を閲覧し転記を行い、対象家族では聴き取り調査を行った。

調査はすべて、ケース、コントロールの保護者から、調査への協力の承諾と医療記録閲覧の許可を文書で取得した後に実施した。

### 研究計画記載の解析計画との相違点

#### 中間解析

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中間解析の実施を予定していたが、ケースの30名弱が調査不能であることが判明した時点で、中間解析は実施せずに調査を継続し、最終解析のみを行うことを外部評価委員会に諮り、了承を得た。

#### 重症度を規定する要因

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、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予定であったが、結果にしめすように後遺症を持つケースに調査不能が多く、後遺症なし15名、軽度後遺症4名、重度後遺症3名、死亡4名であったため、重症度に関しては記述を行うのみにとどめた。

## 統計解析

### ケースの記述

登録ケースの特徴、確定ケースの特徴を記述する。

### ケース、コントロールの記述

ケース、コントロール別、ケースの重症度別に各調査項目の単純集計を実施する。

### ロジスティック回帰によるオッズ比の推定

解熱剤使用状況、その他の薬剤使用状況、生活歴、既往歴などがインフルエンザ脳炎・脳症発症に与える影響を調べるため、性、年齢、最高体温で調整したロジスティック回帰を行いオッズ比と 95%信頼区間を求めた。インフルエンザ脳炎・脳症はまれな疾病であるため、オッズ比はリスクの近似として解釈できる。

薬剤使用状況以外の項目に関しては、最高体温は交絡要因ではなくインフルエンザ脳炎・脳症発症の中間変数となっている可能性があるため、参考として最高体温を省いて性、年齢のみを調整したロジスティック回帰も実施した。

また、調査不能なケースが多かった(44%が調査不能)ため、感度解析として、調査不能を考慮した解析を実施した。

検定のアルファレベルは両側 5%とした。解析には PC SAS Ver. 8.02、PROC FREQ、PROC LOGISTIC、PROC GENMOD を用いた。

## C. 研究結果

### ケース、コントロールの確定

対象であるケース 62 名のうち、調査への

協力がえられたのは 35 名(56%)であった(図 1.1)。調査不能であった 27 名の理由の内訳を表 1.1 にしめた。

この登録ケース 35 名について、内部ケース評価、外部ケース評価を実施し、最終的にケースとして確定されたのは 25 名、さらにコントロールとして調査対象となった 1 名にインフルエンザ脳炎・脳症の疑いがあり、登録ケースとまったくおなじ手順で内部ケース評価、外部ケース評価を行ったところ、ケースとして確定され、計 26 名をケースとして解析に用いることとした。(表 1.2)

コントロールは 88 名の協力がえられたが、このうち 4 名はインフルエンザ発症が対象シーズンの 1 年前であったため解析から除外し、84 名のデータを解析に用いた。

### ケースの記述

登録ケース 35 名と調査不能であったケース 27 名の年齢、性、重症度の分布を表 1.3、1.4、1.5 にしめた。年齢、性に差はみられなかったが、重症度別には重いほど協力がえられにくい傾向があった。

確定ケース 25 名と対象外と判定された 10 名の年齢、性、重症度分布は性、重症度で若干の差がみられた(表 1.6、1.7、1.8)。死亡ケースで対象外となった 4 名中 3 名はインフルエンザ感染の証拠が不十分であり、死亡ケースに関しては、調査への協力がえられにくく、かつ死亡についてはウイルスの同定が不十分であっても報告される傾向にあったため、確定ケース中の死亡例は 4 名のみとなった。

図 1.2 にインフルエンザ発症からインフルエンザ脳炎・脳症発症までの日数分布をしめた。インフルエンザ発症当日(0 日)、1

日後がそれぞれ10名ともっとも多かった。インフルエンザ発症の2日後までで全体の9割近くを占めるため、コントロールの薬剤使用状況はインフルエンザ発症から2日後までに使用されたものを「使用」と判定した。また、ケースの薬剤使用状況については、調査票からけいれんや意識障害などの神経症状が発現する前に使用された薬剤を調べ、それらを「使用」と判定した。

ケースの重症度分布は、後遺症なしが15名、軽度後遺症(日常生活が可能)4名、重度後遺症(介護が必要)3名、死亡4名であった(図1.3)。後遺症を持つケース、死亡ケースの頻度が小さいため、重症度別の解析は記述のみにとどめることとした。

### 単純集計結果

性・年齢は周辺マッチングを行ったが、調査不能のケースが多かったため、マッチングが崩れている。このためケースはコントロールにくらべ、年齢が若干高く、女兒が多い傾向となった。最高体温はケース1名、コントロール3名、計4名で欠測となっていたが、2名は医療機関調査で熱型に記載のあった値を、2名は別項「38℃以上の発熱があった」に「はい」と回答していたため「38℃」とした。最高体温はケースに高く、平均値で1℃違い、また41℃以上となったのはケースのみであった(表2.1)。

解熱剤使用状況は、ケースに1名救急医療機関で処方された解熱剤を使用したのは確かであるが、薬剤名を特定できなかったものがあり、1名のデータが欠測となった。ジクロフェナクナトリウムの使用はケース4名(16%)、コントロール3名(3.6%)、メフェナム酸の使用はケース3名(12%)、コントロー

ル2名(2.4%)とケースに多く、アセトアミノフェンの使用、解熱剤の使用なしはケースとコントロールで差はみられなかった。(表2.2)

解熱剤以外の薬剤としては、アマンタジン、抗生剤、抗けいれん剤、抗アレルギー剤の使用状況を調べた。アマンタジンはケースでインフルエンザ脳炎・脳症発症前に使用していたのは1名のみ(3.9%)であり、コントロールでは51.2%に使用されていた。(インフルエンザ脳炎・脳症発症後も含めるとケースでも23名に使用されていた。)抗生剤使用はケースに使用なしが57.7%と多く、コントロールでは使用なし28.6%であった。抗けいれん剤、抗アレルギー剤、気管支拡張剤の使用はケースとコントロールで大きな差はみられなかった。(表2.3)

インフルエンザ発症時の状況は、いつもと違う印象があったか、特別な行事があったか、などに差はみられなかった。(表2.4)

インフルエンザの症状は、複数の医療機関に罹っている場合、最初の罹った医療機関での症状を取り上げた。ケースは、頭痛、鼻みず、のどの痛み、せき、全身倦怠感、おう吐、けいれん、意味不明の言動、意識障害はコントロールよりも多かった。(表2.5)

出産年齢、出産週数、出生体重などはケースとコントロールの間に差はみられなかった。母乳育児かどうかについては、母乳がケースに多く、母乳・人工乳混合がコントロールに多かった。(表2.6)

既往歴については、インフルエンザの既往がケース5名(29.2%)、コントロール4名(4.9%)と差がみられたが、それ以外は大きな差はなかった。(表2.7)

ワクチン接種歴はおおむねケースにワクチン接種したものが多かった。(表 2.8)

脳炎・脳症、熱性けいれん、てんかん、神経系の病気の家族歴は、ケースとコントロールで差はみられなかった。(表 2.9)

### 重症度別集計結果

表 3.1 から 3.9 に重症度別の集計結果をしめす。後遺症なし 11 名、軽度後遺症 4 名、重度後遺症 3 名、死亡 4 名と、後遺症なし以外は数が少ないためパーセント表示を省略した。重症度別の結果をまとめると、インフルエンザ脳炎・脳症が重症な患者は、年齢が高く、最高体温が高く、ジクロフェナクナトリウムまたはメフェナム酸を使用しており、アマンタジンの使用はなく、インフルエンザの既往はない、という傾向であった。

### ロジスティック回帰の結果

#### 予備的な解析

各項目の解析に先立ち、年齢、性、最高体温についてロジスティック回帰を行った。年齢はケースがほぼ 5 等分される 1.5 歳未満、2 歳未満、2.5 歳未満、4 歳未満、4 歳以上に分け、最高体温は 39°C 未満、40°C 未満、41°C 未満、41°C 以上の 4 つに分け、スプライン回帰を行って、インフルエンザ脳炎・脳症発症リスクとの関係を調べた。図 4.1 に年齢と発症リスクの対数、図 4.2 に最高体温と発症リスクの対数をプロットした。

年齢は 4 歳未満でおうとつがあるが、4 歳以上でリスクの増加がゆるやかなっていることから 4 歳未満、4 歳以上の 2 つに分割した。最高体温は、40°C 未満でリスクはほぼ横ばい、40°C 以上で急激にリスクが増加する傾向にあったため、40°C 未満、40°C 以上

の 2 つに分割した。以下の解析では、年齢 (4 歳未満、4 歳以上)、性 (女児、男児)、最高体温 (40°C 未満、40°C 以上) で調整を行った。(表 4.1 に性、年齢、最高体温のみのロジスティック回帰結果をしめした。)

薬剤使用状況は、複数の薬剤が同時に使用されている場合があるため、同系列の薬剤は同時に解析を行った。

解熱剤使用状況の結果を表 4.2 にしめす。プロピオン酸、ピラゾロン系はケースに使用者がいなかったため、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、アセトアミノフェンを同時にロジスティックモデルに含めた。えられたオッズ比は、これらの解熱剤を使用しなかった患児に対して、解熱剤を使用するとインフルエンザ脳炎・脳症の発症リスクが何倍になるかをしめしている。ジクロフェナクナトリウムは約 3 倍、メフェナム酸は約 2 倍、アセトアミノフェンは 1/2 という結果であったが、いずれも 95% 信頼区間は広く、5% 水準出有意ではない。

その他の薬剤使用状況の結果を表 4.3 にしめす。アマンタジン使用のオッズ比 0.04 であり、P 値も 0.003 と両側 5% 水準で有意であった。テオフィリンのオッズ比が 3.8 とやや高いが、両側 5% 水準で有意ではなく、ほかの薬剤使用も脳炎・脳症の発症との関連はみられなかった。

出産年齢、出産週数など生活歴に関する項目はインフルエンザ脳炎・脳症の発症と関連はみられなかった。(表 4.4、表中の項目は同時にモデルに含めた。)

既往歴に関する結果を表 4.5 にしめす。インフルエンザの既往のオッズ比が 16.3 と高く、P 値も 0.012 と両側 5% 水準で有意であった。入院歴のオッズ比が 3.64 と高いが、

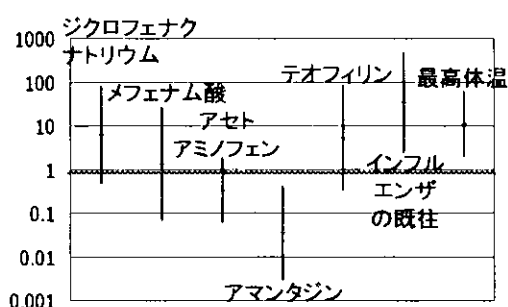
両側 5%水準で有意ではなかった。

熱性けいれんの家族歴(表 4.6)はインフルエンザ脳炎・脳症の発症とほとんど関連はなかった。

薬剤使用状況以外の項目については、最高体温を除いて、性、年齢のみを調整した解析も実施したが、結果はほとんど変わらなかった。

性、年齢、最高体温、解熱剤使用状況に表 4.3 から表 4.6 にしめた項目で P 値が 0.2 以下であった、アマンタジンの使用、セフェム系抗生剤使用、テオフィリン使用、「発達について何か異常を感じたり、健診で異常と指摘されたことはあるか(発達異常、指摘)」、インフルエンザの既往、入院歴、アレルギーの有無、を同時にロジスティックモデルに含めた多変量解析の結果を表 5 にしめす。またその一部を抜粋して図 A にしめた。

図A. オッズ比と95%信頼区間



ジクロフェナクナトリウムはオッズ比が約 6 と高かったが、95%信頼区間は広く、両側 5%水準で有意ではなかった。テオフィリンもオッズ比が約 5 でジクロフェナクナトリウムと同様の傾向が見られた。

アマンタジンの使用はオッズ比が 0.036 と低く、P 値は 0.007 であった。インフルエンザの既往はオッズ比が 33.8、P 値は 0.009、最

高温 (40℃以上) はオッズ比 10.9、P 値 0.006 であった。

#### D. 考察

解熱剤使用に関して、これまでケースシリーズの研究結果から、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸の使用がインフルエンザ脳炎・脳症の重症度と関連しているのではないかと疑いがもたれていた。<sup>2)</sup> 本研究は、これらの解熱剤使用とインフルエンザ脳炎・脳症発症との関連を調べたが、ジクロフェナクナトリウムに関してはオッズ比が 6.25 と高い値を示したものの、95%信頼区間は非常に広く、両側 5%水準では有意な結果とならなかった。図 A より、ジクロフェナクナトリウムの 95%信頼区間は 1 より大の領域にシフトしていて、ジクロフェナクナトリウムがインフルエンザ脳炎・脳症の発症と関連している可能性はあるものの、確実な結果はえられなかった。

確実な結論がえられなかった大きな理由は、対象ケース 62 名中、調査への協力がえられたのは 35 名 (56.5%) のみであったことが挙げられる。調査疾患が重篤な結果となるインフルエンザ脳炎・脳症であり、1999-2000 年当時は不明だったとはいえ、調査当時はすでに旧厚生省から使用禁忌とされた薬剤を含む小児への解熱目的の非ステロイド性鎮痛消炎剤使用という微妙な調査内容であっただけに、協力がえられにくかったと考えられる。

また、表 1.5 にしめたように、調査には後遺症なし、軽度後遺症の患者家族が高い割合で協力していることから、解析結果にバイアスが入る可能性がある。この点については後に考察する。



このような制約のある調査の中で、アマンタジンの使用(オッズ比 0.04、95%信頼区間 0.003-0.40)、インフルエンザの既往(オッズ比 33.8、95%信頼区間 2.42-470)、最高体温 40°C以上(オッズ比 10.9、95%信頼区間 1.98-60.2)がインフルエンザ脳炎・脳症の発症と非常に強い関連をしめした。

アマンタジンの使用に関しては 2 通りの解釈ができる。ひとつは、アマンタジンを使用してインフルエンザの治療を行うことでインフルエンザ脳炎・脳症への移行を阻止できる、というものである。もうひとつは、ケースの 10 名がインフルエンザ発症と同一日に脳炎・脳症を発症していることから、インフルエンザ脳炎・脳症の発症・経過が急激過ぎて、脳炎・脳症発症前にアマンタジンを使用するタイミングがなかった、というものである。今回の調査結果からは、どちらの解釈もありえるため、アマンタジン使用に関する今後のデータを蓄積していく必要がある。

インフルエンザの既往も非常に強いリスク要因ではあるが、ケース 26 名中インフルエンザの既往があるのは 5 名(19.2%)であり、インフルエンザ脳炎・脳症発症のごく一部を説明しているだけであるし、インフルエンザの既往のあったのは後遺症なしと軽度後遺症のケースだけであった。

また今回の調査では、体温の経過を調査することができたのはケースの一部のみで、コントロールでは多くが最高体温しか記録されていなかった。このため、インフルエンザ罹患時の体温ではなく最高体温を用いたが、最高体温もインフルエンザ脳炎・脳症のリスク要因というよりも、発症にいたる中間的な結果ととらえたほうがいいかもしれない。

協力のえられたケースに後遺症なし、軽度後遺症が多いことから、解析結果にバイアス入る可能性が考えられた。ケースを「後遺症なし、軽度後遺症」と「重度後遺症、死亡」に 2 分類し、それぞれの中で調査に協力した割合を求めたところ、「後遺症なし、軽度後遺症」では 0.63、「重度後遺症、死亡」では 0.46 であった。

実際に調査に協力し、ケースとして確定されたのは、「後遺症なし、軽度後遺症」では 18 名、「重度後遺症、死亡」では 7 名であったが、もし対象であるケース 62 名が全員調査に協力していただけたとしたら「後遺症なし、軽度後遺症」、「重度後遺症、死亡」は何名いたかは、ケース数を調査に協力した割合で割って求めることができる。

「後遺症なし、軽度後遺症」でケースとして確定されたのは 18 名、調査に協力した割合は 0.63 であるから  $18 \div 0.63 = 28.6$  名、「重度後遺症、死亡」ではケースは 7 名、協力した割合は 0.46 であるから  $7 \div 0.46 = 15.2$  名のデータがえられていたはずである。このようにして、本来調査されたであろうケース数を推定してロジスティック回帰を実施することで、調査不能の影響を取り除いて解析することができる。<sup>3)</sup>

この方法により、オッズ比を推定した結果を表 6 にしめす。解析には SAS PROC GENMOD を用い、正しい 95%信頼区間の計算にはロバスト分散を用いた。

結果はジクロフェナクナトリウム使用、テオフィリン使用の P 値が若干小さくなったものの、オッズ比の推定値に大きな影響はなく、バイアスは認められなかった。

## E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症の発症要因を検討するためケース・コントロール研究を実施した。解熱目的でのジクロフェナクナトリウムの使用はオッズ比は 6.25 (95%信頼区間 0.48-81.1) と大きな値となり、リスク要因であった可能性が考えられたが、両側 5%水準で有意ではなく、確定的な結果は得られなかった。メフェナム酸の使用はオッズ比 1.34 (95%信頼区間 0.07-25.9) でありインフルエンザ脳炎・脳症の発症とは関連がみられなかった。

強いリスク要因として考えられたのは、アマンタジンの使用 (オッズ比 0.036、95%信頼区間 0.003-0.40)、インフルエンザの既往 (オッズ比 33.8、95%信頼区間 2.42-470.7) であった。インフルエンザの既往は非常に高いリスク要因ではあるが、脳炎・脳症発症のごく一部を説明しているに過ぎない。アマンタジン使用に関しては今後のデータの蓄積が重要である。

## 謝 辞

調査にご協力いただいたご家族の方々、医療機関の方々、日本医師会、日本小児科医会に深く感謝いたします。

- 1) 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) 総括報告書. 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 (H13-医薬-007, 主任研究者 佐藤俊哉), 2002.
- 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) Robins JM, Rotnitzky A, Zhao LP. Analysis of semi-parametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *Journal of the American Statistical Association* 1995; **90**: 106-121.

表 A. ケース・コントロール研究センター

松井研一 センター長	シミック株式会社 疫学・生物統計部
奥谷まり絵	専門ナース
白田綾子	専門ナース
村山浩子	専門ナース

表 B. 外部ケース評価委員会

岡田伸太郎 委員長	市立堺病院
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 小児科学科

表 C. 外部評価委員会

橋本修二 委員長	藤田保健衛生大学医学部
荒川宜親	国立感染症研究所細菌・ 血液製剤部
伊賀立二	東京大学医学部附属病院 薬剤部
岩田 力	東京大学大学院医学系研 究科小児医学
櫻井秀也	日本医師会
坂下裕子	小さないのち
白井泰子	国立神経・精神センター 精神保健研究所

図 1.1 ケース確定の流れ

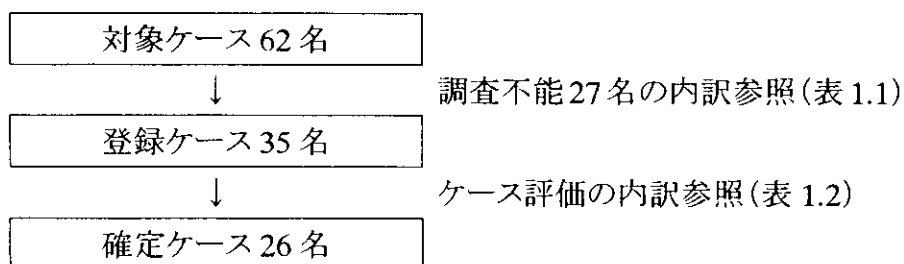


表 1.1 調査不能 27 名の内訳

患者家族の理由	8	電話による口頭	2
		不参加書の郵送	1
		医師が電話で確認	3
		医師依頼に返事なし	2
医療機関の理由	15	理由明記のない不参加	7
		患者家族へ連絡しづらい	4
		前任医師異動	2
		調査が学会を通していない	2
住所不明	4		

表 1.2 内部ケース評価と外部ケース評価<sup>a</sup>

内部ケース評価の結果		外部ケース評価の結果		
		ケース	判定不能	非ケース
3名一致してケース	22	22		
1名が判定不能	8	3	4	1
2名が判定不能	2		2	
1名が非ケース	1	1		
その他	3		3	
合計	36	26	9 <sup>b</sup>	1

<sup>a</sup> コントロールの1名がケースとして確定

<sup>b</sup> 内訳は、インフルエンザ感染が不明4、脳炎・脳症の判定が困難4、死因が確定できない1

表 1.3 登録ケースと年齢

	登録ケース	調査不能	合計
0歳から1歳未満	4(80.0%)	1(20.0%)	5
1歳から2歳未満	11(55.0%)	9(45.0%)	20
2歳から3歳未満	8(50.0%)	8(50.0%)	16
3歳から4歳未満	3(42.9%)	4(57.1%)	7
4歳から5歳未満	6(85.7%)	1(14.3%)	7
5歳から6歳未満	3(42.9%)	4(57.1%)	7
合計	35(56.5%)	27(43.5%)	62

表 1.4 登録ケースと性別

	登録ケース	調査不能	合計
男児	15(53.6%)	13(46.4%)	28
女児	20(58.8%)	14(41.1%)	34
合計	35	27	62

表 1.5 登録ケースと重症度

	登録ケース	調査不能	合計
後遺症なし	18(64.3%)	10(35.7%)	28
軽度後遺症	6(60.0%)	4(40.0%)	10
重度後遺症	3(50.0%)	3(50.0%)	6
死亡	8(44.4%)	10(55.6%)	18
合計	35	27	62

表 1.6 確定ケースと年齢

	確定ケース	対象外	合計
0歳から1歳未満	3(75.0%)	1(25.0%)	4
1歳から2歳未満	8(72.7%)	3(27.3%)	11
2歳から3歳未満	5(62.5%)	3(37.5%)	8
3歳から4歳未満	3(100%)	0(0%)	3
4歳から5歳未満	4(66.7%)	2(33.3%)	6
5歳から6歳未満	2(66.7%)	1(33.3%)	3
合計	25(71.4%)	10(28.6%)	35

表 1.7 確定ケースと性別

	確定ケース	対象外	合計
男児	8(53.3%)	7(46.7%)	15
女児	17(85.0%)	3(15.0%)	20
合計	25	10	35

表 1.8 確定ケースと重症度

	確定ケース	対象外	合計
後遺症なし	14(77.8%)	4(22.2%)	18
軽度後遺症	4(66.7%)	2(33.3%)	6
重度後遺症	3(100%)	0(0%)	3
死亡	4(50.0%)	4(50.0%)	8
合計	25	10	35

## インフルエンザ発症から脳症発症 までの日数

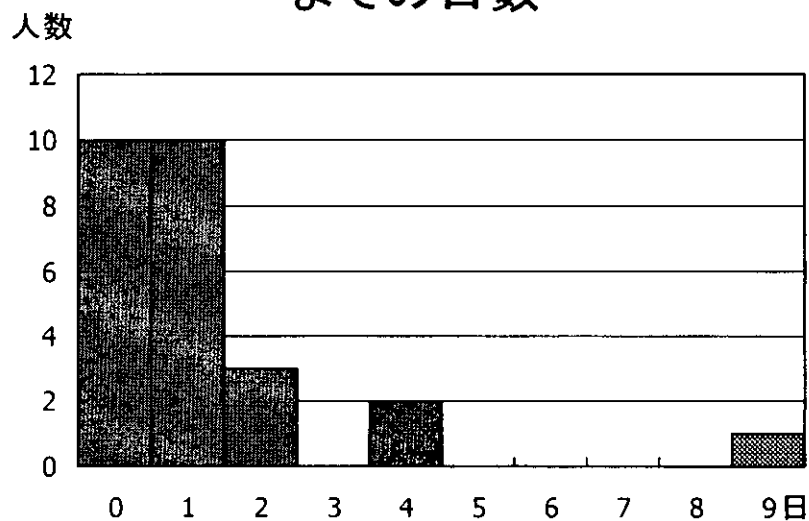


図 1.2 脳症発症日数の分布

## 重症度の分布

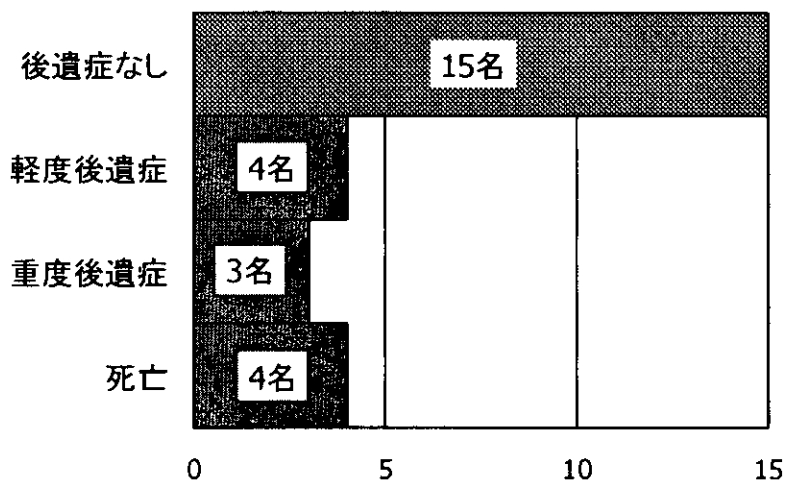


図 1.3 重症度の分布

表 2.1 年齢・性・最高体温(度数の後のかっこ内はパーセント)

	ケース	コントロール	合計	両側 Fisher-P 値
	26	84	110	
<b>年 齢</b>				
1 歳未満	1 (3.9)	6 (7.1)	7	
1～2 歳未満	9 (34.6)	29 (34.5)	38	
2～3 歳未満	7 (26.9)	23 (27.4)	30	
3～4 歳未満	3 (11.5)	12 (14.3)	15	
4～5 歳未満	3 (11.5)	8 (9.5)	11	
5～6 歳未満	3 (11.5)	6 (7.1)	9	0.97
平均(標準偏差)	2.80 (1.52)	2.52 (1.35)		0.38 <sup>a</sup>
中央値(範囲)	2.31 (1.0-5.93)	2.23(0.34-5.80)		
<b>性 別</b>				
男 児	9 (34.6)	47 (56.0)	56	
女 児	17 (65.4)	37 (44.0)	54	0.093
<b>最高体温</b>				
39℃未満	4 (15.4)	25 (29.8)	29	
39～40℃未満	5 (19.2)	37 (44.1)	42	
40～41℃未満	11 (42.3)	22 (26.2)	33	
41℃以上	6 (23.1)	0	6	<0.0001
平均(標準偏差)	40.0 (1.05)	39.3 (0.75)		0.002 <sup>a</sup>
中央値(範囲)	40.1 (37.5-41.8)	39.4 (36.6-40.6)		

<sup>a</sup> 平均値の差の検定



表 2.2 解熱剤使用状況(度数の後のかっこ内はパーセント)

	ケース	コントロール	合計	両側 Fisher-P 値
	25*	84	109	
ジクロフェナクナトリウム	4 (16.0)	3 (3.6)	7	0.094
メフェナム酸	3 (12.0)	2 (2.4)	5	0.16
プロピオン酸	0	6 (7.1)	6	0.40
ピラゾロン系	0	2 (2.4)	2	1.0
アセトアミノフェン	12 (48.0)	48 (57.1)	60	0.56
使用なし	10 (40.0)	31 (36.9)	41	0.95

\* 救急医療機関で解熱剤をもらい、それを服用したことは確かだが、薬剤名を特定できなかったケースが1名

表 2.3 その他の使用薬剤(度数の後のかっこ内はパーセント)

	ケース	コントロール	合計	両側 Fisher-P 値
	26	84	110	
アマンタジン	1 (3.9)	43 (51.2)	44	<0.0001
<b>抗生剤</b>				
ペニシリン系	0	8 (9.5)	8	0.21
セフェム系	10 (38.5)	50 (59.5)	60	0.097
マクロライド系	0	4 (4.8)	4	0.67
ホスホマイシン系	1 (3.8)	4 (4.8)	5	1.0
使用なし	15 (57.7)	24 (28.6)	39	0.015
<b>抗けいれん剤</b>				
ジアゼパム	4 (15.4)	8 (9.5)	12	0.61
フェノバルビタール	2 (7.7)	0	2	0.11
使用なし	21 (80.8)	76 (90.5)	97	0.32
<b>抗アレルギー剤、気管支拡張剤</b>				
メディエーター 遊離抑制剤	0	3 (3.6)	3	0.88
抗ヒスタミン剤	4 (15.4)	11 (13.1)	15	0.99
テオフィリン	3 (11.5)	4 (4.8)	7	0.42
使用なし	19 (73.1)	69 (82.1)	88	0.46

インフルエンザ脳炎・脳症 ケース・コントロール研究  
単純集計結果

表 2.4 インフルエンザ発症時の状況(度数の後のかっこ内はパーセント)

	ケース	コントロール	合計	両側 Fisher-P 値
	26	84	110	
いつもと違う印象	9 (34.6)	31 (40.3) 欠測 7	40	0.79
特別な行事	8 (32.0) 欠測 1	11 (14.9) 欠測 10	19	0.12
インフルエンザ ワクチンの接種	1 (3.9)	10 (11.9)	11	0.42
家族のインフル エンザ罹患	12 (50.0) 欠測 2	44 (54.3) 欠測 3	56	0.89

表 2.5 インフルエンザの症状(度数の後のかっこ内はパーセント)

	ケース	コントロール	合計
	26	84	110
頭痛	0	3 (3.6)	3
鼻みず	6 (23.1)	49 (58.3)	55
のどの痛み	1 (3.8)	7 (8.3)	8
せき	17 (65.4)	64 (76.2)	81
はき気	1 (3.8)	5 (6.0)	6
おう吐	6 (23.1)	11 (13.1)	17
腹痛	1 (3.8)	2 (2.4)	3
下痢	4 (15.4)	13 (15.5)	17
筋肉痛	0	1 (1.2)	1
関節痛	0	2 (2.4)	2
目の痛み	0	1 (1.2)	1
全身倦怠感	1 (3.8)	11 (13.1)	12
38℃以上の発熱	24 (92.3)	76 (90.5)	100
めまい	0	1 (1.2)	1
けいれん	15 (57.7)	7 (8.3)	22
意味不明の言動	3 (11.5)	2 (2.4)	5
見当識障害	0	1 (1.2)	1
意識障害	13 (50.0)	0	13