

厚生労働科学特別研究事業
厚生労働科学研究費補助金
平成17年総括研究報告書

インフルエンザに伴う随伴症状の
発現状況に関する調査研究

主任研究者 横田 俊平
平成18年(2006年)

厚生労働科学研究費補助金
平成 17 年度 総括 研究報告書

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

(主任研究者) 横田俊平

(横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授)

研究内容の要旨

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患で、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。このような乳幼児では発熱後けいれん、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザ脳症の前駆症状か、それともインフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響が拘わっているのかなど、不明な点も多い。そこで全国 12 都県の小児科医師に対して「医師用調査票」と「患者・家族用調査票」を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。随伴症状の発現時期は発熱第 1~2 病日に 92%が集中しており、薬剤使用もアセトアミノフェンは第 1~2 病日に 95.4%、タミフルは 91.8%を使用していた。薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は 10.6%であったのに対し、タミフル使用では 11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は 1.16 で、 p 値 0.259 で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は 0.90 であり、 p 値 0.463 でやはり有意差は認められなかった。肺炎合併についてみると、タミフル未使用の累積発生率は 3.1%、タミフル使用では 0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比 0.24(p 値 <0.0001)、使用後に併発したと仮定した場合には 0.20(p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた。次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的關係をより詳細に検討する調査が必要である。

分担研究者: 森 雅亮(横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学小児科)、森島恒雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)、根津敦夫(横浜市立大学市民医療センター小児科)、奥村彰久(名古屋大学小児科〔現、順天堂大学小児科〕)、細谷光亮(福島県立大学小児科)、鈴木 宏(新潟大学国際感染症学)、藤田利治(統計数理研究所)

A. 研究の背景と目的

インフルエンザは各種の随伴症状を伴う疾患で、とくにわが国では乳幼児にインフルエンザ脳症を発症することが大きな問題になっている。これまでの厚生労働省研究班および家族会の調査では、インフルエンザ脳症を発症した乳幼児では発熱後けいれん・意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていた。しかしこの異常行動・言動がインフルエンザ脳症の前駆症状として捉えられるものか、それともインフルエンザの一般的な随伴症状と考えられるものか不明の点も多く、インフルエンザそのものとの関連性を探ることが重要になっていた。他方、鳥インフルエンザの変異がすすみ、ヒトへの感染が危惧される時代ともなり、この意味からも現在流行を起しているインフルエンザの一般症状、随伴症状の疫学所見を詰めておく必要性も生じてきた。さらには迅速診断法が進歩し、インフルエンザの診断が確定した患者様には抗インフルエンザ薬を処方するというインフルエンザの診療様式はほぼ確立した感があるが、処方の実態やインフルエンザの一般症状、随伴症状の経過との関連についての調査は必ずしも十分にはなされていないのが現状である。

以上の問題を勘案し、今回インフルエンザに伴う随伴症状の調査、処方の実態調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査方法

- 全国12都県の小児科医師に対して「医師用調査票」(資料1)と「患者・家族用調査票」(資料2)を用意し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、それぞれの経過などについて記載を依頼し調査票の集計後統計学的解析を行った。
- 依頼する医師に、まず調査開始日を決めてもらい、その日より迅速診断などの方法によりインフルエンザの診断が確定した患者すべてについて、連続10名に「患者・家族用調査票」を渡し記載して戴くよう取りはかっていた。
- 同時に、該当する患者について医師側には「医師用調査票」を用意戴き、記載をお願いした。患者には、第7病日以降に調査票持参の上再診して戴き、先生方の方で調査票をお受け取り願った。再診ができない患者については電話などで情報聴取をお願いした。
- 「患者・家族用調査票」は再診の折に家族に持参させ、先生方に記載して戴いた「医師用調査票」と通し番号を合わせて、10名分をまとめて班員へ送付いただいた。
- 本研究は、主任研究員が所属する横浜市立大学倫理委員会の承

認をうけ実施した。

2. 医師用調査票（資料1）の記載

- ・ 発熱の初日を「第1病日」とし、その後7病日まで最高体温を記載。
- ・ 1日を<午前><午後><夜>と3つに大分化。<午前>とは、朝6時から正午まで、<午後>は、正午より夕方6時まで、<夜は>夕方6時から翌朝6時まで、とした。
- ・ 「臨床症候」については医師の診察所見を記載。異常行動・言動については、参考のため調査用紙の裏面に、具体的な例文を掲載した。患児が該当する言動をみせた場合に該当症状にチェック。
- ・ 「治療薬」は、処方内容を内服開始時から記載とした。
- ・ チェック法は、症状がみられたら「✓」、症状が判らない場合は「?」、症状がなかった場合には「空欄」とした。
- ・ 病状が悪化し、他院へ転送された場合には、転送先の病院を記載することとした。

3. 患者・家族用調査票（資料2）

- ・ 説明文書と同意書（資料3）を事前に手渡し、協力を要請した。
- ・ 「発熱」については、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちでの最高体温を記載していただくこととした。
- ・ 「症状」については、調査用紙の裏面に症状の具体的な例文を掲載

し、参考にさせていただいた。

①第1病日から第7病日までに、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」に○印をつけていただいた。なお、乳幼児では、筋肉痛、関節痛、耳痛、咽頭痛、頭痛などは訴えられない場合があることも明記。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限り記載していただくこととした。

②症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に□の中に「✓」を記入し、症状があったか否かが不明な場合には「?」症状がなかった場合は「空欄」としていただいた。

③<朝>は朝6時から正午まで、<昼>は正午より夕方6時頃まで、<夜>は夕方6時頃から翌朝6時頃まで、という定義も明記。

- ・ 「治療薬」については、担当医に処方された内容を参考にさせていただいた。

①各薬剤使用の有無について該当する番号に○印。

②薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」に。

- ・ 不明の点があったら、担当医に尋ねるように指導。

3) 結果（資料4）

- 医師からは2,846件、患者・家族からは2,545件の回答を得られた

(資料 4-1)。

- 対象患児は、ほぼ平均的に小児年齢を網羅しており、ワクチン接種においては2回接種済が35.9%に過ぎなかった。また、けいれんの既往は4.3%でみられた(資料 4-2)。
- 38℃以上の高熱が出現するのは、第1,2病日である。異常言動出現者は10.5%と従来の報告と比較して高頻度にみられたが、この解釈には今後の検討が必要である。その他の臨床症候については、けいれん(0.6%), 熱性けいれん(2.6%), 意識障害(1.3%), 肺炎(1.4%), クループ(1.7%), 中耳炎(1.3%), 筋炎(1.0%)と従来の成書に記載してある随伴症状の頻度と同程度であった(資料 4-3①)。薬物面では、タミフルが90.0%と大多数の患者に使用されていた。アセトアミノフェンは39.6%、抗菌薬は全体で28.0%と余り使用されていなかった(資料 4-3②)。これは、迅速診断で本症と診断が付くと、抗菌薬が処方されなくなったと推測できる。
- 各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していた。特に異常言動の随伴は、両病日で95.6%を占めていた。但し、中耳炎の発症はこの範疇に属さず第7病日まで数%ずつの発症が続いた(資料 4-4)。
- 薬剤の使用時期では、第1あるいは2病日にアセトアミノフェンは95.4%、タミフルは91.8%が処方されていた。抗菌薬については、第3病日以降も投与されていた(資料 4-5)。
- 臨床症候の発現期間は、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害は1日ないし2日間と比較的短期間であった(資料 4-6)。
- 薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフルを未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった(資料 4-7①)。この点は、今回の調査が厳密な時間的推移について記載するようになっていなかったため、タミフル内服と異常言動発現の時間的差異についての検討が行えなかった。次回の調査はこの点を追究するものにすべきであると考えられた。
- 肺炎合併についてみると、タミフル未使用での累積発生率は3.1%、タミフル使用では0.7%であり、また肺炎はタミフル使用前に併発したと仮定した場合のハザード比0.24(p 値<0.0001)、使用後に併発

したと仮定した場合には 0.20(p 値 <0.0001)で、いずれの場合でもタミフルは肺炎を抑制していた(資料 4-7⑤)。クループの併発についても、タミフルは抑制していた(資料 4-7⑥)。

- タミフル使用とけいれん、熱性けいれんあるいは意識障害の出現、中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-7②~④, ⑦, ⑧)。
- アセトアミノフェンを使用したものでは、異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害等の臨床症候の出現が有意に増加していた(資料 4-8①~④)。
- アミノアセトフェン使用と肺炎・クループ・中耳炎・筋炎の併発の間には相関性が認められなかった(資料 4-8⑤~⑧)。
- マクロライド系抗菌薬を使用したものでは肺炎の併発が増加(資料 4-9)、ペニシリン系抗菌薬では中耳炎の併発が増加(資料 4-10)、セフェム系抗菌薬では異常言動の出現阻止、肺炎・クループの併発の増加(資料 4-11①~③)という関連性がみられた。
- 「患者家族用調査票」からも、 38°C 以上の高熱が出現するのは、平均して第 1,2 病日に限ることが判明した。異常言動は、おびえ・恐怖 8.7%, 幻視・幻覚 5.9%, 突然大声・うわごと 12.8%, 怒り出す・ニヤリとする 8.5%, 指を食物のように 0.7%の頻度がみられた。

その他の臨床症候については、けいれん(3.1%),意識消失(1.5%),ひどい咳(41.1%),嘔吐・下痢(35.0%),咽頭痛(40.4%),頭痛(40.9%)であった(資料 4-12)。

- 異常言動・けいれん・意識消失の出現は第 1 病日の夜に多く認められた(資料 4-13①)。また、耳の痛みは第 5 病日まで発現時期が遅延していた(資料 4-13②)。
- 投与された薬剤としてはタミフルが最も多く、第 1 あるいは 2 病日に 92.1%が投与されていた(資料 4-14)。
- おびえ・恐怖、幻視・幻覚、突然怒り出すなどの症状において、タミフル未使用群とタミフル使用群の累積発生率の間に有意な差異はみられなかった(資料 4-15①, ②, ④)。突然大声・うわごとについては、同一期間内での症状発現とタミフル使用との仮定によって、関連の様式が異なっていた(資料 4-15③)。
- タミフルはひどい咳の抑制に大きく関与(ハザード比 0.69($p < 0.0001$))していた(資料 4-15⑤)。
- 臨床症候の発現には薬剤以外の要因も関連していることから、多変量解析による検討を行なった。この結果、異常言動の発現に関与する因子は年齢、全経過を通じた最高体温(40.0°C 以上)であることが判明した(資料 4-16)。
- 性別、年齢、ワクチン接種、気管支喘息、けいれん、発熱を多変量

調整した結果、タミフルと異常言動については、ハザード比は1.07 ($p = 0.647$)で明らかな相関性を持たなかった(資料4-17①)。

- 上記多変量調整の結果、タミフルとけいれん、熱性けいれん、意識障害の出現についても明確な関連性は認められなかった(資料4-17②~④)。
- 同様に多変量調整によって関連要因の影響を調整した結果、アセトアミノフェンと熱性けいれんの関連はみられなくなった(資料4-17③)。しかしながら、異常言動、けいれんについては依然として増加の傾向(有意水準10%)が残り(資料4-17①, ②)、意識障害は有意に増加していた(資料4-17④)。今後、さらに精度の高い調査を実施し、確認する必要がある。
- 上記多変量調整の結果、タミフルは肺炎の併発抑制に、セフェム系抗菌薬は併発増加に有意に関連していた(資料4-17⑤)。

4) 結論

- 今回の解析では、約2,500例の症例について、医師側からと患者・家族側の双方から、調査が実施できた。
- 医師および患者家族に調査票を個別に配布することによって、より精度の高い情報を得ることが可能となった。
- 異常言動の出現率は従来の報告と比較して10%と非常に高い値を示

した。異常言動の定義および内容に曖昧な点があり、また昨年末よりメディアを中心にインフルエンザの異常言動についての報道が繰り返されてきたために、過剰に報告された可能性がある。結論は来年度以降の調査の結果に持ち越しとしたい。

- 今回の実態調査では発熱後7日間の各病日について「朝・昼・夜」と区分した期間において服薬と臨床症候について調査したが、同一の期間に服薬開始と臨床症候新規発現が起きた場合には両者の時間的前後関係を特定できなかった。
- 異常言動をはじめとする各臨床症候の発現時期は、第1あるいは2病日に90%前後集中していたことより、この時期の詳細な検討が今後重要になった。
- 多重解析の結果、タミフルと異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はなかったが、明確な結論を導くためには今後の検討が必要である。
- 今回の調査は、病因的にも社会的にも重要な点を捉えていると思われる、今後さらに時間経過を綿密に追った大規模な検討が必須である。
- インフルエンザは他の風邪症候群と比較して、様々な随伴症状を呈することから、決して軽い病気でないことが再確認できた。

5) 来年度以降の調査についての課題

- 発現時期が第 1,2 病日に多かったことから、調査をこの期間に限定し、異常言動の詳細な内容をコメントに記載してもらうよう適切な指示を行い、時間的経過（特に服薬との関係）を記載してもらうように調査票を修正する。
- 調査する圏を広げ、より大規模な調査を行う方向を考えていく。
- より質の高いデータを得るためには、リアルタイムで得られた情報を処理していく必要がある。
- 次シーズンにおいて随伴症状と薬剤使用との時間的関係をより詳細に検討する調査が必要であろう。

前ページ項目の説明

◇おびえ、恐怖の表情

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すぐおびえた表情。
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。
ずっと一人でしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

◇映像的な幻視、幻覚の表現

- ・「象がきた!」「セーラームーン!」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ!と言って、すごい力で暴れまわった。

◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

◇自分の指を食べ物のように噛む

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って噛りついた。

◇意識の消失

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていくた。

前ページ項目の説明

◇おびえ、恐怖の表情

今まで聞いたことのない様な声でうめき、すごくおびえた表情。
意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。
ずっと独りでしゃべり続けた。ぎゃーぎゃー叫び続けた。

◇映像的な幻視、幻覚の表現

- ・「象がきた!」「セーラームーン!」など一方的にしゃべった。
- ・ついていないテレビを指さして、「猫が来る」「お花畑がたくさんある」などと叫んだ。
- ・「ライオンが・・・」「虎が・・・」とうわごとのように怖そうに言った。
- ・ピカチュウ!と言って、すごい力で暴れまわった。

◇うわごとを言う、突然大声で歌い出す

- ・誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。
- ・自分の言いたいことだけを興奮して一方的に話していた。
- ・奇声をあげていた。
- ・突然、赤ちゃんのようなしゃべり方で訳の判らないことをしゃべっていた。
- ・突然、大声で数を数え始めた。
- ・知っている言葉を、取り留めなくしゃべり続けた。

◇理由なく怒り出す、泣き出す、ニヤリと笑う

- ・けいれんが始まる前に、突然理由なく怒り出した。
- ・夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。
- ・枕に頭を打ち付けながら、ギャーと泣き叫んでいた。
- ・自分の手、指を「なんだ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に打ち付けていた。
- ・何かに向かって、突然しゃべり始めた。

◇自分の指を食べ物のように噛む

- ・自分の指をハムだ、ポテトだ、と言って噛りついた。

◇意識の消失

- ・突然倒れ込み「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を数秒間しゃべり、やがて意識がなくなった。
- ・意味不明な言葉を繰り返しながら、意識がなくなっていった。

資料 3. 患者・家族への説明文書および同意書

インフルエンザに罹患した子どもさんをお持ちのご家族の皆様へ

インフルエンザは、毎年1月下旬から2月にかけて流行するウイルス感染症です。高熱が続き、喉の痛み、激しい咳を繰り返し、全身痛や関節痛を訴えることもあり、多くの子どもさんが消耗する病気です。さらに、インフルエンザの症状がみられてから数時間から翌日までの間に脳症を発病する乳幼児が全国で毎年100名前後存在することが判り、1990年代中ごろからその原因調査・研究と対策について検討が行われてきました。

しかし、インフルエンザに罹患した子どもさんが、脳症だけでなく、一般的にどのような症状を発現するのかについて必ずしも明らかになっていません。一方、インフルエンザの迅速な診断技術が普及し、新しい治療薬が開発されて使用されるようになりました。けいれん、異常行動・言動（不可解な動作・様子）、意識障害などの症状が、いつごろから、どのくらいの頻度で起こっているのか、さらには、新しいインフルエンザの治療薬の使用によって症状の発現や経過がどのようになっているのかを明らかにすることは、今後の治療にとって非常に重要です。

私たちは、厚生労働省の研究事業の一環として、できるだけ早期の段階でインフルエンザに罹患したお子さんに適切な対処を行なうことができるように、調査を行なっています。今回、決められた調査日にインフルエンザで受診されたお子さんのご家族に、調査のご協力をお願いしております。この調査へのご協力につきましては、病気のお子どもさんにご家族の自由意思によりお決めください。調査にご協力いただけない場合でも、なんら不利益を受けることはございません。しかしながら、この調査の趣旨や重要性にご理解を賜り、ぜひご協力いただきますようお願い申し上げます。

調査へのご協力につきましては、別紙をご覧ください。ご記入いただきました調査用紙につきましては、発熱してから第7日目以降にもう1度来院していただきまして、担当医の先生にお渡しください。

なお、お答えいただきました内容はすべて統計資料としてまとめられますので、皆様方にご迷惑をおかけすることは決してございません。また、調査以外の目的には使用いたしません。

皆様のご協力を、重ねてよろしくお願い申し上げます。

厚生労働省科学特別研究事業

「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」

研究班長 横田俊平（横浜市立大学小児科）

班員 森島恒雄（岡山大学小児科）

根津敦夫（横浜市立大学小児科）

細谷光亮（福島県立大学小児科）

事務局 森 雅亮（横浜市立大学小児科）

藤田利治（国立保健医療科学院疫学部）

奥村彰久（名古屋大学小児科）

鈴木 宏（新潟大学国際感染症学）

調査へのご協力について

【記入方法について】

- ・ 調査用紙をご覧ください。子どもさんの生年月日、年齢、男女別を記載してください。
- ・ 「発熱」につきましては、初めて発熱をみた日を「第1病日」とし、その後、「第7病日」までについて、その日のうちでもっとも高かった体温を記載してください。
- ・ 「症状」につきましては、調査用紙の裏に症状の具体的な例文を載せてありますので、ご覧下さい。
 - 第1病日から第7病日までの間に、それぞれの症状がみられたか否かについて、「1.あり、2.なし、3.不明」の該当する番号に○印をつけてください。なお、小さいお子さんの場合には、筋肉痛、関節痛、耳の痛み、ノドの痛み、頭痛などは訴えられない場合があります。「3.」（不明）は、症状の有無について判断ができない場合に限りです。また、その場合には「不機嫌」という症状の経過を必ず記入してください。
 - 症状が「1.」（あり）の場合には、症状が見られた病日（朝・昼・夜別）に、□の中に「✓」を記入し、症状がなかった場合は「空欄のまま」にしてください。なお、症状があったか否かがどうしても分からなかった場合には「？」を記入してください。
 - <朝>はだいたい朝6時からから正午まで、<昼>は正午より夕方6時ころまで、<夜>は夕方6時ころから翌朝6時ころまで、としてください。
- ・ 「治療薬」につきましては、担当医から処方された内容をプリントでいただいていると思いますので、その処方内容を参考にしてください。
 - それぞれの薬剤使用の有無について該当する番号に○印をつけてください。
 - 薬剤を使用した場合には、その使用時期を朝・昼・夜の該当する□の中に「✓」を記入し、使用しなかった時期は「空欄のまま」にしてください。

* 不明の点がありましたら、担当医の先生にお尋ねください。

資料4 調査研究結果

資料4-1 回収状況

	医師用		患者家族用	
	人数	%	人数	%
福島県	323	11.4	300	11.8
東京都	10	0.4	10	0.4
神奈川県	599	21.1	572	22.5
新潟県	458	16.1	438	17.2
岐阜県	257	9.0	236	9.3
愛知県	803	28.2	760	29.8
三重県	197	6.9	192	7.5
岡山県	88	3.1		
広島県	65	2.3	10	0.4
香川県	24	0.8	9	0.4
愛媛県	14	0.5	12	0.5
高知県	8	0.3	6	0.2
総計	2,846		2,545	

I. 医師用調査票

資料4-2 患者特性

		人数	%
性別	男	1,509	53.4
	女	1,319	46.6
年齢	0歳	98	3.5
	1歳	205	7.3
	2歳	226	8.0
	3歳	253	8.9
	4歳	323	11.4
	5歳	335	11.8
	6歳	321	11.4
	7歳	299	10.6
	8歳	201	7.1
	9歳	167	5.9
	10歳	130	4.6
	11歳	90	3.2
	12歳	61	2.2
	13-15歳	105	3.7
	16歳以上(61歳まで)	15	0.5
	平均値	6.2 (SD: 3.76)	
	90%点	10.8	
	75%点	8.3	
	50%点	5.9	
	25%点	3.7	
	10%点	1.8	
診断	A型(詳細不明)	2,684	96.6
	A型:H1型	40	1.4
	A型:H3型	31	1.1
	B型	23	0.8
ワクチン接種	0回	1,599	58.2
	1回	161	5.9
	2回	987	35.9
基礎疾患	なし	2,160	80.4
	あり	527	19.6
気管支喘息	なし	2,158	85.6
	あり	362	14.4
心疾患	なし	2,160	99.6
	あり	8	0.4
けいれん	なし	2,159	95.7
	あり	96	4.3
その他の基礎疾患	なし	2,157	95.7
	あり	96	4.3

資料4-3 発熱状況

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日
人数	2,782	2,740	2,622	2,547	2,429	2,257	2,110
平均値	38.8	38.5	37.4	36.9	36.7	36.6	36.5
90%点	39.7	39.8	38.9	37.8	37.4	37.1	37.0
75%点	39.3	39.3	38.0	37.1	36.9	36.8	36.7
50%点	38.8	38.6	37.2	36.7	36.6	36.5	36.5
25%点	38.3	37.8	36.7	36.4	36.3	36.3	36.2
10%点	37.8	37.0	36.3	36.1	36.0	36.0	36.0

① 臨床症候の発現の有無

	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
発現なし	2,537	2,827	2,773	2,800	2,805	2,797	2,795	2,814	2,846
%	89.1	99.3	97.4	98.4	98.6	98.3	98.2	98.9	100.0
発現	299	17	73	38	40	48	36	29	
%	10.5	0.6	2.6	1.3	1.4	1.7	1.3	1.0	
不明	10	2		8	1	1	15	3	
%	0.4	0.1		0.3	0.0	0.0	0.5	0.1	

② 薬剤使用の有無

	アセト アミノフェン	マクロライド 系など	ペニシリン系	セフェム系	シメトレル	タミフル	リンザ*
使用なし	1,724	2,584	2,752	2,404	2,745	286	2,841
%	60.6	90.8	96.7	84.5	96.5	10.1	99.8
使用	# 1,122	262	94	442	101	2,560	5
%	39.4	9.2	3.3	15.5	3.6	90.0	0.2

: 不明の3例を含む

資料4-4 臨床症候の発現時期

	異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
第1病日	朝	15	2	4	1	6	12	7	9
	昼	22		13	2	1	6	4	5
	夜	138	3	29	14	2	14	4	11
第2病日	朝	20	4	10	9	11	6	9	4
	昼	29	6	8	2	3	4	2	
	夜	60	2	8	13	4	1	3	1
第3病日	朝	4				3	1	5	1
	昼	4		1		1	1	1	
	夜	9	2		3	1		1	
第4病日	朝	1			1	4		3	
	昼						1	2	1
	夜	2					1	3	
第5病日	朝	1			1	1		3	
	昼							2	
	夜	4							
第6病日	朝					2			
	昼					1			
	夜						1	2	
第7病日	朝					1			
	昼								
	夜								
計	309	19	73	46	41	49	51	32	0
第1病日	朝	4.9%	10.5%	5.5%	2.2%	14.6%	24.5%	13.7%	28.1%
	昼	7.1%		17.8%	4.3%	2.4%	12.2%	7.8%	15.6%
	夜	44.7%	15.8%	39.7%	30.4%	4.9%	28.6%	7.8%	34.4%
第2病日	朝	6.5%	21.1%	13.7%	19.6%	26.8%	12.2%	17.6%	12.5%
	昼	9.4%	31.6%	11.0%	4.3%	7.3%	8.2%	3.9%	
	夜	19.4%	10.5%	11.0%	28.3%	9.8%	2.0%	5.9%	3.1%
第3病日	朝	1.3%				7.3%	2.0%	9.8%	3.1%
	昼	1.3%		1.4%		2.4%	2.0%	2.0%	
	夜	2.9%	10.5%		6.5%	2.4%		2.0%	
第4病日	朝	0.3%			2.2%	9.8%		5.9%	
	昼						2.0%	3.9%	3.1%
	夜	0.6%					2.0%	5.9%	
第5病日	朝	0.3%			2.2%	2.4%		5.9%	
	昼							3.9%	
	夜	1.3%							
第6病日	朝					4.9%			
	昼					2.4%			
	夜						2.0%	3.9%	
第7病日	朝					2.4%			
	昼								
	夜								
計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

資料4-5 薬剤の使用開始時期

		アセト アミノフェン	マイグライド 系など	ペニシリン系	セフェム系	シメトレル	タミフル	リンザ
第1病日	朝	99	35	14	77	12	330	1
	昼	183	39	11	79	10	307	
	夜	451	44	13	97	18	439	2
第2病日	朝	93	20	9	44	19	601	1
	昼	134	27	11	46	25	460	1
	夜	118	13	5	13	4	213	
第3病日	朝	8	5		8	2	97	
	昼	10	5	6	10	3	61	
	夜	13	3	2	6	3	29	
第4病日	朝	2	1	2	3	2	8	
	昼	3	4	3	7		6	
	夜	4	9	2	5		3	
第5病日	朝		17	4	9	2	2	
	昼	3	4	3	15		2	
	夜	1	8	1	5	1	1	
第6病日	朝		8	5	3			
	昼		7	1	4			
	夜		6	1	3		1	
第7病日	朝		6	1	1			
	昼				5			
	夜		1		2			
計		1,122	262	94	442	101	2,560	5
第1病日	朝	8.8%	13.4%	14.9%	17.4%	11.9%	12.9%	20.0%
	昼	16.3%	14.9%	11.7%	17.9%	9.9%	12.0%	
	夜	40.2%	16.8%	13.8%	21.9%	17.8%	17.1%	40.0%
第2病日	朝	8.3%	7.6%	9.6%	10.0%	18.8%	23.5%	20.0%
	昼	11.9%	10.3%	11.7%	10.4%	24.8%	18.0%	20.0%
	夜	10.5%	5.0%	5.3%	2.9%	4.0%	8.3%	
第3病日	朝	0.7%	1.9%		1.8%	2.0%	3.8%	
	昼	0.9%	1.9%	6.4%	2.3%	3.0%	2.4%	
	夜	1.2%	1.1%	2.1%	1.4%	3.0%	1.1%	
第4病日	朝	0.2%	0.4%	2.1%	0.7%	2.0%	0.3%	
	昼	0.3%	1.5%	3.2%	1.6%		0.2%	
	夜	0.4%	3.4%	2.1%	1.1%		0.1%	
第5病日	朝		6.5%	4.3%	2.0%	2.0%	0.1%	
	昼	0.3%	1.5%	3.2%	3.4%		0.1%	
	夜	0.1%	3.1%	1.1%	1.1%	1.0%	0.0%	
第6病日	朝		3.1%	5.3%	0.7%			
	昼		2.7%	1.1%	0.9%			
	夜		2.3%	1.1%	0.7%		0.0%	
第7病日	朝		2.3%	1.1%	0.2%			
	昼				1.1%			
	夜		0.4%		0.5%			
計		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

資料4-6 臨床症候の発現期間（最終時点ー開始時点）

		異常言動	けいれん	熱性 けいれん	意識障害	肺炎 の併発	クループ の併発	中耳炎 の併発	筋炎 の併発	ライ 症候群
1日間	1	172	14	72	34	5	3	12	7	
	2	33	2	1	5	1	4	3	6	
	3	19	2		3	2	4	6	2	
2日間	1	46	1		2	4	2	4	3	
	2	5				2	2	2	3	
	3	7					3	2	2	
3日間	1	11				4	4	3	1	
	2	3				1	4	2	1	
	3	4			1	3	2	2	2	
4日間	1	3				3	3			
	2	1				2	1	1	1	
	3					5	1	5		
5日間	1	3				1		1		
	2					1	1			
	3	1					4	3	2	
6日間	1					2	1	2		
	2					1	1	1		
	3	1				1	1	1	1	
7日間	1				1	2	3	1		
	2						1			
	3					1	4		1	
計		309	19	73	46	41	49	51	32	0
1日間	1	55.7%	73.7%	98.6%	73.9%	12.2%	6.1%	23.5%	21.9%	
	2	10.7%	10.5%	1.4%	10.9%	2.4%	8.2%	5.9%	18.8%	
	3	6.1%	10.5%		6.5%	4.9%	8.2%	11.8%	6.3%	
2日間	1	14.9%	5.3%		4.3%	9.8%	4.1%	7.8%	9.4%	
	2	1.6%				4.9%	4.1%	3.9%	9.4%	
	3	2.3%					6.1%	3.9%	6.3%	
3日間	1	3.6%				9.8%	8.2%	5.9%	3.1%	
	2	1.0%				2.4%	8.2%	3.9%	3.1%	
	3	1.3%			2.2%	7.3%	4.1%	3.9%	6.3%	
4日間	1	1.0%				7.3%	6.1%			
	2	0.3%				4.9%	2.0%	2.0%	3.1%	
	3					12.2%	2.0%	9.8%		
5日間	1	1.0%				2.4%		2.0%		
	2					2.4%	2.0%			
	3	0.3%					8.2%	5.9%	6.3%	
6日間	1					4.9%	2.0%	3.9%		
	2					2.4%	2.0%	2.0%		
	3	0.3%				2.4%	2.0%	2.0%	3.1%	
7日間	1				2.2%	4.9%	6.1%	2.0%		
	2						2.0%			
	3					2.4%	8.2%		3.1%	
計		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

註：資料4-7について

- ・ 当該時期より以前に臨床症候が発現した患者は除外して集計
- ・ Cox の比例ハザードモデルによる解析を実施。薬剤は時間依存性変数として検討。
- ・ 同じ時期内では、薬剤使用開始と臨床症候発現の時間的前後関係が不明という問題点あり。一応、薬剤使用開始が前と仮定して解析。（参考として、後と仮定したものも併記）。