

200940080A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

インフルエンザ様疾患罹患時の 異常行動の情報収集に関する研究

H21 - 医薬 - 指定 - 032

研究代表者

岡部 信彦

平成22(2010)年3月

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究
(H21-医薬-指定-032)

目 次

I 総括研究報告		----- 1
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	
II 分担研究報告		
1. 2008/2009 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動(重度)		----- 7
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	
宮崎千明	福岡市立西部療育センター	
桃井真里子	自治医科大学小児科学	
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター	
大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター	
2. 2008/2009 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動(軽度)		----- 55
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	
宮崎千明	福岡市立西部療育センター	
桃井真里子	自治医科大学小児科学	
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター	
大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター	
3. 医療機関従事者の新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反應該当疾患(異常行動、入院率を含む)頻度調査		----- 67
伊藤澄信	独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課	
III 研究成果の刊行に関する一覧表		
IV 研究成果の刊行物・別刷		

I 総括研究報告

平成 21 年度 厚生労働科学費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合
研究事業）

「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」

総括報告書

岡部信彦

国立感染症研究所感染症情報センター

要約

目的: インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動についての実態把握の必要があり、2008/2009 シーズンにおいて調査を行う。また、新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)を接種する医療従事者(健康成人)22,112名、67施設の国立病院機構(NHO)病院を対象に副反応の出現頻度を検討したが、Serious Adverse Event(SAE)としての入院例、39°C以上の発熱、じんましん等が見られることがみられた。しかしながら、医療従事者を対象とした副反応調査は対照群の設定をしていないため、ワクチンによる有害事象が入院率等にどの程度影響を及ぼすかを検討することが困難な試験デザインとなっていた。

方法: 重度と軽度の異常行動について調査した。について重度の異常な行動に関する調査(重度調査)はすべての医療機関においての調査を依頼した。報告方法はインターネット又はFAXとした。新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)の安全性の研究(以下安全性の研究)の研究期間に実施医療機関職員が入院した率や高熱、熱性疾患に伴う異常行動等の発現状況を調査し、安全性の研究と比較した。

結果: 2006/2007シーズンの通知前後と2007/2008, 2008/2009シーズンでの10代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りの発現率に有意な差はない。タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。安全性の研究に参加した67施設のうち、本研究に参加を表明したのは59施設であった。59施設の合計職員数は27,997名(うち入院中の職員は316名)であった。59施設で安全性研究に参加した(ワクチン接種した者)は20,427名で未接種者は7,254名であった。2009年10月1日から11月30日までの2ヶ月間に入院は74件であった。研究期間中でワクチン接種者の入院(接種後2週間)は14件であった。ワクチン接種者でワクチン接種前の入院は8件、ワクチン接種15日以後の入院は27件、ワクチン未接種者の入院は25件であった。報告対象の副反応発現例は研究対象者が147例(研究期間中119例、研究期間前1例、研究期間後25例、不明2例)、研究対象外の者が25例(うち研究対象外でワクチン接種者6名、ワクチン接種前4例、ワクチン未接種15例)であった。内訳は39°C以上の発熱53例(研究対象者40例、対象外13例)、じんましん34例(研究対象者29例、対象外5例)などであった。発熱に伴う異常行動症例は報告されなかった。

分担研究者

宮崎千明 福岡市立西部療育センター
桃井真里子 自治医科大学小児科学
谷口清州 国立感染症研究所
感染症情報センター
大日康史 同上
伊藤澄信 独立行政法人国立病院機構
本部医療部研究課

A. 研究目的

インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動が、医学的にも社会的にも問題になり、その背景に関する実態把握の必要があり、昨年度に引き続いて調査を行った。

2006/2007シーズンは後向き調査であったが、昨年度(2007/2008シーズン)は、前向き調査として実施されており、2008/2009シーズ

ンは前向き調査の2年目になる。

新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)を接種する医療従事者(健康成人)22,112名、67施設の国立病院機構(NHO)病院を対象に副反応の出現頻度を検討したが、Serious Adverse Event(SAE)としての入院例、39°C以上の発熱、じんましん等が見られることがみられた。しかしながら、医療従事者を対象とした副反応調査は対照群の設定をしていないため、ワクチンによる有害事象が入院率等にどの程度影響を及ぼすかを検討することが困難な試験デザインとなっていた。

B. 材料と方法

◆調査概要

調査は重度と軽度の2種類からなり、重度は飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動)、と定義した。

重度の報告はすべての医療機関に依頼した。軽度の報告は感染症発生动向調査におけるインフルエンザ定点(約5000医療機関)に依頼した。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、異常な行動を示した患者で、報告方法はインターネット又はFAXとした。

◆症例定義

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準(報告基準)は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者である。

インフルエンザ様疾患とは、臨床的特徴(上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと)を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者である。

次のすべての症状を満たす者①突然の発症、②高熱(38°C以上)、③上気道炎症状、④

全身倦怠感等の全身症状

迅速診断キットで陽性であった者
重度、重度の中でも突然走り出す・飛び降りのみ、軽度で分析を行う。

新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)の安全性の研究(以下安全性の研究)の研究期間に実施医療機関職員が入院した率や高熱、熱性疾患に伴う異常行動等の発現状況を調査し、安全性の研究と比較した。

倫理的配慮

国立感染症研究所医学研究倫理審査を受け、承認されている(受付番号216「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」)。

疫学研究の倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、施設内職員に説明文書を配布し、上記期間に入院された方のみ調査用紙を無記名で記入し、指定場所で回収する。

C. 結果

本研究は、2009年6月3日の厚生労働省臨床WGにて報告された。

安全性の研究に参加した67施設のうち、本研究に参加を表明したのは59施設であった。59施設の合計職員数は27,997名(うち入院中の職員は316名)であった。59施設で安全性研究に参加した(ワクチン接種した者)は20,427名で未接種者は7,254名であった。

D. 考察

2008/2009シーズンは、昨シーズンに比べ発生动向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。重度の異常行動は、平均8.89歳(07/08同じ)、男性に多く(07/08同じ)、発熱後2日以内(07/08同じ)の発現が多かった。薬剤服用の割合は、タミフルの服用

は 42% (07/08 は 31%)、リレンザは 24% (07/08 は 14%)、アセトアミノフェンは 36% (07/08 は 43%) だった。睡眠との関係は、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった (07/08 同)。昨シーズンと比べると、薬剤服用の割合に違いがみられたが、性別や異常行動の分類別の割合では殆ど違いは見られなかった。

また、2006/2007 シーズンの通知前後と 2007/2008、2008/2009 シーズンでの 10 代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りの発現率に有意な差はない。

通知の対象である 10 代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007 シーズンの通知前と 2007/2008、2008/2009 シーズンでは発現率に有意な差はない。10-14 歳においては、2006/2007 シーズン通知後よりも 2007/2008、2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い(走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない)。タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは振り返り調査、2007/2008、2008/2009 シーズンは前向き調査である事に留意しなければならない。2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008、2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、昨シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある。

2009 年 10 月 1 日から 11 月 30 日までの 2 ヶ月間に入院は 74 件であった。研究期間中でワクチン接種者の入院(接種後 2 週間)は 14 件であった。ワクチン接種者でワクチン接種前の入院は 8 件、ワクチン接種 15 日以後の入院は 27 件、ワクチン未接種者の入院は 25 件であった。報告対象の副反応発現例は研究対象者が 147 例(研究期間中 119 例、研究期間前 1 例、研究期間後 25 例、不明 2 例)、研究対象外の者が 25 例(うち研究対象外でワクチン接種者 6 名、ワクチン接種前 4 例、ワクチン未接種 15 例)であった。内訳は 39°C 以上の発熱 53 例(研究対象者 40 例、対象外 13 例)、じんましん 34 例(研究対象者 29 例、対象外 5 例)などであった。発熱に伴う異常行動症例は報告されなかった。

E. 健康危険情報

特になし

F. 論文発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

II 分担研究報告

平成 21 年度 厚生労働科学費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合
研究事業）

「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」

分担報告書「2008/2009 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動(重度)」

岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター
宮崎千明	福岡市立西部療育センター
桃井真里子	自治医科大学小児科学
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター
大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター

要約

目的:インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動についての実態把握の必要があり、2008/2009 シーズンにおいて調査を行う。

方法:重度の異常な行動に関する調査(重度調査)はすべての医療機関においての調査を依頼した。報告方法はインターネット又は FAX とした。

結果:2006/2007 シーズンの通知前後と 2007/2008, 2008/2009 シーズンでの 10 代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りの発現率に有意な差はない。タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。

A. 研究目的

インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動が、医学的にも社会的にも問題になり、その背景に関する実態把握の必要があり、昨年度に引き続いて調査を行った。

2006/2007 シーズンは後向き調査であったが、昨年度(2007/2008 シーズン)は、前向き調査として実施されており、2008/2009 シーズンは前向き調査の 2 年目になる。

B. 材料と方法

◆調査概要

調査依頼対象はすべての医療機関とした。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動※を示した患者(※飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動)で、報告方法はインターネット又は FAX とした。

◆症例定義

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準(報告基準)は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者である。

インフルエンザ様疾患とは、臨床的特徴(上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと)を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者である。

次のすべての症状を満たす者①突然の発症、②高熱(38℃以上)、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状

迅速診断キットで陽性であった者

◆分析

本報告では重度の分析を行い、その後突然走り出す・飛び降りのみ、で分析を行う。

倫理的配慮

国立感染症研究所医学研究倫理審査を受

け、承認されている(受付番号216「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」)。

C. 結果

本研究は、2009年6月3日の厚生労働省臨床WGにて報告された。

図1~3は背景となる2008/2009シーズンのインフルエンザ流行をしめす。図1には発生動向調査における低点当たり患者数、図2には年齢別インフルエンザ患者報告数、図3には型別インフルエンザウイルス分離の検出報告数をしめす。

表1には本報告の分析対象のデータを示す。重度として185例の報告があったが、必要な情報は欠如している6例を除く179例を分析対象とする。以下はおおむね2006/2007シーズンからの3シーズンで示す。図4は異常行動(重度)の発熱週と発生動向調査の発生状況の比較、図5は患者の年齢、図6は患者の性別、その組み合わせを図7に示す。今シーズンの発熱から異常行動発現までの日数が表2に、昨シーズンが表3に示されている。図8には最高体温、図9にはインフルエンザ迅速診断キットの実施の有無、図10には迅速診断キットによる検査結果が示されている。

図11~13では、タミフル(リン酸オセルタミビル)服用の有無が、性別、年齢別に示されている。図14~16では、シンメトレル(塩酸アマンタジン)、リレンザ(ザナミビル)、アセトアミノフェン服用の有無別の件数が示されている。

異常行動と睡眠の関係が図17に、さらに、タミフルの有無との関係が図18に示されている。異常行動の分類が図19にまとめられている。

図20~図32からは対象を突然走り出す・飛び降りるのみに限定した結果が示されている。

表4には2007年3月21日の通知前と、2007/2008シーズンと2008/2009シーズンの合計での発現率の比較が、10歳未満と10代で示されている。表5では2007年3月21日の通知後と、2007/2008シーズンと2008/2009シーズンの合計での発現率の比較が、10歳未満と10代で示されている。表6, 7は表4, 5での対象を走り出し、飛び降りるのみに限定した比較である。表8, 9には、それぞれ重度と走り出し、飛び降りるを対象として、5歳刻みで、通知前あるいは後と、2007/2008シーズンと2008/2009シーズンの合計での発現率の比較がなされている。

D. 考察

2008/2009シーズンは、昨シーズンに比べ発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。重度の異常行動は、平均8.89歳(07/08同じ)、男性に多く(07/08同じ)、発熱後2日以内(07/08同じ)の発現が多かった。薬剤服用の割合は、タミフルの服用は42%(07/08は31%)、リレンザは24%(07/08は14%)、アセトアミノフェンは36%(07/08は43%)だった。睡眠との関係は、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった(07/08同じ)。昨シーズンと比べると、薬剤服用の割合に違いがみられたが、性別や異常行動の分類別の割合では殆ど違いは見られなかった。

また、2006/2007シーズンの通知前後と2007/2008, 2008/2009シーズンでの10代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りるの発現率に有意な差はない。

通知の対象である10代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りるに関しては、2006/2007シーズンの通知前と2007/2008, 2008/2009シーズンでは発現率に有意な差はない。10-14歳においては、2006/2007シーズ

ン通知後よりも 2007/2008 , 2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い(走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない)。タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは振り返り調査、2007/2008, 2008/2009 シーズンは前向き調査である事に留意しなければならない。2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008, 2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、昨シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある。

E. 健康危険情報

特になし

F. 論文発表

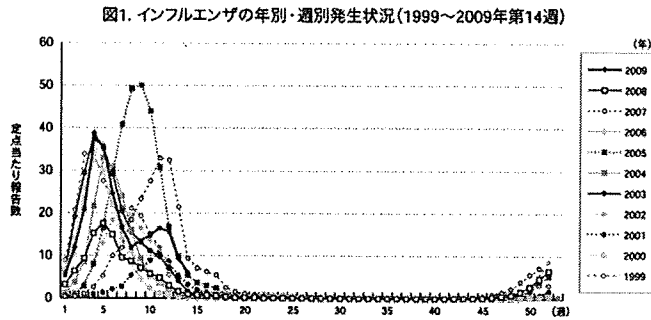
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

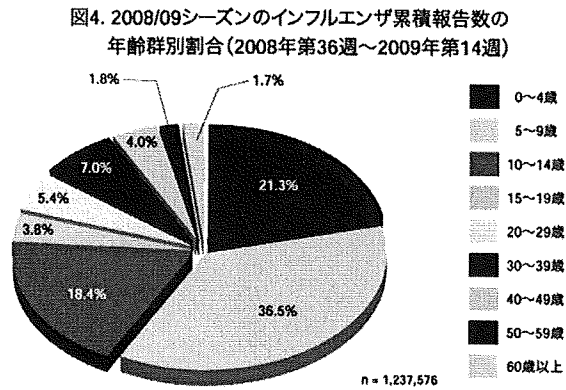
図1.インフルエンザ患者報告数



(2008/2009)

出典:発生動向調査

図2.年齢別インフルエンザ患者報告数

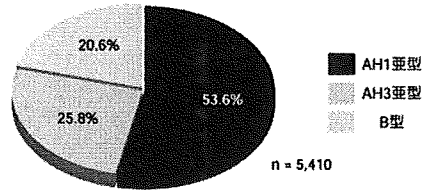


(2008/2009)

出典:発生動向調査

図3. 型別インフルエンザウイルス 分離の検出報告数

図5. インフルエンザウイルス型別分離・検出割合報告(2008年第36週～2009年第14週)
(病原微生物検出情報:2009年4月9日現在報告数)



(2008/2009)

表1.2008/2009分析対象データ

報告数			
重度	185	除外	対象
30歳以上		6	179

※このうち、「突然走り出す・飛び降り」については87例

図4.異常行動(重度)の発熱週と 発生動向調査

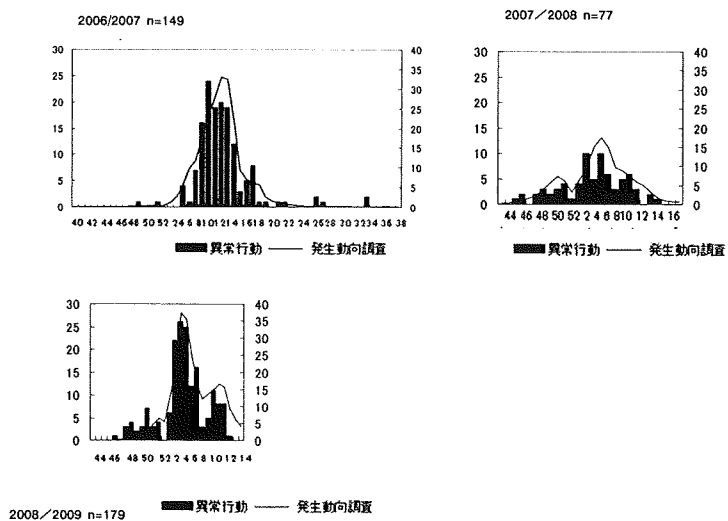


図5. 患者の年齢

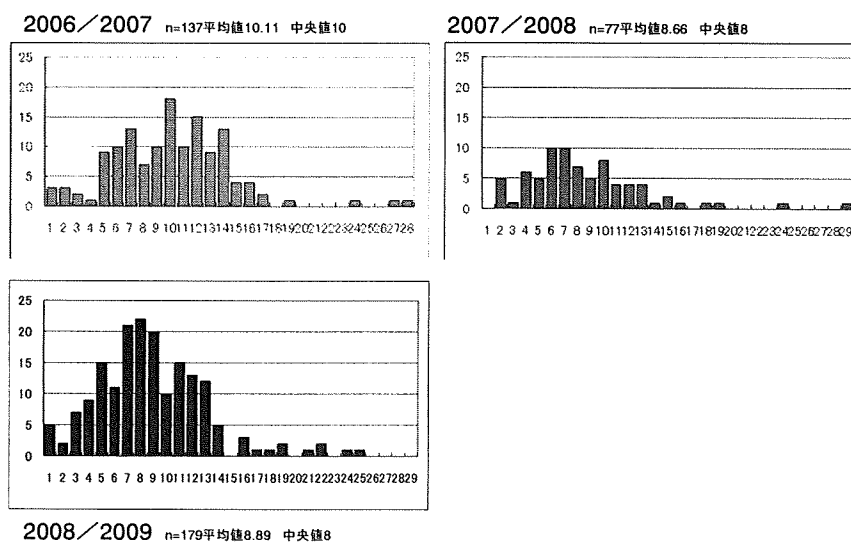


図6.患者の性別

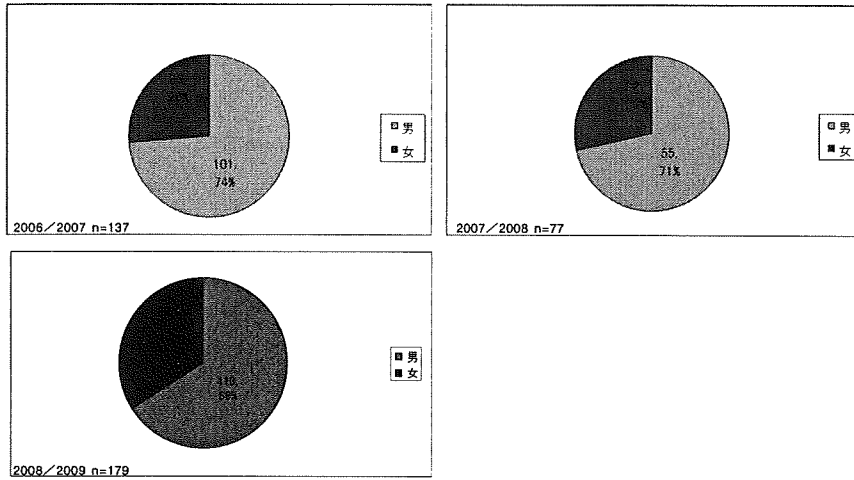


図7.患者の年齢と性別

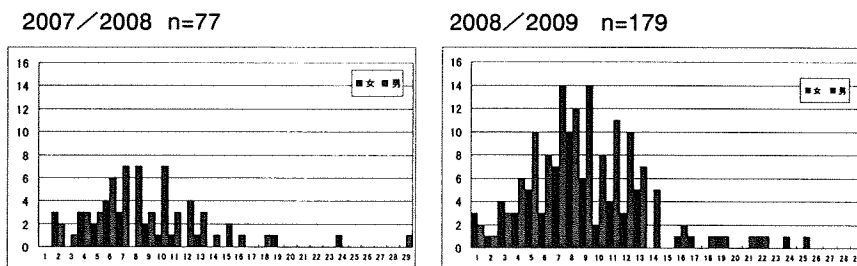


表2.発熱から異常行動発現までの
日数

発現日	重度		走り出し、飛び降りのみ	
	n	%	n	%
発熱後1日以内	47	27.01	24	28.57
2日目	87	50.57	45	53.57
3日目	22	12.64	9	10.71
4日目以降	17	9.76	6	7.15
	173	100	84	100

(2008／2009)

表3.発熱から異常行動発現までの
日数

発現日	重度		走り出し、飛び降りのみ	
	n	%	n	%
発熱後1日以内	25	33.33	14	35
2日目	37	49.33	19	47.5
3日目	11	14.67	6	15
4日目	2	2.67	1	2.5
	75	100	40	100

(2007／2008)

図8.最高体温

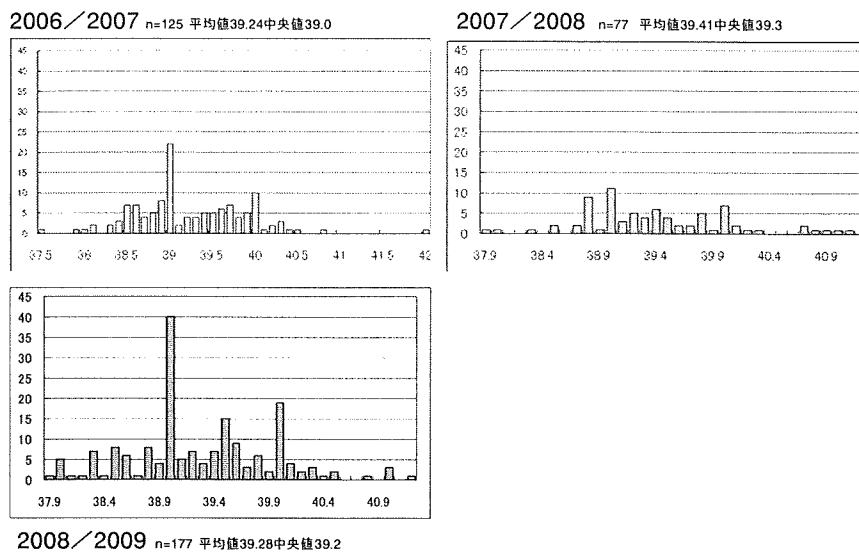


図9.インフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無

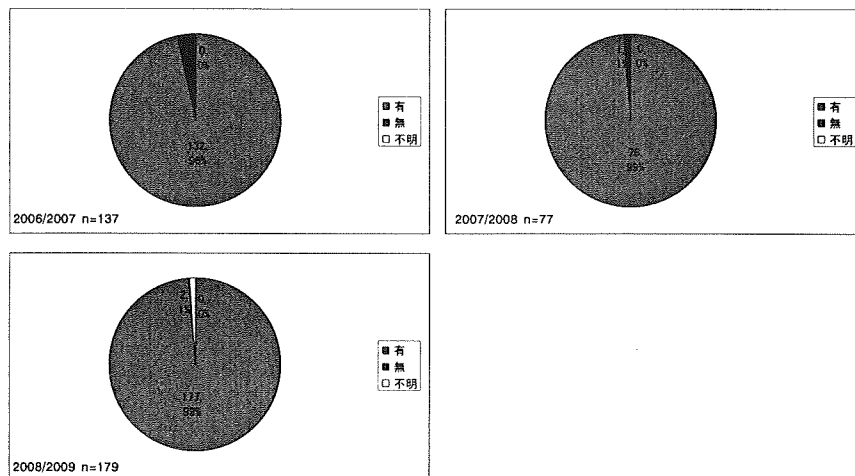


図10.迅速診断キットによる 検査結果

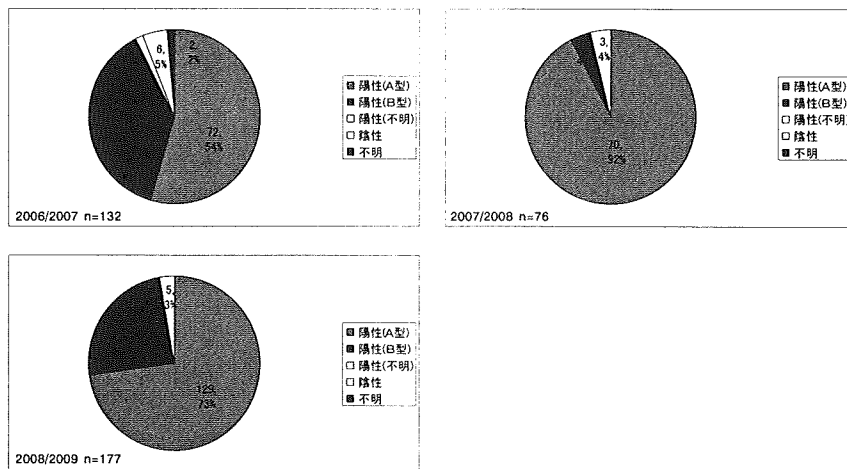


図11.タミフル(リン酸オセルタミビル) 服用の有無

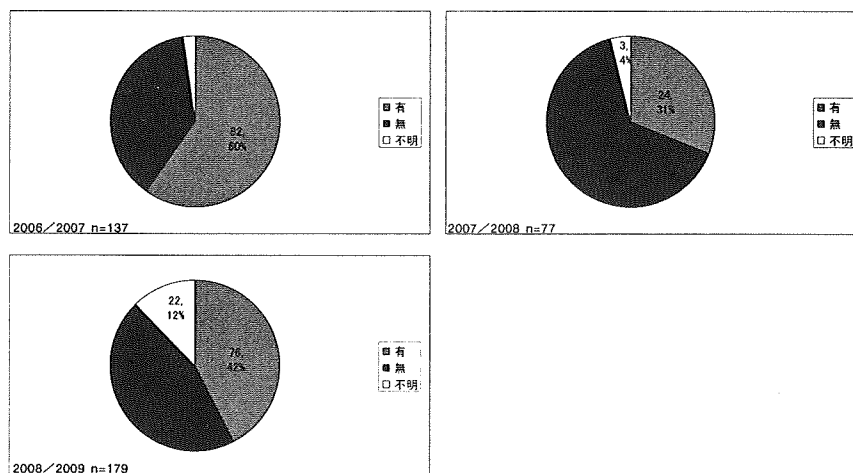


図12.タミフル(リン酸オセルタミビル)
服用の有無の性別

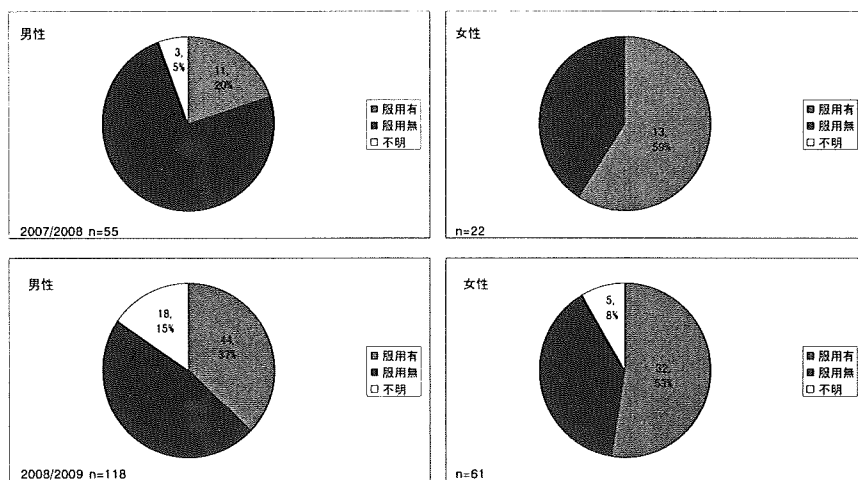


図13.タミフル(リン酸オセルタミビル)
服用の有無の年齢別

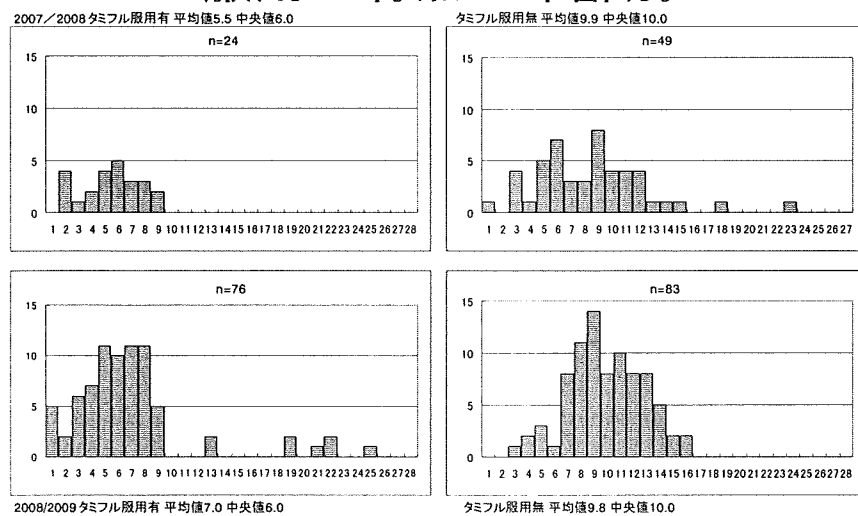


図14. シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無

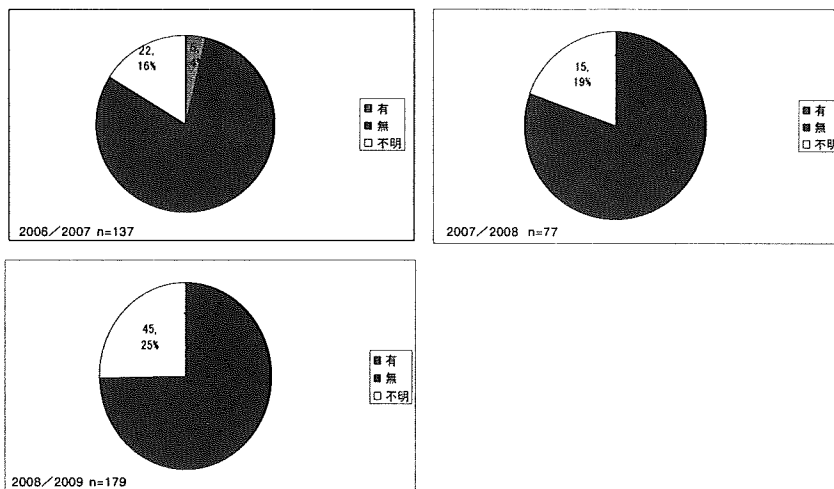


図15. リレンザ（ザナミビル）使用の有無

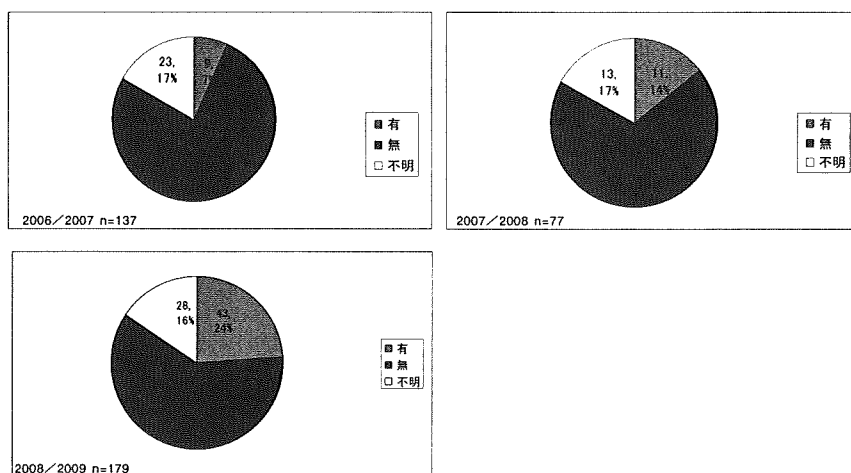


図16.アセトアミノフェン服用の有無

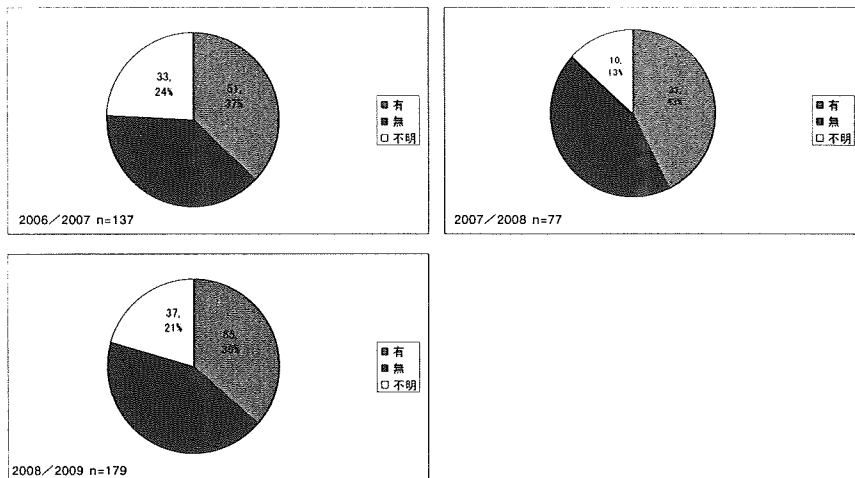


図17.異常行動と睡眠の関係

