

インフルエンザ治療薬「タミフル」と異常行動の関連性の検証

第4班

丁良俊・片山裕士・杉安和也

指導教員 金野秀敏

1. はじめに

1-1. 研究背景

昨今、小児のインフルエンザ治療薬「タミフル」の服用後の異常行動が多発しており、これが原因と思われる自殺者が発生するなど、社会問題となっている。

タミフルと異常行動の関連性は医学的知見から、厚生労働省、医療機関、大学をはじめとする各研究機関により検証がすすめられているが、専門家間でもタミフルと異常行動に積極的因果関係はみられないとする中立派と因果関係は明らかであるとするタミフル否定派で意見が分裂しているが、事例が不足しており、明確な回答をだせずにいるのが現状である。

そこで当グループでは、タミフルと異常行動の関連性について、統計学的アプローチを用いて客観的かつ定量的に関連性の有無を考察することを目的とする。

1-2. タミフルについて

1-2-1. タミフルの効用

タミフル(正式名称オセルタミビル)とは、スイスのロシュ社(日本では中外製薬)から販売されておりA・B型ウイルスに効果があるとされている。その臨床効果は平均治療期間を4.9日から3.6日に29.1時間短縮するというものであり、インフルエンザを根本的に治療するというものではない。この他のインフルエンザ治療薬にはA・B型両方に効果があるリレンザ(正式名称ザナミビル)、A型のみに効果のあるシンメトレル(正式名称アマンタジン)がある。リレンザは投与が吸入形式によることから、シンメトレルは耐性をもつウイルスが検出されたから、タミフル開発後はそれらのシェアにとってかわった⁽¹⁾。

1-2-2. タミフルの使用状況

日本では全世界で生産されるタミフルの7~8割が消費されている。これは患者がタミフルを購入する場合、日本では健康保険制度により正味金額の3割負担で済むが、こうした制度のない諸外国では正味金額を支払わねばならないため、「発熱期間を一日縮める程度の薬品を購入する必要があるのか?」という考えになる傾向があることに起因する。さらに新型インフルエンザが大流行した場合に備え、タミフルを備蓄し、ピーク時以外の使用はさける傾向があるため、その消費が抑えられている。この消費の偏りの結果、EMEAの発表によると2005年7月時点で、タミフル服用後の異常行動とみられる事例は世

界で48事例の報告があり、そのうち28事例が日本、10事例がアメリカ合衆国、5事例がカナダ、3事例がドイツ、2事例がフランスと、日本での事例が最も多くなっている。

2. 先行研究

2-1. 厚生労働省の見解(中立派)

2006年10月に厚生労働省からの委託研究という形で、横浜市立大学の横田俊平を中心とするグループが「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」⁽²⁾を公表した。これは、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の一つであるか、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を調査する研究報告書である。全国12都県の小児科医師に対して「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、この調査では1日を「午前」「午後」「夜」と3つの時間帯に大別化している。同じ時間帯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。

この調査では、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ていない。また、異常言動の定義および内容に曖昧な点がある上、2006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も考慮する必要がある。報告書では、「多重検定の結果、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」と

ことが特徴である⁶⁾。

3-2. 数値入力方法

今回の分析で用いた指標はインフルエンザの症状としては通常見られない3症状(痙攣・異常言動・異常行動)を目的変数とし、年齢、性別、服用薬物(タミフル・カロナール・アンヒバ・シンメトレル・イブプロフェン・テオドール)、感染ウイルス(インフルエンザウイルスA型・B型・型式不明、インフルエンザ未確定)の計12種の指標を説明変数とした。入力方法は異常行動とみられる症状の有無、投薬の有無などで分類できるものは0/1型ダミー変数による置き換え、年齢は数値を直接入力、性別は男性を1、女性を0のダミー変数に置き換えた。なお、過去の研究では発症期間・投薬タイミングなども指標として用いていたがこれらが不明瞭なものが多かったため、今回は指標から除外した(表1)。

4. 解析

4-1. 採用データの正当性

熊本大学発生医学研究センター准教授、糸和彦によって収集された臨床例を解析対象とした。同氏の加入している小児科医のメーリングリストにて問い合わせをした結果、返信された臨床例である(表2)。そのため先行研究とは異なり、インフルエンザの症状としては通常見られない症状のあった症例を集めたものといえる。また、問い合わせ内容は「インフルエンザの症状としては異常と認められる症状を、際の臨床に携わる小児科の先生は、どのくらい経験するものなのか」といったものであり、内服薬に関わらず情報を集めているため、情報のランダム性は保たれていると考える。さらに、実際の症状と経過の資料であるため、それを直接評価する事が出来る。このことにより、評価する人物がバラバラである事によるデータの信頼性は、先行研究のものよりも高いと考える。アンケート記入形式ではなく、医師による症状とその経過の記録であるため、データの信頼性はより高められているといえるだろう。

以上より、先行研究において問題であると思われる、

- ① 調査対象が小児科医のみであること
- ② 報道による認知バイアスの存在があること
- ③ 記入者がバラバラであること

の内、②、③に関してはかなり改善されていると考えられる。反面、データ数は圧倒的に少なくなった。

事例	年齢	性別	症状・経過	服薬		確定診断
				薬名	結果	
1	6ヶ月	男	発病1日目、インフルエンザ迅速キットで陽性。近医にて常用量のタミフルの処方を受けた。一回目の服薬後、午睡中に心肺停止。救急センターに救急搬送されるも蘇生せず、死亡確認。	タミフル	+	
2	2歳	女	B型インフルエンザと診断、タミフル約5回内服後、解熱していた。昼寝から覚醒後「いやだ」「にげてー」など足を壁にドンドンぶつけて大声を出して泣きわめき続けることが1時間弱続いたという現象を認めた。母親はわが子が「気が狂ったようになった」と表現したので尋常な様子ではなかったようだ。その後も夜になって寝るのが怖いといい、5日間くらい夜、布団に入らず、「暗くないで」「ねんねしない」など駄々をこねた。	タミフル	B	
3	3歳	男	甲高い声でわめき出す、異常な興奮、多動その後痙攣の重責。服薬なし、救急搬送後、シンメトレル使用	なし	+	
4	4歳	女	発熱なし 軽度感冒様症状のみ、救急外来受診時に、「お花畑が見える」と主張、CBC CRP定性正常、翌日は意識清明	なし	?	
5	5歳	女	インフルエンザBに罹患。高熱時、地面に穴があて落ちて落ちるなど怖がりながらも家の中をうろついた。精神症状は1晩だけ。抗インフルエンザ薬は使用せず。ワクチンは2回接種した。	なし	B	
6	6歳	男	嘔吐と38.8度の発熱、未投薬。その夜にせん妄、何かが襲ってくる、とおびえ逃げ回る。押さえ切れないほどの力で暴れる。翌朝には意識清明で夕方解熱。軟便傾向だったがそれ以外の症状消失	なし	+	
7	6歳	男	タミフル、カロナール内服1回後の夜、「こわい、こわい」とい出した。親の話では、10分くらいで落ち着いた。体温は39℃はあった。その後タミフルは3日間、内服を続けたが、同様の症状はなし。翌日には下熱。確定診断:B型	タミフル カロナール	B	

4-2. 分析結果

4-2-1. 異常行動と服用薬物の相関(その1)

まず、なんらかの症状により異常行動とみられる事例(行動・言動・けいれん)と服用した薬物との関連を分析した。この結果、異常行動との相関を表す回帰係数は、タミフルが0.532(p値0.631)であり、テオドールの10.335ほどではないが、異常行動を促進させる傾向となった。また、カロナール・イブプロフェンについては異常行動を抑制する傾向がみられた(表3)。

表3: 異常行動と服用薬物

選択データ	回帰係数	
	推定値	p値
y 異常行動	a0 0.336	0.566
x1 タミフル服用	a1 0.532	0.631
x2 カロナール	a2 -0.955	0.571
x3 アンヒバ	a3 10.335	0.950
x4 シンメトレル	a4 0.705	0.646
x5 イブプロフェン	a5 -11.539	0.944
x6 テオドール	a6 10.335	0.950

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + a_4 \cdot x_4 + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

反復回数9

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000005124$$

4-2-2. 異常言動と服用薬物の相関(その1)

次に異常言動と服用した薬物との関連を分析した。この結果、異常言動の相関を表す回帰係数は、タミフルが-1.992(p値0.151)であり、アンヒバの-13.608(p値0.976)ほどではないが、異常言動を抑制する傾向があった。また、テオドールは12.797(p値0.977)と異常行動を促進させる傾向が最も強くみられた(表4)。

表4: 異常言動と全服用薬物

選択データ	回帰係数		
	推定値	p値	
y 異常言動	a0	2.398	0.022
x1 タミフル服用	a1	-1.992	0.151
x2 カロナール	a2	11.865	0.966
x3 アンヒバ	a3	-13.608	0.976
x4 シンメトレル	a4	10.252	0.966
x5 イブプロフェン	a5	10.805	0.981
x6 テオドール	a6	12.797	0.977

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + a_4 \cdot x_4 + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

反復回数11

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000004201$$

4-2-3. けいれんと服用薬物の相関(その1)

次にけいれんと服用した薬物との関連を分析した。この結果、けいれんととの相関を表す回帰係数は、タミフルが-11.593(p値0.952)であり、シンメトレル・イブプロフェンと同程度にけいれんを抑制する傾向があった、また、テオドールは26.406(p値0.957)と異常行動を促進させる傾向がみられた(表5)。

表5: けいれんと服用薬物

選択データ	回帰係数		
	推定値	p値	
y けいれん	a0	-1.609	0.038
x1 タミフル服用	a1	-11.593	0.952
x2 カロナール	a2	0.000	1.000
x3 アンヒバ	a3	0.000	1.000
x4 シンメトレル	a4	-11.593	0.968
x5 イブプロフェン	a5	-11.539	0.979
x6 テオドール	a6	26.406	0.957

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + a_4 \cdot x_4 + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

反復回数11

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000007037$$

しかしながら、アンヒバ・イブプロフェン・テオドールはそもそも事例数が1のみであり、p値も非常に高く、信頼性がある結果とは言い難い。そこで異常行動の症状別に、タミフルを服用した事例と投薬治療がなされなかった場合の事例で再度分析を行った。

4-2-4. 異常行動と服用薬物の相関(その2)

ここではタミフルを服用した事例と投薬なしの事例とを個別にロジスティック回帰分析にかけ、その結果を比較分析する。

a) タミフル服用時

タミフルを服用した場合、異常行動との相関を表す回帰係数は0.310(p値0.751)と異常行動を促進させる傾向がみられた(表6)。

選択データ	回帰係数		
	推定値	p値	
y 異常行動	a0	0.606	0.232
x1 タミフル	a1	0.310	0.751

反復回数2
 $|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000000024$
 回帰式
 $Z = a_0 + a_1 \cdot x_1$
 発生確率
 $p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$

b) 投薬なしの場合

一方で投薬されていない場合、異常行動との相関を表す回帰係数は、-0.511(p値0.564)と異常行動を抑制するというタミフル投薬時とは逆の傾向がみられた(表7)。

表7: 異常行動と投薬なしの場合

選択データ	回帰係数		
	推定値	p値	
x4 異常行動	a4	0.981	0.147
x5 投薬なし	a5	-0.511	0.564

反復回数2

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000000089$$

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 \cdot x_1$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

4-2-5. 異常言動と服用薬物の相関(その1)

前述の分析と同様にして、異常言動とタミフル服用・投薬なし場合の相関を分析する。

a) タミフル服用時

タミフルを服用した場合、異常言動との相関を表す回帰係数は、-2.485(p値0.053)となり、異常言動を抑制する傾向がみられる(表7)。

表7: 異常言動とタミフル

選択データ	回帰係数		
	推定値	p値	
y 異常言動	a0	2.773	0.007
x1 タミフル	a1	-2.485	0.053

反復回数4

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000000020$$

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 \cdot x_1$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

b) 投薬なしの場合

一方で投薬されていない場合、異常言動との相関を表す回帰係数は、1.504(p値0.226)と異常言動を促進するというタミフル服用時とは逆の傾向がみられた(表8)。

表 8: 異常言動と投薬なしの場合

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
x4	異常言動	a4	0.981	0.147
x5	投薬なし	a5	1.504	0.226

反復回数4

$$|L(\beta(k+1))-L(\beta(k))|/L(\beta(k))=0.000000000$$

回帰式

$$Z=a_0+a_1*x_1$$

発生確率

$$p(x)=1/(1+\exp(-Z))$$

4-2-6. けいれんと服用薬物の相関 (その2)

前述の分析と同様にけいれんとタミフル服用・投薬なし場合の相関を分析した。

a) タミフル服用時

タミフル服用時のけいれんととの回帰係数は、-10.662(p値 0.917)となり、けいれんを抑制する傾向となった(表 9)。

表 9: けいれんとタミフル

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
y	けいれん	a0	-1.540	0.015
x1	タミフル	a1	-10.662	0.917

反復回数10

$$|L(\beta(k+1))-L(\beta(k))|/L(\beta(k))=0.000007616$$

回帰式

$$Z=a_0+a_1*x_1$$

発生確率

$$p(x)=1/(1+\exp(-Z))$$

b) 投薬なしの場合

一方で投薬されてない場合のけいれんととの回帰係数は、11.999(p値 0.929)とけいれんを促進するというタミフル服用時と逆の傾向がみられた(表 10)。

表 10: けいれんと投薬なしの場合

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
x4	けいれん	a4	0.981	0.147
x5	投薬なし	a5	1.504	0.226

反復回数4

$$|L(\beta(k+1))-L(\beta(k))|/L(\beta(k))=0.000000000$$

回帰式

$$Z=a_0+a_1*x_1$$

発生確率

$$p(x)=1/(1+\exp(-Z))$$

c) その他の薬剤を服用した場合

タミフル以外の薬剤を服用した場合、けいれんととの回帰

表 11: けいれんと服用薬物

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
y	けいれん	a0	-1.609	0.011
x1	その他薬剤	a1	-10.593	0.924

反復回数10

$$|L(\beta(k+1))-L(\beta(k))|/L(\beta(k))=0.000006376$$

回帰式

$$Z=a_0+a_1*x_1$$

発生確率

$$p(x)=1/(1+\exp(-Z))$$

係数は-10.593(p値 0.924)となり、タミフル服用時と同じくけいれんを抑制する傾向がみられた(表 11)。なお、異常行動・異常言動とその他の薬剤の相関は棄却されたため除外した。

4-2-7. 異常行動と年齢・性別の相関

年齢との相関をみると回帰係数-0.046(p値 0.488)と、わずかではあるが若い方が異常行動を伴いやすい。また、性別との相関をみると回帰係数-1.229(p値 0.216)と、女性の方が男性より異常行動を伴いやすい傾向がみられた(表 12)。

表 12: 異常言動と年齢・性別

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
y	異常行動	a0	1.749	0.120
x1	年齢	a1	-0.046	0.488
x2	性別	a2	-1.229	0.216

反復回数2

$$|L(\beta(k+1))-L(\beta(k))|/L(\beta(k))=0.000006817$$

回帰式

$$Z=a_0+a_1*x_1+a_2*x_2$$

発生確率

$$p(x)=1/(1+\exp(-Z))$$

4-2-8. 異常行動とウイルス種別

ウイルス種別との相関をみると、A型ウイルスでの回帰係数が11.589と若干高めであるが、どのウイルス種別でも回帰係数・p値ともほぼ同程度に異常行動を伴いやすい傾向がみられた(表 13)。

表 13: 異常行動と服用薬物

選択データ		回帰係数		
		推定値	p値	
y	異常行動	a0	-10.203	0.885
x1	診断結果A	a1	11.589	0.869
x2	診断結果B	a2	10.896	0.877
x3	診断結果+	a3	10.791	0.878

反復回数8

$$|L(\beta(k+1)) - L(\beta(k))| / L(\beta(k)) = 0.000009411$$

回帰式

$$Z = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + a_3 * x_3$$

発生確率

$$p(x) = 1 / (1 + \exp(-Z))$$

4-3. 考察

タミフルと異常行動の相関をみると、対比する他の薬剤を選定していくにつれ、次第にタミフルは異常行動を促進させる傾向がみられるようになった。異常言動との相関では、タミフルはむしろこれを抑制する傾向がみられ、けいれんでは他の薬物と同程度かそれ以下の促進傾向がみられた。この異常言動・けいれんに関する見解では、厚生労働省の先行研究にある、タミフルと異常言動・けいれんの間で明らかな有意差はないとする見解とも一致した。また、分析の過程で、年齢が若い患者の方が異常行動を伴いやすい、女性の方が男性より異常行動を伴いやすいといった傾向もみられた。

但し、さきあげた先行研究と当研究とを比較して事例数では 2500 事例(但し異常言動の事例は 299 件) : 24 事例と大きく差がある。実際、p 値をみると、明確にこれらの異常行動と関連性があるというには事例数不足であることは否めない。

また、これらは全て、インフルエンザ脳症に罹患していたという可能性を否定した上でのデータであることには留意する必要がある。よって、タミフルの副作用として異常行動が発現した症例数はこのデータよりも少ないと考えるのが自然である。

5. 発展

薬剤の副作用の中でも頻度が稀なものは、解釈が非常に難しい。そこで重要となるのは、多くの症例データを統計的にまとめて解釈を加えることではなく、それらの症例を生情報のまま保持しておくことである。そうすることで、情報の汎用性が高まり、臨床医や統計学者に広く利用できるデータベースとなりうる。そうはいっても、やはり症例が少なくは信頼性が低いと言わざるを得ない。今後の研究の発展として最も重要なのは、こういった症例データを生の情報のまま、さらに多く保持しておくことと言えるだろう。また、データ数が多ければ p 値を抑えた解析が期待できる。

次に必要となるのは、データの偏りをなくすことであ

る。臨床医からすべからず症例データを回収できればその問題は解決すると思われるが、現実的ではない。また、対象を小児科医のみとするのも本意ではない。そこで、これらの問題点がクリアされた、データ回収の出来る医療システムの確立が理想的である。

さらに、インフルエンザ脳症の罹患を正しく診断できる診断法の確立も不可欠である。現在タミフルの副作用と目されている異常行動と、インフルエンザ脳症の症状は区別が出来ない。

6. まとめ

本論文では、インフルエンザ治療薬「タミフル」と異常行動の関連性について検証した。

先行研究として、2006年10月に厚生労働省からの委託研究という形で、横浜市立大学の横田俊平を中心とするグループが「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」が公表されている。この調査では、全国12都県の小児科医師に対して、患者の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ものである。これによると、タミフルと異常言動、けいれん、意識障害出現の関連には明らかな有意性はないとされているが、調査票のデータには、「調査対象が小児科医のみであることからデータに偏りがある」「報道による認知バイアスが存在する可能性がある」「記入者がバラバラであり、記入者個人の主観がデータに反映している可能性がある」などの問題点が存在する。

そこで、先行研究が用いたデータよりも事例数は少ないが、その他の点では有利な点が多いと思われる熊本大学発生医学研究センター准教授、桑和彦によって収集された臨床例を入手し、これに対してロジスティック回帰分析を行い、タミフルと異常行動の関連性について客観的な定量解析を行った。

その結果、

- ・タミフルの服用は異常行動を引き起こす可能性がある
 - ・タミフルの服用は痙攣を抑える効果がみられる
 - ・タミフルの服用は異常言動を抑える効果がみられる
 - ・年齢が若い患者の方が異常行動を伴いやすい
 - ・女性の方が男性より異常行動を伴いやすい
- 等の点が示唆された。

しかし、今回入手した臨床事例数は少なく、p 値が全体的に高いため、上記の分析結果の信頼性が高いとは言えない。明確かつ確定的な結論を導くためには、前節でも述べたように、事例数を増やし、有意水準を高めた解析が必要である。

2007年リスク工学グループ演習最終発表(2007/09/28)

参考文献

- (1) 菅谷憲夫, 「インフルエンザ新型ウイルスの脅威」1999/12/20 星共社
- (2) 厚生労働省, 「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」
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/tp1020-2.html>
- (3) 医薬ビジランスセンター「タミフルの承認取り消しと回収を求める要望書」, 浜六郎
<http://npojip.org/sokuho/no80-yobosho.pdf>
- (4) 厚生労働省「タミフル服用後の異常行動について」
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0320-1.html>
- (5) 平山るみ, 「ロジスティック回帰分析」,
<http://www.educ.kyoto-u.ac.jp/cogpsy/personal/Kusumi/datase/m03/hirayama.files/frame.html>.
- (6) 丹後 俊郎・山岡 和枝・高木 晴良, 「ロジスティック回帰分析—SASを利用した統計解析の実際」1996/6/20 朝倉書店
- (7) 「タミフル脳症」は薬害だ! 浜六郎
<http://npojip.org/sokuho/kusuri-no25.pdf>
- (8) 「タミフル副作用の精査について」 厚生労働省医薬食品局
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0404-2e.pdf>
- (9) 感染症情報センターQ&A
<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/QAdoc04.html#q34>
- (10) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No66
<http://npojip.org/sokuho/060415.html>
- (11) インフルエンザワクチンについて
<http://www7a.biglobe.ne.jp/~SuzunokiCC/fluwa1.html>
- (12) インフルエンザ発症後急死亡児に対する調査
<http://www.chiisanainochi.org/contents2/voice7/20040420.html>