

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究

## 参考資料

予防接種後有害事象・副反応に関連した論文から、下記の4つを抽出して、abstract と図表についてのみ翻訳を参考資料として掲載した。詳細は原著を確認することとし、本稿は参考資料として一部を抜粋したものである。

1. A. M. Loughlin et al. Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Vaccine 30 (2012) 7253-7259

ワクチン有害事象報告システム（VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System）に報告された有害事象の因果関係評価

要旨：全国ワクチン有害事象報告システム（VAERS）に報告された予防接種後の有害事象（AEFI）は、まさに原因としてワクチンが関係している事象を意味する場合もあるが、一時的なものであり、必ずしもワクチンが原因として関係していない事象もある。

目的：VAERS に報告された AEFI とワクチンとの間の因果関係の有無を専門家による審査を通じて評価することができるかどうかを判定する。

方法：2004年に受けたVAERS報告から層化無作為抽出した症例100件には、死亡例13件、致命的ではないが障害に至った症例19件のほか、致命的ではないが重篤例39件および非重篤例29件が含まれていた。ワクチンおよび臨床転帰に関する知識の豊富な専門家が、各VAERS報告書および入手可能な医療記録を審査した。

主要転帰尺度：修正世界保健機関診断基準を用いて、ワクチンとAEFIとの因果関係の存在について、「明らかに存在する」「存在する可能性が高い」「存在する可能性がある」「存在する可能性が低い」「無関係である」の5項目に分類した。独立した審査者5名が各報告書を審査した。初回審査後、因果関係の有無について過半数の合意に達しない場合は、当該報告について合意を達成するためにテレビ会議で検討した。

結果：選択したVAERS報告100件からAEFI108件を特定した。初回審査後、AEFIの83%は過半数の合意に達したが、17%はさらなる検討が必要であった。最終的に、AEFIの3件(3%)のみが、投与されたワクチンとの間に明らかに因果関係が存在する事象に分類された。残るAEFIのうち、22件(20%)は投与されたワクチンとの「因果関係が存在する可能性が高い」事象に、22件(20%)は「因果関係が存在する可能性がある」事象に分類された。また、大半(53%)は、投与されたワクチンとの「因果関係が存在する可能性が低い」事象または「無関係」な事象に分類された。

結論：VAERS報告および追加書類を用いて、VAERS報告の大半について専門家審査によって

因果関係进行评估することができた。VAERS 報告の評価によって、「因果関係が存在する可能性が高い」または「因果関係が明らかに存在する」と思われる事象は報告の 4 分の 1 未満であり、局所反応、アレルギー反応、または投与されたワクチンに関連して生じることがすでに知られている症状がその大半を占めていることが明らかになった。

表 1

VAERS 症例審査に用いた因果関係に関する修正 WHO 基準の定義

1. 可能性は明らかに存在する：報告により、ワクチンは徴候および症状の発現前に投与されており、その時間的な関係は既知の生物学的機序または発表されている文献と一致していることが明らかである。また、ワクチンと事象との間の因果関係を確立している医学文献中に実質的な事前の根拠<sup>a</sup>がある。さらに、その事象に関するそのほかの既知の原因は除外されている。
2. 可能性が高い：報告により、ワクチンは徴候および症状の発現前に投与されており、その時間的な関係は既知の生物学的機序および／または発表されている文献にある根拠と一致していることが明らかである。また、ワクチンと事象との間の因果関係に関して、医学文献中にいくらかの根拠がある。さらに、その事象に関するそのほかの既知の原因は除外されているかまたは原因が存在する可能性は低い。
3. 可能性がある：報告には、ワクチンは徴候および症状の発現前に投与されていると記載されている。しかし、医学文献は、ワクチンと事象との間の因果関係を確立も否定もしていない。ただし、その事象とさらに関連があると思われる既知の原因は除外されている。
4. 可能性が低い：報告から、ワクチンは徴候および症状の発現前に投与されていることは明らかである。しかし、医学文献は、ワクチンと事象との間の因果関係を確立も否定もしていない。さらに、その事象とより関連があると思われる既知の原因が存在し、その可能性は除外されていない。
5. 無関係：その事象の発現はワクチン投与の前である。ただし、医学文献には、ワクチンがその事象を引き起こさないという実質的な根拠がある。または、その事象を引き起こした併存疾患・症状、薬物またはワクチンが存在する。または、ワクチンとその事象との間の時間的な関係は、たとえばワクチン投与以降に生じた間隔延長後の過敏性反応など、臨床症候（事象）の機序と一致していない。

<sup>a</sup> 因果関係に対する実質的な事前の根拠とは、医学文献中に、関係の強度、一貫性および特異性などの特徴を評価した比較試験からワクチンと AEFI との関係がこれまでに報告

されていることのほか、時間的關係、生物学的妥当性および根拠の統一性があることを意味する。

表 2

重症度カテゴリー別 VAERS 症例の説明

報告の重篤度状況 <sup>a</sup>	報告数	報告書 100 件中に特定された AEFI108 件 <sup>b</sup>	
	(合計=100 件)		
死亡例	13	小児突然死 5 例 心肺停止 2 例 溶血性尿毒症症候群 1 例 敗血症を伴う肝炎 1 例	肺癌 1 例 肺炎・肺臓炎 2 例 けいれん 1 例
永続的な障害を有する結果に至った重篤例	19	自閉症 6 例 関節炎を伴うライム病 4 例 関節炎・関節痛および感覚異常を伴う関節痛 4 例 注射部位反応 3 例 胸痛 1 例 うつ病 1 例	バセドー氏病 1 例 ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 1 例 神経発達障害 1 例 横断性脊髄炎 1 例 ウイルス感染症様疾患 1 例
その他の重篤例（致命的ではない例または永続的な障害を有するに至った例）	39	けいれん例 8 例およびけいれんの可能性例 2 例 注射部位反応 6 例 免疫介在性反応または過敏性反応 5 例 ワクチン不全 4 例 肺炎 3 例 ギラン・バレー症候群 2 例 血小板減少症 2 例 白血球増加症を伴う発熱 1 例 全身性エリテマトーデス 1 例	心室期外収縮および動悸 1 例 蒼白および衰弱 1 例 RS ウイルス感染症 1 例 横断性脊髄炎 1 例 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌敗血症 1 例 冠動脈疾患 1 例
非重篤例の報告	29	免疫介在性反応または過敏性反応 <sup>c</sup> 11 例 注射部位反応 8 例	インフルエンザ様症状 3 例 「不気味な感じ」 1 例

ワクチン不全 5 例

短気 (fussiness) 1 例

無気力・発熱・頭痛 1 例

絶叫エピソード 1 例

- <sup>a</sup> 重篤度の状況は VAERS によって割り当てた。VAERS に対する報告は、重篤度別に連邦規則集にその分類が定義されており、これには、死亡、生命を脅かす疾患、入院または入院の延長、あるいは永続的な障害がある。当審査では報告書の選択について、治験責任医師は、重篤な報告を 3 つのグループに分類した。死亡例、永続的な障害に至った重篤例またはその他の重篤例の 3 つである。AEFI の非重篤例にはこの他のすべての AEFI を含めた。
- <sup>b</sup> VAERS 報告の中には、報告書の中で報告された事象または審査者によって特定された事象として、1 件以上の有害事象を含む場合がある。特定された AEFI108 件は表 2 にまとめられた。これらは障害例を示した 3 つの報告、(1) うつ病および関節炎、(2) 注射部位反応 (肩の腫脹) および感覚異常を伴う関節炎、(3) 胸痛、ウイルス感染症様疾患およびバセドー氏病である。全身性エリテマトーデスおよび肺炎を示した「その他の重篤例」の報告が 1 件あった。非重篤例として、(1) 発疹、唇・顔面の腫脹のほか、(2) あざおよび離人症 (depersonalization)、「不気味な感じ」があった。
- <sup>c</sup> 免疫介在性反応または過敏性反応には、アナフィラキシー、血管性浮腫、蕁麻疹のほか、過敏性反応の可能性が高いと判断された皮膚発疹が含まれる。

表 3

重篤および非重篤報告について審査した VAERS 症例の詳細

特徴	重篤報告		非重篤報告		合計 (%)
	N	%	N	%	
合計症例数 (N)	71		29		100
年齢グループ (歳)					
1 歳未満	21	29.6	3	10.3	24
1~5 歳	18	25.4	14	48.3	32
6~19 歳	3	4.2	3	10.3	6
20~39 歳	6	8.5	5	17.2	11
40~59 歳	13	18.3	4	13.8	17
60 歳以上	10	14.1	0	0.0	10
性別					
男性	41	57.7	14	48.3	55
女性	30	42.3	15	51.7	45
予防接種から有害事象の発現までの間隔 (日)					
0 日	11	15.5	5	17.2	16
1~2 日	21	29.6	10	34.5	31

3～7 日	7	9.9	3	10.3	10
4～14 日	2	2.8	3	10.3	5
15～59 日	5	7.0	0	0.0	5
60～100 日	3	4.2	0	0.0	5
100 日以上	5	7.0	5	17.2	10
不明・報告なし	17	23.9	3	10.3	20
予防接種で投与された抗原成分数 <sup>a</sup>					
1	32	45.1	11	37.9	43
2	5	7.0	1	3.4	6
3	5	7.0	3	10.3	8
4	2	2.8	4	13.8	8
5	7	9.9	2	6.9	6
6	8	11.3	2	6.9	9
7	7	9.9	2	6.9	10
8	4	5.6	3	10.3	7
10	1	1.4	1	3.4	10

<sup>a</sup> たとえば、MMR ワクチンは 3 つの抗原と考えられる。

図 1. VAERS 報告から無作為に抽出された報告 100 件中に特定された明白な予防接種後有害事象 (AEFI) 108 件に関する因果関係評価

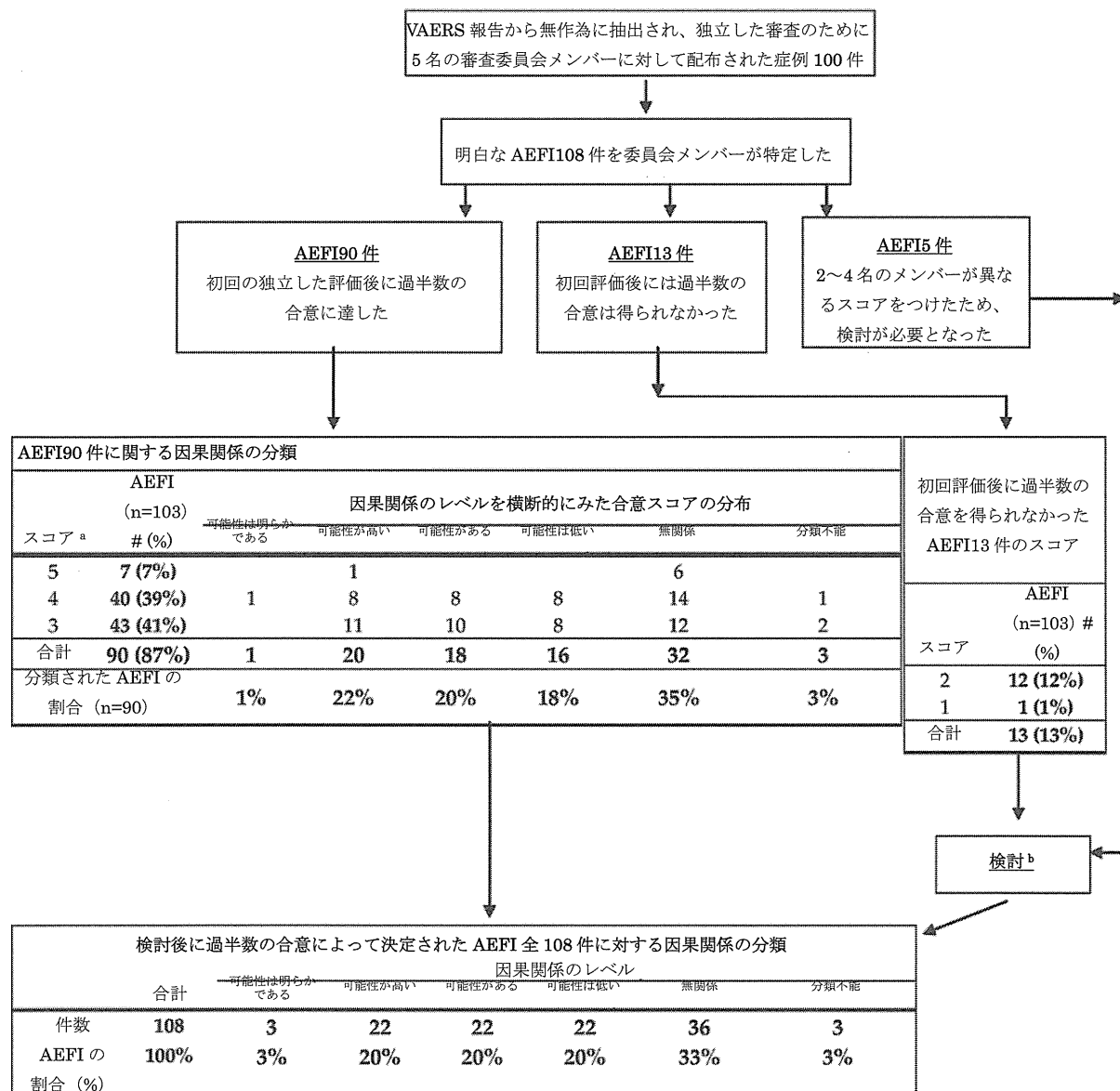


図 1. VAERS 報告から無作為に抽出された報告 100 件中に特定された明白な予防接種後有害事象 (AEFI) 108 件に関する因果関係評価。<sup>a</sup>スコア：スコア 5 とは、5 名の審査者全員が報告を同じ因果関係の категорияに分類した場合を指し、スコア 4 とは、4 名の審査者が報告を同じ因果関係の categoriaに分類し、5 名のうち 1 名のみが同症例を別の categoriaに分類した場合を指す。スコア 3 とは、5 名のうち 3 名の審査者が報告を同じ因果関係の categoriaに分類した場合を指す。スコア 2 とは、5 名のうち 2 名の審査者が報告を同じ因果関係の categoriaに分類した場合を指し、スコア 1 とは、すべての審査者が報告を異なる categoriaに分類した場合を指す。スコア 3 以上が過半数という基準を満たした。<sup>b</sup>検討：検討が必要となった報告 18 件には、検討した症例の分布を反映して、重篤例 13 件 (73%) および非重篤例 5 件 (27%) があつた。

2. Fernanda Tavares Da Silva et al: Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. .vaccine. 2013. 01. 042. [Epub ahead of print]

## 新ワクチンの治験における潜在的免疫介在性疾患に関するデータ収集と分析のための最適手法

**要旨：**背景：新アジュバントを含有する新ワクチン接種後における自己免疫疾患発症の可能性は、理論的懸念である。有害事象とワクチン接種との潜在的因果関係を評価するには、無作為化プラセボ対照治験が最適な方法であるが、被験者の<1%に発生する有害事象を検出するには被験者数が小さすぎる場合が多い。また不完全な症例文書作成は確定診断を妨げ、正確な因果関係評価ができない場合がある。現在まで、アジュバント含有ワクチンの治験を通じて報告される潜在的免疫介在性疾患（pIMD）の収集、文書作成およびモニタリングに関するガイドラインは存在していない。

**目的：**本稿は、臨床ワクチン治験における pIMD 収集方法を提唱し、その収集および分析のための標準化方法を使用することにより完全かつ信頼できるデータを取得することを目的とする。

**推奨：**前向き標準化安全性データ収集における治験責任医師の役割は重要であり、試験文書および疾患固有の標準質問用紙に pIMD リストを掲載することで適時かつ徹底的な文書作成を支援し治験責任医師の役割を促進することができる。組織病理標本や他の特殊診断データの外部専門家レビューによって診断正確性を上昇させることができるであろう。標準症例定義を用いた中央症例評価によって、真に対象となる症例を特定することができるであろう。我々は、最終ワクチン投与から 6 ヶ月以上 1 年までの安全性データ収集を提唱する。将来使用のために参加患者から標本を収集するための仕組みとしてのバイオバンクを構築することにより（例：診断、予後または予測に使用するバイオマーカーの測定）、試験期間中に pIMD が診断された場合に価値ある情報源となるであろう。

**結論：**適切な分析を可能にするための安全性データの標準化収集は、治験における希少事象の検出に最適な手法である。これを適切にデータ分析することによって、ワクチンとの潜在的因果関係に関するさらに信頼性高い定義が可能になる。

表 1

pIMD 発生時に収集すべきデータの例（ギランバレー症候群（GBS）の場合）

報告書の詳細	報告日
被接種者の人口統計上の詳細	● 報告書の氏名/連絡先/資格/居住地 ● 症例または試験参加者の識別情報/生年月日（必要に応じて妊娠期間および出生体重、アプガースコア）
被験者の病歴および接種	● 接種前の神経状態を含む接種前状態の既往歴

<p>歴</p> <p>有害事象の説明</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ドラッグ/毒物および薬歴</li> <li>● 予防接種歴</li> <li>● 神経徴候発症前 6 週間以内の先行感染症に関する詳細（臨床または血液検査）</li> <li>● 接種日/内容/ロット/場所/投与経路を含む接種の詳細</li> <li>● 症例定義を満たす基準、および GBS を示す他の徴候/症状（自律神経症状を含む）</li> <li>● 臨床症状および経過の説明（GBS を示唆する臨床所見、血液検査特徴、電気生理学的特徴を含む）： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 临床上最悪の状態時の脱力の重症度</li> <li>○ 発症時から临床上最悪の状態時までの疾患持続期間</li> <li>○ その他の神経徴候</li> <li>○ 合併徴候、症状および疾患</li> <li>○ あらゆる神経筋電図試験結果</li> <li>○ あらゆる神経生理試験結果（脳波検査および神経画像診断を含む）</li> <li>○ 脳脊髄液検査結果</li> <li>○ 抗糖脂質抗体結果</li> <li>○ その他 GBS 以外の原因を示す検査結果</li> </ul> </li> <li>● 発症日時。診断時の最初の所見</li> <li>● 以下の評価を含む神経診療結果： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 徒手筋力テスト（MRC スケール）</li> <li>○ 深部腱反射</li> <li>○ 感覚検査</li> <li>○ 脳神経</li> <li>○ 運動失調の有無</li> <li>○ 修正 Rankin Functional スコア</li> <li>○ GBS 身体障害スコア</li> </ul> </li> <li>● 以下の各時点における臨床パラメーターの定期測定 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 初期症状発生時</li> <li>○ 临床上最悪の状態時</li> <li>○ 重大な臨床変化発生時</li> <li>○ 回復時</li> </ul> </li> <li>● 神経機能/臨床状態/継続治療を含む転帰を記録する。</li> </ul>
-------------------------	--

[60]で議論されたガイドラインを元に作成。



表 2

ワクチン研究において評価対象となりうる潜在的免疫介在性疾患 (pIMD) の提唱リスト<sup>a</sup>

神経炎症性疾患	筋骨格疾患	皮膚疾患
脳神経炎症性疾患 (麻痺/不全麻痺を含む) 痺 (ベル麻痺など) を含む)	全身性エリテマトーデス	乾癬
視神経炎	全身性硬化症 (限局性または汎発性皮膚症状を伴うもの)	白斑
多発性硬化症	皮膚筋炎	結節性紅斑
横断性脊髄炎	多発性筋炎	自己免疫水疱性皮膚症 (天疱瘡、類天疱瘡、疱疹状皮膚炎を含む)
急性散在性脳脊髄炎 (脳炎、脳脊髄炎、脊髄炎、脊髄根神経炎、小脳炎などの部位特異的亜型を含む)	抗合成酵素症候群	皮膚エリテマトーデス
重症筋無力症 (ランバート・イートン筋無力症症候群を含む)	関節リウマチ	円形脱毛症
免疫介在性末梢神経障害および神経叢障害 (ギランバレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群などの亜型、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、単クローングロブリン血症と関連する多発性神経障害)	若年性慢性関節炎 (スティール病) 扁平苔癬	
ナルコレプシー	リウマチ性多発筋痛症 脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、反応性関節炎 (ライター症候群) および未分化型脊椎関節炎を含む) 乾癬性関節炎 再発性多発性軟骨炎 混合性結合組織病	スイト症候群 限局性強皮症
肝疾患	消化器疾患	代謝性疾患および内分泌性疾患
自己免疫肝炎	クローン病	自己免疫性甲状腺炎 (橋本甲状腺炎を含む)

原発性胆汁性肝硬変	潰瘍性大腸炎	グレーヴス病またはバセドー氏病
原発性硬化性胆管炎	潰瘍性直腸炎	I型糖尿病
自己免疫胆道炎	セリアック病	アジソン病

血管炎

その他

---

大血管炎（高安動脈炎および側頭動脈炎などの巨細胞動脈炎を含む）	自己免疫性溶血性貧血 自己免疫性血小板減少症
中～小血管炎（結節性多発動脈炎、川崎病、顕微鏡的多発血管炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャールズ・ストラウス症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）、バージャー病（塞栓性血栓血管炎）、壊死性脈管炎および抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（未分類）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ベーチェット症候群、白血球破碎性血管炎を含む）	抗リン脂質抗体症候群 悪性貧血 自己免疫性糸球体腎炎（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、膜様糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎）、およびメサングウム増殖性糸球体腎炎を含む ぶどう膜炎 自己免疫性心筋炎/心筋症 サルコイドーシス スティーブンス・ジョンソン症候群 シェーグレン症候群 特発性肺線維症 グッドパスチャー症候群 レイノー現象

---

<sup>a</sup> 本表は網羅的なものではなく、治験における特に重要な有害事象（AESI）として含まれる症状の種類を示唆するものに過ぎない。

3. Julie E. Bines et al: Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. Vaccine 22 (2004) 569-574

予防接種後の有害事象としての乳幼児急性腸重積症：症例定義とデータ収集・解析・提供のガイドライン

乳幼児における急性腸重積症の診断のための症例定義

腸重積症は、腸管の一部が遠位の腸管に貫入する疾患である。

● 診断確実性レベル 1

外科的基準：

手術時に腸管の貫入が認められる。

かつ／または

放射線学的基準：

空気・水溶性造影剤いずれかの注腸 X 線検査によって腸管の貫入が認められる。または、腹部超音波検査によって特徴的所見<sup>1</sup>を伴う腹腔内腫瘍が認められ、水溶液注腸による整復が整復後超音波検査で証明される。

かつ／または

剖検的基準：

腸管の貫入が認められる。

● 診断確実性レベル 2

臨床的基準：

大基準（大基準および小基準については以下の表を参照）を 2 項目満たす。

または

大基準<sup>2</sup>1 項目と小基準 3 項目（大基準および小基準については以下の表を参照）を満たす。

● 診断確実性レベル 3

臨床的基準：

4 項目以上の小基準（小基準については以下の表を参照）を満たす。

● すべての診断確実性レベル

手術時に腸閉塞または腸梗塞の他の原因（例：腸軸捻、先天性幽門狭窄）の断定的な実

<sup>1</sup> 横断面でターゲットサインまたはドーナツサイン、また縦断面で腎臓様サインまたはサンドイッチサイン

<sup>2</sup> 1 つの大基準が下痢便を伴う直腸からの出血である場合、感染性の原因（例：大腸菌、赤痢菌、アメーバ症）も考慮すべきである。その場合、2 項目の大基準を満たさなければならない。

証の外科的基準がない場合。

腸重積症の診断のための症例定義に使用される大基準および小基準

### 大基準

#### 1. 腸閉塞のエビデンス：

##### I. 胆汁色の嘔吐物

かつ II と III のいずれか

##### II. 急性腹部膨満および腸音異常もしくは腸音欠如の所見

##### III. 腹部単純 X 線で液面像および拡張した腸管ループ

#### 2. 腸管貫入の特徴：

以下の I から VI のうち少なくとも 1 つ

##### I. 腹部腫瘍

##### II. 直腸腫瘍

##### III. 腸管脱出

##### IV. 腹部単純 X 線で確認できる貫入または軟部組織腫瘍

##### V. 腹部超音波で確認できる貫入または軟部組織腫瘍

##### VI. 腹部 CT スキャンで確認できる貫入または軟部組織腫瘍

#### 3. 腸血管障害または静脈性鬱血のエビデンス：

##### I. 直腸からの出血

または

##### II. イチゴゼリー状の塊を含む便

または

##### III. 直腸診での出血の検知

### 小基準

● 素因的要素：年齢 1 歳未満かつ男児

● 腹痛

● 嘔吐<sup>3</sup>

● 不活発<sup>4</sup>

● 顔面蒼白<sup>5</sup>

<sup>3</sup> 嘔吐物に胆汁色が付いている場合、大基準と小基準の両方として数えることはできない。

<sup>4</sup> 不活発および顔面蒼白は、腹痛の急性発作に伴って断続的に発生することが多い。重篤または持続的な腸重積症の患者においては、不活発および顔面蒼白は、心血管系の状態悪化や切迫血液量減少性ショックに伴う持続的な特徴になる場合がある。

- 循環血液量減少性ショック
- 腹部単純 X 線で異常だが非特異的な腸のガス像

## データ収集

このガイドラインは、データの比較可能性を確保するため、腸重積症のデータ収集の最低基準を示したものである。研究の課題や設定によって、追加の情報を収集してもよい。

- (1) ワクチン被接種者の接種前の健康状態の記録は、腸重積症の指標の特定または腸重積の未発症の確認のため入手しておくこと。
  
- (2) 承認前および承認後臨床試験における所定の有害事象としてデータを収集する場合には、腸重積症の調査期間はある程度随意であり、以下の要因に左右される。
  - ワクチンの生物学的性質（例：弱毒化生ワクチンか、不活化ワクチンか）
  - ワクチン対象疾病の生物学的性質
  - 先行する試験（例：初期相）で特定されたパターンを含む腸重積症の生物学的性質

フォローアップの最終日にも症状を呈する腸重積症の場合、モニタリングは回復まで、または最終の転帰に至るまで継続すること（ガイドライン 3 を参照）。
  
- (3) 転帰およびその日付を記録すること。
 

実施された治療・転帰（いずれかに○）

  - なし——自然治癒
  - 水溶性造影剤／液体／空気注腸により治癒
  - 外科的整復が必要だが切除は必要なし。あるいは、水溶性造影剤／液体／空気注腸により治癒しなかったが、開腹前に治癒
  - 外科的切除が必要
    - 腸管切除の長さ \_\_\_\_cm
    - 腸管切除の部位

各症例について詳述：
  - 放射線検査の合併症
    - ある場合、具体的に：
  - 外科手術の合併症
    - ある場合、具体的に：
  - 患者は存命か

- (4) 全症例または試験参加者について、適宜、以下の情報を記録すること。
- 生年月日、性別、民族
  - 診断時の体重、身長（分かる場合）
  - 早産児（妊娠 37 週未満）か、その場合、在胎週数および出生体重
  - 栄養法（臨床試験の状況下で分かる場合）（例：母乳（あり／なし）、主な食品（一覧）、低栄養（はい／いいえ））
  - ワクチンの詳細（ワクチン名、製造業者、ロット番号、投与量、投与回数）
  - 投与方法および経路（例：筋肉内、皮内、皮下、経口、鼻腔内、針無しあるいはその他の注射器具）
  - 接種の解剖学的部位（右側、左側を含む）（例：ワクチン A は左外側大腿近位部、ワクチン B は左側三角筋）
  - 併発していた徴候、症状、疾病
  - 併用投与された生物製剤、処方薬、市販薬（例：漢方薬、ホメオパシー薬）。特にワクチン接種日および以降腸重積症の診断までの期間に投与されたもの、また、半減期が長い薬剤（例：免疫グロブリン、輸血）
  - 臨床検査結果およびその他すべての病理所見
  - 腸重積症を報告または診断した者（例：医療提供者、親／患者、その他の第三者の報告者）。連絡先情報を記載。
  - 発現の日時<sup>5</sup>、初回観察<sup>6</sup>、診断<sup>6</sup>
  - 予防接種履歴（過去の接種、接種後の有害事象）
  - 事象の再発、今回の接種前または過去の接種に関わる同様の事象の発生
- (5) 腸重積症の診断には、以下の具体的な腸重積症の素因、または腸閉塞の素因に関する情報を添えること。
- 腸管の先天性形成異常（重複嚢胞、回転異常、胃壁破裂症）
  - 過去の腹腔内手術
  - 腸ポリープ
  - メッケル憩室症
  - 腸血管形成異常
  - 嚢胞性線維症
  - ヒルシュスプルング病

---

<sup>5</sup> 事象の発現日または初回観察日については、前駆症状が他の胃腸疾患と区別できないため、注意して扱う必要がある。発現日または初回観察日を診断日に加えて使用する場合、症状と時系列を明示すること。発現日または時間は、腸重積症を示唆する最初の徴候または症状が発生したとき、接種からの時間として定義される。これは遡及的にしか決定できない場合もある。腸重積症を示唆する最初の徴候または症状の初回観察日または時間は、発現日／時間が不明な場合に使用できる。

<sup>6</sup> 発現の診断日は、当該事象が診断確実性の 3 レベルいずれかで症例定義に合致した日である。

● その他、胃腸形成異常および機能障害 一覧：

- (6) データ収集の方法は、該当する場合、試験群内および試験群間で一貫していること。
- (7) 診断確実性のレベルに関わらずすべての症例について、またエビデンスが十分でない事象の報告についても、定義の合致または腸重積症の疑いを確認したすべての合致基準およびその他の腸重積症を示唆する徴候および症状は、すべて記録すること。
- (8) 症例のフォローアップでは、ガイドライン 1~7 に示したとおり収集された情報を確認・補完するよう努めること。

### 3.2. データ解析

このガイドラインは、データの比較可能性を確保するため、腸重積症のデータ解析の最低基準を示したものである。研究の課題や設定によって、追加の情報を解析してもよい。

- (9) 報告された事象は、以下の 5 つのカテゴリーのいずれかに分類すること。症例定義に合致する事象は、症例定義に示されたとおり、診断確実性のレベルに応じて分類する。腸重積症診断に関する診断確実性の 3 つのレベルいずれにも合致しない事象は、解析のための追加のカテゴリーに分類する。

#### 事象分類の 5 つのカテゴリー<sup>7</sup>

##### 症例定義に合致する事象

- (1) レベル 1：腸重積症の症例定義に示すとおり
- (2) レベル 2：腸重積症の症例定義に示すとおり
- (3) レベル 3：腸重積症の症例定義に示すとおり

##### 症例定義に合致しない事象

###### 解析のための追加カテゴリー

- (4) 腸重積症として報告されたが、症例定義を満たすにはエビデンスが不十分なもの

<sup>7</sup> 適切なカテゴリーを判断するためには、まず報告された事象が診断確実性の最低レベル（レベル 3）の基準を満たすかどうかを確認する。定義の診断確実性の最低レベルを満たしており、次に高いレベルの基準を満たすエビデンスがあるなら、その事象は次のカテゴリーに分類する。このアプローチを、任意の事象について診断確実性の最高レベルが判定されるまで続ける。症例定義の最低レベルを満たさない場合、それより高い診断確実性レベルを満たす可能性は排除され、その事象は、カテゴリー 4 または 5 に分類される。

(5) 腸重積症の症例ではないもの<sup>9</sup>

- (10) 接種から腸重積症発現までの時間間隔は、接種の日付と診断日を用いて決定する<sup>7</sup>。
- (11) 臨床試験では、腸重積症のデータは試験群と投与量別に解析する。
- (12) 試験ワクチンの接種を受けた被験者で得られた結果は、少なくとも1つの対照群から得られた結果と比較することが望ましい。

### 3.3. データ提供

このガイドラインは、データの比較可能性を確保するため、腸重積症のデータ提供および発表の最低基準を示したものである。研究の課題や設定によって、追加の情報を収集、解析し提供してもよい。このガイドラインは、サーベイランスシステムまたは治験モニターに腸重積症を一次報告するためのガイドラインではない。ワクチン安全性試験の報告および発表に関する既存のガイドライン（例：CONSORT および MOOSE）も合わせて参照することを勧める[8]。

- (13) 報告された腸重積症の事象は、ガイドライン9に記載したカテゴリーに沿って報告すること。
- (14) 腸重積症のデータは、データ収集ガイドライン1~7 およびデータ解析ガイドライン9~12に沿って報告すること。
- (15) データは、パーセンテージだけではなく、分母 (N) と分子 (n) を使って示す (n/N) こと。  
サーベイランスシステムでは、分母のデータは簡単には入手できないのが普通であるが、およその母数を特定するよう努めること。母数データの情報源を明示し、推定の算出方法も説明すること（例：製造業者のデータ、保健省を通じた報告、人口に対する普及率に基づくデータ）。
- (16) データの分布に偏りがあり、中央値または範囲のほうが平均値よりも統計的記述として適切な場合には、平均値および標準偏差も示してメタアナリシスを可能にすること。

<sup>8</sup> 事象について情報が欠落しており、得られるエビデンスが不十分な場合、その事象は「腸重積症として報告されたが、症例定義を満たすにはエビデンスが不十分なもの」として分類される。

<sup>9</sup> 除外基準を満たす場合、または調査の結果レベル1~3の分類に必要な基準を否定する所見が得られた場合、その事象は「腸重積症の症例ではないもの」として分類される。



- (17) すべての腸重積症のデータの発表には、できる限り詳細に、データ収集・解析に用いた方法の記述を含めること。以下を明示することは必須である。
- 臨床試験の試験デザイン
  - サーベイランスデータベースにおける検索方法
  - 臨床試験のプロファイル（調査するそれぞれの群の大きさと性質を明示するため、脱落および投薬中止を含む試験期間中の参加者の動きを含む）
  - 対照群（解析に使用される場合）
  - 解析において接種日を「day 1」「day 0」のいずれとしたか
  - 発現日<sup>7</sup>、初回観察日<sup>7</sup>、診断日<sup>8</sup>のいずれを解析に使用したか
- (18) 試験対象者全体における症例の発症率と罹患率を報告し、本文中にその旨を明確に示すこと。
- (19) 腸重積症に関する Brighton Collaboration 症例定義の利用は、発表論文の抄録または方法の章に明示し、この文書に参照をつけること。

4. Gerhard Jorch et al: Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25 (2007) 5707-5716

乳幼児突然死症候群 (SIDS) を含む生後 1~2 年目における原因不明の突然死：症例定義および予防接種安全性データの収集・解析・提供に関するガイドライン

## 1. 序論

### 1.1. 予防接種後の有害事象としての原因不明の突然死に関する症例定義およびガイドライン策定の必要性

中世以来、ほとんどのヨーロッパ言語で「ゆりかご死 (cot death)」あるいは「乳幼児突然死」という言葉が使われてきた。これらの言葉は、乳幼児がゆりかごまたはベッドで死亡しているのが予期せず発見されることを意味している。しかし、こうした死亡の突然性は憶測の域を出ない面がある。一般に、子どもが最後に生きていることが確認され元気に見えた後、死亡するまでの時間差が明らかでないためである。

乳幼児の初回予防接種のスケジュールは、乳幼児突然死症候群 (SIDS: sudden infant death syndrome) の好発年齢と時期的に一致するため、予防接種後に死亡した場合には、単なる偶然の発生が予測できるとしても、予防接種と SIDS との関連性が憶測される場合がある [1, 2]。実際には、数多くの研究により予防接種は SIDS のリスクを高めないことが示されている [3-7]。1952 年以降の科学文献の中でも、「突然 (sudden)」「予期せぬ (unexpected)」という語は、明らかな原因があるか否かを明示することなくこうした死亡例を表現するために使われてきた [8]。そこで、予防接種後の予期せぬ突然死についての標準化された評価と症例報告の比較可能性の向上を目指して、Brighton Collaboration は予期せぬ突然死ワーキンググループ (*Unexpected Sudden Death Working Group*) を設置し、生後 1 年目および 2 年目の原因不明の突然死の症例定義と、報告のためのガイドラインを策定することになった。この文書に示す標準化された症例定義およびガイドラインは、各種試験において被接種者群と対照群から収集したデータの信頼性と比較可能性を高めることを目的としている。そのデータは、各ワクチンが生後 2 年までの接種後の原因不明突然死の原因となるかどうか、なる場合はどの程度かを評価するのに寄与すると期待される。この症例定義およびガイドラインは、地理的・行政的・文化的に多様な地域において、ヘルスケアやリソースの利用可能性の違いに関わらず適用できることを意図している。

SIDS の初めての定義は 1969 年に定められ、乳児または低年齢小児について既往歴からは予

想できず、かつ死亡後調査で原因が特定できなかった突然の死亡を意味していた[9]。1991年の専門委員会の検討により、年齢幅が1歳未満の乳児に狭められ、完全な剖検・死亡現場検証・既往歴の確認を含む、徹底的な症例調査の実施が義務付けられた[10]。しかし、この1991年版SIDS定義の受け入れには異論もあった[11]。SIDSの最新の定義では、原因不明の乳幼児の突然死を、調査の完全性と典型的な特徴の有無とによって分類している(付属文書A、表1参照)[12]。今回の症例定義は、生後2年までの原因不明の突然死すべてを対象としている。

報告されているSIDS発生率は、国ごと、調査ごとに、生児出生1,000人につき0.2人未満から6.0人超まで非常に大きなばらつきがある[13-17]。乳幼児の予期せぬ突然死(SUDI:sudden unexpected deaths in infancy)全体の中で原因が説明できる死亡の割合も、10%未満から70%まで幅がある[18,19]。徹底した死後調査により、死亡原因が解明される割合が高まる。SUDIの症例のうち、既往歴が死亡原因の説明に決定的と推定されるのは3%、死亡の環境の検証または死亡現場検証が3~25%、肉眼による病理検査が5~13%、組織学的検査が12~15%、微生物検査が1~5%、放射線検査が1~2%、通常毒物学的スクリーニングが1%、代謝性疾患のスクリーニングが1%といわれる[20-24]。死後調査の担当者の専門知識と経験が、SUDI症例における死亡原因の解明の割合を向上させ、所定の指示が与えられることで観察者間の一致が向上する[21,25,26]。

この論文の第2章および第3章には、*Brighton Collaboration* 予期せぬ突然死ワーキンググループが、生後1年目および2年目の原因不明の突然死について、情報の標準化された収集・評価を目的に策定した症例定義と、データ収集・解析・提供のガイドラインとを提示している。この定義がガイドラインとともに広く使用されることで、データの比較可能性が向上し、有害事象のよりよい理解が進むと期待される。

## 1.2. 生後1~2年目の原因不明突然死に関する症例定義とガイドラインの策定方法

本巻の概観論文(overview paper)[27]に示したプロセスに沿い、学会・公衆衛生・規制機関・業界を代表する18名を集めて、2003年に*Brighton Collaboration* 予期せぬ突然死ワーキンググループが組織された。このメンバー構成と、レファレンスグループが実施したインターネット上の調査およびその後のワーキンググループの議論の結果は、[http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working\\_groups.html](http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working_groups.html) で参照することができる。

症例定義とガイドラインに関する意思決定の参考とするため、文献検索を行って予防接種後のSIDSを扱った英語および非英語の文献を調査した。情報源には、Cochrane Library、

MEDLINE および EMBASE (1980～2003 年) を含めた。検索語には、乳幼児突然死症候群、睡眠時無呼吸症候群、呼吸障害、低酸素症、ゆりかご死 (cod death または crib death)、過呼吸、低換気、仮死、およびワクチン、予防接種、ワクチン接種を含めた。文献検索の結果、653 件の論文が見つかった。タイトルと抄録によると、79 件が予防接種に関する SIDS を評価しており、さらに評価を進めるために全文を取り寄せた。各論文をまとめて、実施された診断的調査、被接種者の人口統計的情報、ワクチンと研究デザインに関する情報を含め、用いられている定義に関する情報を示した。この文献から、SIDS に関するいくつかの異なる定義と多数の報告が得られた[1-7, 28-36]。

### 1.3. 予防接種後の有害事象としての生後 1～2 年目の原因不明突然死に関する症例定義に関わる決定の根拠

#### 1.3.1. 年齢枠および用語

原因不明の突然死は乳児 (1 歳未満の小児) において最も報告が多いが、小児の原因不明の突然死は生後 2 年目にも発生することがあり、予防接種後に評価されている[37]。また、生後 2 年目に幼児が突然予期せず死亡すると、生後 1 年目での死亡と同様の死後調査を行わなければならないことになっている。さらに、生後 2 年目には多くのワクチンが投与されるのが通常である。これらの理由から、ワーキンググループはこの年齢も原因不明の突然死の定義における年齢枠に含めている。「SIDS」という語は生後 1 年未満の死亡にのみ使うべきものであるため[12]、ワーキンググループは、「生後 1～2 年目の原因不明突然死 (unexplained sudden death in the first and second years of life)」という語を使用している。この用語を使用するのは、「SIDS」が剖検後も原因が判明しない突然死に限定されることを強調するためでもある[12]。乳幼児突発性危急事態 (ALTE : apparent life threatening event)、すなわち、乳幼児突然死の一手手前の事態は、この文書では対象としていない。

1.3.1.1. 死後調査の徹底性 SIDS を含む原因不明の突然死には死後の検証で特徴的な徴候・症状がないため、適切な調査後も説明のつく死亡の原因がないことが症例の定義となる。しかし、より徹底した調査が行われていれば説明がついたはずの場合もありうる。この観点は、この文書に示す症例定義のフォーマットに反映させてある。すなわち、診断確実性のレベル 1 は「ゴールドスタンダード」であり、完全な死後調査の実施後も原因が不明のままの死亡例をいう。診断確実性レベル 2 は、剖検は行われたが、少なくとも 1 つの重要な死後調査が欠けている死亡例を表す。したがって、診断確実性のレベル 2 については、別途の最低剖検手順は示されていない。しかし、この文書のガイドライン 20 および 21 に示すとおり、剖検の状況と実施された具体的な調査内容の詳細な情報は収集しなければ