

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³
- 不活発⁴
- 顔面蒼白⁵

³ 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。

⁴ 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（一覽）、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⁵、初回観察⁶、診断⁶
 - 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
 - ヒルシュスブルング病

⁵ 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。これは適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。

⁶ 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⁷

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

⁷ 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⁹
- (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⁷。
- (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。

⁸ 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。

⁹ 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⁷、初回観察日⁷、診断日⁸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と示されている [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のかどうか、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

本巻の概括論文(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 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、乳幼児突然死の一步手前の事態は、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

ならない。診断確実性レベル 3 は、剖検が通常的に行われない状況での死亡を表す。この点で、我々の症例定義は、死後調査の完全性に基づいて症例を分類するという、SIDS について最近発表された症例定義の構成を踏襲している[12]。情報が十分でなく分類ができない死亡例、および死亡原因の説明がつかと考えられる死亡例については、別途のカテゴリーをガイドライン 29 に示している。1 人の病理学者が予期せぬ死亡の原因を定めても、別の病理学者が原因不明とする可能性は知られており、追加のカテゴリーに分類することによって、こうした死亡例にも詳細に評価する機会が生まれる。

1.3.1.2. SIDS の典型的な特徴 この文書に示す症例定義は、いわゆる SIDS の典型的な特徴（表 1）の有無によって症例を分類することはしていない。これは今回の作業の目的が、ワクチンの安全性評価のために、明確な原因のない死亡例をすべて把握できる定義を確立することにあるためである。ただし、この文書のデータ解析のガイドライン 32 に勧告するように、典型的な SIDS 症例の下位グループ分析により、診断確実性レベル 1 に相当する生後 1 年目の原因不明突然死の中で、追加の情報が得られる可能性がある。

1.3.1.3. 診断の標準化 現在、「International」「Nordic」「German」「CESDI（死産および乳児死亡に対する機密調査）」など様々な剖検手順が使用されている。ワーキンググループは、これらの標準化された剖検手順のいずれを使用しても、診断確実性レベル 1 の要件を満たすと考えているが、国際剖検手順（International Autopsy Protocol）[38, 39]の使用が推奨され、最も完全であると思われる。この文書で示す症例定義には、SIDS を除外する具体的な診断基準（例：原因が明らかな死亡あるいはボーダーライン SIDS の基準）が含まれていない。除外基準は、病理学者向けに別途のプロジェクトとして策定中である[40]。この文書のガイドラインでは、これらの標準化された診断基準を活用することを推奨している。さらに、ワーキンググループは、原因不明乳幼児突然死調査報告書式（SUIDIRF: Sudden Unexplained Infant Death Investigation Report Form）の使用も推奨する。これは既往歴と最終事象の確認および死亡現場検証を標準化するために、すでに策定されているものである[41]。

1.3.1.4. 剖検が通常実施されない状況 多くの発展途上国では、原因別死亡率に関するデータはほとんど入手できない。世界保健機関（WHO）は、標準口頭剖検プロトコルを策定した。これは、近親者その他の保護者との標準化された事情聴取を通じて死亡原因を推定する方法である。ワーキンググループは、解剖が通常実施されない状況においては、この標準口頭剖検法の利用を勧告する。ただし、WHO の標準口頭剖検プロトコルは特に SIDS 症例の特定に重点を置いたものではなく、レベル 1 または 2 に定める詳細な調査の代替にはならないことを理解しておかねばならない[42]。

1.3.1.5. リスク要因 SIDS には多くの既知の疫学的リスク要因がある。たとえば、年齢（早期乳児期にピークがある）、社会経済的に低位の人口群、若年の母親、経産回数多さ、低出生体重、早産、うつぶせ寝、母親の喫煙、家庭内の喫煙、無呼吸または乳幼児突発性危急事態の既往などである[43]。今回、すべての SIDS とその他の原因不明の死亡を把握することを目的とし、リスク要因は症例定義の除外基準・選択基準いずれとしても使用しなかった。とはいえ、既知のリスク要因に関するデータは、生後 1～2 年目における原因不明の死亡の潜在的リスク要因として、予防接種を評価する目的の症例対照研究においては交絡をコントロールするために必要な情報である。

生後 1～2 年目の原因不明突然死のパターンを、ワクチン接種群と適切に選択された対照群とで比較する場合には、理想的にはプラセボ対照二重盲検ランダム化前向き試験の形をとるべきであろう。しかし、多くの他の疫学的解析は、潜在的に関連する曝露要因（例：予防接種）についての情報から完全に独立した事象（例：生後 1～2 年目の原因不明の突然死）の確認を必要とする。したがって、予防接種から原因不明の突然死の発見までの時間間隔は定義の一部とすることができないが、以下のガイドラインに示すとおり記録はしておかなければならない。

Vaccine 誌の本巻の概括論文で詳細に考察したとおり、このガイドラインはデータの比較可能性を高め、有害事象をよりよく理解するために、症例定義を補完するものとして策定された。このガイドラインは、試験実施の各段階、すなわちデータ収集・解析・提供に沿って構成されている。Brighton Collaboration 症例定義およびガイドラインはすべて、定期的に（3～5 年ごと、または必要に応じてより頻繁に）見直す予定である。

生後 1～2 年目の原因不明突然死に関する症例定義

「乳幼児突然死症候群」「SIDS」という語の使用は、剖検後も原因が分からない生後 1 年目の死亡、すなわち、診断確実性のレベル 1 またはレベル 2 の基準を満たす生後 1 年以内の死亡に限定されるべきである。

すべての予期せぬ死亡の事象分類は、原因の明らかな死亡例、およびその事象の原因が不明かどうか判断するエビデンスが十分でない死亡例に関するカテゴリーも含め、ガイドライン 29 を参照されたい。

診断確実性レベル 1

（完全な死後調査後も原因不明）

2歳未満の小児の突然死で、下記による他の死亡原因^bの除外後に原因が明らかにならない^aもの

1. 既往の検証^cAND
2. 最終事象の記録^cAND
3. 以下を含む標準化手順^dに則った完全な剖検報告書の検証
 - 肉眼検査 AND
 - 組織の顕微鏡検査 AND
 - 微生物学的検体検査 AND
 - 毒物学的検体検査 AND
 - 代謝性疾患のスクリーニング AND
 - 放射線検査

AND（および）

4. 殺人事件調査官または現場捜査医務官または監察医など、適切な資格を持つ者が実施する死亡現場の調査を含む死亡状況の検証^e

診断確実性レベル2

（既往および最終事象の検証および剖検後も原因不明）

2歳未満の小児の突然死で、少なくとも下記による他の死亡原因の除外後に原因が明らかにならない^aもの

1. 既往の検証^cAND
2. 最終事象の記録^cAND
3. 不完全な剖検結果^eの検証

^a 死亡の原因の明らかでないすべての死亡例を含める。「未確認の SIDS」または「SIDS の可能性」として扱われている死亡例も、その他基準を満たしている場合には含める。「ボーダーライン症例」もすべて含めなければならない。

^b レベル1の死後調査の完全性を満たすためには、完全な剖検報告書の原本または写しを検証しなければならない。同等の情報は、監察医あるいは病理学者から得られる場合がある。SIDS と診断し「完全な剖検」と称されている報告書でも、実施された調査のデータがないものは、レベル2の症例となる。必要であれば、剖検その他の報告書は、個人情報保護法規に従って個人の特定ができないようにして「匿名化」してもよい。

^c SUIDI（Sudden, Unexplained Infant Death Initiative）報告書式の使用が推奨される[41]。救急科で死亡した場合でも、家屋、部屋、ゆりかごまたはベッドの検証は実施しなければならない。

^d 国際剖検手順（International Autopsy Protocol）の使用が推奨される[38,39]。

^e 1つ以上の調査（肉眼・顕微鏡検査、微生物・毒物・代謝・放射線検査のいずれか）が欠落している。

診断確実性レベル 3

(既往および最終事象の検証後も原因不明だが剖検の実施なし^{f)})

2歳未満の小児の突然死で、少なくとも下記による他の死亡原因の除外後に原因が明らかにならない^{a)}もの

1. 既往の検証 AND
2. 最終事象の記録

診断確実性の各レベルについて

呼びかけに反応しない状態で発見され、蘇生されたが後に死亡した 2歳未満の小児も、その他の基準を満たしている場合には対象に含める。

生後 1～2 年目の原因不明の突然死に関するデータ収集・解析・提供のガイドライン

Brighton Collaboration 予期せぬ突然死ワーキンググループの総意として、生後 1～2 年目の原因不明突然死に関する標準化された意味のある情報収集・解析・提供を目的に、以下のガイドラインを推奨する。ただし、ガイドラインのすべてを、あらゆる状況で実施することは不可能であろう。情報がどの程度入手できるかは、リソースや地域によって、あるいは情報源が前向きにデザインされた臨床試験であるか、市販後調査や疫学調査であるか、生後 1～2 年目の原因不明の突然死の個別症例報告であるかによっても様々に異なる。また、本巻の概括論文で詳細に説明しているとおり、このガイドラインはあくまで指針としてワーキンググループが策定したものであり、データ収集・解析・提供の義務要件と捉えるべきものではない。

3.1 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、生後 1～2 年目の原因不明突然死についてのデータ収集の望ましい基準を示したものである。特定の研究課題または設定に応じて収集されるデータに追加して収集することが推奨される。このガイドライン単独では、生後 1～2 年目の原因不明突然死のサーベイランスシステムまたは試験モニターへの一次報告を指導することを意図していない。このデータ収集ガイドラインに基づいてデータ収集ツールを開発しようとする調査責任者は、症例定義の基準も参照する必要がある。症例定義はこのガイドラインには再掲しない。

^{f)} 剖検が通常実施されない状況では、標準口頭剖検法の利用が推奨される[42]。

以下のガイドライン 2、5、6～15、17～21 は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）による一般医薬品安全性ガイドライン[44]、および国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences）医薬品有害事象報告書式[45]に規定されたとおり、有害事象情報の収集のためのデータ要素に対応して策定されている。これらのデータ要素には、特定できる報告者と患者、1 種以上の予防接種歴、詳細な事象（生後 1～2 年目の原因不明突然死）の記述が含まれる。これ以外のガイドラインも、生後 1～2 年目の原因不明突然死をより包括的に理解するため、追加情報を収集するためのガイドラインとして策定されている。

3.1.1. 情報源／報告者

すべての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。

- (1) 報告日
- (2) 各国のデータ保護法の定めにしたがい、当該事象を報告¹⁰または診断または観察した者の氏名および連絡先情報
- (3) 患者との関係（例：接種実施者（医師、看護師）、家族（続柄を明示）、その他）
- (4) 調査担当者の氏名および連絡先

3.1.2. ワクチン／対照

すべての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。

3.1.2.1. 患者の人口統計的情報

- (5) 症例／試験参加者の識別情報（例：姓名のイニシャル）またはコード（または各国のデータ保護法に定められた方法）
- (6) 生年月日、年齢、性別、人種／民族
- (7) 在胎期間¹¹
- (8) 出生体重

3.1.2.2. 既往歴および予防接種歴

¹⁰ 報告施設が接種実施施設と異なる場合、当該の有害事象を適切かつ遅滞なく連絡すること。

¹¹ 症例の除外には適用されない。データ解析の中でその他の既知のリスク要因を評価または調整する必要がある場合、必要とされる情報。

- (9) 入院歴、基礎疾患、予防接種前の徴候・症状（例：過去の虐待または危害のエビデンス、または過去の児童保護の必要性）、母親の年齢、妊娠合併症、喫煙（妊娠中、母親、世帯）、家族内の子の数と何番目の子か、兄弟の過去の乳幼児突発性危急事態（ALTE）またはSIDSの回数、両親の職業または学歴（社会経済的階層）、睡眠時の体位（寝かされた時の体位、発見時の体位、通常体位）、兄弟・血縁・その他同じ保護者の監視下にあった乳幼児における同様の死亡、既往歴のうち原因不明の外傷・虐待・ネグレクト・その他不慮の外傷のエビデンス⁴
- (10) 予防接種前、接種中、接種後の投薬（処方薬および市販薬のほか、半減期・効果が長い薬剤・治療法（例：免疫グロブリン、輸血、免疫抑制剤）を含む）
- (11) 予防接種歴、すなわち、過去の予防接種および接種後に見られた有害事象

3.1.3. 予防接種の詳細

すべての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。

- (12) 接種の日付と時間
- (13) ワクチン製造業者、投与量、投与回数、同じ疾病の予防接種の一環である場合には何回目か、反復／単回投与包装についての詳細
- (14) すべての予防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）
- (15) 投与方法および経路（例：筋肉内、皮内、皮下、経口、吸入、鼻腔内、無針（タイプおよびサイズを含む）その他の注射器具）

3.1.4. 有害事象

すべての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。

- (16) 調査項目のすべてについて、以下から選択：
 - a. 情報収集できなかった
 - b. 情報は収集されたが、原因を説明する要素がない
 - c. 情報は収集され、要素はあったが、監察医によると死亡の原因を説明していない
 - d. 情報は収集され、死亡の原因を説明する要素がある（原因不明の死亡ではない）
- (17) 患者に関する以下の日付と時刻：
 - a. 最終生存確認
 - b. 反応を示さない状態での発見（初回観察の日時）
 - c. 死亡確認（診断の日時）

- (18) 以下を含む最終事象の詳細¹²：
- a. 最後の睡眠時の体位（うつ伏せ／仰向け／その他／不明）⁴
 - b. 添い寝⁴
- (19) 以下を含む死亡現場検証の詳細⁵：
- a. 死亡現場への訪問（あり／なし）
 - b. 調査担当者の肩書
- (20) 以下を含む剖検状況の詳細¹³：
- a. 使用された剖検手順（International、CESDI、German、Nordic、その他標準化された手順、手順なし）
 - b. 病理学者の連絡先および種別（法医学者／小児病理医／その他の病理学者／その他／実施なし）
 - c. 専門委員会による剖検結果の評価（あり／なし）
 - d. 標準化された基準を使用した剖検結果の評価⁵（あり／なし）
- (21) 以下を含む剖検所見の詳細：
- a. 肉眼的病理所見
 - b. 組織学的所見（著しい胸腺のストレス効果のエビデンスを含む）
 - c. 毒物学的所見
 - d. 微生物学的所見（培養・ウイルス学）
 - e. 放射線学的所見
 - f. 代謝スクリーニング
 - g. 生化学的所見
 - h. 特別な検査（組織化学的所見など）

3.1.5. その他／一般

- (22) 予防接種から有害事象発現までに経過した時間に関わらず、生後 1～2 年目の乳幼児の予期せぬ突然死のすべての報告を収集すること。臨床試験においては、データは試験期間全体にわたって収集する。試験デザインによってこれが実行不可能である場合、安全性データが収集される試験期間を明確に定めること。
- (23) 予防接種後の原因不明突然死の明らかな群発の状況や、生後 1～2 年の小児のワクチン臨床試験においては、死亡率の背景データも収集すること。
- (24) 生後 1～2 年目の原因不明突然死について、臨床試験で事前に特定した有害事象としてのデータを収集する場合、サーベイランスの期間はある程度随意であるが、以下に基づいて事前に定めておくこと。

¹² SUIDI 報告書式の使用が推奨される[41]。

¹³ 国際剖検手順の使用が推奨される[38,39]。

- 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）
 - ワクチンの標的疾患の生物学的性質
 - 生後 1～2 年目の原因不明突然死の生物学的性質（先行する試験（例：初期相）で特定されたパターンを含む）
 - 被接種者の生物学的特質（例：遺伝的特徴、栄養、免疫不全状態などの基礎疾患）
- (25) 臨床試験における生後 1～2 年目の原因不明突然死のモニタリングについては、データ収集の方法が試験群内および試験群間で一貫しており、監察医の最終診断に影響を受けないこと。
- (26) SIDS の除外に関する標準化診断基準の利用が推奨される¹⁴。法医学者・生物学者・微生物学者・神経病理学者・小児科医・毒物学者・警察などの専門家との症例検討会を設定し、完全な情報をまとめることが望ましい。
- (27) 調査担当者は、提供される情報の質と完全性を最大限に高めるため、報告者に指導を行うこと。
- (28) 報告された事象のフォローアップでは、ガイドライン 1～21 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に、生後 1～2 年目の原因不明突然死についてのデータ解析の望ましい基準を示したものである。特定の研究課題または設定に応じて解析されるデータに追加して解析することが推奨される。

- (29) 報告された事象は、生後 1～2 年目の原因不明突然死に関する以下の 5 つのカテゴリーのいずれかに分類すること。症例定義を満たす事象は、症例定義に示した診断確実性の 3 つのレベルに応じてさらに分類する。症例定義のいずれの診断確実性も満たさない事象は、解析のための 2 つの追加カテゴリーに分類する。

事象分類の 5 つのカテゴリー¹⁵

症例定義に合致する事象

¹⁴ 参考文献の Rognum et al. の SIDS の除外診断基準に関する合意を参照[40]。

¹⁵ 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。

- (1) レベル 1：生後 1～2 年目の原因不明の突然死の症例定義に示すとおり
- (2) レベル 2：生後 1～2 年目の原因不明の突然死の症例定義に示すとおり
- (3) レベル 3：生後 1～2 年目の原因不明の突然死の症例定義に示すとおり

症例定義に合致しない事象

- (4) 生後 1～2 年目の原因不明突然死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¹⁶
 - (5) 生後 1～2 年目の原因不明突然死の症例ではないもの¹⁷（死亡原因が明らか）
-
- (30) 死亡例はすべて、2つの年齢群で解析すること。
 1. 生後 1 年目の原因不明の突然死
 2. 生後 2 年目の原因不明の突然死
 - (31) 生後 1 年目の原因不明の突然死の診断確実性レベル 1 では、以下の基準をすべて満たす場合、表 1 に示すとおり [12]、「典型的 SIDS」症例の下位グループ分析を行うこと。
 - 生後 21 日以上、9 ヶ月未満
 - 問題となる既往歴なし
 - 満期産
 - 正常な成長と発達
 - 兄弟・血縁その他同じ保護者の監督下にあった乳幼児に同様の死亡がない
 - 既往歴のうち原因不明の外傷・虐待・ネグレクト・その他不慮の外傷のエビデンスがない
 - 著しい胸腺のストレス効果のエビデンスがない
 - 致死性になる可能性のある病理所見がない。軽微な呼吸器炎症性浸潤は、致死的な病理所見とは見なさない。
 - (32) 原因の明らかな死亡例（生後 1～2 年目の予期せぬ突然死と報告され、既往歴および最終事象の記録および剖検の後、原因が説明できると考えられたもの）は、以下のカテゴリーで報告すること。

ICD-10 コードを収集し、解析に使用すること。

 - 先天性異常
 - 先天性代謝異常
 - 偶発的外傷

¹⁶ 死亡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「原因不明の突然死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。どのエビデンスが欠落しているかについて注記が必要。

¹⁷ 調査により死亡原因を説明する所見が明らかになった場合、事象は症例定義を満たさない。そのような死亡例は「原因不明突然死の症例ではないもの」として分類される。

● 非偶発的外傷

● 感染症

○ 肺炎、気管支炎

○ 心筋炎

○ 胃腸炎

○ 髄膜炎、脳炎

○ その他（具体的に）

● 悪性腫瘍

(33) 予防接種と生後 1～2 年目の原因不明突然死との間隔は、予防接種の日時および死亡日時（死亡診断）または初回観察（反応しない状態での発見）の日時を使って特定する。どの日付を使用する場合でも、試験群内および試験群間で一貫して使用しなければならない。限定的な数の症例では各症例の正確な時間的経過を解析できる場合があるが、多数の症例の場合、データは予め定めた増分で分析してよい。以下に例を示す。

予防接種から発症までの間隔別症例数

間隔	症例数	割合
0～72 時間		
72 時間以上 7 日未満		
7 日以上 30 日未満		
30 日以上		
合計		

(34) 少数の症例しか示されない場合は、事象発現までの時間数を個々に示すこと。

(35) 生後 1～2 年の原因不明突然死のデータは、少なくとも 1 つの適切に選択された対照群から得られたデータと比較し、可能であれば試験群別および投与量別に解析すること。

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、生後 1～2 年目の原因不明突然死についてのデータ提供・発表の望ましい基準を示したものである。特定の研究課題または設定に応じて提供されるデータに追加して提供することが推奨される。さらに、疫学的観察研究のランダム化比較対照試験、システマティックレビュー、メタアナリシスの提供・

発表に関する既存の一般的なガイドライン（例：CONSORT 声明（Consolidated Standards of Reporting Trials）、QUORUM 声明（Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials）、MOOSE 声明（Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology）[46-48]）も参照することを奨励する。

(36) 報告された生後 1～2 年目の原因不明突然死はすべて、データ収集ガイドライン 1～21 およびデータ解析ガイドライン 28～34 に沿って報告すること。

(37) 報告された死亡例は、2 つの年齢群で報告すること。

1. 生後 1 年目の原因不明の突然死
2. 生後 2 年目の原因不明の突然死

(38) 「未確認の SIDS」「SIDS の可能性」などの有害事象を表す言葉は極めて主観的であり、解釈の幅が広くなりがちなため、検証または明確に定義されない限り避けること。

(39) データは、分母 (N) と分子 (n) を使って示す (n/N) こと（パーセンテージまたは図表表示のみは不可）。

ワクチン安全性の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：製品出荷数量など製造業者のデータ、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など）。

(40) 試験対象者全体における症例の発生率¹⁸を報告し、本文中にその旨を明確に示すこと。

(41) データの分布に偏りがある場合には、中央値および範囲のほうが平均値よりも統計的記述として適切である。ただし、平均値および標準偏差も示すこと。

(42) 生後 1～2 年目の原因不明突然死のデータの発表にはすべて、データ収集・解析に用いた方法の詳細な記述を含めること。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
- 生後 1～2 年目の原因不明突然死のモニタリングの方法、頻度、期間
- 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）
- サーベイランスシステム：
 - システムのタイプ（例：積極的サーベイランス／受動的サーベイランス）

¹⁸ 発生率。たとえば、2,000 人の試験参加者の中で、生後 1～2 年目の原因不明の突然死が合計 10 症例など。