

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する海外論文に基づく検討

研究協力者 新井 智 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官

研究協力者 菊池風花 国立感染症研究所感染症疫学センター 協力研究員

研究分担者 多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター 室長

研究要旨

ワクチン接種と乳児突然死(SIDS: Sudden infant death syndrome) に関連し、海外論文の要約を次に示す。

1. Sudden Infant Death After Vaccination (ワクチン接種後の乳児突然死). Am J Forensic Med Pathol 2019;40: 232–237. 剖検ファイルからの情報を元にした57例のSIDS症例の解析。このうち、ワクチン接種後3日以内に死亡した症例が3例あり、3例はHibワクチン接種後3日以内に死亡していたが、ワクチンとの因果関係は明らかにならなかった。
2. Revised World Health Organization (WHO)’s causality assessment of adverse events following immunization—a critique (ワクチン接種後有害事象のWHOの因果関係アセスメントの更新) [version 2; peer review: 2 approved]. F1000Research 2018, 7:243 Last updated: 17 MAY 2019. ワクチン接種後有害事象のWHOの因果関係アセスメントの更新版の公表。2回目の更新版について記載している。フローチャートにより、症例の分類方法等が記述されている。
3. Sudden infant death syndrome, attention-deficit/hyperactivity disorder and vaccines: Longitudinal population analyses (乳児突然死、注意欠陥多動性障害とワクチン接種、縦断的人口分析). (Vaccine 36 (2018) 595–598). SIDSとADHDやワクチン接種の間の潜在的な関連について、米国の国内予防接種サーベイ(National Immunization Survey)、学校予防接種評価レポート(School Vaccination Assessment Reports)、国内人口動態統計(National Vital Statistics)および国内小児健康調査(National Children’s Health Survey)のデータを用いて多変量混合影響モデルを使用し解析。
4. Adverse events following *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2013 (1990–2013年までのワクチン副反応レポートシステムデータ(VAERS)内のHibワクチン接種に続く副反応). J Pediatr. 2015 April ; 166(4): 992–997. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.014.Hibワクチン接種後に報告された29,747例のうち5,179例は重篤で、896例が死亡であった。解剖もしくは死亡診断書で死亡原因が規定された事例は384例であった。副反応の臨床的な検討後、統計学的な閾値を超える安全性状の新規の懸念は認められなかった。
5. Sudden Infant Death Syndrome (乳児突然死). Am Fam Physician. 2015;91(11):778-783.) SIDS は過去 20 年間の仰向け寝キャンペーンにより 50%以上減少し、最も重要な危険因子は睡眠環境に関するものであった。
6. Safety Surveillance of Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis (DTaP) Vaccines (ジフテリア、破傷風トキソイド、無細胞百日咳 (DTaP) ワクチンの安全性サーベイランス) (PEDIATRICS Volume 142, number 1, July 2018:e20174171) ワクチン有害事象報告システム (VAERS) のデータを使用して、米国で現在認可されているジフテリア破傷風非細胞性百日咳 (DTaP) ワクチンの安全性を評価した。

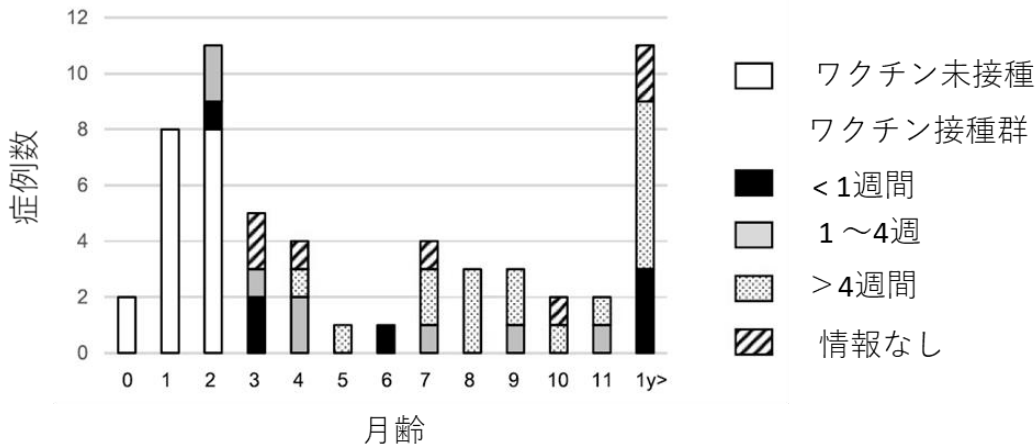
Sudden Infant Death After Vaccination (ワクチン接種後の乳児突然死)

(Am J Forensic Med Pathol 2019;40: 232–237)

Sudden infant deaths might be attributable to adverse reaction to vaccination, but separating them from coincidental occurrences is difficult. This study retrospectively investigated vaccination-related details and postmortem findings for 57 cases of sudden death in children 2 years or younger. Data were extracted from autopsy files at the Department of Forensic Medicine, Tokai University School of Medicine. Vaccination histories were available in 50 cases based on the maternity passbook. Of the 32 cases in which any vaccines were administered, 7 infants (21.9%) had received immunization within 7 days of death. The most frequent vaccine cited as the last immunization before death was Haemophilus influenzae B. Although a temporal association of vaccines with sudden death was present for two 3-month-old and one 14-month-old infants in whom death occurred within 3 days of receiving the H. influenzae type b and other vaccinations, a definitive relationship between the vaccine and death could not be identified. Histopathological examinations revealed pneumonia and upper respiratory infection as contributing to death in their cases. Moreover, all 3 cases showed hemophagocytosis in the spleen and lymph nodes, which are similar features to hemophagocytic lymphohistiocytosis. Judgment of the disorders as truly related to vaccination is difficult, but suspicious cases do exist. Forensic pathologists must devote more attention to vaccination in sudden infant death cases.

乳児突然死は予防接種に有害反応に起因しているかもしれない、しかし、これらは偶然の一致によるかどうか切り離すことは難しい。本研究は、2才以下の幼児におけるSID57例の予防接種関連状況の詳細と検視結果をレトロスペクティブに調査した。データは、東海大学医学部法医学教室で検死ファイルから入手した。予防接種履歴は、母子健康手帳に基づき、50例で利用可能であった。32例は多様なワクチンを受けており、7名の幼児（21.9%）は、死の7日以内にワクチンを受けていた。死亡前に最も多く接種されていたのはHibワクチンであった。たとえ死亡を伴った一時的なワクチン関連性が認められた事例、2例の三か月齢児と1例の14か月齢児にHibワクチンおよびその他のワクチン接種3日以内に死亡が認められたとしても、ワクチンと突然死の間に決定的な関連性は明らかにできなかった。組織病理学的な検査はこれらの症例で肺炎と上気道感染が影響していることを明らかにした。それ以上に、3症例全てにおいて脾臓とリンパ節において、将来的に貪食性リンパ球増多症と同様になる血球貪食症が認められた。ワクチン接種が疾患と関連性があるか判断することは判断が難しい。しかしながら、疑わしい症例は存在している。法医学者は乳児突然死に見られたワクチン接種についてより注意を向けなければならない。

図1. 5年間の57例のSID症例の検死症例の年齢分布および最終ワクチン接種日



57例の症例は、2か月齢にピークがあり、2か月齢ではワクチン未接種群がほとんどである。

死亡前に接種を受けた日	症例数	n%	症例
1日	0	(0%)	
2日	1	(3%)	1
3日	2	(6%)	2, 3
4日	2	(6%)	
5日	0	(0%)	
6日	1	(3%)	
7日	1	(3%)	
2週間	4	(13%)	
3週間	1	(3%)	
4週間	3	(9%)	
>4週間	17	(53%)	
ワクチン接種群合計	32	(100%)	
非接種者	18		
不明	7		
合計	57		

突然死前、どのくらいの期間にワクチンを接種されていたかを示す。57例のうち、非接種者は18例、接種歴情報が入手できなかった症例が7例、接種3日以内に死亡した症例では、Hibワクチン接種後3日以内に死亡していた。

ワクチンの種類	症例数	
	<7日(n=7)	<28日(n=15)
Hib	5	12
肺炎球菌 (PCV13)	4	9
DPT-IPV	3	7
ロタワクチン	1	3
B型肝炎	1	3
水痘	1	1
インフルエンザワクチン	0	1
合計	14	36

接種後7日以内に死亡した症例7例と28日以内死亡した症例15例{7例(7日以内)+8例(8-28日以内)}のワクチン接種歴を示す。Hibワクチンが最も多くの症例で接種されていた。

症例	生後(日)	受けたワクチン
1	63	Hib, PCV7およびロタワクチン(初回)
	91	DTP-IPV(初回)
	98	Hib, PCV7およびロタワクチン(2回目)
	100	突然死
2	63	Hib, PCV13, HBVおよびロタワクチン(初回)
	107	Hib, PCV13, HBVおよびロタワクチン(2回目)およびDTP-IPV(初回)
	110	突然死
3	3か月	Hib, PCV7およびロタワクチン(初回)
	4か月	Hib, PCV13, HBVおよびロタワクチン(2回目)およびDTP-IPV(初回)、BCG
	5か月	Hib, PCV13(3回目)およびDTP-IPV(2回目)
	6か月	DTP-IPV(3回目)
	10か月	HBV(3回目)
	12か月	PCV13(4回目)、水痘
	422(14か月)	Hib(4回目)
	435	突然死

Hibワクチン接種3日以内に死亡した3例のワクチン接種歴を示す。多様なワクチンの接種を受けていた。

Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [version 2; peer review: 2 approved]

F1000Research 2018, 7:243 Last updated: 17 MAY 2019

ワクチン接種に続く有害事象のWHOの因果関係評価の更新

Abstract

The World Health Organisation (WHO) has recently revised how adverse events after immunization (AEFI) are classified. Only reactions that have previously been acknowledged in epidemiological studies to be caused by the vaccine are classified as a vaccine-product-related-reaction. Deaths observed during post-marketing surveillance are not considered as 'consistent with causal association with vaccine', if there was no statistically significant increase in deaths recorded during the small Phase 3 trials that preceded it. Of course, vaccines noted to have caused a significant increase in deaths in the control-trials stage would probably not be licensed. After licensure, deaths and all new serious adverse reactions are labelled as 'coincidental deaths/events' or 'unclassifiable', and the association with vaccine is not acknowledged. The resulting paradox is evident. The definition of causal association has also been changed. It is now used only if there is 'no other factor intervening in the processes'. Therefore, if a child with an underlying congenital heart disease (other factor), develops fever and cardiac decompensation after vaccination, the cardiac failure would not be considered causally related to the vaccine. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety has documented many deaths in children with pre-existing heart disease after they were administered the pentavalent vaccine. The WHO now advises precautions when vaccinating such children. This has reduced the risk of death. Using the new definition of causal association, this relationship would not be acknowledged and lives would be put at risk. In view of the above, it is necessary that the AEFI manual be reevaluated and revised urgently. AEFI reporting is said to be for vaccine safety. Child safety (safety of children) rather than vaccine safety (safety for vaccines) needs to be the emphasis.

WHOは最近、ワクチン接種後有害事象の分類について更新した。ワクチンによって引き起こされる反応はこれまでの疫学知見により、ワクチンによって発生する反応として「ワクチン製品関連反応」として分類される。もし、市販後サーベイランスに先行し、第三相試験において統計学的に有意な死亡の上昇が認められない場合は、市販後サーベイランスの期間に観察される死亡は、「ワクチンに関連した原因と一致する」とはみなされない。もちろん、ワクチンのコントロールトリアルステージに置いて明らかな死亡の上昇が記録されたなら、そのワクチンは認可されないだろう。認可後、死亡と全ての新たな重篤副反応は偶発的な死亡や反応、もしくは分類されない反応として記録されるがワクチンとは関連を認められない。結果として生じる矛盾は明白である。

因果関係の定義は、変化している。「プロセスに介入している他のいかなる要因もない」場合だけ、それが現在用いられる。それ故、もし先天性心疾患(他の要因)を有した子供がワクチン接種後発熱や心臓機能不全を発症したなら、心機能不全はワクチンと関連があるとは認識されない。ワクチン安全性のグローバル諮問委員会は、5価のワクチンを投与された先天性心疾患を有した小児に対して多くの死が文章化されている。WHOは、そのような子供たちに予防接種をするときに予防措置を提供している。これは死のリスクを軽減している。因果関係の新しい定義を用いて、死亡とワクチンの関係は認められておらず、生命は危険にさらされている。上記の見解の中で、AEFIのマニュアルが再評価されて、緊急に改訂される必要がある。AEFI報告は、ワクチンの安全のためであると言われている。ワクチンの安全(ワクチンのための安全)というよりむしろ幼児の安全(子供たちの安全)に重要である。

バージョン 1 からの修正箇所

1. 言葉の訂正と読みやすさの向上。
2. 文章は2つのセクションに分かれており、セクションAはBrighton分類までのAEFI評価を、セクションBはBrighton分類後の改訂adverse events after immunization (AEFI)カテゴリを扱っている。
3. Bradford Hill基準(Bradford Hill criteria)とBradford Hill基準の生物学的用量反応勾配 (Biological gradient) については、複数の抗原をすべて同時に使用することの有害性という文脈で説明されている。
4. また、高用量麻疹ワクチン使用の少女死亡(死亡率の上昇)に関する知見による承認を遅らせるような生物学的妥当性 (Biological plausibility) の制限が導入されている。
5. 記事本文中では、五価ワクチンが導入された後の先天性心疾患の子供の死亡に関する引用文献へ言及している。
6. Box.5ロタウイルスワクチンによりロタウイルス下痢症は減少するが、下痢症の全体的な発生率 (全ての原因による下痢症) に差がないことが明らかになっている。
7. 科学的根拠がまだない、高力価麻疹ワクチン接種における少年と少女の死亡率の違いについての項目が追加された。
8. 裁判所の判決で行われたように、サイトカインストームに関連した複数のワクチン接種後の死亡のメカニズムに関する新しい項目 (および影響を受けやすい赤ちゃんの死亡) が追加された。
9. イタリア軍の男性は同時に5つ未満の抗原で接種しなくてはならないという判決に関する項目が導入された。
10. 結論の見出しを削除。
11. 新たに“Where do we go from here(ここからどこへ)”という新し項目が追加された。
12. 本稿で述べたポイントに対し、WHOが対応するよう言及している。

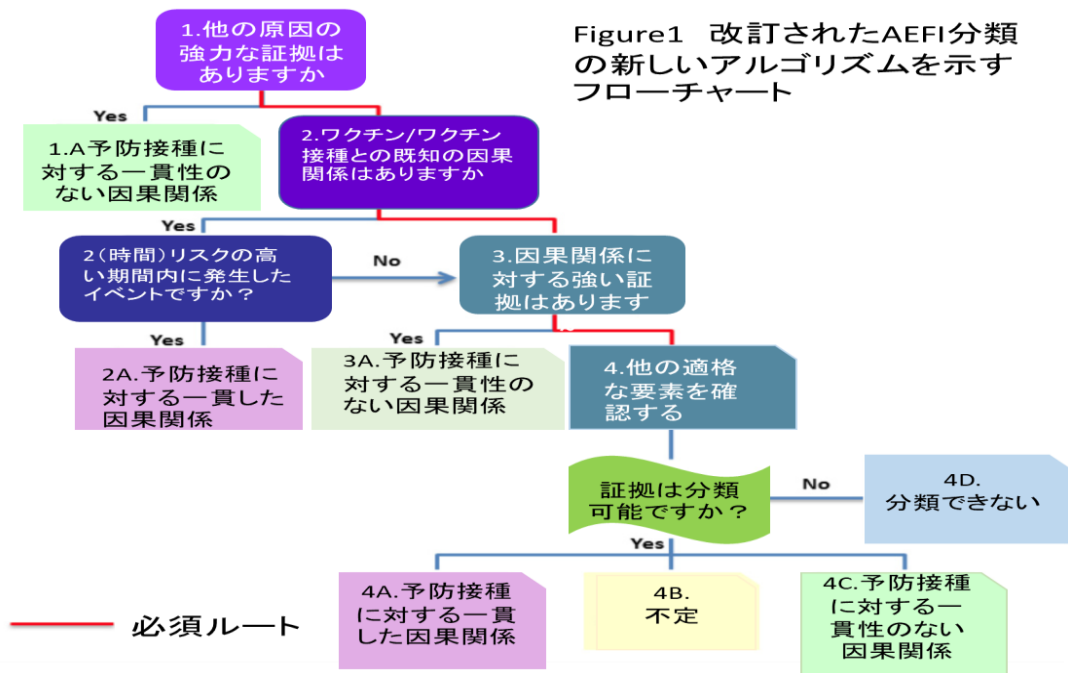
ブライトン分類についての概要について

Box1. 予防接種後のWHO有害事象（AEFI）：因果関係評価	
ブライトン基準	
因果関係	評価基準
ほぼ確実/確実	ワクチン投与と妥当な時間関係があり、併存疾患または他の薬物または化学物質では説明できない臨床事象
可能性が非常に高い	ワクチン投与と合理的な時間関係のある臨床イベント; 併存疾患または他の薬物または化学物質に起因する可能性は低い
可能性がある	ワクチン投与と妥当な時間関係がある臨床イベント。ただし、これは併発症またはその他の薬物、化学物質によっても説明できる
可能性が低い	ワクチン投与と時間の関係がある臨床イベント。因果関係がありそうにないが、基礎疾患または他の薬物、化学物質によってもっともらしく説明できる
関連がない	互換性のない時間関係があり、基礎疾患または他の薬物または化学物質によって説明できる臨床イベント
分類できない	情報が不十分な臨床イベント 原因の評価と特定を可能にする

薬物利用に関する因果関係分類の概要について

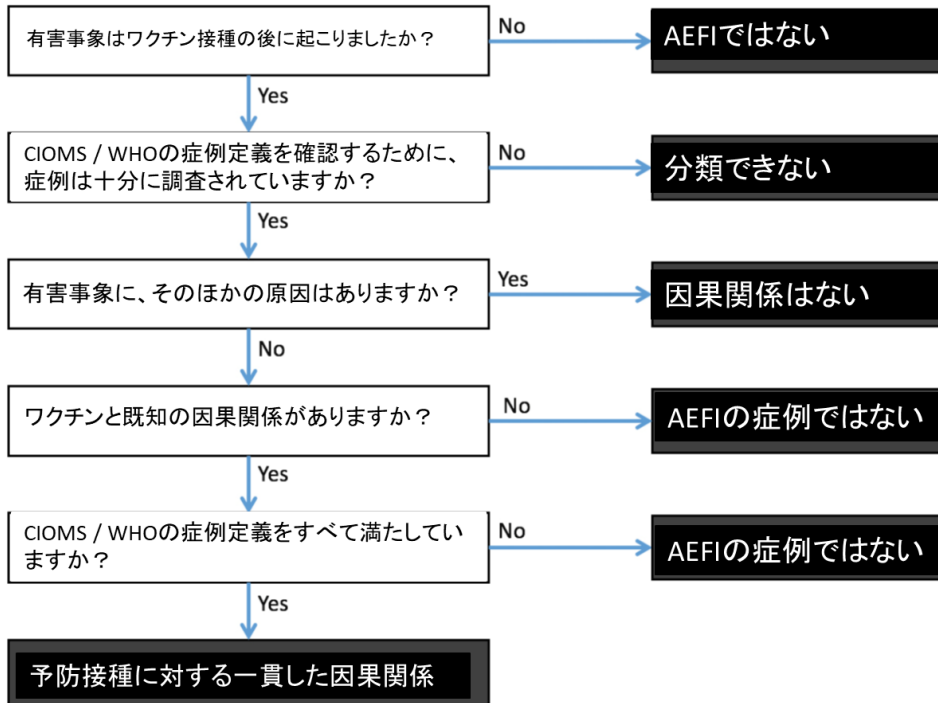
Box 2. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring is called the Uppsala WHO Centre (WHO-UMC) の因果関係分類	
因果関係	評価基準
確実	<ul style="list-style-type: none"> 薬物摂取と妥当な時間関係があり、イベントまたは臨床検査の異常 病気や他の薬では説明できない 妥当と思われる撤回への対応（薬理的、病理学的） 薬理的または現象学的に決定的なイベント（すなわち、客観的かつ特定の医学的障害または認識された薬理的現象） 必要に応じて十分な再検討を行う
可能性が非常に高い/高い	<ul style="list-style-type: none"> 薬物摂取との妥当な時間関係を伴うイベントまたは臨床検査の異常。疾患または他の薬物に起因する可能性が低い 臨床的に合理的な中止への対応 再検討は不要
可能性がある	<ul style="list-style-type: none"> 薬物摂取との合理的な時間関係を伴う、イベントまたは臨床検査の異常 病気や他の薬によっても説明できる 薬の使用中止に関する情報が不足しているか不明である可能性がある
可能性が低い	<ul style="list-style-type: none"> 関係がありそうにない（ただし不可能ではない）薬物摂取までの時間を伴う、イベントまたは臨床検査の異常 病気または他の薬物をもっともらしい説明を提供する
条件付き/分類できない	<ul style="list-style-type: none"> イベントまたは臨床検査の異常 適切な評価に必要な追加データ、または 調査中の追加データ
評価不能/分類できない	<ul style="list-style-type: none"> 副作用を示唆する報告 情報が不十分または矛盾しているため、判断できない データを補足または検証することはできません

改定されたワクチン接種後有害事象の分類のための新しいアルゴリズムフローチャート



ワクチン接種に関連した因果関係を関連付けるための評価経路

図2 「一貫した因果関係から予防接種への関連付け」ステータスを達成するための経路



Sudden infant death syndrome, attention-deficit/hyperactivity disorder and vaccines: Longitudinal population analyses

(Vaccine 36 (2018) 595–598)

乳児突然死、注意欠陥多動性障害とワクチン接種：縦断的人口分析

Abstract

Concerns about a potential link between sudden infant death syndrome (SIDS), attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and vaccination are unsupported by longitudinal evidence. The analyses employed a multivariate mixed-effects model analyzing data from the National Immunization Survey, School Vaccination Assessment Reports, National Vital Statistics and National Children’s Health Survey. We found that state-level childhood vaccine uptake for age appropriate vaccines was neither associated with the decline in the incidence of SIDS nor rise in the prevalence of ADHD. Our findings provide current and evidence-based information to assist providers counseling vaccine-hesitant parents.

乳児突然死(SIDS)と注意欠陥多動性障害(ADHD)やワクチン接種の間の潜在的関連についての懸念について、長期的証拠に基づいて立証されていない。解析は、国内免疫サーベイ(National Immunization Survey)、学校予防接種評価レポート(School Vaccination Assessment Reports)、国内人口動態統計(National Vital Statistics)および国内小児健康調査(National Children’s Health Survey)のデータを用いて多変量混合影響モデルを使用した。我々は、国レベルの年齢別の適切なワクチン接種において、ワクチンはSIDSの発生率およびADHDの有病率の増加に影響がないことを発見した。我々の調査結果は、ワクチンをためらう両親に対しカウンセリングを提供している者たちに対して、傾向と証拠に基づく情報を提供している。

表1 個別のワクチン接種率とSIDS、ADHDとの多変量回帰分析

	Polio1+		DTaP1+		HepB2		Hib1+	
	*推計	P値	*推計	P値	*推計	P値	*推計	P値
SIDS, 2008–2014 (n = 357)								
SIDS (出生1,000人あたり)	0.0037	0.377	0.0075	0.103	0.003	0.121	0.0024	0.45
社会経済的要因 (%)								
貧困以下	-0.001	0.695	-0.0008	0.103	< -0.0001	0.902	-0.0009	0.748
大都市圏	-0.0021	0.298	-0.0019	0.346	-0.001	0.545	-0.0022	0.287
民間供給者	0.0084	0.101	0.0081	0.201	0.007	0.065	0.0085	0.102
非ヒスパニック系白人	-0.0067	0.029	-0.0066	0.032	-0.006	0.007	-0.0068	0.028
ADHD, 2003, 2007, 2011 (n = 153)								
ADHD (%)								
社会経済的要因 (%)								
貧困以下	-0.1354	0.071	-0.1329	0.063	-0.1355	0.061		
大都市圏	0.0296	0.263	0.0287	0.27	0.031	0.248		
民間供給者	-0.0099	0.722	-0.0099	0.73	-0.0092	0.745		
非ヒスパニック系白人	0.1402	<.001	0.1403	<.001	0.1407	<.001		
Polio1+ = ポリオワクチン (1回以上のワクチン接種を受けた3か月齢を含む).								
DTaP1+ = ジフテリア、破傷風、非細胞性百日咳ワクチン (DTaP の接種を1回以上受けた3か月齢を含む).								
HepB2 = B型肝炎ワクチン (B型肝炎ワクチンを2回以上受けた3か月齢を含む).								
Hib1+ = ヘモフィルスタイプbワクチン (Hibワクチンを1回以上受けた3か月齢を含む).								
Polio4+ = ポリオワクチン (4回以上のワクチン接種を受けた幼稚園児を含む).								
DTaP4+ = ジフテリア、破傷風、非細胞性百日咳ワクチン (DTaP の接種を4回以上受けた幼稚園児を含む).								
MMR2 = 麻疹、おたふく、風疹ワクチン (MMRワクチンを2回以上受けた幼稚園児を含む).								
* 推計は、ワクチン接種率のベータ変数がSIDSまたはADHDの変化が現状維持の共変量を一定であることを示している。								

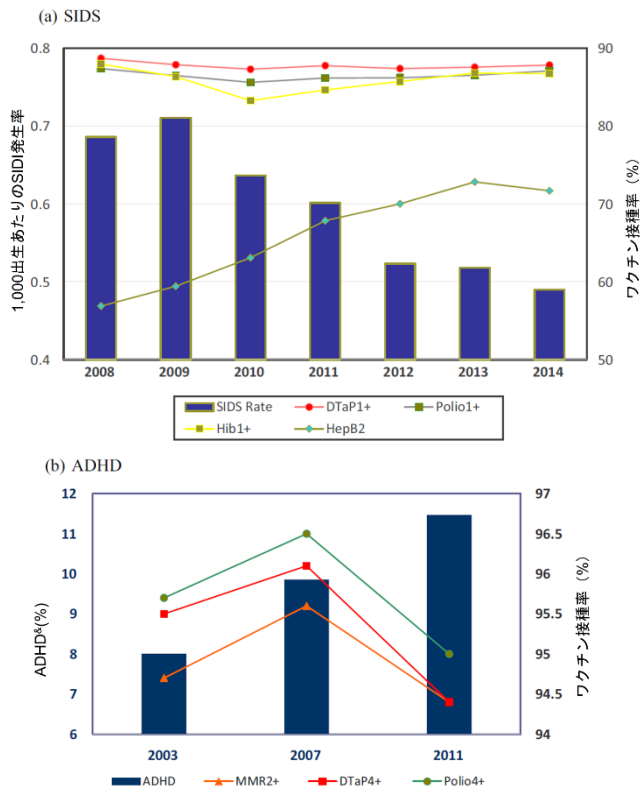


図1. 突然乳児死亡症候群（SIDS）の発生率と注意欠陥/多動性障害（ADHD）の有病率による米国の子供に対する年間ワクチン接種率の変化

Adverse events following Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013

(J Pediatr. 2015 April ; 166(4): 992–997. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.014.)

1990–2013年までのワクチン副反応レポートシステムデータ(VAERS)内のHibワクチン接種に続く副反応

Background: There are currently five Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccines available in the United States for use in the primary vaccination series and/or for the booster dose. Few post-licensure safety studies of these vaccines have been conducted.

Objective: To characterize adverse events (AEs) after Hib vaccines reported to the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), a spontaneous reporting surveillance system.

Methods: We searched VAERS for US reports after Hib vaccines among reports received from January 1, 1990-December 1, 2013. We reviewed a random sample of reports and accompanying medical records for reports classified as serious. All reports of death were reviewed. Physicians assigned a primary clinical category to each reviewed report. We used empirical Bayesian data mining to identify AEs that were disproportionately reported following Hib vaccines.

Results: VAERS received 29,747 reports after Hib vaccines; 5,179 (17%) were serious, including 896 reports of deaths. Median age was 6 months (range 0-1022 months). Sudden infant death syndrome was the stated cause of death in 384 (51%) of 749 death reports with autopsy/death certificate records. The most common non-death serious AE categories were neurological conditions (80;37%), other non-infectious (46;22%) (comprised mainly of constitutional signs and symptoms); and gastrointestinal (39;18%). No new safety concerns were identified after clinical review of reports of AEs that exceeded the data mining statistical threshold.

Conclusions: Review of VAERS reports did not identify any new or unexpected safety concerns for Hib vaccines.

Background:

現在米国では、5種類のHibワクチンが初期およびブースター量で接種可能である。これらのワクチンは若干の市販後調査が実施されている。

Objective:

Hibワクチン接種後の副反応について、持続的サーベイランスシステムのVAERSデータを使って明らかにする。

Methods:

1990年1月1日から2013年12月1日までにVAERS報告されたデータを使って検索した。重篤と分類された例について、ランダムに選択し添付された医療情報についてレビューした。死亡例については全例レビューした。それぞれのレビューされたレポートは医師によって初期臨床カテゴリーに分類した。Hibワクチンに続いて報告された不相应な副反応について、ベイズのデータマイニングを用いて明らかにした。

Results:

Hibワクチン接種後に報告された29,747例のうち5,179例は重篤、896は死亡であった。中央値は6か月(0-1022か月)だった。SIDSで報告された事例のうち、解剖もしくは死亡診断書で死亡原因が規定された事例は749例の死亡例のうち384例だった。副反応のうち最も多くの死亡原因は神経学的状態(80例、37%)、他の感染症(46例、22%、主に先天的な兆候と症状を含む)、胃腸に関連した物(39例、18%)であった。副反応の臨床的な検討後に統計学的な閾値を超える新規の安全性の懸念は認められなかった。

Conclusions:

VAERS 報告を検討したが Hib ワクチンに関連した何らの新規もしくは予期しない懸念は明らかにならなかった。

Sudden Infant Death Syndrome (乳児突然死)

(*Am Fam Physician*. 2015;91(11):778-783.)

Sudden infant death syndrome (SIDS) is the sudden unexpected death of a child younger than one year during sleep that cannot be explained after a postmortem evaluation including autopsy, a thorough history, and scene evaluation. The incidence of SIDS has decreased more than 50% in the past 20 years, largely as a result of the Back to Sleep campaign. The most important risk factors relate to the sleep environment. Prone and side sleeping positions are significantly more dangerous than the supine position. Bed sharing with a parent is strongly correlated with an increased risk of SIDS, especially in infants younger than 12 weeks. Apparent life-threatening events are not a risk factor for SIDS. Parents should place infants on their backs to sleep, should not share a bed, and should avoid exposing the infant to tobacco smoke. Other risk-reducing measures include using a firm crib mattress, breastfeeding, keeping vaccinations up to date, avoiding overheating due to overbundling, avoiding soft bedding, and considering the use of a pacifier during sleep once breastfeeding is established. One consequence of the Back to Sleep campaign is a significant increase in the incidence of occipital flattening. Infants who develop a flat spot should be placed with the head facing alternating directions each time he or she is put to bed. Supervised prone positioning while the infant is awake, avoiding excessive use of carriers, and upright positioning while awake are also recommended.

乳児突然死症候群 (SIDS) は、1 歳より若い年齢で睡眠時に検死や司法解剖、病歴、状況評価により原因を特定できない突然死である。SIDS の発生率は、主に仰向け寝キャンペーンにより過去 20 年で 50%以上減少した。最も重要な危険因子は、睡眠環境に関するものである。うつ伏せ寝もしくは横位での睡眠の位置は、仰向け寝の位置より、より危険である。特に 12 週より低年齢の幼児において、親と一緒にベッドの共有は SIDS のリスク上昇と強く相関している。はっきりとした生死にかかわるようなイベントは、SIDS の危険因子ではない。両親は、幼児を仰向けで寝かすべきで、ベッドを共有するべきでなく、幼児をタバコの煙にさらすべきではない。

その他のリスクを低下させる手段は、硬めのベビーベッドのマットレス、授乳、最新のワクチン接種スケジュールを維持し、過剰な重ね着による過熱を避け、柔らかいベッドを避け、授乳期間中はおしゃぶりの利用を検討することである。仰向け寝のキャンペーンの結果により、明らかに後頭部平坦化は上昇がみられる。幼児が寝かしつけられる時に頭部の向きは交互の向きにおかれるべきである。幼児は起きている間はうつぶせ状態であり注意が必要で、過度のベビーカーの利用を避け、起きている間は直立状態が推奨される。

リスク因子とオッズ比および信頼区間の情報(表1)

表1. SIDSに関連するリスク因子と保護因子の選択	
因子	オッズ比(95%信頼区間)
リスク因子	
1 妊娠37週前の出産	11.67 (1.84 to 74.14)
2 12週未満のベッド共有	10.37 (4.44 to 24.21)
3 妊娠中の母親のアルコール摂取障害	6.92 (4.02 to 11.90) (補正ハザード比)
4 喫煙中の母親とのベッドの共有	6.27 (3.94 to 9.99)
5 柔らかい寝具	5.10 (3.10 to 8.30)
6 出生時体重<2,500 g	3.32 (NA)
7 ベッドの共有	2.89 (1.99 to 4.18)
8 黒色人種	1.96 (NA)
9 横向きに寝る	1.9 (1.6 to 2.2)
10 アメリカ先住民またはアラスカ先住民	1.80 (NA)
11 女児	1.7 (NA)
12 出生前の健診を未受診	1.7 (1.44 to 2.0)
13 家庭内の喫煙者存在	1.65 (1.20 to 2.28)
14 カーシートまたはベビーカーで寝かす	1.5 (1.1 to 2.2)
15 うつ伏せ寝	1.3 (1.1 to 1.5)
16 貧困	1.24 (1.15 to 1.34)
抑制因子	
1 アジア系または太平洋諸島系の民族	0.45 (NA)
2 生後一か月の完全母乳育児	0.41 (0.28 to 0.58)
3 おしゃぶりの使用	0.30 (0.17 to 0.52)

表2. SIDSのリスクを減らすための推奨事項の選択	
ベッドの共有	
乳児は、食事や寝かしつけるためにベッドに連れて行くことはできませんが、親が寝るときは別の場所で寝かせる必要がある。双子や他の乳児には、別々に寝床を用意し、共同寝具を避けるのが賢明である。ベッドを共有せず、寝室は共有することを推奨する。寝具を共有しやすくするデバイスは推奨しない。	
次の状況では常に寝具の共有を避けることを親に強調する必要がある。 どちらかの親が喫煙する場合 乳児が3か月未満の場合 乳児が過度に柔らかい表面に置かれている場合(例: ウォーターベッド、ソファ、アームチェア) 柔らかい寝具の付属品(枕、毛布など)を使用する場合 複数のベッド共有者がいる場合 親がアルコールを消費した場合 乳児が親ではない人とベッドを共有している場合	
寝具	
枕、掛け布団、掛け布団、ムートンシーツ、その他の柔らかい寝具は、乳児の下に置いたり、睡眠環境で散乱させると危険である。ウェッジ、位置決めデバイス、バンパーパッド、および同様の製品は推奨されない。	
母乳育児	
母乳育児が推奨される。乳児を授乳のためにベッドに連れてきた場合、親が寝るときは別の場所で寝かせる必要がある。	
ベビーモニターと明らかに危険な事象	
SIDSを防ぐために、ベビーモニターを使用しないでください。明らかな生命を脅かす出来事がSIDSの前兆であるという証拠はない。	
過剰な加温とヘッドカバー	
乳児の体温をの上がりすぎと、頭部を覆うことは避ける	
おしゃぶりの使用	
昼寝時と就寝時におしゃぶりを提供することを検討してください。	
出生前ケアと出生後曝露	
妊娠中および乳児の出産後のアルコールや違法薬物の使用を避けます。妊娠中の女性は、定期的な出生前ケアを受ける必要があります。女性は妊娠中の喫煙を避け、妊娠中の女性や乳児の環境での喫煙への曝露を避ける必要があります。	
寝る場所	
特に幼児の場合、家庭や病院での定期的な睡眠には、カーシートやその他の座り方はお勧めしません。乳児は、安全性が承認されたベビーベッド、ポータブルベビーベッド、プレイヤード、またはバスケットで寝る必要があります。	
寝相(睡眠時体勢)	
SIDSのリスクを減らすため、乳児には仰向けで寝ることをお勧めします。うつ伏せまたは横寝は安全ではなく、推奨されません。乳児が寝返りをうてるようになったら、睡眠中は好きな寝相を保つ。毎日、保護者の監督の下うつ伏せ遊びをすると、運動発達が促進され、位置性斜頸症のリスクを最小限に抑えることができます。	

表2について、推奨されるリスク低減対応の一覧

Safety Surveillance of Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis (DTaP) Vaccines

(PEDIATRICS Volume 142, number 1, July 2018:e20174171)

ジフテリア、破傷風トキソイドと無細胞百日咳（DTaP）ワクチンの安全性サーベイランス

OBJECTIVE: To assess the safety of currently licensed diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines in the United States by using data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), a spontaneous reporting surveillance system.

METHODS: We searched VAERS for US reports of DTaP vaccinations occurring from January 1, 1991, through December 31, 2016, and received by March 17, 2017. We reviewed available medical records for all death reports and a random sample of reports classified as nondeath serious. We used Empirical Bayesian data mining to identify adverse events that were disproportionately reported after DTaP vaccination.

RESULTS: VAERS received 50 157 reports after DTaP vaccination; 43 984 (87.7%) of them reported concomitant administration of other vaccines, and 5627 (11.2%) were serious. Median age at vaccination was 19 months (interquartile range 35 months). The most frequently reported events were injection site erythema (12 695; 25.3%), pyrexia (9913; 19.8%), injection site swelling (7542; 15.0%), erythema (5599; 11.2%), and injection site warmth (4793; 9.6%). For 3 of the DTaP vaccines, we identified elevated values for vaccination errors using Empirical Bayesian data mining.

CONCLUSIONS: No new or unexpected adverse events were detected. The observed disproportionate reporting for some nonserious vaccination errors calls for better education of vaccine providers on the specific indications for each of the DTaP vaccines.

目的： 持続的に報告されるワクチン有害事象報告システム（VAERS）のデータを使用して、米国で現在認可されているジフテリア破傷風無細胞性百日咳（DTaP）ワクチンの安全性を評価する。

方法： 1991年1月1日から2016年12月31日までに発生し、2017年3月17日までに受領したDTaPワクチン接種の米国内レポートについてVAERSを検索した。全ての死亡データに付随して利用可能な医療データと非死亡重篤データに分類されたデータを無作為抽出したデータを対象にレビューを行った。経験的ベイズデータマイニングを使用して、DTaPワクチン接種後に不均衡に報告された有害事象を特定した。

結果： DTaPワクチン接種後に50,157件の報告がVAERSに報告され、それらのうち43,984（87.7%）が他のワクチンとの同時接種の報告で、5,627（11.2%）が重篤だった。接種時年齢の中央値は19ヶ月齢であった（四分位範囲は35ヶ月齢）。最も頻度の高いイベントは、注射部位紅斑（12,695; 25.3%）、発熱（9,913; 19.8%）、注射部位の腫脹（7,542; 15.0%）、紅斑（5,599; 11.2%）、および注射部位の発熱（4,793; 9.6%）であった。3種類のDTaPワクチンについて、経験的ベイズデータマイニングを使用して、誤接種の上昇を特定した。

結論： 新規または予期しない有害事象は検出されなかった。いくつかの重大ではない誤接種の為の観察された不均衡な報告から、DTaPワクチンのそれぞれに対して特異的な兆候におけるワクチン提供者に対するより良質な教育が必要と考える。

表 1 1991 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの VAERS で現在認可されている DTaP ワクチン接種後のすべての報告の特徴
(2017 年 3 月 17 日受領まで)

	No.(%)
報告全数	50157 ^a
重篤例	5627 (11.2)
年齢中央値(四分位範囲)、月齢	19 (35)
6 歳未満	46836 (93.4)
男性	25781 (51.4)
発症間隔中央値(範囲)、日数	1 (0-5115)
DTaP ワクチン (n = 50,282) ^a	
DTaP (Infanrix)	17484 (34.8)
DTaP (Daptacel)	13153 (26.2)
DTaP-HepB-IPV (Pediatrix)	8906 (17.7)
DTaP-IPV-Hib (Pentacel)	5464 (10.9)
DTaP-IPV (Kinrix)	5275 (10.4)
DTaP、他のワクチンと同時接種	43984 (87.7)
同時接種される最も一般的なワクチンの組み合わせ ^b	
MMR II	15021 (34.6)
ポリオ	14229 (32.4)
肺炎球菌ワクチン(Prevnar7) ^c	11794 (26.8)
水痘 (Vacivax)	8772 (19.9)
ロタウイルスワクチン	8266 (16.4)
インフルエンザ菌 b 型(アクトヒブ)	7530 (17.1)
報告者(n = 49 272) ^d	
ワクチン接種医	31478 (62.8)
その他 ^e	11842 (23.6)
製造所	3359 (6.7)
親	2593 (5.2)
VAERS フォームが送信されるまでに回復した被験者	31677 (63.2)

略語 HepB, hepatitis B; MMR II, measles, mumps, and rubella II.

a 何人かは DTaP ワクチンを 2 回以上の接種記録がある

b 同時接種ワクチンは相互に除いていない

c Prevnar 13 と DTaP の接種を受けた 6427 例 (14.6%) は示していない。

d 885 例の報告は報告者情報が記載されていなかった。

e 事務員又はアシスタント

表 2 1991 年から 2016 年に VAERS に報告された DTaP 接種者の重篤および非重篤な副反応(N = 50157)

MedDRA コード、重篤度 ^a	N (%)
重篤	5476 (100)
発熱	1959 (34.8)
嘔吐	1565 (27.8)
過敏性	1238 (22.0)
痙攣	939 (16.7)
腸重積	817 (14.5)
泣く	761 (13.5)
下痢	747 (13.3)
無気力	648 (11.5)
低血圧症	567 (10.1)
咳	560 (10.0)
非重篤	44530 (100)
注射部位の紅斑	12444 (27.9)
発熱	7954 (17.9)
注射部位の腫脹	7349 (16.5)
紅斑	5345 (12.0)
注射部位の温覚	4670 (10.5)
注射部位浮腫	3186 (7.2)
注射部位の痛み	3124 (7.0)
注射部位硬化	3084 (6.9)
発疹	2932 (6.6)
蕁麻疹	2800 (6.3)

MedDRA コードは、DTaP ワクチン接種後に顕在化する重篤、非重篤の最も頻度の高い 10 のコードを反映する。この研究には、承認されているすべての DTaP ワクチンのレポートが統合され、他のワクチンは DTaP ワクチンと同時に接種されたかもしれない。レポートは、 ≥ 1 回の PT ワクチンを含むかもしれない。

表3 ワクチン有害事象報告制度(VAERS)でのDTaP ワクチンの投与後の死亡報告の中で確認された死亡原因

死因 ^a	N (%)
合計	725
SIDS	350 (48.3)
不確定	98 (13.5)
外傷、けが、中毒、その他の特定の結果	70 (9.7)
窒息または呼吸停止	49 (6.8)
呼吸器系の病気	49 (6.8)
肺炎	24 (3.3)
循環器系の病気	28 (3.9)
特定の感染症および寄生虫症	29 (4.0)
化膿症または敗血症	20 (2.8)
先天性奇形、変形、および染色体異常	26 (3.6)
神経系の病気	26 (3.6)
消化器系の病気	18 (2.5)
腸重積	6 (0.8)
罹患率の外要因	10 (1.4)
その他 ^b	21 (2.9)

^a 死亡診断書、検死報告又は医療記録による確認。

^b 他の原因は、以下を含む：

徴候、サインと他に分類されない異常な臨床的異常および検査上の結果；

早産の合併症；周産期から継続する特定の状況；内分泌上、又は栄養上の、もしくは代謝性疾患によるもの；そして、新生物。

表 4 1991 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までにワクチン有害事象報告制度(VAERS)に報告された DTaP ワクチン接種後の副反応に関する 240 報告のランダムサンプルの診断カテゴリー (2017 年 3 月 17 日受領)

診断カテゴリー	N (%)
神経系障害	60 (25.0)
発作	48
胃腸障害	56 (23.3)
腸重積症	44
一般的な障害および投与部位の状態	47 (19.6)
局所反応	20
免疫系障害	23 (9.6)
アナフィラキシー	11
感染および寄生	19 (7.9)
呼吸器、胸部および縦隔障害	16 (6.7)
血液およびリンパ系障害	6 (2.5)
精神障害	5 (2.1)
筋骨格および結合組織障害	3 (1.3)
その他	4 (1.7)

a 熱性発作の 13 報告を含む

b ロタワクチン同時接種の 42 例を含む

c 局所反応は、このグループに 45.2%の副反応を含む

d 1 報告はブライトン分類 1 を満たした、1 レポートはブライトン分類 2 を満たした、1 レポートはブライトン分類 3 を満たし、1 レポートはギランバレーシンドロームを確認できなかった。

e その他は、心臓障害、内分泌の障害、眼疾患と代謝と栄養障害のそれぞれ 1 報告を含む。