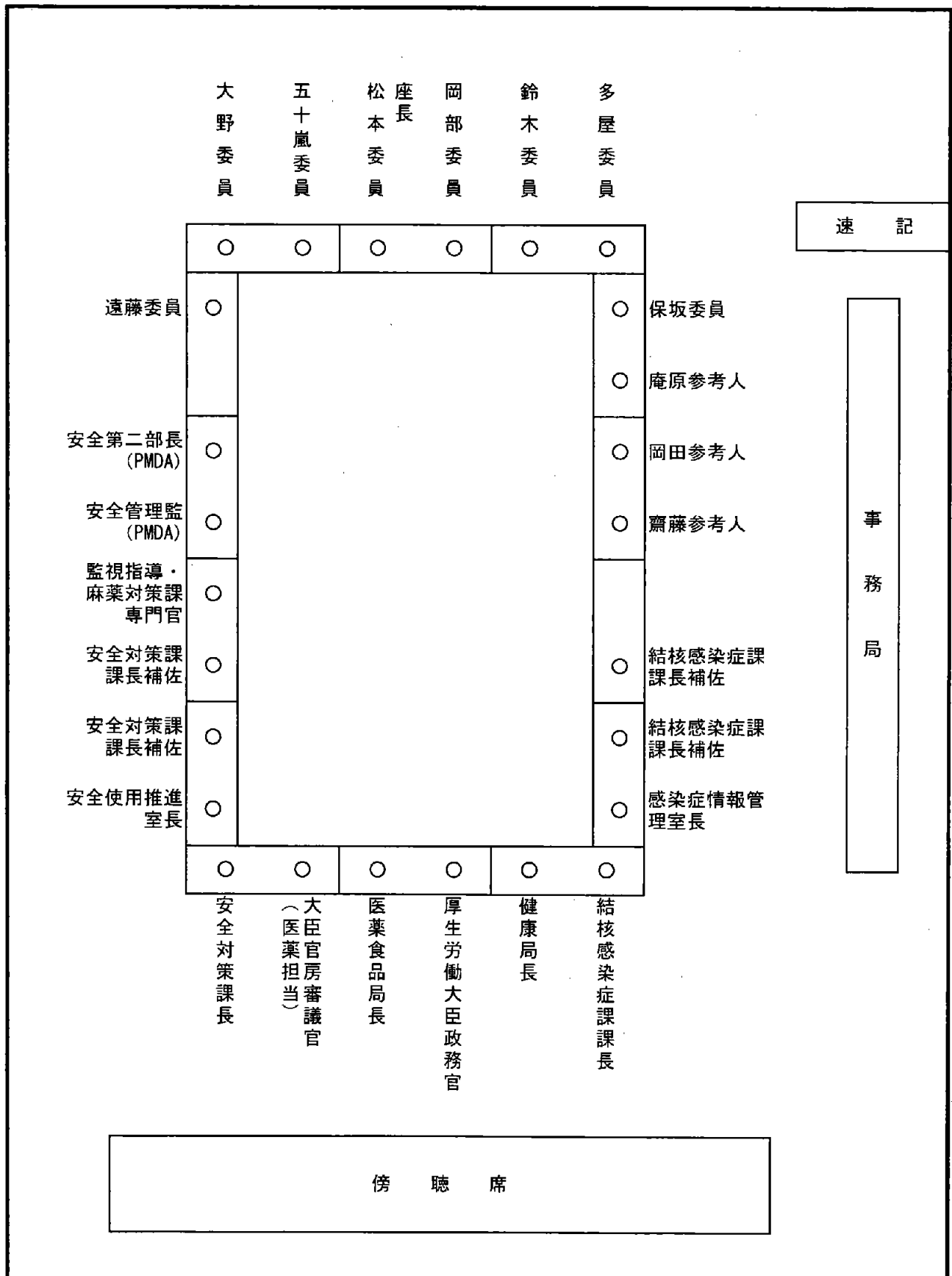


平成22年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
及び第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）座席図

平成23年3月24日(木)16:00~18:00
中央合同庁舎5号館17階専用第18・19・20会議室



平成22年度

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第12回）

及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（第3回）

（合同開催）

－ 議事次第 －

平成23年3月24日（木）

16:00～18:00

厚生労働省専用第18～20会議室

I 開 会

II 議 事

1. 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性について

III 閉 会

平成22年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第12回）
及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（第3回）（合同開催）

委員等名簿

【安全対策調査会】

（委員）

五十嵐 隆	国立大学法人国立大学法人東京大学医学部小児科講座教授
遠藤 一司	明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
松本 和則	独協医科大学特任教授（座長）

（参考人）

庵原 俊昭	独立行政法人国立病院機構三重病院院長
岡田 賢司	独立行政法人国立病院機構福岡病院統括診療部長
神田 隆	国立大学法人山口大学大学院医学系研究科神経内科教授
桃井 真里子	自治医科大学小児科学教室教授
齋藤 昭彦	独立行政法人成育医療研究センター感染症科医長

【子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会委員】

稲松 孝思	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床診査科部長
岡部 信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター長
鈴木 直	聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室准教授
多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター第三室長
保坂 シゲリ	社団法人日本医師会常任理事

（敬称略、五十音順）

平成22年度

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第12回）

及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（第3回）

（合同開催）

配付資料一覧

議題1 関係

- 資料1-1 報告された死亡症例評価について
- 資料1-2 症例1（宝塚市）
- 資料1-3 症例2（西宮市）
- 資料1-4 症例3（川崎市）
- 資料1-5 症例4（京都市）
- 資料1-6 症例5（都築市）
- 資料1-7 症例6（熊本市）
- 資料1-8 症例7（東京都）
- 資料1-9 人口動態統計による0～4歳児の月別死因別死亡数

- 資料2-1 諸外国での死亡報告状況について
- 資料2-2 参考文献（JAMA 2004;292:1702-1710）
- 資料2-3 参考文献（①Vaccine 2007;25:4875-4879、②Br J Clin Pharmacol 2007;51:271-276）

- 資料3-1 同時接種の状況及び安全性の評価について
- 資料3-2 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について
- 資料3-3 鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査
- 資料3-4 肺炎球菌結合型ワクチン接種後の副反応の推移
- 資料3-5 Hib ワクチン接種後の健康状況調査の統計学的解析
- 資料3-6 国立成育医療研究センターにおける基礎疾患を持つ小児への同時接種の実態
- 資料3-7 外国での同時接種の状況及び安全性の評価について（文献より）

資料4-1 小児用肺炎球菌ワクチンの接種状況及び同時接種について
(ファイザー株式会社提出資料)

資料4-2 ヒブワクチンの接種状況及び同時接種について
(サノフィ・パスツール株式会社提出資料)

資料5-1 ワクチンの検定結果について

資料5-2 小児用肺炎球菌ワクチンの製造工程中に見られた逸脱の調査結果

資料6 ヒブワクチンの自主回収について

参考資料

- 国立感染症研究所感染症情報センター提出資料
- 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性について
(3/8調査会とりまとめ)
- 2/28 調査会での小児用肺炎球菌ワクチン資料一式
- 2/28 調査会でのヒブワクチン資料一式
- 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業における副反応報告と薬事法における報告の違い
- 各ワクチン添付文書
- 乳幼児突然死症候群 (SIDS) について
- プレスリリース、Q&A

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について (案)

平成23年3月24日

医薬品等安全対策部会安全対策調査会

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

1 報告された7例の症例評価について

平成23年3月2日以降、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において7例の死亡例が報告されている。平成23年3月8日の合同会議以降報告された6・7例目の死亡例を含め、解剖所見、カルテ等から疾病の経過や疾病の重篤度について詳細な情報を入手し、改めてこれらについて評価を行った。

- (1) 7例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが4例であった。
- (2) 接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後が1例であった。
- (3) 7例の死亡例の経過等の概要は死因等についての専門家の評価は別紙のとおりである。
- (4) 現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された7例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。なお、例えば先天性の心疾患などの重い基礎疾患を有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

3 諸外国の状況について

- ① 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンのいずれにおいても、米国での使用成績に関する論文や企業が収集した副反用報告からみて、接種後に一定頻度の死亡例が報告されている。
- ② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは概ね対10万接種で0.1～1程度、ヒブワクチンでは概ね対10万接種で0.02～1程度である。
- ③ 諸外国の死亡報告の死因では、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。国内で今回見られている死亡報告の頻度（両ワクチンとも対10万接種当た

り0.1～0.2程度)及びその内容からみて、諸外国で報告されている状況と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい。

(参考) 国内においては、平成23年以降、接種者数の増加傾向が見られている。

4 同時接種について

- ① 厚生労働省が実施した電子メールによる調査(866医療機関から回答)によると、平成23年2月の1か月間では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種のうち、何らかのワクチンとの同時接種が約75%以上を占めている。また、製造販売業者の調査でも、同様の傾向が見られている。
- ② 製造販売業者の国内での市販後調査/臨床試験では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンそれぞれとDPTワクチンの同時接種、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種において、副反応発現率は単独接種に比べ高い傾向がある。一方、鹿児島大学の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種と単独接種の副反応発現率に有意差はない。
いずれの調査でも、同時接種により重篤な副反応の発現は増加していない。
- ③ 現時点までの国内での基礎疾患を有する患者に対する接種実績等からみても特に安全性上の懸念は報告されていない。
- ④ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種において、局所副反応や発熱を増加させるが、重篤な副反応は単独接種と比べて差はみられないとする報告があるなど、同時接種の安全性については問題はないとされ、推奨されている。

以上からみて、今回調査した国内外のデータからは、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種における副反応の発現率は、単独接種に比べて高い傾向があるとする報告もあるが、重篤な副反応の増加は認められておらず、特に安全性上の懸念は認められない。

5 ワクチンの検定結果と品質管理について

国立感染症研究所が実施したワクチンの検定においても、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に投与されたロットについての試験結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。宝塚例と西宮例で肺炎球菌ワクチンのロットが同一であったことについては、製造工程等の逸脱等につ

いて確認した結果、問題となる点は認められなかった。

また、異物混入問題については、懸念される安全性の問題は局所刺激程度であり、回収対象ロットが接種された死亡例では異物混入はなかったと報告されており、死亡症例との関連性はないと考えられる。

6 今後の対応について

- (1) これまでに収集した症例に関する情報、国内外の情報を踏まえると、現時点では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種と死亡例との間に、直接的な明確な死亡との因果関係は認められないと考えられる。
- (2) 両ワクチンの同時接種に関する情報等からは、安全性上の懸念はないと考えられる。そのうえで、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの使用に際して、慎重を期して、下記の事項に留意することが適当である。
 - ① 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンについては、同時接種により、短期間に効率的に髄膜炎等の予防効果を獲得できるメリットが期待されると同時に、それぞれ単独接種が可能であることを示した上で、同時接種を行う場合には、その必要性を医師が判断し、保護者の同意を得て実施する。
 - ② また、重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、髄膜炎予防のためにワクチン接種が望まれるものであり、状態を確認して慎重に接種する。その際、入念的な対応として、単独接種を基本とし、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施する。
- (3) 小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの接種事業の副反応報告は、報告者からワクチン接種との「関連なし」「評価不能」の場合でも有害事象を報告することを明示しているなど従来の副反応報告制度よりも、ワクチンとの因果関係がない場合でも実質的に広く報告を求めるしくみとなっている。
- (4) したがって、今後もワクチン接種後数日以内の死亡例が報告されることが想定されるが、ワクチン接種後の死亡例が報告された場合には、引き続き可能なかぎり詳細な情報を収集し、ワクチン接種との関連性について専門家による評価を速やかに行っていくことが適当である。
- (5) その場合、諸外国でのワクチン接種後の死亡例の報告状況を勘案し、例

例えば6カ月の対10万接種あたり死亡報告数が、因果関係の有無に関わらず0.5を超えた場合に、専門家による調査会等の評価を行い、対応を速やかに検討することが適当である。

- (6) また、死亡や重篤な有害事象とワクチンの関連性の検証のためには、関係者の協力を得て、今後、積極的疫学調査を行う仕組みを構築すべきである。

(症例 2) (下線部 追加情報)

1. 報告内容

(1) 事例

1 歳代の女性。

平成23年3月1日16時30分、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(1回目)、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(4回目)を同時接種。

3月2日午前1時頃、保護者が発熱に気づいた。最高39.0℃まで発熱し、接種翌日午前10時、医療機関受診。体温38℃、軽度の咽頭扁桃発赤を認めたが、心音等に異常は認めなかった。ウイルス感染症並びに細菌による二次感染を考慮し、セフジニルが2日分処方されたが、服用せず。医療機関からの帰宅時は特に異常なく、自力で帰宅した。帰宅後、発熱は持続していた様子であったが、ボール遊びをしていた。

午前11時頃昼寝をした。同日13時30分、保護者が起しにいくと、普段どおりうつ伏せ寝をしていたが、肩が動いておらず呼吸が停止していることに気がつき、救急要請。13時40分、搬送時、意識JCS300、呼吸・心音なく、血圧は測定不能。心マッサージによる心肺蘇生を実施したところ、ピンク色の泡沫痰を大量に認めた。14時09分頃、搬送先の医療機関にて挿管。口の周囲に血液が付着しており、挿管時には気道内に多量の赤色泡沫状痰を認めた。気道閉塞なし。エビネプリンを気管内投与し、その後静注も行うも、変化なし。14時18分、血液検査結果は、血中K値が10.6mEq/Lと高値、pH6.559、PaCO₂ 131.0mmHg、PaO₂ 4.6mmHg、ABE・33.1mmol/L、HCO₃ 11.0mmol/L、乳酸21.0mmol/Lであった。14時53分、蘇生処置に反応なく死亡確認。

CTの結果、著明な脳浮腫及び著明な両肺浸潤影が認められているが、急性心不全を起因とした急性肺水腫によるものか、急速に進行した肺炎によるものかは不明。

司法解剖の結果、肉眼所見として、腸間膜のリンパ節、脾臓のリンパ嚢に腫大を認めたが、肺・心臓・脳には肉眼的病変は認めなかった。組織所見については現在調査中。

死亡後、ウイルス同定のために、咽頭拭い液及び便採取を行った。咽頭拭い液からはヒトメタニューモウイルスがPCRにて同定された。

また、細菌については、咽頭拭い液から、PCRにより肺炎球菌及びインフルエンザ菌が検出されたが、細菌培養では検出されなかった。この理由としては、咽頭拭い液を採取した綿棒がペニシリン等の抗菌薬の入ったウイルス検体採取用の保存溶液に浸されており、その影響を受けた可能性があると考えられている。便培養については、赤痢菌、サルモネラ、コレラ、腸炎ビブリオは検出されなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(ファイザー 10G03A)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(北里研 AC014D)

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患は特になし。ワクチン接種同日、市の乳幼児検診を受診しており、異常の指摘はされていない。接種時の身長約80cm、体重12kg。沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンはこれまで3回接種しており、副反応は見られなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、ワクチン接種から24時間以内に死亡した事例のため、因果関係は否定できないものの、死因が特定されていないことから評価不能としている。

3. 専門家の意見

OA 先生：基礎疾患のない児に沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種したところ、翌日発熱し、その後死亡が発見された事例。発熱の原因として死後のPCR検査が陽性であったことから、ヒトメタニューモウイルスによる感染症による可能性が高い。死亡とワクチン接種との因果関係は完全に否定はできないが、臨床経過、検査結果や解剖結果を総合的に判断すると、ヒトメタニューモウイルス感染が死因となった可能性が高い。

OB 先生：血液検査結果と脳浮腫は死後の変化、あるいは二次的所見と考えられるが、救急隊到着時の口腔内泡沫上の血性痰と肺浮腫が直接の死因になった可能性は十分考えられる。心肺停止後の時間が経ていれば、これも死後変化と考えられなくはないが、20分前後の所見なのでやはり死因として考慮しておくべきと考える。ただし、この肺浮腫がワクチンによって引き起こされたのか、感染症によるものかはこの情報では判断できない。臨床所見は必ずしもヒトメタニューモウイルスによる細気管支炎や気管支肺炎とは一致していないが、発熱の原因となった可能性は十分考えられる。そうになると、発熱に伴う脳症や心筋炎、あるいはショックを来すような急性副腎不全等の病態が組織学的に検出されれば、ワクチンより感染との因果関係が濃厚になろうかと思われる。しかし、現時点では組織学的な所見

は得られていないことから、ヒトメタニューモウイルス感染が確認できたものの、ワクチンとの因果関係は否定できないと考える。

○C先生：ワクチン接種21時間後の死亡例だが、咽頭拭い液のウイルス分析からヒトメタニューモウイルスが同定されている。過去にヒトメタニューモウイルス感染症による急性脳症や肺炎（肺炎での死亡は主に高齢者とされている）等での死亡例の報告もある。従って、現段階ではヒトメタニューモウイルス感染症による死亡の可能性もあるが、ワクチン接種と死亡との因果関係について否定も肯定もできない。

(症例 3) (下線部 追加情報)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の女性。

平成23年1月17日、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを1回日同時接種。

平成23年2月17日、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(2回日接種)、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(2回日接種)、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(1回日接種)を同時接種。

2月20日午前8時30分、自宅にて呼吸停止状態で発見された。(うつ伏せではなかった。) 睡眠時の状態は、母親と大人用寝具で添い寝をしており、やや右側を向いていた。救急搬送されるも、来院時心肺停止状態であった。来院時は口腔内に嘔吐物は残っていなかったが、布団には嘔吐物が残っていたと母親より報告されたため、吐物誤嚥による窒息が疑われた。オムツに便が残存していたが、下痢はしていなかった。注射部位反応なし。レントゲン上、両側肺野の透過性低下が認められたが炎症かどうかは不明。血液検査は検体採取できず実施せず。心臓マッサージ、人工呼吸、エピネフリン投与の蘇生処置を行うも、死亡確認。

行政解剖の結果、死因は乳幼児突然死症候群とされた。解剖所見として、左右腎盂粘膜に針尖大の溢血点数個が認められたが、大小脳出血は見られなかった。また、気管支内にミルクは認められなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(ファイザー 10E02A)

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(サノフィバスター E1065)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(北里研 AM009B)

(3) 接種時までの治療等の状況

39週4日の正常分娩であり、出生時の体重は3338g。接種時、若干鼻づまりがあったが、他は特に問題なかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：原疾患、合併症がなくワクチン接種と死亡との因果関係については判断できない。

搬送先の担当医：死因は乳幼児突然死症候群又は窒息であると当初は判断したが、ワクチンの報道を受け、現時点では原因は不明と考えている。

親から報告があった嘔吐物については、ワクチン接種から 3 日が経過していることから、直接的な原因とは考えにくいが、ワクチンによる消化器への影響から二次的に発現した可能性はある。死因については、吐物誤嚥による窒息の疑いあり。

3. 専門家の意見

- A 先生：解剖結果からも死因となる明らかな原因は不明である。ワクチン接種と突然死との間に前後関係はあるが、ワクチン接種から死に至る臨床経過についても睡眠中であったために詳細が不明であり、因果関係については判断できない。臨床的には乳児突然死症候群の可能性も否定できない。

- B 先生：剖検で誤嚥なく、明らかな死因が特定できないので SIDS とされたのだと考える。SIDS の疑いが強まったわけだが、やはりワクチンとの因果関係は否定できない。

- C 先生：ワクチン接種 3 日後の死亡例。健康な、既往歴等も特記すべきことのない児のようで、死亡状況をさまざまに検討しても死亡が説明できず、睡眠の様子も特に変わったところがなく、事故による死亡の証拠も見出されていない。行政解剖からも死因と断定できる肉眼的、組織学的所見の結果もなく、最終的に乳幼児突然死症候群とされている。結果的に病死となるので、死亡とワクチンの因果関係は認められないもの、と考えるのが妥当。

資料 1-5

(症例 4) (下線部 追加情報)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月以上1歳未満の女性。

平成23年1月19日、心雑音あるものの、全身状態良好。体温35.8℃。沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを1回目同時接種。

3月3日午前中、体温35.9℃、全身状態良好のため1月19日と同じ3ワクチンを2回目同時接種。同日、BTシャント術実施医療機関を定期受診。心エコーにて特段異常所見は認めなかった。(やや心臓の動きが悪い状態であったが、これまでと著変は認めなかった。)血液検査にて、PT INR 1.5。

3月4日午前、熱はないが、不機嫌でぐずったりしていた。13時35分、顔色異常、眼が上転、その後意識消失したため救急要請。13時44分、救急隊到着するも、心停止状態、SpO₂30%、チアノーゼあり。13時47分、蘇生開始。心電図上で波形は認めるが、血圧は測定不能。14時10分、救急外来へ搬入、心マッサージ継続。14時14分、気管内挿管。SpO₂測定不能。心拍数150前後と測定できるが、心エコー上、収縮不良であり、血圧測定不能。血液検査結果は、K値5.9mmol/Lとやや高値。エピネフリン、炭酸水素ナトリウム投与するも反応なし。硫酸アトロピンに一過性に反応し、心拍上昇するが、徐々に低下し、15時51分、蘇生処置に反応せず死亡確認。

行政解剖所見 (肉眼的診断)

右室型単心室、単心房、共通房室弁(不完全三尖弁)、肺動脈結紮後、右腕頭動脈-右肺動脈に人工血管シャント(直径4mm)あり。シャント内血栓形成なし、腕頭動脈、肺動脈閉塞なし、血管吻合良好。心室後壁に樹状の変色域あり。内臓完全逆位。

肝、腎、消化管漿膜、腸間膜にうっ血があり、結腸粘膜出血が認められた。脳内出血なし。

肉眼的には、シャント内に血栓塊(4×2mm)をみるも死後の血栓と考えられ、明らかな閉塞性の血栓形成はなく、右腕頭動脈、右肺動脈の閉塞もみられなかった。心筋の変色域に関しては、組織学的検索が必要。脳には表面から観察する限り、硬膜外出血、硬膜下出血、くも膜下出血、脳ヘルニアなど突然死の原因になるような病変はみられなかった。以上より、少なくとも心・肺急性循環不全の原因となる所見は見いだせず、突然死の原因は明らかではなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(ファイザー 10H01A)

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(サノフィパスツール E1234)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(北里研 AM009B)

(3) 接種時までの治療等の状況

38週1日で帝王切開にて出生。出生時の体重は2974g。右胸心、内臓逆位、単心室症、肺動脈弁狭窄と診断され、β-ブロッカーにて治療されていた。平成22年12月17日、BTシャント術施行。術後は、不整脈等なく、体重増加も良好であり、経過は順調であった。フロセミド、ワルファリンカリウム0.25g、スピロノラクトン、パリビズマブ(遺伝子組換え)、アスピリン、ベラプロストナトリウム、エナラプリルマレイン酸を投与されていた。低酸素血症治療のため、在宅で酸素療法にて管理していたが、コントロールはやや不安定で、就寝時は安定するものの、起きている時は酸素濃度の低下がみられていた。平成23年1月14日、血液検査にてPT INR1.55。ワクチン接種時の体重は6.7kg。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：もともと基礎疾患があったため、ワクチンとの因果関係があるとは言いにくい。死亡例が続けて報告されており、死亡時期が近いことから偶発的に起きた可能性も否定できない。本症例は、兵庫県症例が報道されていなかったら報告されていなかったのではないかと。

搬送先の担当医：死亡前日の定期受診の際、心エコーにて、やや心臓の動きが弱かったようだが、正常の範囲内であった。心不全があったかもしれないが可能性は少なく、死亡原因は不明。ワクチンとの因果関係も不明。

3. 専門家の意見

○A 先生：右胸心単心室肺動脈閉鎖があり治療中の児に、肺炎球菌・Hib・DPTを同時接種し、児は翌日死亡された。心疾患の増悪による死亡も否定できない。従って、ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、因果関係は否定も肯定もできない。

○B 先生：基礎に心疾患があり、接種日の心エコーでやや心臓の動きが悪かったと報告されている。心疾患に基づく死亡の可能性は否定できないが、シャントは開存しており、急死にいたった心臓の原因が特定できない。一方、ワクチン接種翌日に不機嫌となり、状態悪化をきたしたことは、これまでの報告例と似た経過であり、ワクチンとの因果関係も否定できない。

ただし、生体で何が起こったかは全く不明である。

結論としては、ワクチンとの因果関係は否定できないということになる。

○C先生：時間的要素（接種翌日）からは、死亡とワクチンとの因果関係は否定も肯定もできない。しかし、本児は右胸心等の内臓逆位、単心室、肺動脈弁狭窄を基礎疾患として持っていること、普段から低酸素状態が見られていた様子であること等から、これら基礎疾患や状態による死亡とも考えられる。剖検では死因不明であり、前述のとおり現段階ではワクチンとの因果関係は肯定も否定もできない。

(症例 5)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月未満の男性。

平成23年1月7日、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン2回目接種、1月28日、3回目接種。

平成23年2月4日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（1回目）、乾燥BCGワクチン（1回目）を同時接種。

2月6日午前7時、入眠していることを母親が確認。午前9時、横に嘔吐した形跡があり、呼吸がなかったため救急要請。9時22分、搬送先の病院に到着するも、その時点で心肺停止状態であった。気管内挿管時、気道に嘔吐物は認めず。心肺蘇生処置が行われたが、反応なく死亡。

解剖は行われておらず、死因は不明。

死亡後の心腔内採血結果では、血清K値が7.1mEq/Lと高値であった。また、死後のCT検査では、上矢状洞の高吸収域がやや目立ち、循環停止後の変化の可能性があるとされている。また肺野にすりガラス影が認められているが、肺炎や循環停止後の変化の可能性が考えられる。肝内の門脈に認められたairも循環停止後の変化と考えられている。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィパスツール E0770）

乾燥BCGワクチン（日本ビーシージー製造 KH128）

(3) 接種時までの治療等の状況

生後チアノーゼあり、心腫瘍の疑い、右心室肥大ありといわれたが、その後の受診ではほぼ正常化しており、3ヶ月検診の時点では異常なしと言われていた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医、及び搬送先の担当医は、死因も不明でありワクチン接種との因果関係も不明としている。

3. 専門家の意見

○A先生：原病（心腫瘍の疑い、右心室肥大など）の詳細も不明な上に、死亡時・後の検査所見も情報不足である。剖検もされていない。ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、因果関係は否定も肯定もできない。

○B先生：以前に指摘された心臓腫瘍、右心室肥大は3ヶ月時点で消失していることから、基礎疾患のない乳児と判断してよいだろう。ワクチン接種2日後に、嘔吐の痕跡を残し死亡しているのが確認されたことから、誤嚥による窒息死の可能性が高い。蘇生時（気管内挿管時）に気道内に吐物があったかどうかの情報が必要と思われる。CTによる脳の所見や肺の所見は死後の二次変化の可能性が高く、死因は特定できない。また、ワクチン接種と2日後に生じた嘔吐は因果関係を強く示唆しないと思われるが、完全に否定もできない。

結論として、ワクチンとの因果関係を強く示唆する症例ではないが、死因が不明であり完全に否定することはできない。

○C先生：時間的要素（接種2日後）からは、死亡とワクチンの因果関係は否定も肯定もできない。剖検が実施されておらず、臨床経過や死亡状況の様子からも死因を特定できていないため、現時点ではいわゆる分類不能の乳幼児突然死に該当するものと考えられる。

資料 1-7

(症例 6)

1. 報告内容

(1) 事例

6ヶ月以上・1歳未満の男性。

平成23年2月15日、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン1回目、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン2回目接種。接種前の体温は36.8℃、鼻汁が以前より少し出ていたが全身状態良好であった。接種後は、2月22日まで、特段異常なし。

2月22日の午前7時頃、自宅にて布団にくるまりうつぶせ寝の状態（普段はうつぶせ寝ではないとのこと）で、全く反応がないことに保護者が気づいた。嘔吐物なし。直ちに救急要請し、保護者により心肺蘇生処置を開始。7時34分、救急隊到着。意識レベルJCS III-300、瞳孔径8mmで対光反射なく、心肺停止を確認、蘇生処置継続。7時48分、医療機関到着し、気管内挿管、エピネフリン投与等の蘇生処置を行うも、反応なく、9時13分死亡確認。8時30分時点での血液検査結果では、血清K値12.3mEq/L、血糖値247mg/dL、AST 4428IU/L、ALT 290IU/L、ALP 1124 IU/L、LDH 8066 IU/L、CK 2010IU/L、CRP 0.16 mg/dLであった。

蘇生中のCT検査結果では、頭部に出血や浮腫性変化なし。両側肺野中核側低位にスリガラス影を認め、肺水腫の所見と考えられた。心不全による変化か心停止後の変化かは判断できず。縦隔に明らかな異常所見なし。胸水なし。腹部も、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓に異常所見なく、腹水もなかった。死因を特定できる特異的所見は見当たらず、死因は乳幼児突然死症候群疑いとされた。

搬入時に採取した便から、PCR検査にてノロウイルスが検出されたが、ノロウイルス感染症に合致する症状は把握されていない。また、死亡後ウイルス検査を実施しているが、パラインフルエンザ1、2、3型、エコーウイルス3、7、11、12型、コクサッキーA9、B1、B2型についてはいずれも検出されていない。

承諾解剖結果

死因は乳幼児突然死症候群（SIDS）の疑い。

左右頬に微細な表皮剥脱。心外膜・肺・胸腺に溢血点。心臓内少量の豚脂様凝血を含む流動性血液。肺水腫様。心臓48g、左心室やや肥大様。小腸内一部充えい高度、小腸内容は一部出血様赤褐色粘液。胃内容は粘液付着のみ。その他、死因となりうる損傷および病変を認めない。

乳幼児突然死症候群の可能性が高い。ただし、心臓内に少量の豚脂様凝血を認めており、死亡までに時間が経過していた可能性も否定できない。左心室はやや肥大様であるが、明らかに心肥大などの疾病とまではいえない。小腸内容は一部出血様赤褐色粘液となっており腸炎の可能性もあるが、搬送先病院での検

査では血液中のCRPは上昇しておらず、やや考えにくい。病理組織学的検査実施後に最終的に判断する。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（サノフィバツール E1201）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（北里研 AC014D）

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患は特になし。出生体重3780g。ワクチン接種時の身長70.2cm、体重9505g、発育の程度は普通か大きめ。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、および乾燥 BCG ワクチンの1回目の接種歴があるが、副反応は見られなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医：組織診断の結果がでていないため、ワクチンとの因果関係は不明。SIDSの可能性もあると考えている。ワクチン同時接種後の死亡例が報道されていることから、本事例もご家族と相談して報告することとした。

搬送医：ワクチン接種との因果関係は不明であるが、ワクチン接種から1週間後に突然死していることから、時間的要素の観点からの考慮が必要であり、組織所見（肉眼的解剖診断はSIDS）などの詳細結果をあわせての検討が待たれるところである。

3. 専門家の意見

○A先生：Hib ワクチンと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンを同時接種後7日目に突然死した乳児。ワクチン接種後に異常所見なく、死亡時うつぶせ寝であった。CTでは肺水腫がみられており、剖検では特段の異常なく、便のPCR検査でノロウイルスが陽性であった。提供された情報を現時点で総合的に評価すると本児はSIDSであった可能性が最も高い。従って、ワクチンとの因果関係はないと判断する。

○B先生：発見時の状況から、SIDSが疑われる。ノロウイルスが死亡とどう関与したかが不明であるが、医師のコメントどおりワクチン接種後7日経過しているため、ワクチンとの因果関係はないと判断する。剖検所見でも、明らかな死因と思われるものがなく、発見時の状況と合わせてSIDSが疑わしいことには変わりはない。唯一、可能性が残るとすれば急性心筋炎だが、ワクチン接種後7日目にワクチンが原因で致死的な急性心筋炎に伴う心不

全を来すことが起こりうるかどうかは疑問。現時点では、SIDSの可能性が最も高いと考えられ、ワクチンとの因果関係は心筋炎が証明されないがぎり、「ない」と考える。

○C先生：最初は今までに報告がないのに①急に4例（宝塚、西宮、川崎、京都）が出たこと、②4例中3例が関西の事例であること、③ウイルス感染の多い期間であることから、ウイルス感染の関与があるのではと考えていた。しかし、本症例を見ると、接種前の体温は正常であり感染症の関与は否定できると思われる。

便のPCR検査にてノロウイルスが検出されているが、ノロウイルス感染は一般に軽症であり、死亡例は嘔吐による誤嚥・窒息が考えられるが、剖検結果からはミルクの詰まりなどはなく、誤嚥は否定的と思う。

そのため、残るはSIDSとなる。①突然死する基礎疾患がない、②剖検で呼吸器や神経の器質的疾患が見られていない、③嘔吐物は無く、ミルクの詰まりなど誤嚥の所見はない、④うつ伏せに寝ていた、以上のことから、喫煙に関しての情報はないもののSIDSの要件は備えているように思う。

接種後はワクチンとの因果関係は不明としているが、私はSIDSが第一に考えられるのではないかと考えている。また、解剖結果をみて、SIDSの疑いがより強くなったと考えている。

人口動態統計による 0～4 歳児の月別死因別死亡数

平成21年人口動態調査

乳児(1歳未満)死亡数 死亡数、死亡月・死因(乳児死因简单分類)

総数	01月	02月	03月	04月	05月	06月	07月	08月	09月	10月	11月	12月
2556	219	205	219	221	226	221	226	198	190	202	214	215
Ba01 腸管感染症	11	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Ba02 敗血症	59	5	4	3	4	4	9	10	7	4	2	3
Ba03 麻疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba04 ウイルス肝炎	2	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
Ba05 その他の感染症及び寄生虫症	20	2	-	1	4	1	2	1	-	1	5	3
Ba06 悪性新生物	18	1	1	2	2	3	2	1	1	1	2	2
Ba07 白血病	7	1	1	1	1	2	-	-	-	-	1	1
Ba08 その他の悪性新生物	11	-	-	1	2	1	2	1	1	1	1	1
Ba09 その他の新生物	20	2	-	2	2	3	1	3	1	-	1	5
Ba10 栄養失調及び栄養欠乏	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba11 代謝障害	30	2	1	-	1	5	3	3	3	4	1	3
Ba12 糖尿病	6	2	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
Ba13 腎臓性筋萎縮症	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba14 脳性麻痺	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Ba15 心疾患(高血圧性除く)	81	7	9	10	8	5	6	9	6	7	4	6
Ba16 脳血管疾患	5	-	-	-	2	-	1	-	-	1	1	-
Ba17 インフルエンザ	4	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	1
Ba18 肺炎	39	5	4	1	7	3	3	3	1	1	5	6
Ba19 喘息	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Ba20 ヘルニア及び腸閉塞	6	1	1	-	-	-	1	-	-	1	1	2
Ba21 肝疾患	15	1	1	3	-	3	-	2	-	2	2	1
Ba22 腎不全	10	-	2	-	-	2	2	1	1	-	1	1
Ba23 胎産期に発生した病態	659	59	44	60	60	54	65	67	58	59	54	56
Ba24 胎児発育に關する障害	72	7	11	7	10	4	2	5	3	6	5	4
Ba25 出産外傷	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Ba26 出生時仮死	102	6	3	12	8	11	7	6	14	10	9	8
Ba27 新生児の呼吸障害	41	3	-	3	4	7	6	3	5	1	3	4
Ba28 胎産期に発生した肺出血	9	3	-	1	3	-	1	-	1	-	-	-
Ba29 発生した心血管障害	56	7	1	3	2	4	4	6	5	7	6	5
Ba30 その他の特異的な呼吸	153	12	14	14	14	9	21	15	13	8	14	8
Ba31 新生児の細菌性敗血症	44	6	3	2	2	3	6	2	6	2	5	5
Ba32 その他の特異的な感染	9	-	-	-	-	3	-	1	-	1	1	2
Ba33 出血性障害及び血液障害	99	7	4	12	8	9	8	15	4	12	4	11
Ba34 その他の病態	102	8	8	6	11	4	10	14	6	11	7	9
Ba35 先天奇形、変形・顔色体異	897	78	74	88	75	63	69	76	69	73	69	67
Ba36 神経系の先天奇形	38	4	3	2	3	3	3	1	3	5	3	5
Ba37 心臓の先天奇形	262	30	19	27	14	16	29	29	21	21	17	15
Ba38 その他の循環器系の先天	130	9	7	6	13	14	14	15	11	11	10	9
Ba39 呼吸器系の先天奇形	71	5	5	5	13	6	5	5	3	5	7	8
Ba40 消化器系の先天奇形	20	1	2	3	1	2	-	1	1	3	3	1
Ba41 筋骨格系の先天奇形	71	6	7	5	6	4	4	4	11	7	7	3
Ba42 その他の先天奇形及び	90	4	7	13	7	10	5	8	10	7	5	7
Ba43 他に分類されないもの	215	20	24	27	16	28	9	13	9	14	17	15
Ba44 乳幼児突然死症候群	145	13	13	11	14	16	10	8	8	8	19	15
Ba45 その他のすべての疾患	347	30	35	30	19	27	31	30	29	26	35	27
Ba46 不慮の事故	124	8	10	8	19	12	8	12	12	6	7	10
Ba47 交通事故	9	-	1	-	1	1	1	1	2	1	-	1
Ba48 転倒・転落	7	1	-	-	3	1	-	2	-	-	-	-
Ba49 不慮の溺死及び溺水	7	-	-	-	1	-	-	3	-	-	2	-
Ba50 胃内容物の誤えん	37	3	2	2	7	4	1	4	6	1	1	2
Ba51 その他の不慮の窒息	46	3	4	5	6	4	4	1	2	4	3	7
Ba52 煙、火及び炎への曝露	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba53 有害物質による不慮の中	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba54 その他の不慮の事故	16	-	2	1	1	2	2	1	2	-	1	3
Ba55 他 殺	11	2	1	-	1	-	1	-	1	-	2	2
Ba56 その他の外因	12	-	-	-	1	1	5	-	-	-	1	3

平成22年人口動態調査 月報より加工
乳児(1歳未満)死亡数 死亡数、死亡月・死因(乳児死因简单分類)

総数	01月	02月	03月	04月	05月	06月	07月	08月	09月	10月
2 047	221	215	222	197	229	190	184	193	193	203
Ba01 腸管感染症	9	-	1	1	3	2	1	-	-	1
Ba02 敗血症	36	4	6	4	2	4	4	1	4	3
Ba03 麻疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba04 ウイルス肝炎	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Ba05 その他の感染症及び寄生虫症	17	3	3	2	-	3	1	1	3	1
Ba06 悪性新生物	10	-	1	-	1	2	1	2	-	3
Ba07 白血病	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Ba08 その他の悪性新生物	8	-	1	-	-	2	1	2	-	2
Ba09 その他の新生物	13	3	-	1	-	1	3	-	3	2
Ba10 栄養失調及び栄養欠乏	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Ba11 代謝障害	20	2	-	3	2	4	1	1	2	3
Ba12 糖尿病	7	2	1	2	-	-	-	1	1	-
Ba13 腎臓性筋萎縮症	2	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Ba14 脳性麻痺	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Ba15 心疾患(高血圧性除く)	58	11	8	5	6	10	3	6	4	3
Ba16 脳血管疾患	4	2	-	-	1	1	-	-	-	-
Ba17 インフルエンザ	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Ba18 肺炎	34	6	6	6	2	3	2	2	2	5
Ba19 喘息	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba20 ヘルニア及び腸閉塞	8	1	1	1	1	-	1	-	2	1
Ba21 肝疾患	7	1	-	-	-	1	-	1	3	1
Ba22 腎不全	5	2	-	-	1	-	-	-	1	-
Ba23 胎産期に発生した病態	528	45	59	48	49	64	39	53	48	62
Ba24 胎児発育に關する障害	54	4	7	4	4	7	7	9	3	6
Ba25 出産外傷	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Ba26 出生時仮死	80	7	9	11	10	13	10	5	4	5
Ba27 新生児の呼吸障害	16	2	-	2	2	3	1	1	3	2
Ba28 胎産期に発生した肺出血	8	2	1	1	-	1	1	-	-	2
Ba29 発生した心血管障害	55	5	8	4	4	6	2	7	6	9
Ba30 その他の特異的な呼吸障害	129	10	17	9	8	15	6	14	12	20
Ba31 新生児の細菌性敗血症	36	6	1	3	4	5	1	3	3	7
Ba32 その他の特異的な感染	11	-	2	2	1	-	1	1	1	2
Ba33 出血性障害及び血液障害	71	4	10	5	5	9	5	6	8	10
Ba34 その他の病態	67	5	4	7	11	5	5	7	8	6
Ba35 先天奇形、変形・顔色体異常	776	75	82	89	68	83	82	75	75	75
Ba36 神経系の先天奇形	38	7	4	6	3	6	4	2	-	4
Ba37 心臓の先天奇形	259	26	27	23	29	29	26	25	25	24
Ba38 その他の循環器系の先天奇形	87	12	8	13	8	8	8	12	7	6
Ba39 呼吸器系の先天奇形	58	8	4	5	6	7	4	5	4	7
Ba40 消化器系の先天奇形	26	-	1	4	2	4	1	5	3	5
Ba41 筋骨格系の先天奇形	55	4	9	13	2	2	5	11	2	2
Ba42 その他の先天奇形及び	66	5	11	1	4	6	6	10	8	10
Ba43 他に分類されないもの	187	13	14	25	16	22	25	6	25	20
Ba44 乳幼児突然死症候群	115	17	7	13	16	14	12	6	6	9
Ba45 その他のすべての疾患	271	30	32	35	30	22	22	22	29	22
Ba46 不慮の事故	93	11	5	8	10	10	13	13	7	9
Ba47 交通事故	4	-	-	-	1	1	-	1	1	-
Ba48 転倒・転落	4	-	-	-	1	1	-	1	1	-
Ba49 不慮の溺死及び溺水	6	-	-	-	-	3	-	-	3	-
Ba50 胃内容物の誤えん	33	7	2	3	2	2	5	4	4	2
Ba51 その他の不慮の窒息	37	4	3	4	3	6	3	5	1	7
Ba52 煙、火及び炎への曝露	3	-	-	1	2	-	-	-	-	-
Ba53 有害物質による不慮の中	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ba54 その他の不慮の事故	4	-	-	-	1	1	1	1	-	-
Ba55 他 殺	11	2	-	3	2	1	1	-	1	-
Ba56 その他の外因	17	1	2	1	2	3	4	-	1	2

乳幼児突然死症候群による乳児(1歳未満)死亡数

	01月	02月	03月	04月	05月	06月	07月	08月	09月	10月	11月	12月
総数	174	26	13	18	15	11	9	7	6	15	15	21
平成17年	177	19	14	15	18	17	10	9	11	14	13	19
平成18年	147	13	12	16	8	12	12	12	13	7	12	17
平成19年	153	16	9	14	18	19	10	6	9	14	9	10
平成20年	145	13	13	11	14	16	10	8	6	19	15	12
平成21年	115	17	7	13	16	14	12	6	9	15	-	-
平成22年※												

※10月までの速報値

平成21年 人口動態統計における0歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)について

	総数	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総数	2556	219	205	219	221	226	221	226	198	190	202	214	215
01000 感染症及び寄生虫症	92	7	8	4	10	7	11	12	8	5	4	8	8
01100 腸管感染症	11	-	4	-	2	1	-	1	1	-	1	-	1
01200 結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01201 呼吸器結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01202 その他の結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01300 敗血症	59	5	4	3	4	4	9	10	7	4	2	3	4
01400 ウイルス肝炎	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
01401 B型ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01402 C型ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01403 その他	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
01500 HIV病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01600 その他の感染症	20	2	-	1	4	1	2	1	-	1	-	5	3
02000 新生物	38	3	1	4	4	6	3	4	2	1	1	7	2
02100 悪性新生物	18	1	1	2	2	3	2	1	1	1	-	2	2
02101 口唇、口腔及び咽頭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02102 食道の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02103 胃の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02104 結腸の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02105 直腸S状結腸移行部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02106 肝及び肝内胆管	2	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
02107 胆のう及び他の胆道	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02108 膵の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02109 喉頭の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02110 気管、気管支及び肺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02111 皮膚の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02112 乳房の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02113 子宮の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02114 卵巣の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02115 前立腺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02116 膀胱の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02117 中枢神経系	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
02118 悪性リンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02119 白血病	7	1	1	1	-	2	-	-	-	-	-	1	1
02120 その他のリンパ組織	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02121 その他の悪性新生物	8	-	-	-	1	1	2	1	-	1	-	1	1
02200 その他の新生物	20	2	-	2	2	3	1	3	1	-	1	5	-
02201 中枢神経系	4	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	-
02202 中枢神経系を除く	16	2	-	2	2	2	1	3	1	-	-	3	-
03000 血液及び造血器の疾患	18	4	3	1	-	2	2	2	-	1	1	1	1
03100 貧血	2	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
03200 その他	16	3	3	1	-	2	2	1	-	1	1	1	1
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	32	2	1	-	-	5	4	3	3	5	1	3	4
04100 糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04200 その他	32	2	1	-	-	5	4	3	3	5	1	3	4
05000 精神及び行動の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05100 血管性及び不明の認知症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05200 その他の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06000 神経系の疾患	41	4	5	3	2	5	5	5	2	2	2	3	3
06100 髄膜炎	6	2	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-
06200 脊髄性筋萎縮症	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
08300 パーキンソン病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06400 アルツハイマー病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06500 その他の神経系の疾患	33	2	4	3	1	5	3	5	2	1	1	3	3
07000 眼及び付属器の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08000 耳及び乳突突起の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09000 循環器系の疾患	91	7	9	10	8	8	7	12	6	7	6	7	4
09100 高血圧性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09101 高血圧性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09102 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09200 心疾患(高血圧性除く)	81	7	9	10	8	5	6	9	6	7	4	6	4
09201 慢性リウマチ性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09202 急性心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09203 その他の虚血性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09204 慢性非リウマチ性心内膜症	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
09205 心筋症	25	2	3	3	1	2	1	4	-	3	2	3	1
09206 不整脈及び伝導障害	11	2	-	-	3	-	2	1	-	1	1	-	1
09207 心不全	14	1	2	2	2	1	-	2	2	1	-	1	-
09208 その他の心疾患	29	2	4	4	5	2	2	2	2	3	2	1	2

	総数	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
09300 脳血管疾患	5	-	-	-	-	2	-	1	-	-	1	1	-
09301 くも膜下出血	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
09302 脳内出血	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
09303 脳梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09304 その他の脳血管疾患	3	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-
09400 大動脈瘤及び解離	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09500 その他の循環器系の疾患	5	-	-	-	-	1	1	2	-	-	1	-	-
10000 呼吸器系の疾患	106	10	7	9	14	4	9	6	4	8	8	13	14
10100 インフルエンザ	4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	1
10200 肺炎	39	5	4	1	7	3	3	-	3	1	1	5	6
10300 急性気管支炎	4	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1
10400 慢性閉塞性肺疾患	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
10500 喘息	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
10600 その他の呼吸器系の疾患	57	4	3	8	6	1	5	4	1	6	7	6	6
11000 消化器系の疾患	60	3	7	6	-	7	7	3	6	4	7	4	6
11100 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11200 ヘルニア及び腸閉塞	6	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	1	2
11300 肝疾患	15	1	1	3	-	3	-	2	-	-	2	2	1
11301 肝硬変	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
11302 その他の肝疾患	13	1	1	2	-	3	-	2	-	-	2	1	1
11400 その他の消化器系の疾患	39	2	5	3	-	4	6	1	6	3	5	1	3
12000 皮膚及び皮下組織の疾患	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
13000 筋骨格系・結合組織の疾患	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
14000 泌尿生殖器系の疾患	12	-	2	-	-	2	2	2	1	-	-	1	1
14100 糸球体疾患	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
14200 腎不全	10	-	2	-	-	2	2	1	1	-	-	1	1
14201 急性腎不全	5	-	-	-	-	2	1	-	1	-	-	-	1
14202 慢性腎不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14203 詳細不明の腎不全	5	-	2	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-
14300 その他の泌尿生殖器系の疾患	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
15000 妊娠、分娩及び産後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16000 周産期に発生した病態	689	59	44	60	60	54	65	67	56	59	54	56	55
16100 妊娠期間に関連する障害	72	7	11	7	10	4	2	5	3	6	5	4	8
16200 出産外傷	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
16300 特異的な呼吸障害	361	31	18	33	29	31	39	30	37	27	32	26	28
16400 周産期に特異的な感染症	53	6	3	2	2	6	6	3	6	3	6	6	4
16500 出血性障害及び血液障害	99	7	4	12	8	9	8	15	4	12	4	11	5
16600 その他の発生した病態	102	8	8	6	11	4	10	14	6	11	7	9	8
17000 先天奇形及び染色体異常	897	79	74	88	75	83	69	76	69	73	69	67	75
17100 神経系の先天奇形	38	4	3	2	3	3	3	1	3	5	3	5	3
17200 循環器系の先天奇形	392	39	26	33	27	30	43	44	32	32	27	24	35
17201 心臓の先天奇形	262	30	19	27	14	16	29	29	21	21	17	15	24
17202 その他の循環器系	130	9	7	6	13	14	14	15	11	11	10	9	11
17300 消化器系の先天奇形	20	1	2	3	1	2	-	1	1	3	3	1	2
17400 その他の先天奇形	232	15	19	23	26	20	14	17	24	19	19	22	14
17500 他に分類されないもの	215	20	24	27	18	28	9	13	9	14	17	15	21
18000 症状、徴候・異常臨床所見	331	31	33	26	25	30	23	20	28	19	39	31	28
18100 老衰	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18200 乳幼児突然死症候群	145	13	13	11	14	16	10	8	8	6	19	15	12
18300 その他の症状	188	18	20	15	11	14	13	12	20	13	20	16	14
20000 傷害及び死亡の外因	147	10	11	8	21	13	14	12	13	6	10	13	16
20100 不慮の事故	124	8	10	8	19	12	8	12	12	6	7	10	12
20101 交通事故	9	-	1	-	1	1	1	1	2	1	-	-	1
20102 転倒・転落	7	1	-	-	3	1	-	2	-	-	-	-	-
20103 不慮の溺死及び溺水	7	-	-	-	1	-	-	3	-	-	2	-	1
20104 不慮の窒息	83	6	6	7	13	8	5	5	8	5	4	9	7
20105 煙・火・火災への曝露	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20106 有害物質による中毒	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20107 その他の不慮の事故	16	-	2	1	1	2	2	1	2	-	1	1	3
20200 自殺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20300 他殺	11	2	1	-	1	-	1	-	1	-	2	2	1
20400 その他の外因	12	-	-	-	1	1	5	-	-	-	1	1	3
22000 特殊目的用コード	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22100 重症急性呼吸器症候群(SARS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平成21年 人口動態統計における1歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)について

	年間	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総数	405	47	29	36	36	50	36	22	21	35	26	30	37
01000 感染症及び寄生虫症	28	5	3	5	4	2	2	-	2	-	1	-	2
01100 腸管感染症	9	1	2	1	2	1	1	-	-	-	-	-	1
01200 結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01201 呼吸器結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01202 その他の結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01300 敗血症	7	2	1	3	-	-	-	-	1	-	-	-	-
01400 ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01401 B型肝炎ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01402 C型肝炎ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01403 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01500 HIV病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01600 その他の感染症	10	2	-	1	2	1	1	-	1	-	1	-	1
02000 新生物	27	4	4	2	2	3	1	-	5	1	3	2	-
02100 悪性新生物	21	4	4	2	1	3	1	-	3	1	-	2	-
02101 口腔、口腔及び咽頭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02102 食道の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02103 胃の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02104 結腸の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02105 直腸S状結腸移行部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02106 肝及び肝臓周囲	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02107 肺のう及び他の組織	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02108 肺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02109 喉頭の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02110 気管、気管支及び肺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02111 皮膚の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02112 乳房の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02113 子宮の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02114 卵巣の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02115 前立腺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02116 膀胱の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02117 中枢神経系	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02118 悪性リンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02119 白血病	6	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
02120 その他のリンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02121 その他の悪性新生物	10	1	2	1	1	1	1	-	2	1	-	-	-
02200 その他の新生物	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
02201 中枢神経系	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
02202 中枢神経系を除く	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03000 血液及び造血器の疾患	11	2	-	1	-	-	-	-	2	-	3	2	1
03100 貧血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03200 その他	11	2	-	1	-	-	-	-	2	-	3	2	1
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	11	3	-	2	-	5	-	-	-	-	-	-	-
04100 糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04200 その他	11	3	-	2	-	5	-	-	-	-	-	-	-
05000 精神及び行動の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05100 血質性及び不明の認知症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05200 その他の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06000 神経系の疾患	36	7	5	-	1	3	2	5	1	1	1	6	4
06100 脳炎	4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
06200 脊髄性筋萎縮症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06300 パーキンソン病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06400 アルツハイマー病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06500 その他の神経系の疾患	32	7	4	-	1	2	2	5	1	1	1	5	3
07000 頭及び付属器の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08000 耳及び聴覚器の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09000 循環器系の疾患	33	4	3	2	1	6	7	-	2	3	1	1	3
09100 高血圧性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09101 高血圧性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09102 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09200 心疾患(高血圧性除く)	29	4	3	1	1	4	7	-	1	3	1	1	3
09201 慢性リウマチ性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09202 急性心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09203 その他の高血圧性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09204 慢性非リウマチ性心臓病	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09205 心筋症	5	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
09206 不整脈及び伝導障害	6	-	-	-									

平成21年 人口動態統計における2歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)について

年	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
09300 脳血管疾患	4	-	1	-	2	-	-	-	1	-	-	-
09301 くも膜下出血	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
09302 脳内出血	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
09303 脳梗塞	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09304 その他の脳血管疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09400 大動脈瘤及び解離	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09500 その他の循環器系の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10000 呼吸器系の疾患	40	6	1	6	6	4	4	1	-	2	2	7
10100 インフルエンザ	5	2	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
10200 肺炎	18	-	1	2	4	1	3	1	-	1	1	3
10300 急性気管支炎	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
10400 慢性閉塞性肺疾患	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
10500 喘息	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10600 その他の呼吸器系の疾患	14	4	-	2	2	2	1	-	-	-	-	3
11000 消化器系の疾患	14	1	1	-	3	3	-	2	2	-	1	1
11100 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11200 ヘルニア及び腸閉塞	5	-	1	-	2	1	-	-	-	-	-	1
11300 肝疾患	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11301 肝臓癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11302 その他の肝疾患	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11400 その他の消化器系の疾患	7	1	-	-	1	1	-	1	2	-	1	-
12000 皮膚及び皮下組織の疾患	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
13000 筋骨格系・結合組織の疾患	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
14000 腎臓系・泌尿器系の疾患	4	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
14100 糸球体疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14200 腎不全	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
14201 急性腎不全	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14202 慢性腎不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14203 詳細不明の腎不全	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
14300 その他の腎臓系・泌尿器系の疾患	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
15000 妊娠、分娩及び産後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16000 周産期に発生した疾患	7	-	1	1	1	-	1	1	-	1	1	-
16100 妊娠期間に関連する障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16200 出産外傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16300 特異的な呼吸器症	3	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-
16400 周産期に特異的な呼吸器症	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16500 出血性脳障害及び血液障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16600 その他の発生した疾患	3	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-
17000 先天奇形及び染色体異常	91	7	3	10	11	12	9	4	3	10	9	7
17100 神経系の先天奇形	5	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	1
17200 循環器系の先天奇形	49	3	3	5	5	8	4	4	1	4	5	3
17201 心臓の先天奇形	23	1	1	5	3	7	1	2	1	2	5	2
17202 その他の循環器系	16	2	2	-	2	1	3	2	-	2	-	1
17300 消化器系の先天奇形	8	-	-	-	2	1	-	-	1	3	-	1
17400 その他の先天奇形	10	1	-	3	2	-	1	-	-	2	1	-
17500 他に分類されないもの	19	3	-	2	4	2	-	1	3	2	1	1
18000 症状、徴候・異常臨床所見	42	5	1	4	3	7	6	2	-	5	1	5
18100 老衰	-	-	-	-	-	2	3	-	-	1	1	-
18200 乳幼児突然死症候群	11	2	1	-	-	2	3	-	-	1	1	-
18300 その他の症状	31	3	-	4	3	5	3	2	-	4	-	5
20000 溺死及び死亡の外因	61	2	7	3	4	5	5	4	6	8	3	7
20100 不慮の事故	56	1	7	2	4	4	5	4	6	7	3	6
20101 交通事故	13	-	3	1	2	-	1	1	3	1	1	-
20102 転倒・転落	6	-	-	-	-	-	1	1	-	3	1	-
20103 不慮の溺死及び溺水	20	-	1	-	2	3	-	2	2	3	-	4
20104 不慮の窒息	10	1	2	1	-	1	2	-	-	-	-	1
20105 煙、火・火災への曝露	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20106 有害物質による中毒	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20107 その他の不慮の事故	5	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2
20200 自殺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20300 他殺	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
20400 その他の外因	4	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
22000 特殊目的用コード	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22100 重症急性呼吸器症候群(SAR-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

月別	年間	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総数	164	10	13	13	14	16	11	13	10	16	11	14	
01000 感染症及び寄生虫症	16	2	1	2	-	1	1	2	1	2	1	1	
01100 腸管感染症	7	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	
01200 結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01201 呼吸器結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01202 その他の結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01300 敗血症	6	1	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	
01400 ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01401 B型肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01402 C型肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01403 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01500 HIV感染症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
01600 その他の感染症	3	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	
02000 新生物	30	1	1	3	2	6	4	1	-	2	5	1	
02100 悪性新生物	26	1	1	1	2	5	4	-	-	2	5	1	
02101 口腔、口唇及び咽頭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02102 食道の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02103 胃の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02104 結腸の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02105 直腸S状結腸移行部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02106 肝及び肝内胆管	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02107 胆のう及び他の胆道	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02108 肺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02109 喉頭の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02110 気管、気管支及び肺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02111 皮膚の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02112 乳房の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02113 子宮の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02114 卵巣の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02115 前立腺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02116 膀胱の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02117 中脳神経系	4	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	
02118 脳神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02119 脳神経系	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02120 その他のリンパ組織	6	-	1	-	1	2	1	-	-	-	-	-	
02121 その他の悪性新生物	16	1	-	1	1	1	3	-	-	2	4	1	
02200 その他の新生物	4	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	
02201 中枢神経系	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
02202 中枢神経系を除く	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
03000 血液及び造血系の疾患	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	
03100 貧血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
03200 その他	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	
04000 内分泌、栄養及び代謝	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
04100 糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
04200 その他	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
05000 精神及び行動の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
05100 自傷及び不明の死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
05200 その他の障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
06000 神経系の疾患	9	2	-	1	-	2	-	-	-	1	2	-	
06100 癲癇	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
06200 器質性脳機能障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
06300 パーキンソン病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
06400 アルツハイマー病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
06500 その他の神経系の疾患	8	2	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	
07000 眼及び付属器の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
08000 耳及び聴覚系の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09000 循環器系の疾患	9	-	1	1	-	2	-	-	-	1	1	2	
09100 高血圧性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09101 高血圧性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09102 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09200 心疾患(高血圧性を除く)	9	-	1	1	-	2	-	-	-	1	1	2	
09201 慢性心臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09202 急性心臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09203 その他の虚血性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09204 慢性心臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09205 心臓病	3	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	
09206 不整脈及び伝導障害	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09207 心不全	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
09208 その他の心疾患	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

平成21年 人口動態統計における3歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)について

死因	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
09300 脳血管疾患													
09301 くも膜下出血													
09302 脳内出血													
09303 脳梗塞													
09304 その他の脳血管疾患													
09400 大動脈瘤及び解離													
09500 その他の循環器系の疾患													
10000 呼吸器系の疾患	17		3		1	2	1						4
10100 インフルエンザ	5												4
10200 肺炎	9		2		1	1							
10300 急性気管支炎													
10400 慢性閉塞性肺疾患													
10500 喘息	1												
10500 その他の呼吸器系の疾患	6		1										
11000 消化器系の疾患	4												
11100 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	1												
11200 ヘルニア及び腸閉塞	2												
11300 肝疾患													
11301 肝臓炎													
11302 その他の肝疾患													
11400 その他の消化器系の疾患	1												
12000 皮膚及び皮下組織の疾患													
13000 筋骨格系・結合組織の疾患	2												
14000 腎臓病・泌尿器系の疾患	2												
14100 糸球体疾患													
14200 腎不全	1												
14201 急性腎不全	1												
14202 慢性腎不全													
14203 詳細不明の腎不全													
14300 その他の腎臓病・泌尿器系の疾患													
15000 妊娠、分娩及び産後													
16000 周産期に発生した病態													
16100 妊娠期間に関連する病態													
16200 出産外傷													
16300 特異的な呼吸障害													
16400 周産期に特異的な形態													
16500 出血性障害及び血液病													
16600 その他の発生した病態													
17000 先天奇形及び染色体異常	20	1	2	2	2	1	1	5	1	3	1	3	3
17100 神経系の先天奇形	6												1
17200 循環器系の先天奇形	16		1	1	1	1	1	5	1	2	1	1	1
17201 心臓の先天奇形	12		1	1	1	1	1	3	1	2	1	1	1
17202 その他の循環器系	4												
17300 消化器系の先天奇形													
17400 その他の先天奇形	2	1											1
17500 他に分類されていないもの	4		1										1
18000 瘧疾、髄膜炎・脳脊髄液所	3												
18100 疥癬													
18200 乳幼児突然死症候群													
18300 その他の症状	3												
20000 偶発及び死因不明	40	4	4	2	5	5	3	4	5	2	1	3	3
20100 不慮の事故	33	3	4	1	4	5	2	3	5	2	1	3	3
20101 交通事故	10				2	2		2	1			1	1
20102 転倒・転落	5	1	1		1								
20103 不慮の墜落及び溺死	6												
20104 不慮の嵐風	6	1	1										2
20105 煙、火・火災への被害	5	1	1										
20106 有毒物質による中毒	1												
20107 その他の不慮の事故	1												
20200 自殺													
20300 他殺	6												
20400 その他の死因	1	1											
22000 特殊目的用コード													
22100 重症急性呼吸器症候群													

月別	年間	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総数	164	10	13	13	14	18	11	13	10	16	11	14	21
01000 感染症及び寄生虫症	16	2	1	2		1	1	2	1	2	1	1	2
01100 腸管感染症	7	1		1		1	1	1		1			2
01200 結核													
01201 呼吸器結核													
01202 その他の結核													
01300 敗血症	6	1		1				1	1	1	1		
01400 ウイルス肝炎													
01401 B型肝炎ウイルス肝炎													
01402 C型肝炎ウイルス肝炎													
01403 その他													
01500 HIV病													
01600 その他の感染症	3		1			1							1
02000 新生物	30	1	1	3	2	6	4	1		2	5	1	4
02100 悪性新生物	26	1	1	1	2	5	4			2	5	1	4
02101 口腔、口唇及び咽頭													
02102 食道の悪性新生物													
02103 胃の悪性新生物													
02104 結腸の悪性新生物													
02105 直腸S状結腸移行部													
02106 肝及び肝内胆管													
02107 胆のう及び他の胆道													
02108 膵の悪性新生物													
02109 喉頭の悪性新生物													
02110 気管、気管支及び肺													
02111 皮膚の悪性新生物													
02112 乳房の悪性新生物													
02113 子宮の悪性新生物													
02114 頰果の悪性新生物													
02115 前立腺の悪性新生物													
02116 膵臓の悪性新生物													
02117 中枢神経系	4					2					1		1
02118 悪性リンパ腫													
02119 白血病	6		1		1	2	1						1
02120 その他のリンパ腫													
02121 その他の悪性新生物	16	1		1	1	1	3			2	4	1	2
02200 その他の新生物	4					1							
02201 中枢神経系	3				2				1				
02202 中枢神経系を除く	1					1							
03000 血液及び造血器の疾患	2					1				1			
03100 貧血													
03200 その他	2					1				1			
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	2									1		1	
04100 糖尿病													
04200 その他	2									1		1	
05000 精神及び行動の障害													
05100 血管性及び不明の認知症													
05200 その他の障害													
06000 神経系の疾患	9	2		1		2			1	2			1
06100 髄膜炎	1						1						
06200 腎臓性筋萎縮症													
06300 パーキンソン病													
06400 アルツハイマー病													
06500 その他の神経系の疾患	8	2		1		1			1	2			1
07000 眼及び付属器の疾患													
08000 耳及び乳突突起の疾患													
09000 循環器系の疾患	9		1	1		2				1	1	2	1
09100 高血圧性疾患													
09101 高血圧性心疾患													
09102 その他													
09200 心疾患(高血圧性除く)	9		1	1		2				1	1	2	1
09201 慢性リウマチ性心疾患													
09202 急性心筋梗塞													
09203 その他の虚血性心疾患													
09204 慢性非リウマチ性心内臓症													
09205 心筋症	3		1	1									1
09206 不整脈及び伝導障害	1										1		
09207 心不全	1												1
09208 その他の心疾患	4					2				1			1

平成21年 人口動態統計における4歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)について

死因	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
09300 脳血管疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09301 くも膜下出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09302 脳内出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09303 脳梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09304 その他の脳血管疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09400 大動脈瘤及び解離	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09500 その他の循環器系の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10000 呼吸器系の疾患	17	3	1	2	1	-	-	2	1	4	3	-	37
10100 インフルエンザ	5	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	10
10200 肺炎	5	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	9
10300 急性気管支炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10400 慢性閉塞性肺疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10500 喘息	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
10600 その他の呼吸器系の疾患	6	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	8
11000 消化器系の疾患	4	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	6
11100 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
11200 ヘルニア及び腸閉塞	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
11300 肝疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11301 肝硬変	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11302 その他の肝疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11400 その他の消化器系の疾患	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
12000 皮膚及び皮下組織の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13000 筋骨格系・結合組織の疾患	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
14000 腎尿路生殖器系の疾患	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
14100 糸球体疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14200 腎不全	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
14201 急性腎不全	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
14202 慢性腎不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14203 詳細不明の腎不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14300 その他の腎尿路生殖器系の疾患	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
15000 妊娠、分娩及び産後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16000 周産期に発生した病態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16100 妊娠期間に関連する障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16200 出産外傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16300 特異的な呼吸障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16400 周産期に特異的な感染症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16500 出血性障害及び血液障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16600 その他の発生した病態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17000 先天奇形及び染色体異常	28	1	2	2	2	1	1	5	1	3	1	3	66
17100 神経系の先天奇形	6	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	8
17200 循環器系の先天奇形	16	1	1	1	1	-	-	5	2	-	-	-	26
17201 心臓の先天奇形	12	1	1	-	1	-	-	3	2	-	-	-	20
17202 その他の循環器系	4	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	6
17300 消化器系の先天奇形	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17400 その他の先天奇形	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
17500 他に分類されないもの	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
18000 症状、徴候・異常臨床所見	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
18100 老衰	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18200 乳幼児突然死症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18300 その他の症状	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
20000 傷病及び死亡の外因	40	4	4	2	5	5	3	4	5	2	1	3	72
20100 不慮の事故	33	3	4	1	4	5	2	3	5	2	1	3	66
20101 交通事故	10	-	-	-	2	2	-	-	2	-	-	-	16
20102 転倒・転落	5	1	1	-	1	1	-	-	1	-	-	-	10
20103 不慮の溺死及び溺水	6	-	-	-	2	1	-	3	-	-	-	-	12
20104 不慮の窒息	6	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	9
20105 煙・火・火災への曝露	5	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	9
20106 有害物質による中毒	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20107 その他の不慮の事故	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
20200 自殺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20300 他殺	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
20400 その他の外因	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
22000 特殊目的用コード	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22100 重症急性呼吸器症候群(SARS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

月別	年間	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
総数	134	9	9	17	9	7	17	10	11	11	5	15	13
01000 感染症及び寄生虫症	7	1	-	1	1	1	-	-	-	1	-	-	1
01100 腸管感染症	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
01200 結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01201 呼吸器結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01202 その他の結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01300 敗血症	3	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-
01400 ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01401 巨細胞ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01402 C型肝炎ウイルス肝炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01403 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01500 HIV病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01600 その他の感染症	2	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
02000 新生物	29	1	1	3	2	2	4	3	1	4	2	3	3
02100 悪性新生物	23	-	1	3	2	2	3	3	-	2	2	3	2
02101 口唇、口腔及び咽頭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02102 食道の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02103 胃の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02104 結腸の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02105 直腸S状結腸移行部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02106 肝及び肝内胆管	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
02107 胆のう及び他の胆道	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02108 膵の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02109 膵頭の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02110 気管、気管支及び肺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02111 皮膚の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02112 乳房の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02113 子宮の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02114 卵巣の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02115 前立腺の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02116 膵臓の悪性新生物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02117 中枢神経系	4	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	2	-
02118 悪性リンパ腫	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
02119 白血病	9	-	-	1	1	2	2	1	-	-	1	-	1
02120 その他のリンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02121 その他の悪性新生物	7	1	1	1	1	-	-	1	-	2	-	-	1
02200 その他の新生物	6	1	-	-	-	-	-	1	-	1	2	-	1
02201 中枢神経系	4	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
02202 中枢神経系を除く	2	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
03000 血液及び造血器の疾患	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03100 貧血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03200 その他	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	6	2	-	1	2	-	-	1	-	-	-	-	-
04100 糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04200 その他	6	2	-	1	2	-	-	1	-	-	-	-	-
05000 精神及び行動の障害	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
05100 血管性及び不明の認知症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05200 その他の障害	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
06000 神経系の疾患	6	1	-	-	2	-	-	-	1	-	-	1	1
06100 髄膜炎	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
06200 脊髄性筋萎縮症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06300 バーキンソン病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06400 アルツハイマー病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06500 その他の神経系の疾患	5	-	-	1	-	2	-	-	-	1	-	-	1
07000 眼及び付属器の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08000 耳及び乳突突起の疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09000 循環器系の疾患	12	1	2	-	-	-	-	2	2	1	-	1	2
09100 高血圧性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09101 高血圧性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09102 その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09200 心疾患(高血圧性除く)	10	1	1	-	-	-	-	2	2	1	-	1	2
09201 慢性リウマチ性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09202 急性心筋梗塞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09203 その他の虚血性心疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09204 慢性非リウマチ性心臓病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09205 心筋症	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09206 不整脈及び伝導障害	4	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1
09207 心不全	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
09208 その他の心疾患	2	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-

月別	年間	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
09300 脳血管疾患		2		1									1	
09301 くも膜下出血		1											1	
09302 脳内出血		1		1										
09303 脳梗塞														
09304 その他の脳血管疾患														
09400 大動脈瘤及び解離														
09500 その他の循環器系の疾患														
10000 呼吸器系の疾患		12	1	2	1		1	2	1			1	3	
10100 インフルエンザ		4	1		1							1	1	
10200 肺炎		6		2			1	1					2	
10300 急性気管支炎														
10400 慢性閉塞性肺疾患														
10500 喘息														
10600 その他の呼吸器系の疾患		2						1	1					
11000 消化器系の疾患		3		1	1								1	
11100 胆道癌及び十二指腸潰瘍														
11200 ヘルニア及び腸閉塞		3		1	1								1	
11300 肝疾患														
11301 肝硬変														
11302 その他の肝疾患														
11400 その他の消化器系の疾患														
12000 皮膚及び皮下組織の疾患														
13000 筋骨格系・結合組織の疾患														
14000 腎臓泌尿器系の疾患		1												
14100 糸球体疾患														
14200 腎不全		1											1	
14201 急性腎不全		1											1	
14202 慢性腎不全														
14203 詳細不明の腎不全														
14300 その他の腎臓泌尿器系の疾患														
15000 妊娠、分娩及び産後														
16000 産産期に発生した病態														
16100 妊娠期間に関連する障害														
16200 出産外傷														
16300 特異的な呼吸器系														
16400 産産期に特異的な感染症														
16500 出血性障害及び血液障害														
16600 その他の発生した病態														
17000 先天奇形及び染色体異常		12	2		1	2	1	2				1	3	
17100 神経系の先天奇形		1	1											
17200 循環器系の先天奇形		6	1		1	1		1				1	1	
17201 心臓の先天奇形		4	1		1	1		1						
17202 その他の循環器系		2			1							1		
17300 消化器系の先天奇形		1										1		
17400 その他の先天奇形		3				1	1					1		
17500 他に分類されないもの		1			1									
18000 症状、徴候、異常臨床所見		8			3		1	1		1	1		1	
18100 老害														
18200 乳幼児突然死症候群		8		3			1	1		1	1		1	
18300 その他の症状														
20000 傷病及び死亡の外因		35	1	2	6		1	4	3	6	5	1	4	2
20100 不慮の事故		30	1	1	5		1	2	3	6	4	1	4	2
20101 交通事故		11		1					1	4			3	2
20102 転倒・転落		5				1	1			2				
20103 不慮の溺死及び溺水		8		3				2	2	1				
20104 不慮の窒息														
20105 煙、火・炎への曝露		5	1		1			1			1		1	
20106 有害物質による中毒														
20107 その他の不慮の事故		1									1			
20200 自殺		4			1			2			1			
20300 他殺														
20400 その他の外因		1		1										
22000 特殊目的用コード														
22100 重症急性呼吸器症候群(SARS)														

平成22年 人口動態統計月報における0歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)

総数	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月		
01000 感染症及び寄生虫症	64	8	10	7	5	10	6	2	7	5	4	
01100 細菌感染症	9		1	1	3	2	1			1		
01200 結核	0											
01201 呼吸器結核	0											
01202 その他の結核	0											
01300 敗血症	36	4	6	4	2	4	4	1	4	4	3	
01400 ウイルス肝炎	2	1				1						
01401 B型肝炎ウイルス肝炎	0											
01402 C型肝炎ウイルス肝炎	0											
01403 その他のウイルス肝炎	2	1				1						
01500 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症	0											
01600 その他の感染症及び寄生虫症	17	3	3	2		3	1	1	3		1	
02000 新生児	23	3	1	1	1	3	4	2	3	2	3	
02100 悪性新生児	10		1		1	2	1	2			3	
02101 口腔、口腔及び咽頭の悪性新生児	0											
02102 食道の悪性新生児	0											
02103 胃の悪性新生児	0											
02104 結腸の悪性新生児	0											
02105 直腸S状結腸移行部及び直腸の悪性新生児	0											
02106 肝及び肝内胆管の悪性新生児	2		1					1				
02107 胆のう及びその他の胆道の悪性新生児	0											
02108 肺の悪性新生児	0											
02109 喉頭の悪性新生児	0											
02110 気管、気管支及び肺の悪性新生児	0											
02111 皮膚の悪性新生児	0											
02112 乳房の悪性新生児	0											
02113 子宮の悪性新生児	0											
02114 卵巣の悪性新生児	0											
02115 前立腺の悪性新生児	0											
02116 膀胱の悪性新生児	0											
02117 中枢神経系の悪性新生児	2										2	
02118 悪性リンパ腫	0											
02119 白血病	2					1					1	
02120 その他のリンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生児	0											
02121 その他の悪性新生児	4					2	1	1				
02200 その他の新生児	13	3		1		1	3		3	2		
02201 中枢神経系以外の他の新生児	1											
02202 中枢神経系を除くその他の新生児	12	2		1		1	3		3	2		
03000 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	15	1	3	4	1		1	1	1	2	2	
03100 貧血	1		1									
03200 その他の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	14	1	2	4	1		1	1		2	2	
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	24	2	2	3	2	4	1	1	2	4	3	
04100 糖尿病	0											
04200 その他の内分泌、栄養及び代謝疾患	24	2	2	3	2	4	1	1	2	4	3	
05000 精神及び行動の障害	0											
05100 血管性及び詳細不明の認知症	0											
05200 その他の精神及び行動の障害	0											
06000 神経系の疾患	32	5	2	7	3	3	1	3	5	2	1	
06100 脳梗塞	7	2	1	2					1	1		
06200 腎臓性脳萎縮症及び関連症候群	2	1										
06300 パーキンソン病	0											
06400 アルツハイマー病	0											
06500 その他の神経系の疾患	23	2	1	5	3	3	1	3	3	1	1	
07000 眼及び付属器の疾患	0											
08000 耳及び聴覚系の疾患	0											
09000 循環器系の疾患	64	13	9	5	7	11	4	6	4	3	2	
09100 高血圧性疾患	0											
09101 高血圧性心疾患及び心腎疾患	0											
09102 その他の高血圧性疾患	0											
09200 心疾患(高血圧性を除く)	58	11	8	5	6	10	3	6	4	3	2	
09201 慢性リウマチ性心疾患	0											
09202 急性心筋梗塞	0											
09203 その他の虚血性心疾患	0											
09204 慢性非リウマチ性心内臓疾患	0											
09205 心筋症	13	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	
09206 不整脈及び伝導障害	11	3	1			3				1	2	
09207 心不全	15	4	2	3	3	2		1				
09208 その他の心疾患	18	3	2	1	2	4	1	3	2			
09300 脳血管疾患	4	2			1	1						
09301 くも膜下出血	1				1							
09302 脳内出血	2	1				1						
09303 脳梗塞	0											
09304 その他の脳血管疾患	1	1										
09400 大動脈瘤及び解離	0											
09500 その他の循環器系の疾患	2		1				1					
10000 呼吸器系の疾患	81	9	11	15	7	8	6	4	7	7	7	

10200	肺炎	21	3	2	4	2	5	2	1	2	-	-
10300	急性気管支炎	5	-	-	1	-	1	1	-	-	-	2
10400	慢性閉塞性肺疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10500	喘息	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
10600	その他の呼吸器系の疾患	14	1	3	4	1	3	-	-	-	-	2
11000	消化器系の疾患	7	1	2	1	-	1	-	-	-	-	2
11100	胃潰瘍及び十二指腸潰瘍	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11200	ヘルニア及び腸閉塞	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
11300	肝疾患	3	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1
11301	肝硬変(アルコール性を除く)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11302	その他の肝疾患	3	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1
11400	その他の消化器系の疾患	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
12000	皮膚及び皮下組織の疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13000	筋骨格系及び結合組織の疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14000	腎臓系疾患	3	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-
14100	糸球体疾患及び腎臓血管間質性疾患	2	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
14200	腎不全	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14201	急性腎不全	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14202	慢性腎不全	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14203	詳細不明の腎不全	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14300	その他の腎臓系疾患	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
15000	妊娠、分娩及び産後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16000	周産期に発生した病態	3	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1
16100	妊産婦間及び胎児胎児に關する病態	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16200	出生外傷	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16300	周産期に特異的な呼吸器障害及び心血管障害	3	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1
16400	周産期に特異的な感傷症	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16500	胎児及び新生児の出血性障害及び血液障害	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16600	その他の周産期に発生した病態	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17000	先天奇形、変形及び染色体異常	76	10	7	5	11	7	9	4	7	6	10
17100	神経系の先天奇形	13	2	2	-	2	2	1	2	-	1	1
17200	循環器系の先天奇形	41	5	4	3	6	2	5	-	5	3	8
17201	心臓の先天奇形	33	4	4	1	6	2	2	-	4	2	8
17202	その他の循環器系の先天奇形	8	1	-	2	-	3	-	1	1	-	1
17300	消化器系の先天奇形	4	-	1	1	-	1	-	1	-	-	-
17400	その他の先天奇形及び変形	8	1	-	1	2	-	2	1	1	1	-
17500	染色体異常、他に分類されないもの	9	2	-	-	1	2	1	-	1	1	1
18000	産後、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	29	2	4	2	2	7	4	-	3	1	4
18100	癌	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18200	乳幼児突然死症候群	4	1	2	-	1	-	-	-	-	-	-
18300	その他の産後、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	25	1	2	2	1	7	4	-	3	1	4
20000	傷病及び死亡の外因	66	10	6	7	8	6	4	7	7	6	5
20100	不慮の事故	49	9	5	6	2	4	3	7	6	5	2
20101	交通事故	16	3	1	1	-	2	1	3	4	1	-
20102	転倒・転落	5	-	1	1	1	-	1	1	-	-	-
20103	不慮の溺死及び溺水	13	3	-	2	1	-	1	3	1	1	1
20104	不慮の登壇	12	3	3	1	-	1	-	-	1	3	-
20105	爆、火及び火災への曝露	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
20106	有害物質による不慮の中毒及び有害物質への曝露	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20107	その他の不慮の事故	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
20200	自殺	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20300	他殺	8	-	1	-	2	2	1	-	-	1	1
20400	その他の外因	9	1	-	1	4	-	-	-	1	-	2
22000	特設目的用コード	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22100	重症急性呼吸器症候群(SARS)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平成22年 人口動態統計月報における2歳児の死亡数及び死因(死因簡単分類)

総数	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	
総数	175	12	17	16	27	15	25	20	15	14	14
01000 感染症及び寄生虫症	21	1	1	1	7	3	4	3	-	-	1
01100 腸管感染症	10	1	-	-	4	3	1	1	-	-	-
01200 結核	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01201 呼吸器結核	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01202 その他の結核	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01300 敗血症	5	-	1	1	1	-	2	-	-	-	-
01400 ウイルス肝炎	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01401 B型肝炎ウイルス肝炎	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01402 C型肝炎ウイルス肝炎	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01403 その他のウイルス肝炎	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01500 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)病	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
01600 その他の感染症及び寄生虫症	6	-	-	-	2	-	1	2	-	-	1
02000 新生児	17	2	1	1	4	-	1	3	3	2	-
02100 悪性新生児	14	1	-	1	4	-	1	3	2	2	-
02101 口腔、口腔及び咽頭の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02102 食道の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02103 胃の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02104 結腸の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02105 直腸S状結腸移行部及び直腸の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02106 肝及び肝内胆管の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02107 膵のう及びその他の膵臓の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02108 肺の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02109 喉頭の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02110 気管、気管支及び肺の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02111 皮膚の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02112 乳房の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02113 子宮の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02114 卵巣の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02115 前立腺の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02116 膀胱の悪性新生児	0	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
02117 中枢神経系の悪性新生児	3	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-
02118 悪性リンパ腫	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
02119 白血病	7	1	-	1	-	-	1	2	1	1	-
02120 その他のリンパ腫、造血組織及び関連組織の悪性新生児	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02121 その他の悪性新生児	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-
02200 その他の新生児	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
02201 中枢神経系以外の新生児	2	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-
02202 中枢神経系を除くその他の新生児	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03000 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03100 貧血	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03200 その他の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04000 内分泌、栄養及び代謝疾患	4	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
04100 糖尿病	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04200 その他の内分泌、栄養及び代謝疾患	4	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
05000 精神及び行動の障害	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05100 血管性及び詳細不明の認知症	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05200 その他の精神及び行動の障害	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06000 神経系の疾患	9	-	2	-	1	1	1	2	1	-	1
06100 髄膜炎	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06200 脊髄性筋萎縮症及び関連症候群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06300 パーキンソン病	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06400 アルツハイマー病	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06500 その他の神経系の疾患	8	-	2	-	1	1	1	2	-	-	1
07000 眼及び付属器の疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08000 耳及び聴覚器の疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09000 循環器系の疾患	14	2	3	2	-	-	2	1	1	1	2
09100 高血圧性疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09101 高血圧性心疾患及び心腎疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09102 その他の高血圧性疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09200 心疾患(高血圧性を除く)	13	2	3	1	-	-	2	1	1	1	2
09201 慢性リウマチ性心疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09202 急性心筋梗塞	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09203 その他の虚血性心疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09204 慢性非リウマチ性心内臓疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09205 心筋症	5	1	1	1	-	-	2	-	-	-	-
09206 不整脈及び伝導障害	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09207 心不全	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
09208 その他の心疾患	3	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
09300 脳血管疾患	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
09301 くも膜下出血	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09302 脳内出血	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
09303 脳梗塞	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09304 その他の脳血管疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09400 大動脈瘤及び解離	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09500 その他の循環器系の疾患	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10000 呼吸器系の疾患	27	4	2	1	1	4	4	2	1	5	3

諸外国の死亡例の状況について

調査概要

- ① 米国での使用成績に関する論文や製造販売業者が収集した副作用報告からみて、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンのいずれにおいても、ワクチン接種後には一定頻度の死亡例が報告されている。
- ② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌では概ね対 10 万接種で 0.1~1 程度、ヒブワクチンでは概ね対 10 万接種で 0.02~1 程度である。
- ③ 死亡報告の死因としては、感染症や乳幼児突然死症候群が大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。
- ④ 国内での死亡報告の集積の状況は、
 - 小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267 万接種のうち、死亡例 4 例の報告であり、対 10 万接種当たり 0.2 例。(海外 10 万接種当たり平均 0.1、最大 0.6)
 - ヒブワクチンについては、451 万接種のうち、死亡例 7 例の報告であり、対 10 万接種当たり 0.2 例。(海外 10 万接種当たり平均 0.04、最大 1.0)

(1) 米国での使用成績に関する論文・・・・・・・・・・資料 2-2
(JAMA 2004;292:1702-1710)

米国では、小児用肺炎球菌ワクチンの発売後 2 年間で 3 1 5 0 万回分の接種が行われ、4 1 5 4 例の有害事象報告があり、うち 1 1 7 例が死亡例であった(死亡報告の頻度は 10 万接種当たり 0.37)。死亡例 1 1 7 例のうち、7 3 例(62.4%)では死因は不明とされ、4 4 例は死因が特定されている。

- ・ 死因不明 7 3 例のうち、5 9 例が乳幼児突然死症候群(SIDS)又はその疑いと診断。
- ・ 死因の特定された 4 4 例のうち、2 2 例が感染症、1 3 例が先天異常等の出生時の状態、8 例が痙攣等とされている。

(2) 製造販売業者から報告された海外死亡症例の状況

① 小児用肺炎球菌ワクチンの接種状況及び同時接種について
ファイザー株式会社提出資料・・・・・・・・・・資料 4-1

平成 1 7 年(2005 年)8 月~平成 2 2 年(2010 年)5 月までに登録されたデータ(資料 4-1 の p28 の表 2-12)によれば、小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告は世界で 1 6 6 例。同期間の出荷数量は 1 億 5 8 5 2 万接種分であり、10 万接種当たり平均 0.1 であった。国別での 10 万接種当たりの死亡頻度をみると、高い国はオランダ(0.6)、ドイツ(0.5)、スイス(0.4)であった。

平成 1 7 年 8 月から平成 2 2 年 5 月までの
小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死亡原因)	件数
肺炎球菌疾患	58
乳幼児突然死症候群	53
その他	25
分類できないもの/不明	30
合計(総接種数 1.58 億回)	166 (対 10 万接種当たり 0.10)

② ヒブワクチンの接種状況及び同時接種について
サノフィ・パスツール株式会社提出資料・・・・資料 4-2

平成 1 8 年(2006 年)1 月~平成 2 3 年(2011 年)3 月までに収集されたデータ(資料 4-2 の p15 の表 16)によれば、ヒブワクチン接種後の死亡報告は世界で 2 1 例。同期間の出荷数量は 5 3 0 4 万接種分であり、10 万接種当たり平均 0.04 であった。国別での 10 万接種当たりの死亡頻度をみると、高い国はカナダ(1.0)、スウェーデン(0.3)、ベルギー(0.1)であった。

平成 1 8 年 1 月 1 日から平成 2 3 年 3 月 9 日までの
ヒブワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死亡原因)	件数
乳幼児突然死症候群	4
各 1 件の死亡原因*	11
不明	6
合計(総接種数 5,300 万回)	21 (対 10 万接種当たり 0.04)

※ 突然死、脱水、中毒性脳症、ヘモフィルス性髄膜炎、心肺停止、ウイルス性上気道感染、アナフィラキシーショック、心停止、心不全、ランゲルハンス細胞組織球症、ウイルス性下痢

※ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの同時接種が一般的に行われており、その中で一定数の死亡症例が報告されている。

(3) 国内での死亡報告の集積の状況

- ① 小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267 万接種のうち、死亡例 4 例の報告であり、対 10 万接種当たり 0.2 例。(海外 10 万接種当たり平均 0.1、最大 0.6)
- ② ヒブワクチンについては、451 万接種のうち、死亡例 7 例の報告であり、対 10 万接種当たり 0.2 例。(海外 10 万接種当たり平均 0.04、最大 1.0)

(参考) 最近の接種回数の増加傾向について

資料3-2に示した866の医療機関のうち、平成22年から23年2月までの期間を通じて小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを接種していた546医療機関については、平成22年度は、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンいずれも、月平均8000接種回数程度であったが、平成23年1月は月間で2万接種を超え、2月は月間で3万接種を超えており、接種事業開始以降の接種数の増加傾向が見られている。

(単位：回)

	報告のあった866医療機関のうち、546医療機関*		
	平成22年 1月～12月	平成23年1月	平成23年2月
小児用肺炎球菌ワクチン	98,592	22,398	36,845
ヒブワクチン	105,073	21,229	32,069

※平成22年1月～12月及び平成23年1月の接種回数を把握ができた546医療機関でみた場合の接種回数

※報告のあった866医療機関における平成23年2月の接種回数は、小児用肺炎球菌ワクチンは46,594回、ヒブワクチンは40,861回となっている。

Postlicensure Safety Surveillance for 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Robert P. Wise, MD, MPH
John Iskander, MD, MPH
R. Douglas Pratt, MD, MPH
Scott Campbell, RN, MPH
Robert Ball, MD, MPH, ScM
Robert P. Pless, MD, MSc
M. Miles Braun, MD, MPH

THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) licensed the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV, trade name Prevnar, Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, Pa) on February 17, 2000. The recommended vaccination series includes doses at ages 2, 4, 6, and 12 to 15 months, with catch-up doses through 9 years of age.¹ Pneumococcal conjugate vaccine has been rapidly adopted into routine pediatric practice, reflecting concern for the gravity of serious pneumococcal infections and confidence in the efficacy and safety of PCV.

Prior to licensure, almost 19000 infants and children received PCV in randomized clinical trials that demonstrated good efficacy against invasive infections and a favorable safety profile. Common adverse events in the first days after vaccination included injection site reactions, fever, irritability, drowsiness, restless sleep, decreased appetite, vomiting, and diarrhea.² However, rare vaccine complications may not emerge before licensure for a variety of reasons, particularly the relatively limited sample sizes of trials.³ In addition, the control group in the main study received another experimental vaccine, rather than a placebo.⁴ If both vaccines provoked similar adverse ef-

Context Clinical trials evaluate a vaccine's safety before approval, but some risks may escape detection or adequate characterization until larger population exposures occur after licensure.

Objective To summarize reports of events occurring after vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV), including those that may warrant further investigation to assess possible causation by PCV.

Design Descriptive epidemiology of reports submitted to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), a national passive surveillance database.

Setting and Patients United States during first 2 years after licensure of PCV (February 2000 through February 2002). Reports studied were for children younger than 18 years and vaccinated with PCV.

Main Outcome Measures Numbers and proportional distributions of reports.

Results A total of 4154 reports of events following PCV were submitted to VAERS, for a rate of 13.2 reports per 100000 doses distributed. Multiple vaccines were given in 74.3% of reports. The most frequently reported symptoms and signs included fever, injection site reactions, fussiness, rashes, and urticaria. Serious events were described in 14.6% of reports. There were 117 deaths, 23 reports of positive rechallenges, and 34 cases of invasive pneumococcal infections possibly representing vaccine failure. Immune-mediated events occurred in 31.3% of reports. All 14 patients with anaphylactic or anaphylactoid reactions survived. Thrombocytopenia developed in 14 patients and serum sickness in 6 others. Neurologic symptoms occurred in 38% of reports. Seizures described in 393 reports included 94 febrile seizures.

Conclusions The majority of reports to VAERS in the first 2 years after licensure of PCV described generally minor adverse events previously identified in clinical trials. The proportion of reports portraying serious events was similar to that for other vaccines. Although there are important limitations in passive surveillance data, and caution in their interpretation is necessary, symptoms experienced by a few children more than once after successive PCV doses, including allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness, dyspnea, and gastrointestinal distress, warrant continued surveillance, as do reports of rare but potentially serious events, such as seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia.

JAMA. 2004;292:1702-1710

www.jama.com

fects, little or no difference between the 2 groups might have been evident. Therefore, postmarketing safety surveillance remains essential. This re-

port summarizes data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the first 2 years after PCV licensure.

Author Affiliations: Division of Epidemiology, Office of Biostatistics and Epidemiology (Dr. Wise, Ball, and Braun), and Division of Vaccines and Related Products Applications, Office of Vaccines Research and Review (Dr. Pratt), Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, Md; Immunization Safety Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention,

Atlanta, Ga (Dr. Iskander and Pless, and Mr. Campbell), and Immunization Safety Unit, Immunization and Respiratory Infections Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control Health Canada, Ottawa, Ontario (Dr. Pless).

Corresponding Author: Robert P. Wise, MD, MPH, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, HFM-225, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448 (R.P.Wise@FDA.gov).

METHODS

We studied case reports to VAERS of events occurring after PCV vaccinations through February 2002, allowing at least 3 months for potential follow-up of each case. We excluded 86 foreign reports and 19 reports detailing patients older than 17 years but applied no other criteria, such as minimum or maximum intervals after vaccination.

Jointly operated by the FDA and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) since 1990, VAERS accepts voluntarily submitted reports of events from manufacturers, health care workers, and patients.^{4,5} (Manufacturer reporting to VAERS is required but mainly comprises transmission of information that had been voluntarily supplied by physicians, patients, or other primary reporters.) Although experiences reported to VAERS are generally voluntary, unsolicited, and reflect concern or suspicion of a possible relationship to 1 or more vaccine products, VAERS received a few reports for events detected through a systematic safety surveillance study in a health maintenance organization. Because of important limitations in passive surveillance, data from VAERS require cautious interpretation.³ Reported events may be a small fraction of all that occur, and they frequently defy facile assessment of whether vaccinations played a causal role. Nonetheless, the potential to detect important clues from patterns among collected reports warrants careful surveillance.

We used information from the VAERS report form on the vaccine (name, date of birth, age, sex, address); the event(s) (date of onset, therapy, and clinical course); and vaccine(s) administered (date, lot identifier, and dose sequence). The VAERS database indexes reported events with standardized coding terms⁶ that trained nurses assign after reviewing each submitted report. The date of onset refers to the earliest symptom in each report. Although most reports received multiple codes, we obtained intervals from vaccination to onset of pertinent events for selected subsets during individual case reviews. We also queried free text fields from the report

Table 1. Pneumococcal Conjugate Vaccine Reports by Age Group and Seriousness, United States, March 2000-February 2002

Age Group	Deaths, No.	Nonfatal Serious, No.*	Nonserious, No.	Total, No.	Age Group Percentage†
0-5 mo	80	211	780	1071	27.3
6-11 mo	19	98	659	776	19.8
1 y	15	135	1272	1422	36.2
2-4 y	3	28	621	652	16.1
5-9 y	0	9	85	94	2.4
10-17 y	0	0	11	11	0.3
Unknown	0	10	218	228	...
Total	117	491	3546	4154	...
Reporting rate‡	0.4	1.6	11.2	13.2	...

*By Food and Drug Administration regulations, serious reports that include deaths, life-threatening events, hospitalizations, persistent or significant disability, or sequelae of serious nature are reported.

†Percentages by age calculated on basis of reports with age, including 228 with no age listed.

‡Reporting rates (total number of Vaccine Adverse Event Reporting System reports received per 100000 doses distributed).

form and follow-up notes. For example, we sought potential anaphylaxis cases by looking for the anaphylaxis code as well as "anaphyl," "epiph," or "laryngismus."

To select subsets of reported cases for analysis, we weighed their frequencies and medical severity as indicators of potential population impact, as well as practical preventability and plausibility for relationship with vaccination.⁸ Regulatory criteria were used to classify VAERS reports as serious and mainly involved death, life-threatening illness, hospitalization, or persistent disability.⁹ Positive rechallenge reports, events that followed PCV and recurred after a subsequent dose, were analyzed in detail, as such reports suggest (but cannot confirm) causal association with vaccination. Neurologic and immune-mediated events were also highlighted. Because of the suggestion of more seizures in the PCV group than in the comparator group in the primary clinical trial,⁷ we planned to study the first 100 seizure reports with supplementary follow-up to clarify previous medical history and subsequent clinical course. The final dataset excluded 2 duplicates, leaving 98 cases for analysis. For injection site reactions, we reviewed reports in the first year after PCV licensure to identify the pertinent vaccine in cases with multiple immunizations. Many physicians understand that no vaccine is 100% effective and, therefore, do not con-

sider vaccine failure to be an adverse event. However, we included reports of pneumococcal infections subsequent to administration of PCV as potential vaccine failures.

Unless otherwise specified, we excluded missing data when calculating proportions. Reporting rates are calculated by dividing numbers of reports by estimated PCV doses distributed, extrapolated from CDC biologics surveillance data.¹⁰

RESULTS

Among 4154 reports of events after immunization with PCV, 608 (14.6%) described serious events, including 117 deaths (Table 1). The number of reports received increased over the first year after licensure and then declined. Infants younger than 6 months accounted for 27.3% of reports. Females accounted for slightly less than half of all cases (47.2%). Based on an estimated distribution of 31.5 million doses within the United States during the first 2 years after licensure of PCV, the overall reporting rate was 13.2 per 100000 vaccinations and 1.9 per 100000 for serious reports. Three fourths (74.3%) of reports described multiple vaccines administered together (Table 2). Reported symptoms began within 1 week after vaccination in 86.6% of cases. The most frequently reported symptoms and signs included fever, injection site reactions, fussiness, rashes, urticaria, and vasodilation.

Table 2. Events Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002*

Event	No. of Cases			PCV Alone, %			Comments
	Serious	Nonserious	Total	Serious	Nonserious	Total	
All reports	608	3546	4154	14.8	27.5	26.7	
Fever	228	1225	1453	18.6	26.8	23.7	90% included rash or other symptoms
Injection site reactions	30	1125	1155	23.3	32.1	31.9	54% involved PCV site; 8 serious reports mentioned abscess or cellulite
Rash	42	754	796	21.4	23.1	23.0	12 Cases with petechiae; 10% of rash reports included urticaria
Vasodilation	61	496	557	13.1	24.6	23.3	420 Cutaneous (hot flashes, flushing, hypotension, erythema, or warm feeling); 143 serious (palpitations, syncope, or dizziness) cases
Neurologic	308	1209	1517	11.2	10.2	17.3	52.4% had symptoms within 24 h
Neuroexcitation	109	672	781	9.2	19.6	18.2	Fuscescence (80%), twitch (81%), tremor (74%), incontinence (73%), neuroleptosis (59%), hyperkinesia (6)
Convulsions	159	234	393	9.4	17.9	14.5	30% had symptoms within 24 h; 24% febrile seizures; 130 others also had fever; 1 positive rechallenge for febrile seizures conducted by UR and other results 1 d after PCV dose 2, 2 AMR, and VV, and previous 2 d after PCV dose 3
Proctalgia or abnormal crying	22	235	257	4.5	7.2	7.0	
Alarms or oral disturbance	10	41	51	10.0	31.8	27.8	
HIE or hypotonia or hyperreflexia/parosmia	24	25	49	12.5	20.0	16.3	Fever in 18.4%; onset in 14.2%; 3 seizures; 3 others with cardiac deviation; 1 seizure by stool culture; 1 possible allergic reaction (hyperreflexia)
Menstrual	31	2	36	11.5	10.0	27.0	
Encephalopathy	4	0	4	50.0		50.0	1 Acute disseminated encephalomyelitis 12 h after vaccination; differential diagnosis included viral encephalitis, but multiple viral cultures negative, and patient associated with chronic 1 locally disseminated cerebral encephalitis; 2 other vaccinations with subsequent recovery
Immunologic	121	1173	1299	19.0	31.3	30.2	51.7% of immunologic cases reported <1 yr vs 49.4% for other reports
Allergic reactions	101	1104	1198	16.3	31.5	30.5	
Urticaria	19	373	392	5.3	31.3	31.9	1 Positive rechallenge; 20% of urticaria cases described rash
Pruritus	3	85	88	33.3	37.6	37.5	
Allergy, unspecified	21	67	88	9.5	29.0	22.7	
Facial edema	7	69	76	14.3	27.9	26.7	2 Patients with angioedema; 35 others had symptoms during first day after vaccination but not angioedema (onset in 2.4 h before first symptoms and/or before multiple body system manifestations)
Asthma	15	36	51	26.7	33.3	31.4	
Angioedema or angioedema	8	6	14	25.0	16.7	21.4	
Anaphylaxis	0	13	13		61.5	61.5	1 Positive rechallenge
Other possibly immune-mediated	69	162	221	23.2	28.1	26.7	51% Also had asthma or possible allergic reactions
Thrombocytopenia	9	5	14	11.1	0.0	7.1	
Erythema multiforme	3	4	7	33.3	22.2	23.1	No case of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis
Arthritis or arthralgia	4	22	26	0.0	45.5	33.5	

(cont'd)

Table 2. Events Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002* (cont)

Event	No. of Cases			PCV Alone, %			Comments
	Serious	Nonserious	Total	Serious	Nonserious	Total	
Immunologic (cont)							
Other possibly immune-mediated (cont)							
Vasculitis	6	9	15	33.3	55.6	46.7	Diagnoses or suspicions but none with biopsy evidence; 10 of 11 cases with case data followed first PCV; 6 final diagnoses of HSP and 4 "rule out" diagnoses; most interval to first symptoms in first week
Serum sickness	2	4	6	50.0	100.0	83.3	Agas 4 mo-4 yr; 3 cases after first PCV doses and without other vaccines; symptoms within 1 d after vaccination in 3 patients; 1 confounded by antibiotic before symptoms began
Diabetes mellitus (DM), type 1	6	0	6	66.7		66.7	5 Males, 1 female; 2 family histories of DM (juvenile or adult onset); 5 received only first PCV dose; ages 11-22 mo; symptoms followed PCV by 2-10 wk; 0 others had incidental, transient, and often mild hyperglycemia without evident clinical significance
Ataxia	0	2	2		0.0	0.0	1 Positive rechallenge
Gastrointestinal	121	410	531	13.2	29.3	33.2	49.2% of reports with rates described symptoms within 1 d after vaccination and 74.0% within 2 d
Diarthrosis and/or vomiting	67	209	276	19.4	31.8	29.5	3 Positive rechallenge
Anorexia	43	124	167	7.0	23.4	19.2	
Dysphagia	5	10	15	0.0	10.0	6.7	
Fluoridic disorders	7	1	8	28.6	0.0	25.0	
Intoxication	5	0	5	20.0		20.0	1 Fatality (after months of frequent diarrhea); no relatives or oral pox vaccine; symptoms within 2 d in 4 boys and after 2 wk in 1 girl
Infections	147	298	445	20.4	27.5	25.2	
URI and viral infections	51	165	216	21.6	24.8	24.1	
Otitis	15	62	77	20.0	30.6	28.6	
Bacterial infections	51	24	75	23.4	54.2	37.3	
Pulmonary	101	184	285	15.7	28.3	21.9	10.3% <6 mo old vs 24.1% in other reports
Respiratory distress	152	134	286	11.8	23.1	17.1	
Pharyngitis, bronchitis	45	35	80	31.1	42.9	36.3	
Bronchospasm	18	37	55	27.8	32.4	30.9	Asthma, wheezing, or stridor; 3 positive rechallenge (a fourth positive rechallenge report clinical and dyspnea)

Abbreviations: HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy; HSP, Henoch-Schönlein purpura; AMR, measles, mumps, rubella; URI, upper respiratory tract infection; VV, varicella vaccine.

*Percentages indicate fractions of reports in each vaccine administration group that describe administration of PCV alone, without other vaccinations. Numbers in boldface indicate Adverse Event Reporting System reports for PCV administered after licensure in February 2000 through February 2002. Serious cases include 117 deaths. Event categories are not mutually exclusive. Addition of row frequencies would exceed total number of reports that describe events/symptoms, eg, a rash that accompanies fever and anorexia. Fever/seizures contribute to both fever and seizures. Encephalopathy includes encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis but omits 4 cases with discrete prior vaccination. Another 5 unclassified reports have diarrhea or more specific descriptions (1 each for Systemic lupus erythematosus, HIE, streptococcal reports, asthma, and seizure). See text for additional information about cases with seizures, oral or gut disturbance, angioedema, thrombocytopenia, and prothrombin time problems.

Table 2 provides a detailed account of reported events. Data are summarized below for reports of death, positive rechallenge, neurologic events, potentially immune-mediated events, and reports of pneumococcal infection.

Deaths
Reports to VAERS described 117 deaths after vaccination with PCV (TABLE 3). A cause was identified in 37.6%. Median intervals from vaccination to death were 51 days in the 12 cases reported

from the health maintenance organization active surveillance and 3 days for the other 105.
Three patients who died had seizures without evident etiologies. A 9-month-old female developed status epi-

lepticus 2 days after her second dose of PCV, given with hepatitis B vaccine and a tuberculin skin test. She had a recent diagnosis of "gross motor delay"; no autopsy was performed. A pair of fraternal twins had seizure disorders that began after immunizations. One died at 12

months of age with no cause identified at autopsy. Her sister died 4 months later; postmortem histology indicated she had bronchopneumonia, and the pathologist attributed death to a seizure disorder.

Three deaths involved incidental liver pathology. One patient had liver en-

zyme elevations with septic shock and meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* (serotype 14). The conclusion after postmortem examination of the second patient was probable sudden infant death syndrome (SIDS) with mild nonspecific hepatic and pulmonary congestion. The autopsy for the third also disclosed hepatic congestion, but the cause of death remained unexplained.

Autopsies on 2 patients identified acute encephalopathy after multiple immunizations. A previously healthy 10-week-old female died 11 days after vaccinations. Her postmortem examination disclosed anoxic encephalopathy, "resuscitated SIDS," and multisystem ischemia. A 12-month-old male with a history of premature birth had vomiting, diarrhea, and fever 1 day before multiple vaccinations and then died with acute cerebral edema less than 1 day afterward.

A patient with frequent diarrheal episodes over the previous few months was waiting for surgery when he died 3 days after multiple vaccinations. A barium enema had disclosed intussusception.

Positive Rechallenge

In 23 reports, patients experienced the same event after PCV (often with additional vaccines) more than once. These positive rechallenges involved fever, irritability, or other nonspecific symptoms (7 cases); respiratory symptoms (1 case); prolonged or abnormal crying (4 cases); gastrointestinal (GI) disturbance (3 cases); possible allergic reactions (2 cases); seizures (2 cases); and hair loss (1 case).

Neurologic Events

Of all PCV reports, 37.9% included at least 1 potential neurologic symptom or diagnosis. Among the first 98 patients with reported seizures, supplementary follow-up disclosed that 79 (80.6%) had a prior history of seizure or a fever at the time of the seizure; the other 19 (19.4%) had no fever reported with the seizure and did not appear to have a medical history that might account for the seizure. By 2 months after the initial postvaccinal sei-

zure, 12 of the 19 patients had no further seizures and were not receiving anticonvulsant therapy. Two others experienced at least 1 additional seizure associated with high fever or epilepsy diagnosed after vaccination but were not treated with anticonvulsants. The remaining 5 patients did receive anticonvulsant medications. Three of these 5 continued receiving therapy, 2 for epilepsy and 1 for atypical Aicardi syndrome (a congenital neurologic seizure disorder); the other 2 children discontinued anticonvulsants 1 month and 5 months after their initial seizures and remained free of seizure activity.

The 54 patients with ataxia (11 cases), abnormal gait (39 cases), or both (4 cases) developed symptoms from hours to weeks after vaccination, except for 1 patient who developed ataxia more than 2 months after receiving PCV and varicella vaccine. In 19 cases, patients had received live virus vaccines for varicella (12 cases) and/or measles, mumps, and rubella vaccine (15 cases). One patient who received only PCV and hepatitis B vaccine began to vomit repeatedly and manifested truncal ataxia (inability to stand despite having begun to walk 2 weeks earlier) and nystagmus about 13 hours after vaccination, interpreted as acute cerebellar ataxia. Three reports described ataxia, and 12 described gait disturbance after PCV alone. One patient's ataxia began before his vaccination. The second developed ataxia and slurred speech 3 weeks after vaccination and was later diagnosed as having Sydenham chorea. The third had persistent otitis media, already treated with 2 antibiotics before vaccination, when his physician added cefprozime (possible adverse effects include dizziness, vertigo, shakiness), followed 6 to 12 hours later by onset of ataxia.

Immune-Mediated Events

Almost one third of reports (31.3%) describe allergic or other syndromes that might reflect abnormal immune responses. In particular, anaphylactic or anaphylactoid reactions were described in 14 reports; 12 of the 14 pa-

Table 4. Pneumococcal Meningitis in 23 Reports*

	Pneumococcal Conjugate Vaccine, No. of Doses			
	1	2	3	4
Total No. of cases	10	8	4	1
No. of cases with vaccine serotypes identified	3	4	2	1
Range of intervals after last dose	4 d-2 mo (in 8 reports with dates)	8 d-6 mo (in 5 reports with dates)	2 d-1 y	5 mo

Five of 23 reported cases of pneumococcal meningitis identified serotypes 14I, 9V, 14 (2 reports), 18C, 19F (2 reports), and 23F (2 reports); 1 report described a case in which the vaccine for 1 of the 7 serotypes contained in the vaccine without further specification. The other 13 reports did not provide any vaccine identification.

tients had received only initial doses of PCV, and the other 2 reports described no problem after previous doses. All 14 patients survived; at least 8 received epinephrine. Symptoms emerged 5 to 30 minutes after vaccination in 8 patients and after 1 to 4 hours in the other 6. Three patients received PCV alone; 2 of them had symptoms within 5 to 10 minutes. One patient developed symptoms 150 minutes after receipt of PCV and diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine. An allergist later learned that a second feeding with a particular infant formula preceded symptoms by 30 minutes. The baby had previously developed erythema and swelling of his lips after the first trial of that formula. With this history and consistent skin test results, the allergist concluded that casein in the formula had most likely been at fault.

Although 78 reports described possible thrombocytopenia (with descriptions of thrombocytopenia, petechiae, purpura, or ecchymosis), only 14 provided documentation of depressed platelet counts, with 2 mildly affected patients (30000-150000 platelets/mm³) and 12 with severely depressed counts (<20000/mm³). None died. One of the 14 patients developed immune thrombocytopenic purpura and aplastic anemia 1 week after her first dose of PCV, given alone. The other 13 patients developed symptoms 1 to 35 days after multiple immunizations. At least 8 patients had vaccines, medications, or viral or bacterial infections as potential causes, including 4 who had received measles, mumps, and rubella vaccine

(28.6% vs 17.5% of other PCV reports). Among the other 64 reports described no problem after previous doses. All 14 patients survived; at least 8 received epinephrine. Symptoms emerged 5 to 30 minutes after vaccination in 8 patients and after 1 to 4 hours in the other 6. Three patients received PCV alone; 2 of them had symptoms within 5 to 10 minutes. One patient developed symptoms 150 minutes after receipt of PCV and diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine. An allergist later learned that a second feeding with a particular infant formula preceded symptoms by 30 minutes. The baby had previously developed erythema and swelling of his lips after the first trial of that formula. With this history and consistent skin test results, the allergist concluded that casein in the formula had most likely been at fault.

Antibiotics provided an alternative etiology for 1 patient with serum sickness, but a large fraction of these case reports (5/6) described no additional vaccine given with PCV.

Possible Vaccine Failures

Among 7 patients who died with pneumococcal infections, 6 had received only 1 or 2 PCV doses, and 2 had vaccine serotypes identified. A 9-month-old male died with serotype 14 pneumococcal meningitis 19 days after his first dose of PCV. A 13-month-old male died with serotype 19F pneumococcal meningitis 4 months after his third PCV dose. His history included premature birth, congenital bromelomalacia, a tracheostomy, duodenal atresia, and a tracheoesophageal fistula.

Invasive *S pneumoniae* infections developed in 34 patients with meningitis, pneumonia, or sepsis after 1 PCV dose (11 cases), 2 doses (11 cases), 3 doses (10 cases), or 4 doses (2 cases). Ten of 23 patients with pneumococcal meningitis had received only initial doses of PCV (TABLE 4). Of 21 reports with serotype data from any invasive pneumococcal infection, 19 identified vaccine serotypes (4, 6I, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Every vaccine serotype except type 4 appeared in at least 1 report; the most frequently occurring serotype was 19F (7 cases).

Table 3. Fatalities Reported After Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV), United States, March 2000-February 2002

	No. of Cases (%)	Comments
Vaccinations	117 (100.0)	
PCV with other vaccines	106 (90.7)	
PCV alone	12 (10.3)	
Sex		
Male	63 (54.0)	
Female	40 (34.0)	
Age, mo		
<1	80 (68.4)	
6-11	19 (16.2)	
12-23	15 (12.8)	
>24	3 (2.6)	
Spontaneous death		
Measles	105 (89.7)	Spontaneous death reports to VAERS; median interval from vaccination to death, 3.1 d (range, 0-215 d)
Active (pediatric) study	12 (10.3)	Prospective (IMP) (level II monitoring); median interval from vaccination to death, 5.1 d (range, 12-117 d)
No cases identified	73 (62.4)	
After autopsy	68 (58.1)	
Without autopsy	5 (4.3)	
Circumstances		
SIDS	51 (43.6)	Included 3 deaths at age <12 mo
Possible SIDS	8 (6.8)	Waiting clear delineation from suffocation, esp. when infant had been sleeping with parent
Unknown cause	14 (12.0)	No cause identified but not categorized as SIDS
Cause identified	44 (37.6)	
Autoimmune or potential reactions	13 (11.1)	Croup, otitis media, congenital cytomegalovirus infection, or bronchopulmonary dysplasia
Infections	22 (18.8)	Pneumococcal infections in 7 (31.8%)
Pneumonia or bronchitis	11 (9.4)	
Meningitis	7 (6.0)	
Other infections	4 (3.4)	
Seizures	8 (6.8)	
Congenital or perinatal disorders	2 (1.7)	
Menstrual	3 (2.6)	
Pathologic anatomy unclear	3 (2.6)	See text
Hepatic pathology	3 (2.6)	See text
Anoxic encephalopathy	2 (1.7)	See text
Thrombosis	1 (0.9)	
Mycocarditis	1 (0.9)	
Probable asphyxiation	1 (0.9)	
Intussusception	1 (0.9)	See text

Abbreviations: IMP, level II monitoring for VAERS; SIDS, sudden infant death syndrome; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.

COMMENT

The great majority of reports in the first 2 years after PCV licensure described minor signs and symptoms previously recorded during clinical trials. The proportion of reports portraying serious events (14.6%) was similar to that for other vaccines (14.3%).¹⁰ Still, rare reports of serious events, including seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia, might represent uncommon risks and warrant further assessment. Symptoms that recurred in children after repeated doses of PCV, including allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness, dyspnea, and GI distress, also warrant further study.

The interpretation of VAERS reports requires caution because many reported events may not be due to the vaccine. In addition to the fact that other vaccines were administered in two thirds of PCV reports, all of the events described in these 4154 reports (except for true vaccine failures) can occur independently of immunizations. Children frequently develop fever, vomiting, diarrhea, and rashes in the absence of any vaccination. Febrile seizures are not rare. Even anaphylaxis can have nonvaccine causes. With time after vaccination, intercurrent exposures to nonvaccine antigens (food or others) may occur, as illustrated by the patient with anaphylaxis whose positive rechallenge and skin test evidence implicated casein in formula as the offending antigen. Local reactions at vaccine injection sites are common and nearly always benign and transient. With both temporal and anatomic associations between injection site reactions and recent vaccination, we usually infer causation, as reflected in terminology ("reaction" rather than "report"), but even these events may stem from immunization technique, host experience (prior exposure to antigens, as in Arthus reactions), or other factors apart from a vaccine's intrinsic composition. Positive rechallenges seem less likely to arise by chance alone, but they do not abso-

lutely confirm that a vaccine caused an adverse event, especially when the vaccination and event are both common.

Passive surveillance systems have important limitations, including underreporting.¹¹ Despite incomplete case ascertainment, however, the value of VAERS-based safety surveillance was demonstrated when a small number of initial intussusception reports for rotavirus vaccine led to epidemiologic studies that verified the hazard. Even after publicity stimulated additional reporting, VAERS received information on only an estimated 17% of cases that had actually occurred.¹² Underreporting of adverse events undoubtedly affects PCV as well. The increasing report numbers in the first year probably reflect growing utilization, along with the "Weber effect" of greater reporting enthusiasm or diligence for new products.¹³ The subsequent decrease may relate in part to PCV shortages, which occurred between August 2001 and late 2002,¹⁴ as well as waning of reporting enthusiasm and reporting delays.

Although limitations of VAERS preclude ascribing reported seizures to PCV, vaccination may have played a role in at least some cases. In the primary clinical trial before licensure, a few more patients had seizures within 3 days after PCV than after the meningococcal conjugate vaccine (8 vs 4), raising concern about a possible association. However, all of these seizure patients had received at least diphtheria, tetanus, and whole cell or acellular pertussis vaccine concomitantly. We found that most of nearly 400 seizures reported to VAERS followed multiple vaccinations. One patient had a positive rechallenge, but his febrile seizures were associated with infections as well as vaccinations. Like other vaccines, PCV can provoke fever, which could trigger a febrile seizure. From prelicensure studies, up to 23.9% of PCV recipients developed fever of 38°C or higher in the first 2 days, and 0.9% to 2.5% had fever higher than 39°C.² However, about 1 in 5 patients with a seizure reported to VAERS did not have a history of fe-

ver or a previous seizure disorder. Most of these patients did not require subsequent anticonvulsant medication.

Similarly, some allergic reactions may be attributable to PCV. Reported allergic events included anaphylactic or anaphylactoid reactions within minutes to hours after PCV. Many other patients with urticaria, facial edema, angioedema, pruritus, or unspecified allergic reactions may have had immediate hypersensitivity reactions of lesser intensity. Some patients had symptoms only days after vaccination.

Pneumococcal conjugate vaccine may have contributed to some of the other reported immune-mediated adverse events. The 12 reports of thrombocytopenia with profoundly depressed platelet counts illustrate uncertainties in the interpretation of passive surveillance data. Thrombocytopenia is a recognized complication of measles-containing vaccines^{15,16} and has been reported after varicella vaccine.¹⁰ Although both products have live viruses, an immunologic mechanism might not require a live virus agent.¹⁰ On the other hand, most patients had received multiple vaccines, their intervals from vaccination to onset varied, and several had infections or drug exposures that might account for their thrombocytopenia.

Postvaccinal vasculitis has been described after other immunizations, including varicella vaccine,¹⁰ and Henoch-Schönlein purpura is rare in young children.¹⁷ However, we suggest caution in assessment of this diagnosis as a potential risk of PCV. Several rash illnesses are common in young children, many vasculitis reports to VAERS lack clinical details and laboratory evidence, and none had a biopsy. Most reports of Henoch-Schönlein purpura did not describe arthralgias or intestinal symptoms.

After extensive review of medical literature and clinical vaccine trials, Jefferson and Demicheli¹⁸ found "no evidence of a link between IDDM [insulin dependent diabetes mellitus] and vaccination in humans." The Institute of Medicine recently concurred with this

assessment,²² and 2 recent studies described no association between vaccines and diabetes mellitus.^{23,24} The 6 reports of diabetes mellitus after PCV amount to very few cases when contrasted with the millions of vaccine doses administered. Their appearance after PCV seems more likely to be purely coincidental, with reporting stimulated by publicity about potential relationships to vaccination.²⁵

We previously described alopecia reports to VAERS with 3 clear positive rechallenges for hepatitis B and 1 with influenza virus vaccine.²⁶ One of the 2 reports for PCV now provides a second positive rechallenge case for a vaccine other than hepatitis B. On both occasions, alopecia began 1 week after administration of PCV with 2 other bacterial vaccines. The sequence suggests that alopecia may be a nonspecific response to vaccinations or other immunologic stimulation, rather than necessarily having a specific relationship with hepatitis B.

The reported deaths cannot be attributed to PCV. Even among fatalities from pneumococcal infection in PCV recipients, only 1 patient had an infection with a pneumococcal serotype included in the vaccine after receiving more than 2 doses. We analyzed all reported deaths, but the 12 from active surveillance might differ from most VAERS cases in various ways. Most importantly, clinical concern about a possible relationship with vaccination probably motivates most voluntary reporters after they see an unexpected event in a recently immunized patient. We believe that the short median interval from vaccination until death for the spontaneously reported cases reflects this psychology, in clear contrast to the substantially longer median for the 12 actively ascertained cases. Silvers et al²⁷ reviewed fatality reporting to VAERS during a period prior to PCV licensure. Unexplained deaths predominated then as they do for PCV reports now. A report to VAERS is less likely for a death after evident illness or when an autopsy identifies pathology. In contrast, deaths that remain un-

explained after investigation are more likely to engender concern over a possible relationship to recent vaccinations. Several systematic studies failed to find an association between SIDS and vaccinations.²⁸⁻³² The Institute of Medicine recently reviewed sudden unexpected infant deaths, finding that the weight of evidence does not support causal linkage between SIDS and multiple vaccinations routinely scheduled together.³³

Most or all of the GI symptoms reported with PCV might not relate to vaccination, despite positive rechallenges, since diarrhea and vomiting are so prevalent during infancy. The tendency for reported symptoms to follow soon after vaccination (eg, nearly half of GI cases in the first day) may reflect selective reporting. Physicians and patients' families would be progressively less likely to wonder about a possible vaccine role as the postvaccination interval increases. The Weber effect and publicity about rotavirus vaccine and intussusception may have stimulated reporting to VAERS for the 5 intussusception cases with PCV, even though it is neither a live virus nor an orally administered vaccine. However, it is routinely given to infants, the age group in which intussusception typically occurs.

A report of neonatal hyperbilirubinemia after accidental gestational exposure to PCV is the only pregnancy exposure to come to light thus far. Neonatal hyperbilirubinemia is common, usually promptly recognized and treated, and has no known relationship to immunizations. Although PCV is not a live virus product and is not indicated for adults, additional case reports would contribute to clarifying any potential risk from gestational exposure. The Institute for Safe Medication Practices described 3 other adults who received PCV by mistake.³⁴ We found misclassification of the 2 pneumococcal vaccines, PCV and the polyvalent polysaccharide vaccine, in several cases. Inadvertent product substitution could deprive an adult of protection from several serotypes in-

cluded in polyvalent polysaccharide vaccine but not in PCV. Conversely, if a young child receives the adult product, rather than PCV, immunogenicity would be inadequate.

Although VAERS receives reports of suspected vaccine failures, no vaccine protects every recipient. The main clinical trial of PCV demonstrated efficacy of 100% after 3 or 4 doses for protection against pneumococcal infections with serotypes in PCV (with a lower 95% confidence estimate of 75.4%).¹ Efficacy calculated for prevention of any invasive pneumococcal infection (not just vaccine serotypes) among children who received 1 or more doses was 88.9% (with a lower 95% confidence limit of 63.8%).¹ If PCV has 90% protective efficacy against any invasive pneumococcal infection, roughly 150 children per million vaccinees younger than 3 years could be expected to contract these infections each year. Although few reports to VAERS for invasive pneumococcal infections had serotype information (21 cases over the 2 years after licensure of PCV), such reports are shared with a new CDC surveillance program (available at: <http://www.cdc.gov/nip/diseases/pneumo/PCV-surveys/default.htm>) that seeks to systematically identify serotypes of isolates from normally sterile sites. By monitoring for infection shifts toward strains not in PCV, this program could guide serotype selections for future polyvalent pneumococcal vaccines.

In the first 2 years after PCV licensure, the great majority of VAERS reports portray minor adverse events already observed during clinical trials. Our focused follow-up of the first 98 seizure reports addressed a concern arising from the prelicensure trial. We found that the large majority of reported seizures were febrile or in patients with a previous history of seizures. Although allergic reactions, prolonged or abnormal crying, fussiness in infants, dyspnea, and GI distress are common childhood symptoms apart from immunizations, their occurrence with positive rechallenges after PCV increases the possibility of occasional causal relation-

ship with vaccination and, therefore, warrants continued surveillance for these events. The FDA and CDC will also continue to monitor VAERS for reports of rare but potentially serious events, such as seizures, anaphylactic or anaphylactoid reactions, serum sickness, and thrombocytopenia.

Author Contributions: Dr Wee had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.
Study concept and design: Wee, Iskander, Pratt, Braun.
Acquisition of data: Wee, Pless, Campbell.
Analysis and interpretation of data: Wee, Iskander, Pratt, Ball, Campbell, Braun.
Drafting of the manuscript: Wee, Iskander, Ball.
Critical revision of the manuscript for important in-

tellectual content: Wee, Iskander, Pratt, Pless, Ball, Campbell, Braun.
Administrative, technical, or material support: Wee, Iskander, Pless, Ball, Campbell, Braun.
Study supervision: Wee, Ball, Braun.
Technical expertise: Wee, Iskander, Pratt, Campbell, Ball, Pless, Braun.
Disclaimer: This report reflects work by the coauthors in their capacity as federal employees of the US Food and Drug Administration (FDA) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). They received no additional funding or support. Data collection and management of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) databases is a joint responsibility of the FDA and CDC.
Role of the Sponsors: The coauthors are solely responsible for the design and conduct of the study, the analysis and interpretation of the data from the VAERS program, and the preparation of the report. Supervisors at the FDA and CDC reviewed drafts, recommended improvements, and approved the final version.
Acknowledgment: Susan Ellenberg, Frank DeStefano,

Karen Goldenfuhl, Karen Middlton, Mary McCauley, Beth Rigger, and Ann McMahon offered very helpful comments on advanced drafts. Staff of Constella Group, Inc (formerly Analytical Sciences, Inc) supplied critical database support. Wyeth-Ayerst-Lederle Vaccines submitted many VAERS reports and assisted in identification of occasional duplications. We also appreciate the support of the other VAERS Working Group members (at CDC: Robert Chen, Roseanne English-Bullard, Penina Fisher, Sharon Holmes, Anne Huang, Elaine Miller, Suzanne Beckow, Vilah Patel, Ali Rashid, Weiqing Zhou; at FDA: David Davis, Evan Marasco, Tahana Chisnova, Phil Petrucci, Sarah Behman, Sean Shadoff, Lisa Stevens, Frederick Varrachio, Xu Wang, Jane Woo). We feel special gratitude to all patients and their parents, nurses, pharmacists, physicians, and others who reported adverse events to the VAERS program.
Other Resources: The following Internet sites provide additional information for people wishing to file a report to VAERS or to learn more about the VAERS program: <http://www.vaers.org>; <http://www.fda.gov/cder/ovewr/vaers.htm>; <http://www.cdc.gov/vp/>

REFERENCES

1. Wyeth Lederle Vaccines, Philadelphia, Pa. Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM197 Protein), Prevac. 2000. Available at: <http://www.fda.gov/cder/label/prevac02170001.pdf>. Accessed July 17, 2004.
2. Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep*. 1997; 112:10-20.
3. Black S, Shmiedel H, Feinstan B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Paediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-195.
4. Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1994. *J Pediatr*. 1997; 131:529-539.
5. Pharmacia. Reporting of Adverse Experiences. *59 Federal Register* 50342 (1994) (revised at 21 CFR 300.100).
6. Chen RT, Rastrop SC, Mullen B, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 1994; 12:547-549.
7. Coding, COSTART. *Synopsis by Theories of Adverse Reaction Terms*. Rockville, Md: Public Health Service, Food and Drug Administration, 1995.
8. Ball B. Methods of ensuring vaccine safety. *Expert Rev Vaccines*. 2002; 1:161-168.
9. Saugleton IA, Lloyd JC, Moolloy GJ, Silver ME, Chen RT. An overview of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine*. 1999; 17:2908-2917.
10. Zhou W, Pless V, Iskander BE, et al. Surveillance for safety after immunization. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)—United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003; 52:1-24.
11. Rosenfield S, Chen RT. Reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 1995; 85:1706-1709.
12. Venzke T, Baumgartner AL, Caldwell B, Zarnich L, Haber P, Chen RT. Vaccine Adverse Event Reporting System Team. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of underreporting after routine vaccination. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:1006-1012.
13. Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Adv Internat Res*. 1984; 6:1-7.
14. Notice to Readers. Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine in a Setting of Vaccine Shortage. Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Weekly*. December 21, 2001; 50(50):1140-2. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5005a1.htm>. Accessed July 17, 2004.
15. Stratton K, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 1994; 271:1602-1605.
16. Boker J, Varrachio F, Wee H. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1993). *Paediatr Infect Dis J*. 1996; 15:306-308.
17. Miles E, Waughl P, Farrington CP, Andrews H, Stone J, Taylor B. Hepatitis thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001; 84:227-229.
18. Wee HJ, Silver ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*. 2000; 284:1271-1279.
19. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun*. 1996; 9:699-703.
20. Shilly AK, Deselle BC, Ey B, Conner H, Cohen WE, Cavalli A. Infantile Henoch-Schönlein purpura. *Arch Fam Phys*. 2000; 5:563-566.
21. Jefferson T, Deselle B. No evidence that vaccines cause insulin-dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52:674-675.
22. Stratton K, Wilson CL, McCormick MC, eds. *Immunization Safety Review, Multiple Immunizations and Immune Dysfunction*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press, 2002.
23. Black SB, Lewis E, Shmiedel H, et al. Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HiBC) or insulin and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HiBC efficacy trial cohort. *Paediatr Infect Dis J*. 2002; 21:568-569.
24. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccination, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Paediatr*. 2001; 108:E112.
25. Haber PA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Paediatr Infect Dis*. 2002; 13:205-214.
26. Wee HJ, Kramon RP, Silver ME. How low after routine immunizations. *JAMA*. 1997; 278:1176-1178.
27. Shewell L, Ellenberg SS, Wee HJ, Varrachio FE, Moolloy GJ, Silver ME. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; 10:279-285.
28. Bullman DH, Hunter JC, Dammis E, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome Risk Factors. *Paediatr*. 1987; 79:508-511.
29. Gullian MB, Ray WA, Lwengand JB, Schallner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1980; 119:618-623.
30. Byard RW, Mackenzie J, et al. SIDS. Vaccination and SIDS: information from the South Australian SIDS Database. *Aust J Aust*. 1995; 163:441-444.
31. Byard RW, Mackenzie J, Beal SM. SIDS and immunization rates in South Australia. *J Paediatr Child Health*. 1998; 34:101.
32. Iversen-Lova AJP, Austret-Lova L, Rastrop SC, Finn-Lova J. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status—a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51:271-276.
33. Stratton K, Almann DA, Wizeman TM, McCormick MC, eds. *Immunization Safety Review Committee, Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy*. Washington, DC: Institute of Medicine, 2001.
34. Institute for Safe Medication Practices. Safety Alerts. *ISMP Medication Safety Alert Institute for Safe Medication Practices*. 2002; 7:2. Available at: <http://www.ismp.org>. Accessed July 17, 2004.

参考文献

【参考文献】

- 1) Vennemann MM, et al. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26): 4875-9
- 2) Jonville-Béra AP, et al. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status - a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;51(3):271-6.

Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis

M.M.T. Vennemann^{a,*}, M. Höffgen^b, T. Bajanowski^c,
H.-W. Hense^d, E.A. Mitchell^e

^a Institute of Legal Medicine, University of Münster, Roemgenstr. 23, 48129 Münster, Germany

^b Clemens Hospital, Münster, Germany

^c Institute of Legal Medicine, University of Duisburg-Essen, Germany

^d Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Germany

^e Department of Paediatrics, University of Auckland, New Zealand

Received 15 November 2006; received in revised form 29 January 2007; accepted 27 February 2007
Available online 16 March 2007

Abstract

Background: There are claims that immunisations cause sudden infant death syndrome (SIDS), but some studies have found either no association or that they are associated with a reduced risk of SIDS.

Aims: To conduct a meta-analysis examining the relationship between immunisation and SIDS.

Methods: Nine case–controls studies were identified examining this association, of which four adjusted for potential confounders.

Results: The summary odds ratio (OR) in the univariate analysis suggested that immunisations were protective, but the presence of heterogeneity makes it difficult to combine these studies. The summary OR for the studies reporting multivariate ORs was 0.54 (95% CI = 0.39–0.76) with no evidence of heterogeneity.

Conclusions: Immunisations are associated with a halving of the risk of SIDS. There are biological reasons why this association may be causal, but other factors, such as the healthy vaccinee effect, may be important. Immunisations should be part of the SIDS prevention campaigns.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: SIDS; Meta-analysis; Immunisation

Contents

1. Introduction	4876
2. Methods	4876
2.1. Selection criteria for studies into the meta-analysis	4876
2.2. Statistical methods	4876
3. Results	4876
3.1. Exclusion of studies	4876
3.2. Univariate analysis	4876
3.3. Multivariate analyses	4876
4. Discussion	4877
Acknowledgements	4878
References	4878

* Corresponding author. Tel.: +49 251 8355648; fax: +49 251 8355300.
E-mail address: Mechtild.Vennemann@ukmuenster.de (M.M.T. Vennemann).

1. Introduction

In industrialised countries SIDS is still the leading cause of death in the first year of life after the neonatal period. The highest incidence for SIDS is between the second and the fifth months of life. At this time the first immunisations are administered. This temporal association raises the question as to whether or not immunisations are a risk factor for SIDS, some arguing that immunisations are causing SIDS [1,2].

Since the early 1990s several well-designed case–control studies have demonstrated a number of risk factors for SIDS, such as the prone and side sleeping position, smoking of the mother in pregnancy and overheating [3–6]. None of these studies have shown that immunisations are a risk factor for SIDS. Indeed a few of the studies suggest that vaccination is protective against SIDS [7,8].

This study aims to bring all well-designed case–control studies together and perform a meta-analysis to increase the power and to make an evidence based statement whether immunisations are a risk factor for SIDS or not.

2. Methods

In the search for all relevant studies two of the authors (MH, MMV) independently searched “PubMed” for the following subjects: “SIDS, SUDI, SUD, Sudden Infant Death Syndrome, cot death” in combination with “vaccination, vaccine, immunisation, DTP, diphtheria, pertussis, polio, tetanus, epidemiology”. In a second phase we looked at all the reference lists of the relevant studies to find more studies which could have been overlooked in the first attempt. In addition two of the authors (EAM, MMV) attended the “Global Strategy Task Force Meeting” at the SIDS International conferences in 2002 and 2004 and asked the participants whether there were more studies on immunisations which might have not been published.

2.1. Selection criteria for studies into the meta-analysis

Studies which were not case–control studies and studies about SIDS which did not analyse the influence of vaccinations on SIDS mortality were excluded. All cases–control studies about SIDS and immunisation were considered. The following selection criteria were set prior to reviewing the papers: (1) the study had to have more than 25 cases, (2) The controls should be representative of the population. The search included publications up to July 2006. There was no restriction on language. If there were multiple publications from one study, only the publication with the most relevant information was used.

Vaccination schedules varied from country to country. In some countries it started at 6 weeks (New Zealand) [7], but more commonly at 3 months. Sometimes the immunisation schedule changed during a study period [7,9,10] (New Zealand, Germany, USA). The one type of immuni-

sation all authors reported on was diphtheria, tetanus and pertussis (DTP). In most studies this was combined with oral polio, which was the common polio vaccine until the late 1990s and early 2000s when it was changed to an intramuscular inactivated polio virus vaccine in most countries. In this meta-analysis the DTP vaccine is used as a marker for immunisation.

2.2. Statistical methods

For the OR two-by-two tables for each study were extracted from the publications. The univariate and multivariate ORs were also extracted. A separate summary OR was calculated for the univariate and multivariate ORs using the fixed effect and random effect inverse-variance methods of meta-analyses [11]. The Breslow–Day test for heterogeneity was calculated. A *p*-value less than 0.05 was considered to indicate that heterogeneity was present.

3. Results

3.1. Exclusion of studies

The ECAS [12] study reported only immunisation in the last 7 days and the Irish [13], the Nordic [14], the Scottish [15] and Chicago [16] case–control studies have not reported the risk of SIDS with immunisations and were not considered further. An earlier German study [17] was excluded as the controls were selected from well-infant visit to paediatric offices, which may bias the sample to compliance with immunisations. Furthermore the response rate for cases was 46% only.

3.2. Univariate analysis

Nine case–control studies were included in the first analysis [7–10,18–22]. Table 1 shows the first author, country, type of immunisation, the number of cases and controls immunised and the total number of subjects in each study and the univariate odd ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for the risk of SIDS if immunised with DTP. Also shown are the multivariate OR and 95% CI published by the authors. The fixed and random effect methods produced similar results, so only the random effects model is presented. The summarized odds ratio for the studies was 0.58 (95% CI = 0.46–0.73) (Fig. 1), indicating that immunisation is associated with a significantly reduced risk of SIDS. However, heterogeneity was present ($\chi^2 = 24.52$, d.f. = 8, *p* = 0.002).

3.3. Multivariate analyses

There were four studies which reported multivariate ORs. The variables included in the multivariate studies varied, but in general covered the main socio-economic, maternal, infant and child care practices which have been associated with

Table 1
Studies reporting immunisation and SIDS

Reference	Country	Type of immunisation	No. of cases immunised/total number of cases	No. of controls immunised/total number of controls	Univariate OR	95% CI	Multivariate OR	95% CI
Taylor and Emery [21]	UK	DTP ^a	8/26	27/52	0.43	0.17–1.10	Not reported	
Hoffmann et al. [19]	USA	DTP ^a , oral polio	285/16	818/1514	0.36	0.47–0.67	Not reported	
Walker et al. [10]	USA	DTP ^a	23/29	213/225	0.22	0.07–0.63	Not reported	
Ehahani et al. [18]	France	DTP ^a and oral polio	54/135	189/401	0.75	0.50–1.11	Not reported	
Jonville-Bera et al. [20]	France	DTP ^a	38/118	90/232	1.28	0.81–2.01	Not reported	
Mitchell et al. [17]	New Zealand	DTP ^a , HepB ^b at 6 weeks	235/279	1256/1373	0.47	0.32–0.69	0.48	0.29–0.83
Jonville-Bera et al. [21]	France	DTP ^a , oral polio, HB ^c	14/114	47/541	0.88	0.45–1.66	1.08	0.49–2.36
Fleming et al. [8]	UK	DTP ^a , oral polio, HB ^c , HepB ^b	149/393	822/1234	0.49	0.38–0.63	0.51	0.24–0.85
Venneemann et al. [9]	Germany	DTP ^a , polio, HB ^c , HepB ^b	154/307	583/971	0.41	0.28–0.59	0.45	0.25–1.00

^a Diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine.

^b *Escherichia coli* vaccine.

^c Hepatitis B.

SIDS. The summarised odds ratio using the random effect method was 0.54 (95% CI = 0.39–0.76), and was very similar to the fixed effect method (results not shown). There was no evidence of heterogeneity ($\chi^2 = 3.67$, d.f. = 3, $p = 0.30$).

4. Discussion

This meta-analysis has shown immunisation is associated with a significantly lower risk of SIDS. However, before discussing the possible reasons for this finding the potential limitations must be considered. Firstly there is considerable clinical diversity in the studies. The studies come from many developed countries, and include different immunisation schedules. The studies were undertaken both before and after the "back to sleep" campaigns, which have resulted in changes in the epidemiology of SIDS [23,24]. The proportion of controls immunised varied considerably in these studies, ranging from 13.8% [21] to 94.7% [10]. Secondly there is methodological diversity. The quality of the studies varied, for example differences in the percentage of SIDS cases autopsied, participation rates, and whether ascertainment of immunisation status was based on clinical records or parental report. In the univariate analysis there was statistical heterogeneity, which indicates that the summary OR must be treated with caution. However, the studies included in the multivariate analysis were from more recent, large, well-conducted studies. No heterogeneity was seen, thus we have confidence in the summary OR, which shows that the risk of SIDS was halved by immunisation.

There are a number of possible explanations for this finding. The seasonal distribution in the occurrence of SIDS [25] and the high prevalence of respiratory tract symptoms suggests infection is a factor in SIDS [26]. A number of different viruses and bacteria have been implicated [27]. *Bordetella pertussis* may be especially important as an association between epidemic pertussis and sudden unexpected death in infants has been observed [28] and *B. pertussis* infection in infants frequently causes apnoea [29]. If apnoea leads to the death of the infant the cause of death may inappropriately be labelled as SIDS. The immunisation schedules in the studies reported here all included immunisation with *B. pertussis*. Immunisation may reduce the incidence of reported SIDS by reducing unrecognised *B. pertussis* infection.

Staphylococcus aureus strains producing enterotoxins have been implicated in SIDS [30]. Immunisation may induce antibodies that cross react with pyrogenic staphylococcal toxins, thus protecting the infant from such infections [31,32]. Immunisation may also cause non-specific enhancement of immunological activity and reduce infection from other viruses and bacteria not directly covered by the vaccines given [33,34].

The immediate effect of immunisation is similar to that of a mild infection. In view of the often reported association of SIDS with minor infection the ECAS study specifically examined whether risk of SIDS was associated

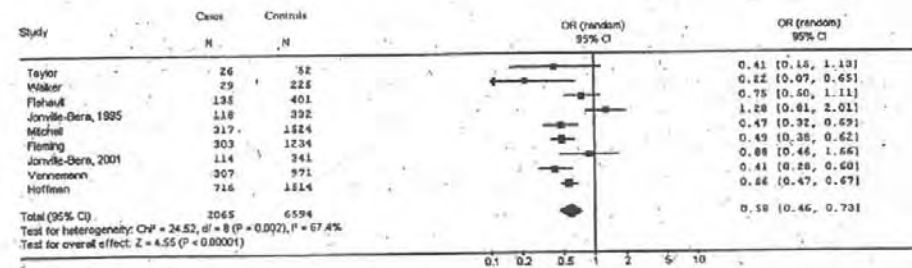


Fig. 1. Immunisation and risk of SIDS: univariate analysis.

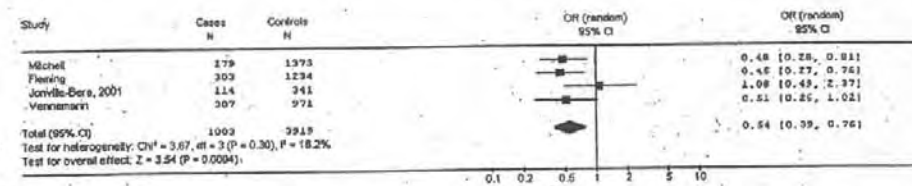


Fig. 2. Immunisation and risk of SIDS: multivariate analysis.

with immunisation in the last 7 days. They reported that univariately the OR was quite insignificant (OR = 1.27 with 95% CI = 0.89–1.81). After the multivariate adjustment the OR remained insignificant.

Immunisations may be indirectly associated with a reduction in SIDS. Vaccination may be avoided during illness and infections, the so-called healthy vaccinee effect [35]. Thus the reduction in SIDS with immunisations may be a marker of the well being of the infant, and not directly related to the immunisation.

Children born into poor socio-economic circumstances are less likely to be immunized [36,37]. In one study risk factors for lack of immunisation include low socio-economic status, maternal smoking and intention not to breastfeed [37], all of which are known risk factors for SIDS. This illustrates the importance of confounding [38]. However, in the multivariate analysis the studies controlled for these factors and the apparent protective effect remained (Fig. 2).

What should be advised? Certainly the data are in the opposite direct to the assertion that immunisation causes SIDS [1,2]. Parents can be reassured that immunisation with vaccines on the current schedule, particularly DTP vaccine, does not cause SIDS.

The benefits of immunisation are well established [39]. If a country changes their immunisation schedule to a different age, this provides an opportunity to examine changes in the SIDS mortality rate for the age group covered by the change in immunisation. If there is a causal relationship between

immunisation and reduction in SIDS, then SIDS mortality may be reduced further by achieving high immunisation rates at the scheduled times in early infancy.

Conflict of interest

Dr. Mechthild Venneemann compiled this work on request from the "Epidemiology Working Group" of the "International Society for the Study and Prevention of Infant Death" (ISPID). Since November 2005 she has been working in the Institute of Legal Medicine at the University of Muenster. This position is part of a multi-center research project, lead by the Robert Koch Institute in Berlin and funded by the German Federal Ministry of Health, the Paul Ehrlich Institute, Sanofi Pasteur MSD, and GlaxoSmithKline Biologicals. The analysis was undertaken before Dr. Venneemann started her current position. The co-authors take responsibility for the interpretation of the data, and thus the co-authors believe there is no conflict of interest.

Acknowledgements

Prof. Ed Mitchell is supported by the Child Health Research Foundation. The statement is endorsed by the "Epidemiology Working Group" of the "International Society for the Prevention of Infant Death" (ISPID).

References

- [1] Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child* 2002;87(1):22–5.
- [2] Scheibner V. Response to Leask and McIntyre's attack on myself as a public opponent of vaccination. *Vaccine* 2003;22(1):vi–ix.
- [3] Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, Bensley D, Smith I, Taylor E, et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993–1995 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. *BMJ* 1996;313(7051):191–5.
- [4] Jorch G, Schmidt-Troschke SBT, Heinecke A, Findeisen M, Nowack C, Rabe G, et al. Epidemiologische Risikofaktoren des plötzlichen Kindstods. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994;142:137–47.
- [5] Mitchell EA, Taylor BJ, Ford RP, Stewart AW, Becroft DM, Thompson JM, et al. Four modifiable and other major risk factors for cot death: the New Zealand study. *J Paediatr Child Health* 1992;28(Suppl 1):53–8.
- [6] Findeisen M, Venemann M, Brinkmann B, Ortman C, Rose L, Kopcke W, et al. German study on sudden infant death (GeSID): design, epidemiological and pathological profile. *Int J Legal Med* 2004;118(3):163–9.
- [7] Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. New Zealand Cot Death Study Group. Immunisation and the sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1995;73(6):498–501.
- [8] Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith II, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001;322(7290):822.
- [9] Venemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007;25(2):336–40.
- [10] Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, Kaasus TA. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. *Am J Public Health* 1987;77(8):945–51.
- [11] Pettit D. Meta-analysis. Decision analysis and cost-effectiveness analysis. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- [12] Carpenter RG, Igens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* 2004;363(9404):185–91.
- [13] Matthews T, McDonnell M, McGarvey C, Loftus G, O'Regan M. A multivariate 'time based' analysis of SIDS risk factors. *Arch Dis Child* 2004;89(3):267–71.
- [14] Alm B, Milner J, Wennergren G, Skjaerven R, Oyen N, Norvenius G, et al. A case-control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992 to 1993. The nordic epidemiological SIDS study. *Arch Dis Child* 1998;78(4):329–34.
- [15] Tappin D, Enoch R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr* 2005;147(1):32–7.
- [16] Hauck FR, Herman SM, Donovan M, Iyasa S, Merrick MC, Donoghue E, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago infant mortality study. *Pediatrics* 2003;111(5 Part 2):1207–14.
- [17] Heininger U, Kleeemann WJ, Cherry JD. A controlled study of the relationship between *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004;114(1):e9–15.
- [18] Flahault A, Messiah A, Jougle E, Bouvet E, Perin J, Hattori R. Sudden infant death syndrome and diphtheria/tetanus/toxoid/pertussis/poliomyelitis immunisation. *Lancet* 1988;1(8585):582–3.
- [19] Hoffman HJ, Hunter JC, Darnus K, Fakter J, Peterson DR, van Belle G, et al. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics* 1987;79(4):598–611.
- [20] Jonville-Bera AP, Autret E, Laugier J. Sudden infant death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis vaccination status. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(3):263–70.
- [21] Jonville-Bera AP, Autret-Leca B, Barbeillon F, Paris-Llado J. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status—a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(3):271–6.
- [22] Taylor EM, Emery JL. Immunization and cot deaths. *Lancet* 1982;2(8300):721.
- [23] Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367(9507):314–9.
- [24] Mitchell EA. The changing epidemiology of SIDS following the national risk reduction campaigns. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:117–9.
- [25] Mitchell EA, Clements M, Williams SM, Stewart AW, Cheng A, Ford RP, et al. The New Zealand Cot Death Study Group. Seasonal differences in risk factors for sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 1999;88(3):253–8.
- [26] Gilbert RE, Fleming PJ, Azaz Y, Rudd PT. Signs of illness preceding sudden unexpected death in infants. *BMJ* 1990;300(6734):1237–9.
- [27] Rambaud C, Guibert M, Briand E, Grangeot-Keros L, Coulomb-L'Hermine A, Dehan M. Microbiology in sudden infant death syndrome (SIDS) and other childhood deaths. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25(1/2):59–66.
- [28] Lindgren C, Milcer J, Lagercrantz H. Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr* 1997;156(5):405–9.
- [29] Southall DP, Thomas MG, Lambert HP. Severe hypoxaemia in pertussis. *Arch Dis Child* 1988;63(6):598–605.
- [30] Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleason M, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol* 2005;78(6):1242–54.
- [31] Essery SD, Raza MW, Zorani A, MacKenzie DA, James VS, Weir DM, et al. The protective effect of immunisation against diphtheria, pertussis and tetanus (DPT) in relation to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25(1/2):183–92.
- [32] Toro K, Mészáros R, Mészáros A, Csukas Z. Change in immunisation schedule and sudden infant death syndrome in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42(1):119–24.
- [33] Aaby P, Samb B, Simonson F, Seck AM, Knudsen K, Whittle H. Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries. *BMJ* 1995;311(7003):481–5.
- [34] Otto S, Mahner B, Kadow I, Beck JE, Wiersbitzky SK, Bruns R. General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life—the Greifswald study. *J Infect* 2000;41(2):172–5.
- [35] Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactivity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106(5):E62.
- [36] Samad L, Tate AR, Dezateux C, Peckham C, Butler N, Bedford H. Differences in risk factors for partial and no immunisation in the first year of life: prospective cohort study. *BMJ* 2006;332(7553):1312–3.
- [37] Hambidge SJ, Philby SL, Davidson AJ, Leharon CW, Chandramouli V, Falzclough DL, et al. Individually significant risk factors do not provide an accurate clinical prediction rule for infant underimmunization in one disadvantaged urban area. *Ambul Pediatr* 2006;6(3):165–72.
- [38] Fine PE, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Aim J Epidemiol* 1992;136(2):121–35.
- [39] Ehresh J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine* 2003;21(27–30):4105–17.

Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status – a case-control study

Annie-Pierre Jonville-Béra,¹ Elisabeth Autret-Leca,¹ Florence Barbeillon,¹ Josepha Paris-Llado² & the French Reference Centers for SIDS

¹Department of Clinical Pharmacology and Regional Drug Monitoring Center University Hospital of Tours and ²Unité Insuemu U 149 Cochin Port Royal University Hospital, Paris, France

Aims To determine whether DTPP + Hib vaccination (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis +/- haemophilus) increased the risk of sudden unexpected death (SUD) in children under 3 months of age.

Methods We conducted a multicentre case-control study in the 28 French 'SIDS Centers'. Case selection was based on death labelled sudden infant death syndrome (SIDS) of an infant aged between 30 and 90 days. Three living controls were selected, matched for sex, gestational age and born immediately after the victim in the same maternity unit.

Results We identified 114 cases of SUD aged between 30 and 90 days and 341 live controls matched for age and sex and born in the same maternity unit as the case. DTPP ± Hib immunization did not increase the risk of SUD (OR 1.08) (95% CI 0.49, 2.36) in children under 3 months of age when adjusted for sleeping position, illness in the week before death, maternal tobacco consumption, birth weight, type of mattress, breastfeeding and sex. However, low birth-weight (6.53 [2.29, 18.9]), multiple birth (5.1 [1.76, 15.13]), no breastfeeding (1.77 [1.1, 2.85]), prone sleeping position (9.8 [5, 18, 9]), soft mattress (3.26 [1.69, 6.29]), recent illness (3.44 [1.84, 6.41]) and parental smoking (1.74 [1.2, 2.96]) were confirmed as risk factors in early SIDS.

Conclusions DTPP ± Hib immunization is not a risk factor for early SUD. In this population, we found the same risk factors as described for SIDS.

Keywords: aetiology, case-control study, sudden unexpected death, vaccination status

Introduction

Sudden infant death syndrome (SIDS) remains the leading cause of postneonatal death in the first year of life. Among the many hypotheses suggested, research on its aetiology has focused on diphtheria, tetanus and pertussis (DPT) vaccination. Four cases of SIDS following such vaccination were reported in March 1979 in Tennessee, USA [1] and five cases in March 1986 in France [2]. Similarly, from 1986 to 1996, 107 claims concerning early death and pertussis vaccine were referred by the US population to the National Vaccine Injury Compensation Program [3].

Correspondence: Dr A.-P. Jonville-Béra, Department of Clinical Pharmacology, CRHU de Tours, 2 boulevard Tonnelé, F37044 Tours Cedex, France. Tel: 33 2 47 47 80 29; Fax: 33 2 47 47 38 26; E-mail: jonville-bera@chu-tours.fr

Received 26 June 2000, accepted 17 October 2000.

who died between 1 and 3 months of age) to assess whether such vaccination increased the risk of SIDS in this population.

Methods

Population

We defined SIDS as the sudden death of any infant or young child which is unexpected by history and in whom a thorough post mortem examination fails to demonstrate an adequate cause of death, and we defined sudden unexpected death (SUD) as the sudden death of any infant in good health until death for whom investigations failed to show an adequate explanation of death but without post mortem examination. Twenty-eight paediatric units located in each Regional University Hospital in France, called 'SIDS Centres', are approved to receive infant victims of SIDS. From February 1995, these 28 SIDS Centres (SC) reported to us all SIDS and SUD occurring in infants between 30 and 90 days of age with a gestational age over 34 weeks and for which parents were interviewed during a consultation within 3 months of death. Three controls were selected per case, matched for sex, age and maternity unit of birth. For each case we identified the first 10 infants born immediately after the index case in the same maternity unit (because child care practice taught to mothers is probably different according to maternity unit) with gestational age of over 34 weeks and matched for sex. Authorization was requested from the parents of the 10 possible controls to give their telephone number for interview in a letter from the Director of the maternity unit. We asked the first three parents who gave consent to reply to a questionnaire during a telephone interview.

Data collection

The standardized questionnaire for cases and controls included sociodemographic data, the medical history of the infant and perinatal factors. Information concerning all vaccines (type and date of administration) received from birth was obtained from the Health and Development Record.

The paediatrician of the SC collected data concerning cases during the consultations following death and we collected data from controls during the telephone interviews.

Size of the sample

The case-control study was designed to have 80% power at a 5% level of significance to detect a twofold increased risk of SIDS, with three controls per case, and for a prevalence of DTPP ± Hib immunization of 13%

(observed in our first study [12]). Therefore 136 cases were required.

Main outcome measures

The main criterion was the vaccination status, i.e. whether the child was or was not vaccinated. A case was defined as vaccinated if s/he had been exposed to at least one dose of DT ± pertussis, poliomyelitis or haemophilus vaccine at death and a control was defined as vaccinated if s/he had received at least one dose of DT ± pertussis, poliomyelitis or haemophilus vaccine at the age the matching case died (index day).

In order to eliminate confounding factors, we also compared birth weight, multiple birth, prematurity, breast or bottle feeding, sleeping position, type of mattress, illnesses and drug ingestion in the week before death or the index day, maternal age, parental smoking, family history of SIDS and other vaccines received from birth.

The proportion of SIDS cases seen at the SC was evaluated the year before the study by comparing the number of SIDS victims aged between 30 and 90 days identified by death certificates and the number of sudden infant deaths referred to the SC in the same region.

Quality assessment in nine randomly selected SC (33%) checked whether all the cases of SIDS seen in consultation during the study period and meeting the inclusion criteria had been reported to us.

Data analysis

The Mantel-Haenszel χ^2 test was used for categorical variables and variance analysis was used for continuous variables. A multivariate analysis was carried out using a conditional logistic regression model (included illness in the week before death, maternal tobacco consumption, birth weight, sleeping position, use of a firm mattress, breastfeeding and sex) to estimate the odds ratio of SIDS due to DTPP ± Hib vaccination.

The study was approved by the 'Commission Nationale Informatique et Liberté'.

Results

During the 27 months of the study (February 1995 to March 1997), 114 cases and 341 controls were included (3 controls for 113 cases and 2 controls for 1 case). The study was stopped earlier than planned because of a financial problem related to slowness of inclusion, explained by the decrease in the incidence of SIDS. The proportion of cases seen at the SC was estimated to be between 22% to 100% in the various regions. In the nine randomly selected SC, the quality assessment identified three cases not reported to us of the 16 who met the study criteria.

The median age of cases was 61.5 days (range 30–89 d) and the sex ratio was 1.59 (male/female). Death occurred at the parental home for 95 (83%) cases, and for 88 of these (80%) the usual sleeping position had not changed since birth. The usual sleeping position of cases was 44% prone, 18% supine, 31% lateral and 8% variable. At death 72% had a prone, 14% a supine and 11% a lateral sleeping position. An autopsy was performed in 90 (79%) cases, which we defined as SIDS. The other 24 cases, without autopsy were defined as SUD. The median interval between death and the parents' interview was 8.5 days and for 29% (31/106) the interview took place on the day of death. Parents of the 341 controls were interviewed by telephone, with a median interval of 110 days after the death of the matched case.

Comparison between cases and controls

Maternal age (mean ± s.e. mean) (28 years ± 4.5 vs 29 years ± 4.5; $P < 0.02$) and infant birth weight (3136 g ± 534 vs 3368 g ± 482; $P < 0.0001$) were lower for cases than for controls. Cases were more often multiple births than controls, were more often bottle fed at birth, had a prone sleeping position, a recent illness and did not have a firm mattress and were exposed to parental smoking (Table 1). Frequency of DTPP ± Hib immunization was not different between cases and controls (12% vs 14%) (Table 2) and thus DTPP ± Hib immunization did not increase the risk of SIDS (OR 1.08 95% CI 0.49, 2.36), even after adjustment for sleeping position, illness in the week before death, maternal tobacco consumption, birth weight, type of mattress, breastfeeding and sex (Table 3). The age at first injection of DTPP ± Hib vaccine was 61 days ± 7.9 for cases and 63 days ± 11.6 for controls

($P = 0.62$). The median interval between immunization and death was 16 days (range 3–26 days).

Discussion

Previous studies conducted to evaluate the relationship between DTP vaccination and sudden infant death syndrome (SIDS) were negative, but none was conducted in early SIDS. Our hypothesis was that vaccination induces immunological changes and fever several days later, which can add to other risk factors for SIDS induced by a change in the mother's child care habits because of the immunization, e.g. a heated bedroom, overwrapping and prone sleeping position because of neonatal buttock pain. Moreover, vaccination could be a risk factor varying with age at death, as suggested for maternal smoking [13]. We used a wide definition of SIDS because immunization can perhaps trigger death in infants with other contributory factors (for which other factors may have contributed to unexpected death).

The characteristics of the 114 cases were those usually reported in the literature. The usual risk factors (confounding factors) for SIDS were found in our study: low birth weight [14], low maternal age [15], maternal smoking [16] and prone sleeping position [17]. Prematurity [18] was not found, probably because only children born at more than 34 weeks' gestational age were included. As in previous studies [19], maternal smoking was found to show a dose-response pattern. Other identified risk factors have already been discussed: multiple birth [20], family history of SIDS [21], illness a few days before death [22] and bottle feeding [19]. Use of a soft mattress has not previously been described as a risk factor,

Table 1 Comparison of variables related to neonatal, post natal and parental risk factors between SIDS and controls.

	Cases	Proportion (%) of Controls	Univariate odds ratio (95% CI)
Multiple birth	11/114 (10)	7/341 (2)	5.10 (1.76–15.13)
Prematurity (34–36 weeks)	9/114 (8)	11/341 (3)	2.57 (0.94–6.96)
Bottle feeding at birth	74/111 (67)	181/341 (53)	1.77 (1.10–2.85)
Usual prone sleeping position	50/114 (44)	31/341 (9)	7.81 (4.49–13.64)
Firm mattress	64/97 (66)	300/341 (88)	0.27 (0.15–0.47)
Recent illness (last 8 days)	45/114 (39)	62/341 (18)	2.93 (1.79–4.82)
Recent medication given (last 8 day)	35/112 (31)	73/336 (22)	1.64 (0.98–2.72)
Maternal smoking (cigarettes/day)			
1–10	18/99 (19)	57/340 (17)	1.33 (0.69–2.55)
11–20	14/99 (15)	41/340 (12)	1.44 (0.69–2.98)
>20	7/99 (7)	4/340 (1)	7.38 (1.83–31.63)
Both parents smokers	32/93 (34)	76/328 (23)	1.74 (1.02–2.96)
Family history of SIDS	11/114 (10)	21/341 (6)	1.63 (0.70–3.71)

Table 2 Comparison of variables related to vaccination between SIDS and controls.

	Proportion (%) of:		Univariate Odds ratio (95% CI)
	Cases	Controls	
DTPP ± Hib immunization at death or at index day	14/114 (12)	47/341 (14)	0.87* (0.43-1.68)
Type of vaccine received			
DTPP + Hib	13 (93)	42 (90)†	
DTPP	0	4 (8)	
DT + Polio	1 (7)	1 (2)	
Other vaccine received			
BCG vaccine	6/37 (97)	117/123 (95)	1.85 (0.21-42.76)
Hepatitis B vaccine	3/114 (3)	10/341 (3)	0.89 (0.19-3.64)

*Mantel-Haenszel matched Odds ratio and exact 95% Mid-P limits. †P=0.36.

Table 3 Relative risk of SIDS associated with DTPP ± Hib immunization and with other factors.

	Proportion (%) of:		Multivariate analysis Odds ratio (95% CI)
	Cases	Controls	
DTPP ± Hib immunization			1
no	100/114 (86)	294/341 (86)	
yes	14/114 (12)	47/341 (14)	1.08 (0.49, 2.36)
Usual sleeping position			1
side or back	64/114 (56)	310/341 (91)	
prone	50/114 (44)	31/341 (9)	9.8 (5.8, 9.9, 18)
Birth weight			1
≥ 2500 g	98/113 (87)	333/341 (98)	
< 2500 g	15/113 (13)	8/341 (2)	6.53 (2.29, 18.9)
Illness the week before death			1
no	69/114 (61)	279/341 (82)	
yes	45/114 (39)	62/341 (18)	3.44 (1.84, 6.41)
Type of mattress			1
firm	64/97 (66)	300/341 (88)	
not firm	33/97 (34)	41/341 (12)	3.26 (1.69, 6.29)
Maternal tobacco consumption			1
no	55/99 (56)	232/340 (68)	
yes	44/99 (44)	108/340 (32)	1.72 (0.95, 3.11)
Sex			1
male	70/114 (61)	210/341 (62)	
female	44/114 (39)	131/341 (38)	1.16 (0.64-2.11)
Breastfed at birth			1
no	74/111 (67)	181/341 (53)	
yes	37/111 (33)	160/341 (47)	0.55 (0.3-1)

but Brooke [23] found an increased risk for infants who slept on an old mattress.

DTPP ± Hib vaccination does not constitute a risk factor for early SIDS and the odds ratio did not vary when it was adjusted for the risk factors found in this study (OR 1.08 95% CI 0.49, 2.36). Thus, we reasonably exclude the hypothesis of a two-fold increase in risk. The power of the study (74%) is near the 80% required and confirms that if the risk exists it is probably less than 2, the value used in the calculation of the number of subjects. As we stopped the study before including the 136

cases required, we made the hypothesis of maximum bias (all new cases included being immunized and none of their controls) for calculation of the odds ratio. Even in this situation the OR remained 1.

Moreover, when we analysed separately the 24 cases who did not have an autopsy, because they were perhaps different from the others and were not strictly definable as SIDS, the OR for DTPP ± Hib vaccination was 0.42 [0.06, 1.8] (P<0.42). This result is not statistically significant, but it suggests that immunization might decrease the risk of death in this subgroup. In fact, the

SUD cases were probably in poorer health than the SIDS cases and therefore were less often immunized.

As in all case-control studies, several biases in our study might explain a failure to demonstrate a risk related to vaccination. A selection bias affecting the representativeness of the cases notified cannot be excluded. The cases referred to the SC represented the majority of deaths from SIDS and the exhaustivity of collection of cases reported is probably underestimated because death certificates are not completed very accurately and the diagnosis of SIDS might have been attributed without being confirmed. Several cases were not included because the parents did not attend the SC for consultation during the 3 months following the death of their children. If these parents were more often of low social economic status, the percentage of immunized cases may have been overestimated, because the sociodemographic risk factors for SIDS are similar to those for not being immunized [24]. Control selection from the same hospital as the index case reduced the bias caused by post natal ward education but could conceivably have introduced a selection bias which would act to remove case-control differences on factors related to socio-economic factors.

Finally, parents with no telephone or who were slower to give consent were perhaps of lower socio-economic status and their infants might not have been vaccinated. In this case the vaccination rate for controls might have been overestimated and have hidden an increased risk of SIDS related to vaccination.

The only difference found between vaccinated and nonvaccinated controls was that vaccinated controls more frequently slept in a prone position than nonvaccinated controls (19% vs 7%; P<0.02). However, this is not a confounding factor because the lack of association persisted after adjustment for this variable (OR=0.77; 95% CI 0.35, 1.58). Moreover, this confounding factor increased the risk related to vaccination and this variable was taken into account in the logistic regression. The interval before interviewing parents of controls, explained by the procedure of identification and selection of the controls, could have produced some recall bias for some variables except for vaccination, because information concerning type and date of vaccination was obtained from the child's Health and Development Record.

As for older SIDS cases, DTPP ± Hib vaccination does not constitute a risk factor for early SIDS, even in infants vaccinated before 3 months of age. Moreover, recent epidemiological evidence indicates that infants immunized against DTP are perhaps at decreased risk of SIDS (25, 26).

This study was supported by grants from the French Drug Agency, Paris.

We thank Pr G. Béret and Dr J. Goujard (Unité Inserm U 149 Cochin Port Royal University Hospital, Paris) who contributed to the conception of the study and the interpretation of the results and Mr B. Giraudou for his expert technical help. We also thank all paediatricians from the French SIDS Centres for their collaboration: Hospital of Angers (Pr Pouplard, MD, Dr Ligny, MD), Hospital of Amiens (Dr De Broca, MD), Hospital of Aix en Provence (Dr Brusquet, MD), Hospital of Besançon (Pr Mengès, MD, Dr Fromentin, MD), Hospital of Bordeaux (Pr Demarquer, MD), Hospital of Brest (Pr Alix, MD, Dr Lebot, MD), Hospital of Caen (Pr Guillois, MD, Dr Bonté, MD), Hospital of Clermont-Ferrand (Dr Vanlieferinghen, MD), Hospital of Dijon (Pr Nivelon, MD, Dr François, MD), Hospital of Grenoble (Dr Frappat, MD), Hospital of Lille (Pr Lequien, MD, Dr Carpentier, MD), Pierre Bénite Hospital, Lyon (Pr David, MD, Dr Dutruge, MD), Hospital of Marseille (Pr Unal, MD, Camboulives, MD, Dr Palix, MD), Hospital of Montpellier (Dr Jalaguier, MD), Vandœuvre Hospital, Nancy (Pr Monin, MD, Dr Cavaré-Vignerot, MD), Hospital of Nantes (Pr Mouzard, MD), Hospital of Nice (Pr Mariani, MD, Dr De Swarte, MD), Hospital of Poitiers (Pr Oriot, MD, Dr Follet-Bouhamed, MD), Clamart Hospital, Paris (Pr Dehan, MD, Dr Briand, MD, Gauthier, MD), Cochin Hospital, Paris (Pr Reller, MD, Dr De Bethmann, MD), Necker Hospital, Paris (Dr Le Marie, MD, Chéron, MD), Hospital of Rennes (Pr Rousseau, MD), Hospital of Reims (Pr Motte, MD, Dr Amel, MD, Bétinger, MD), Hospital of Rouen (Pr Mallet, MD), Hospital of Saint Etienne (Pr Laurs, MD, Dr Prieur, MD), Hospital of Strasbourg (Pr Messer, MD, Dr Jernite, MD), Hospital of Toulon (Pr Pierroh, MD), Hospital of Toulouse (Pr Rolland, MD, Dr Tricoire, MD), Hospital of Tours (Pr Laugier, MD, Dr Guérois, MD, Gibertini-Guenault, MD, Ramponi, MD).

References

- Bernier RH, Frank JA, Denison TJ, Turner P. Diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccination and Sudden Infant Death in Tennessee. *J Pediatr* 1982; 101: 419-421.
- Direction Générale de la Santé. Mort subite du nourrisson et vaccination quadruple [SIDS and Diphtheria-tetanus toxoids-pertussis-poliomyelitis vaccination]. *Fr Bull Epidemiol Hebdom* 1986; 52: 93-94.
- Ridgway D. Disputed claims for pertussis vaccine injuries under the National Vaccine Injury Compensation Program. *J Invest Med* 1998; 46: 168-174.
- Taylor EM, Emery JL. Immunization and cot deaths. *Lancet* 1982; ii: 721.
- Pollock TM, Miller E, Mordimer JY, Smith G. Symptoms after primary immunization with DTP and with DT vaccine. *Lancet* 1984; 2: 146-149.
- Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, et al. Diphtheria-Tetanus-Pertussis immunization and Sudden Infant Death: Results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome Risk Factors. *Pediatrics* 1987; 79: 598-611.
- Roberts SC. Vaccination and cot deaths in perspective. *Arch Dis Child* 1987; 62: 754-759.
- Griffin MR, Ray WA, Livenood JR, Schaffner W. Risk of Sudden Infant Death Syndrome after immunization with the

- Diphtheria, tetanus, pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1988; 319: 618-623.
- 9 Flahaut A, Messiah A, Jougia E, Bouvet E, Perin J, Hatton F. Sudden Infant Death Syndrome and diphtheria/tetanus toxoid/pertussis/poliomyelitis immunisation. *Lancet* 1988; i: 582-583.
 - 10 Byard RW, Buome AJ, Burnell RH, Robertson DM. No association between DTP vaccination and SIDS. *Med J Aust* 1991; 155: 135-136.
 - 11 Mitchell EA, Stewart AW, Clements M, Ford RPK on behalf the New Zealand Cot Death Study Group. Immunisation and the sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 73: 498-501.
 - 12 Jonville-Béra AP, Autret E, Laugier J. Sudden infant death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis vaccination status. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 263-270.
 - 13 Haglund B, Cnattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for Sudden Infant Death Syndrome: a population based study. *Am J Public Health* 1990; 80: 29-32.
 - 14 Grether JK, Schulman J. Sudden infant death syndrome and birth weight. *J Pediatr* 1989; 114: 561-567.
 - 15 Gibson AMM. Current epidemiology of SIDS. *J Clin Pathol* 1992; 45(Suppl): 7-10.
 - 16 Mitchell EA, Ford RPK, Stewart AN, Taylor BJ, Becroft DM, Thompson JM. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1993; 91: 893-896.
 - 17 Dwyer T, Ponsonby AL, Blizzard L, Newman NM, Cochrane JA. The contribution of changes in the prevalence of prone sleeping position to the decline in sudden infant death syndrome in Tasmania. *JAMA* 1995; 273: 783-789.
 - 18 Malloy MH, Hoffman HJ. Prematurity, sudden infant death syndrome, and age of death. *Pediatrics* 1995; 96: 464-471.
 - 19 Mitchell EA, Scragg R, Stewart AW, et al. Results from the first year of the New Zealand cot death study. *NZ Med J* 1991; 104: 71-76.
 - 20 Taylor JA, Sanderson M. A reexamination of the risk factors for the sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1995; 126: 887-891.
 - 21 Guntheroth WG, Lohmann R, Spiers PS. Risk of sudden infant death syndrome in subsequent siblings. *J Pediatr* 1990; 116: 520-524.
 - 22 Gilbert RE, Fleming PJ, Azaz Y, Rudd PT. Signs of illness preceding sudden and unexpected death in infants. *Br Med J* 1990; 300: 1237-1239.
 - 23 Brooke H, Gibson A, Tappin D, Brown H. Case-control study of sudden infant death syndrome in Scotland, 1992-5. *Br Med J* 1997; 314: 1516-1520.
 - 24 Wiecha JM, Gann P. Does maternal prenatal care use predict infant immunization delay? *Fam Med* 1994; 26: 172-178.
 - 25 Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1995; 73: 498-501.
 - 26 Essery SD, Raza MW, Zorganii A, et al. The protective effect of immunisation against diphtheria, pertussis and tetanus (DPT) in relation to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25: 183-192.

同時接種の状況及び安全性の評価について

調査概要

- ① 日本医師会及び日本小児科学会のご協力を得て、予防接種を積極的に実施している医療機関に、平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査をしたところ、866医療機関から回答があり、平成23年2月の1か月間では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種が、全体の75%以上を占めている。また、製造販売業者の調査でも、同様の傾向が見られている。
- ② 製造販売業者の国内での市販後調査／臨床試験では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンそれぞれとDPTワクチンの同時接種、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種において、副反応発現率は同時接種の方が単独接種よりも高い傾向がある。
- ③ 鹿児島大学の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの同時接種と単独接種の有害事象発現率に有意差はない。
いずれの調査でも、同時接種により重篤な有害事象の発現は増加していない。(製造販売業者の実施した使用成績調査では単独・同時各1例、臨床試験においては単独4例・同時3例の重篤な有害事象(うち単独4例・同時2例については関連性は否定)が認められている。)
- ④ 欧米においては、小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種において、局所反応や発熱を増加させるが、重篤な副反応は単独接種と比べて有意な差はみられないとされている。また、諸外国においては、同時接種が定期接種となっているが、単独、同時接種いずれの場合でも、死亡例の報告はなされていない。

以上からみて、今回調査した国内のデータからは、ヒブワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種における副反応の発現率は、単独接種に比べて高い傾向があるが、重篤な副反応の増加は認められていない。

(1) 接種数

① 資料3-2「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について」

日本医師会及び日本小児科学会のご協力を得て、予防接種を積極的に実施している医療機関に、平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査をしたところ、866医療機関から回答があった。このうち、平成23年2月時点で子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業に基づき、小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンの接種事業の接種を行った医療機関は70.9%、ヒブワクチンの接種を行った医療機関は72.9%であった。

それぞれのワクチンの接種回数は下表のとおりであり、昨年1年間の接種数に比べて、本年1月以降の接種数は増加傾向にあった。

(単位：回)

	報告のあった866医療機関のうち、546医療機関*		
	平成22年 1月～12月	平成23年1月	平成23年2月
小児用肺炎球菌ワクチン	98,592	22,398	36,845
ヒブワクチン	105,073	21,229	32,069

※平成22年1月～12月及び平成23年1月の接種回数を把握ができた546医療機関でみた場合の接種回数

※報告のあった866医療機関における平成23年2月の接種回数は、小児用肺炎球菌ワクチンは46,594回、ヒブワクチンは40,861回となっている。

(2) 同時接種の実態

① 資料3-2「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について」

メールでの調査に回答のあった866医療機関において、平成23年2月の1か月間で、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの総接種回数のうち、他のワクチンとの同時接種が行われた割合はそれぞれ75.4%、88.0%であり、両ワクチンが同時接種された割合は、全体の75%以上を占めている。

ア ワクチンごとの同時接種回数

	総接種回数	同時接種回数
小児用肺炎球菌ワクチン	46,594回	35,139回
割合	100.0%	75.4%
ヒブワクチン	40,861回	35,970回
割合	100.0%	88.0%

イ 同時接種したワクチンの組み合わせの状況

	DPT	DPT+その他(DPT以外)のワクチン	BCG又はBCG+その他(DPT、BCG以外)のワクチン	その他(DPT、BCG以外)のワクチン	小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンのみの同時接種	合計
小児用肺炎球菌ワクチン	1,547回	139回	81回	1,548回	—	3,315回
割合	3.9%	0.4%	0.2%	3.9%	—	8.4%
ヒブワクチン	3,509回	139回	59回	439回	—	4,146回
割合	8.9%	0.4%	0.2%	1.1%	—	10.6%
小児用肺炎球菌ワクチン+ヒブワクチン	8,998回	115回	170回	925回	21,616回	31,824回
割合	22.9%	0.3%	0.4%	2.4%	55.0%	81.0%
合計	14,054回	393回	310回	2,912回	21,616回	39,285回
割合	35.8%	1.0%	0.8%	7.4%	55.0%	100.0%

② 製造販売業者の調査・・・資料4-1、4-2

製造販売業者(サ社)の調査では、平成21年8月1日から平成23年2月5日までの1723回接種を抽出し、また、製造販売業者(フ社)の調査では、平成22年9月1日から平成23年2月28日までの1099回接種を抽出し、その中の同時接種の割合は以下のとおりであった。

	ヒブワクチン+DPT	小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌+DPT	ヒブワクチン単独接種	小児用肺炎球菌ワクチン単独接種
サ社調査 1723回接種	772回 44.8%	—	88回 5.1%	50回 2.9%	764回 44.3%	—
フ社調査 1099回接種	—	210回 19.1%	230回 20.9%	523回 47.6%	—	118回 10.7%

サ社の調査では、ヒブワクチンの単独接種の割合が高いが、ヒブワクチンは小児用肺炎球菌ワクチンの導入以前から使用されているため、サ社の調査は、①の調査よりも時期が早いことに留意が必要である。①②の調査結果と併せて考えると、特にワクチン接

種事業の開始以降、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、DPTワクチンのうち2つ又は3つのワクチンの同時接種が、広く行われるようになってきていることが考えられる。

(3) 製造販売業者の国内での市販後調査/臨床試験・・・資料4-1、4-2

① 製造販売業者が実施した市販後の使用成績調査における副反応発現頻度

	ヒブワクチン+DPT	小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン	ヒブワクチン+小児用肺炎球菌ワクチン+DPT	ヒブワクチン単独接種	小児用肺炎球菌ワクチン単独接種
サ社調査 1723回接種	213人 /772回 27.6%	—	35人/88回 39.8%	21人/50回 42.0%	247人 /764回 32.3%	—
フ社調査 1099回接種	—	23件/210回 11.0%	15件 /230回 6.5%	51件/523回 9.8%	—	6件 /118回 5.1%

※サ社の調査では重篤な副反応の報告はない。

※フ社の調査では、小児用肺炎球菌ワクチン単独接種で1例、ヒブワクチン-小児用肺炎球菌ワクチン-DPT同時接種で1例の重篤な副反応の報告がある。

② 製造販売業者が実施した市販後の臨床試験による副反応発現頻度

ア サ社のヒブワクチンに関する調査

	DTP 単独接種		ヒブワクチン-DTP 同時接種	
	被験者数	接種回数 (4回合計)	被験者数	接種回数 (4回合計)
被験者数/接種回数	173回	673回	191回	746回
局所反応	143回 (82.7%)	348回 (51.7%)	165回 (86.4%)	473回 (62.6%)
全身性反応	100回 (57.8%)	168回 (25.0%)	134回 (70.2%)	260回 (34.4%)
局所+全身	159回 (91.9%)	418回 (62.1%)	179回 (93.7%)	567回 (75.0%)

※サ社の調査では、ヒブワクチン-DTP同時接種で1例(アナフィラキシー)の重篤な副反応が報告されている。

イ フ社の小児用肺炎球菌ワクチンに関する調査(平成23年3月10日までの途中結果)

	DPT 単独接種		小児用肺炎球菌ワクチン-DPT 同時接種	
	被験者数	接種回数 (3月10日までの合計)	被験者数	接種回数 (3月10日までの合計)
被験者数/接種回数	158回	408回	159回	394回
局所反応 (例数/解析対象数)	78例/158回 (49.4%)	121例/384回 (31.5%)	126例/159回 (79.2%)	251例/377回 (66.6%)
全身性反応 (例数/解析対象数)	98例/158回 (62.0%)	163例/384回 (42.4%)	117例/159回 (73.6%)	195例/374回 (52.1%)

※フ社の調査では、PCV7-DPT 同時接種で2例(ウイルス性腸炎、RSウイルス気管支炎)、DPT 単独接種で4例(RSウイルス気管支炎2、腸炎重積、ウイルス感染)の重篤な有害事象の報告があるが、いずれも因果関係は否定されている。

(4) 鹿児島大学の調査・・・資料3-3

ヒブワクチンと小児肺炎球菌ワクチンの同時接種後の有害事象の発現は、単独接種と差は見られていない。

- ※ ヒブワクチンの有害事象は単独接種群 5,656 例中で 31 例 (0.55%)、同時接種群 (DPT 77%、小児用肺炎球菌 13%、乾燥弱毒麻疹風しん 5%、インフルエンザ 3%、水痘 0.9%、ムンプス 0.7%、日本脳炎 0.5%、BCG0.5%) 5,509 例中で 45 例 (0.82%) みられ、同時接種群でやや高い出現率でしたが、統計学的に有意な関連は認められていない (p=0.11)。
- ※ 小児用肺炎球菌ワクチンの有害事象は、単独接種群 1,244 例中で 11 例 (0.88%)、同時接種群 (ヒブ 44%、DPT 30%、インフルエンザ 11%、MR 6.4%、日本脳炎 3.5%、ムンプス 2.3%、BCG 1.7%、水痘 1.3%) 1,802 例中では 17 例 (0.94%) みられ、出現率はほぼ同じで、有意な関連は認められませんでした (p=0.98)。

(5) 外国での同時接種のスケジュール

米国、カナダ、フランス、ドイツ、英国、豪州を含む27ヶ国でヒブワクチンを含む混合ワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンの同時接種が行われている。ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン及びDPTの同時接種が行われているのは、米国を含む11ヶ国である。

(6) 接種医療機関に対する調査による、国内での医療機関の基礎疾患を有する乳幼児への同時接種の考え方・・・資料3-2

	健常児より積極的に実施	健常児と同様の考え方により実施	健常児より慎重に実施	同時接種は行っていない	基礎疾患を有する者への接種を行っていない	未回答	合計
医療機関数	63か所	412か所	110か所	49か所	55か所	25か所	714か所
割合	8.8%	57.7%	15.4%	6.9%	7.7%	3.5%	100.0%

※同時接種を行っているとは回答した医療機関の状況

小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含むワクチン同時接種の実施状況について

【調査の概要】

○調査対象：日本医師会及び日本小児科学会のご協力を得て、予防接種を積極的に実施している医療機関に対して電子メールにより調査を実施

○調査期間：平成23年3月10日～平成23年3月12日

○回収状況：866医療機関より回答を得た

【集計結果】

1 公費助成(子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業)の実施状況

(単位:件〔医療機関数〕)

	平成23年2月に実施		平成23年3月以降に実施又は未実施	未回答	合計
	平成23年2月に実施	平成23年3月以降に実施又は未実施			
小児用肺炎球菌ワクチン	614	243	9	866	
割合	70.9	28.1	1.0	100.0	
ヒブワクチン	631	226	9	866	
割合	72.9	26.1	1.0	100.0	

2 接種回数

(単位:回)

	報告のあった546医療機関※			866医療機関の平成23年2月の接種回数	平成22年1月～平成23年2月までの接種回数
	平成22年1月～12月	平成23年1月	平成23年2月		
小児用肺炎球菌ワクチン	98,592	22,398	36,845	46,594	167,584
ヒブワクチン	105,073	21,229	32,069	40,861	167,163

※平成22年1月～12月及び平成23年1月の接種回数を把握ができた546医療機関でみた場合の接種回数

3 同時接種の実施の有無

(単位:件〔医療機関数〕)

	行っている		行っていない	合計
	割合	割合		
医療機関数	714	152	866	
割合	82.4	17.6	100.0	

4-1 小児用肺炎球菌ワクチン・ヒブワクチンを含む2つ以上のワクチンの同時接種の回数

(平成23年2月中)

① ワクチンごとの同時接種回数

(単位:回)

	総接種回数	同時接種回数
	小児用肺炎球菌ワクチン	46,594
割合	100.0	75.4
ヒブワクチン	40,861	35,970
割合	100.0	88.0

② 総同時接種回数でみた同時接種の状況

(単位:回)

	DPT	DPT+その他(DPT以外)のワクチン	BCG又はBCG+その他(DPT、BCG以外)のワクチン	その他(DPT、BCG以外)のワクチン	小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種	合計
	小児用肺炎球菌ワクチン	1,547	139	81	1,548	—
割合	3.9	0.4	0.2	3.9	—	8.4
ヒブワクチン	3,509	139	59	439	—	4,146
割合	8.9	0.4	0.2	1.1	—	10.6
小児用肺炎球菌ワクチン+ヒブワクチン	8,998	115	170	925	21,616	31,824
割合	22.9	0.3	0.4	2.4	55.0	81.0
合計	14,054	393	310	2,912	21,616	39,285
割合	35.8	1.0	0.8	7.4	55.0	100.0

③ ワクチンごとの同時接種の状況

(単位:回)

	DPT	DPT+その他(DPT以外)のワクチン	BCG又はBCG+その他(DPT、BCG以外)のワクチン	その他(DPT、BCG以外)のワクチン	小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンの同時接種	合計
	小児用肺炎球菌ワクチン	1,547	139	81	1,548	—
割合	46.7	4.2	2.4	46.7	—	100.0
ヒブワクチン	3,509	139	59	439	—	4,146
割合	84.6	3.4	1.4	10.6	—	100.0
小児用肺炎球菌ワクチン+ヒブワクチン	8,998	115	170	925	21,616	31,824
割合	28.3	0.4	0.5	2.9	67.9	100.0

4-2 DPT・BCG以外の同時接種を行ったワクチン(平成23年2月中)

(単位:件〔医療機関数〕)

	麻しん風しん	日本脳炎	おたふくかぜ	水痘	インフルエンザ
接種回数	213	178	164	140	137
割合	23.2	19.4	17.9	15.3	14.9
	B型肝炎	ポリオ	その他		合計
接種回数	48	23	14		917
割合	5.2	2.5	1.5		100.0

5 基礎疾患を有する者への同時接種の実施状況

(単位:件〔医療機関数〕)

	健常児より積極的に実施	健常児と同様の考え方により実施	健常児より慎重に実施	同時接種は行っていない	基礎疾患を有する者への接種を行っていない	未回答	合計
医療機関数	63	412	110	49	55	25	714
割合	8.8	57.7	15.4	6.9	7.7	3.5	100.0

※同時接種を行っているとは回答した医療機関の状況

鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査

(鹿児島大学医学部小児科学 HP :

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/>) より引用)

鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査

研究代表者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎
 小児用肺炎球菌ワクチン調査結果
 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎疫学調査へ

ヒブワクチン調査結果

目的

ヒブワクチンは、海外においては有効性ととも高い安全性が示されています。日本では2008年12月に接種が任意接種として開始され、多数を対象にした有害事象調査はまだ十分行われていません。本県では、鹿児島市、伊佐市、曾於市、薩摩川内市、いちき串木野市、南さつま市、出水市、長島町、さつま町で費用の公的補助が行われています。また、小児用肺炎球菌ワクチン（プレベナー）も2010年2月から接種が可能となっており、伊佐市、志布志市、出水市、長島町、さつま町で公的補助が行われてきました。さらに、2011年1月からは鹿屋市、2月からは鹿児島市で国と県による全額補助が開始されています。これらのワクチンの有効性ととも有害事象の頻度を県民の皆様様に提供することは、ワクチン普及のために重要であるとともに、定期接種への移行にも必要です。現在、有害事象の頻度を正確に把握するために、接種医師のご協力のもと前方視的調査を進めています。

方法

県内の協力医療機関29施設において、被接種児の保護者に接種医師が調査内容を説明し、文書で同意を得た例を対象としました。調査対象の有害事象は以下のとおりで、観察期間は2週間です。

- 1) アナフィラキシー
- 2) 脳炎・脳症
- 3) けいれんなどの神経症状
- 4) 前記症状に伴う後遺症
- 5) 肘を超える局所の異常腫脹
- 6) 全身の発疹やじんましん
- 7) 39度以上の発熱（接種2日以内）
- 8) その他入院を必要とする病気

接種医師は、観察期間後に保護者に有害事象の有無を電話等で確認し、当科へ報告することとしております。なお、本研究は、当大学院疫学研究倫理委員会の承認を得て行っています。ヒブワクチン安全性調査の中間結果

2011年1月31日現在で、対象接種例数は11,165。初回接種53%、2回目27%、3回目15%、4回目5%。接種時の月齢中央値は8か月（2か月～6歳2か月）。男/女比1.03。同時接種は5,509例（49%）にみられ、2種同時接種の際の各ワクチン接種数は、DPT 77%、小児用肺炎球菌13%、MR 5%、インフルエンザ3%、水痘 0.9%、ムンプス0.7%、日本脳炎0.5%、BCG 0.5%でした。3種類同時接種が706例（6.3%）、4種類同時接種も19例（0.2%）みられています。有害事象は76例（0.7%）に見られ、11,089例（99.3%）には有害事象を認めておりません。有害事象の内訳は以下の表のとおりで、全例後遺症なく改善しています。

	例数	割合
有害事象なし	11,089	99.3%
有害事象あり	76	0.7%
アナフィラキシー	0	0%
脳炎・脳症	0	0%
けいれんなどの神経症状	1	0.01%
前記症状に伴う後遺症	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹	5	0.04%
全身の発疹やじんましん	11	0.1%
39度以上発熱（接種2日以内）	57	0.5%
その他入院を必要とする病気	2	0.02%

けいれんなどの神経症状の1例は、突発性発疹後にけいれん重積となり入院した児でした。その他入院を必要としたのは、インフルエンザが1例、肺炎が1例であり、いずれもワクチンとの関連はないと考えられます。

有害事象は同時接種で高くなるのが予想されるため、その関連を検討しました。有害事象は、単独接種群5,656例中で31例（0.55%）、同時接種群5,509例中では45例（0.82%）みられ、同時接種群でやや高い出現率でしたが、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められませんでした（ $p=0.11$ ）。

小児用肺炎球菌ワクチン安全性調査の中間結果

2011年1月31日現在で、対象接種例数は3,046。初回接種60%、2回目27%、3回目13%、4回目0.7%。接種時の月齢中央値は9か月（2か月～9歳5か月）。男/女比1.04。同時接種は1,802例（59%）にみられ、2種同時接種（1,149例）の各ワクチン接種数は、ヒブ44%、DPT 30%、イ

ンフルエンザ11%、MR 6.4%、日本脳炎3.5%、ムンプス2.3%、BCG 1.7%、水痘 1.3%でした。3種類同時接種が626例（21%）、4種類同時接種も27例（0.9%）みられています。有害事象は28例（0.9%）に見られ、3,018（99.1%）には有害事象を認めておりません。有害事象の内訳は以下の表のとおりで、全例後遺症なく改善しています。

	例数	割合
有害事象なし	3,018	99.1%
有害事象あり	28	0.9%
アナフィラキシー	0	0%
脳炎・脳症	0	0%
けいれんなどの神経症状	0	0%
前記症状に伴う後遺症	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹	1	0.03%
全身の発疹やじんましん	3	0.1%
39度以上発熱（接種2日以内）	23	0.8%
その他入院を必要とする病気	1	0.03%

入院を必要としたのは、急性咽頭炎の児が1例でしたが、軽快退院しており、ワクチンとの関連はないと考えられます。

有害事象は、単独接種群1,244例中で11例（0.88%）、同時接種群1,802例中では17例（0.94%）みられ、出現率はほぼ同じであり、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められませんでした（ $p=0.98$ ）。

今後の展望

本研究では、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンともに、現在までのところ後遺症が見られるなどの重篤な健康被害は認められず、安全に接種が進んでおります。本研究は1月31日の接種をもって終了しますが、今後は、公費補助に伴い国による有害事象のサーベイランスが行われることと思います。

肺炎球菌結合型ワクチン接種後の副反応の推移

(たはらクリニック (山口県山口市) 田原卓浩氏提供資料)

肺炎球菌結合型ワクチン(PCV 7「プレベナー」)接種後の副反応の推移

たはらクリニック(山口県山口市) 田原 卓浩

1. 調査方法

研究参加医療機関を通じ、小児用肺炎球菌ワクチン「プレベナー」の単独接種群、「プレベナー」を含む2ワクチンの同時接種群について、保護者を通じて、接種後の発熱、局所反応などの副反応の有無を把握。

2. 調査対象

2010年2月～2010年7月に、8つの医療機関において、保護者に調査内容を説明し同意を得てデータを収集した以下の症例。

- ・「プレベナー」単独接種353例 (平均月齢 21.4か月)
- ・「プレベナー」を含む2ワクチンの同時接種 136例 (平均月齢 11.5か月)

3. 調査内容

- ・性別 ・年齢(月齢) ・ワクチンの種類/回数
- ・接種日を含めて5日間の副反応(保護者が調査票への記入し提出)
 - ①体温
 - ②接種部位所見
発赤・腫脹(2.4cm超)・硬結(2.4cm超)の有無等
 - ③自由記載

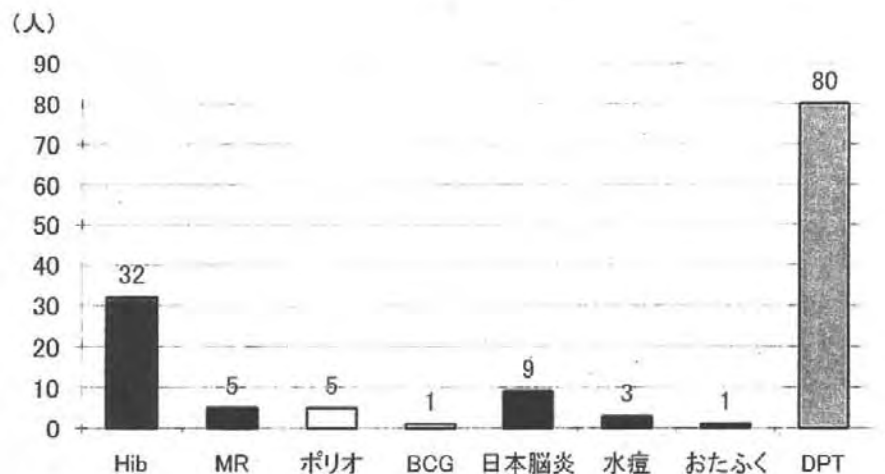
発熱の推移

接種後の体温は、単独接種群・同時接種群ともに接種翌日に上昇する傾向を示し、いずれの群も39℃を超える発熱は示さなかった。

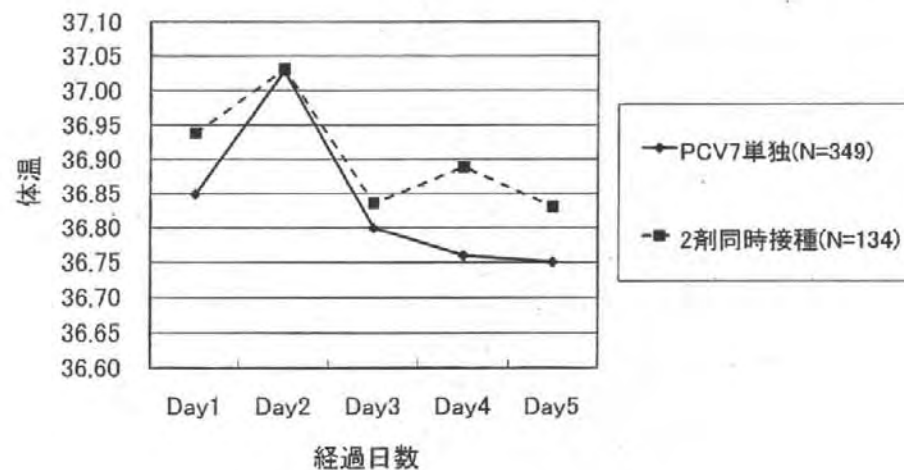
重篤度	群	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
≥37.5℃	単独(プレベナー)	7.9% (27/341)	17.5% (61/349)	5.8% (20/347)	5.3% (18/340)	4.2% (14/330)
	2剤同時接種	13.1% (17/130)	14.9% (20/134)	1.5% (2/134)	4.7% (6/129)	4.8% (6/124)
≥38℃	単独(プレベナー)	1.5% (5/341)	6.3% (22/349)	1.4% (5/347)	0.9% (3/340)	1.5% (5/330)
	2剤同時接種	0.8% (1/130)	3.7% (5/134)	1.5% (2/134)	1.6% (2/129)	0.8% (1/124)
>39℃	単独(プレベナー)	0% (0/341)	0% (0/349)	0% (0/347)	0% (0/340)	0% (0/330)
	2剤同時接種	0% (0/130)	0% (0/134)	0% (0/134)	0% (0/129)	0% (0/124)

%(実数)

同時接種(2剤)の組み合わせ



発熱(体温の平均値)の推移



Day4のみ有意差あり(P<0.003)。

調査期間内にみられた局所反応発現率

(各ワクチンの接種部位の局所反応)

局所反応は、発赤の頻度が最も高く、次いで腫脹・硬結が単独接種群で3割を占めた。
プレベナーの局所反応の発現率は、同時接種と単独接種で差は小さかった

薬剤	PCV7 単独	2剤同時接種群	
	PCV7	PCV7	他ワクチン
発赤	61.0%	53.5%	24.8%
腫脹	37.1%	29.1%	9.0%
硬結	30.9%	31.5%	13.1%

注: 調査期間内に1回でも副反応がみられた場合をカウントしている。

発赤の例



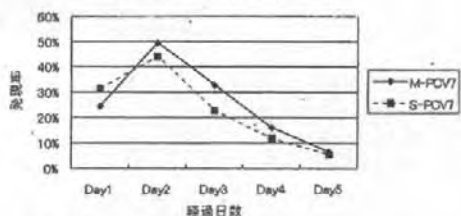
まとめ

小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7「プレベナー」)接種後の副反応について、“単独接種群”と“同時接種群”(PCV7「プレベナー」+他のワクチン)とを比較した。
発熱、局所反応(発赤、腫脹、硬結)のいずれについても、両群で大きな差はなく、接種後5日目までにそのほとんどが消失した。

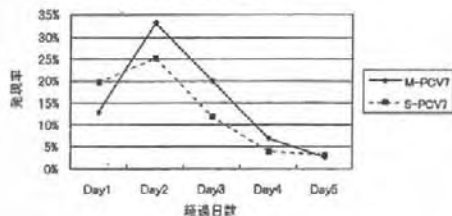
PCV7接種部位の局所反応

発熱ならびに局所反応は接種後4日目までにほとんどが消失した。
発現率は同時接種と単独接種で大きな差はなかった。

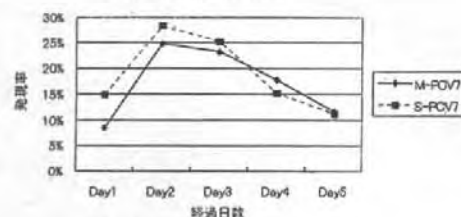
発現率推移(発赤)



発現率推移(腫脹)



発現率推移(硬結)



M-PCV7: 単独接種群

S-PCV7: 2剤同時接種群

Hib ワクチン接種後健康状況調査の統計学的解析

(国立感染症研究所感染症情報センター提供資料)

Hibワクチン接種後健康状況調査 の統計学的解析(二報)

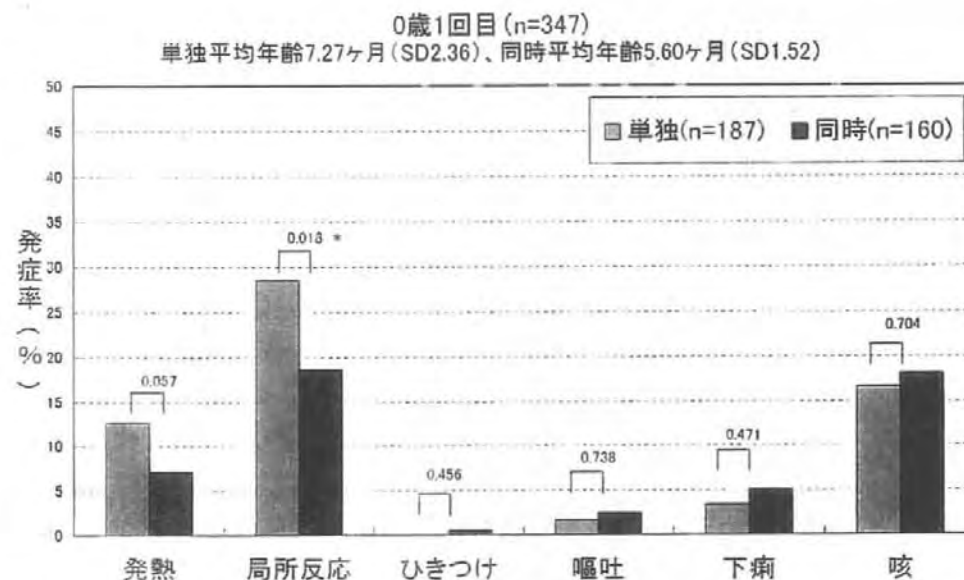
平成22年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)(研究代表者:岡部信彦国立感染症研究所感染症情報センター長)「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究」分担報告

大日康史1)・菅原民枝1)・多屋馨子1)・富樫武弘2)
・岡部信彦1)

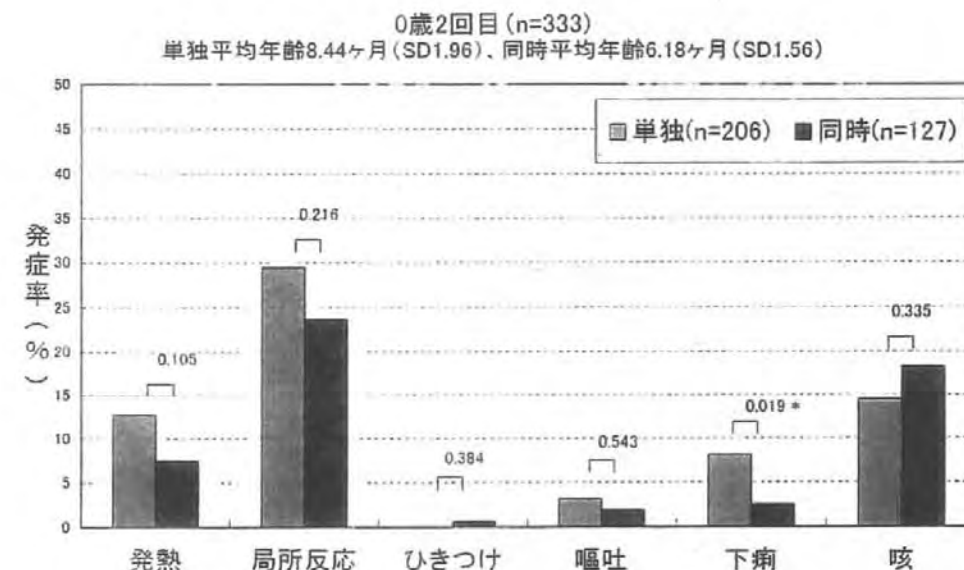
1)国立感染症研究所感染症情報センター
2)札幌市立大学客員教授

調査

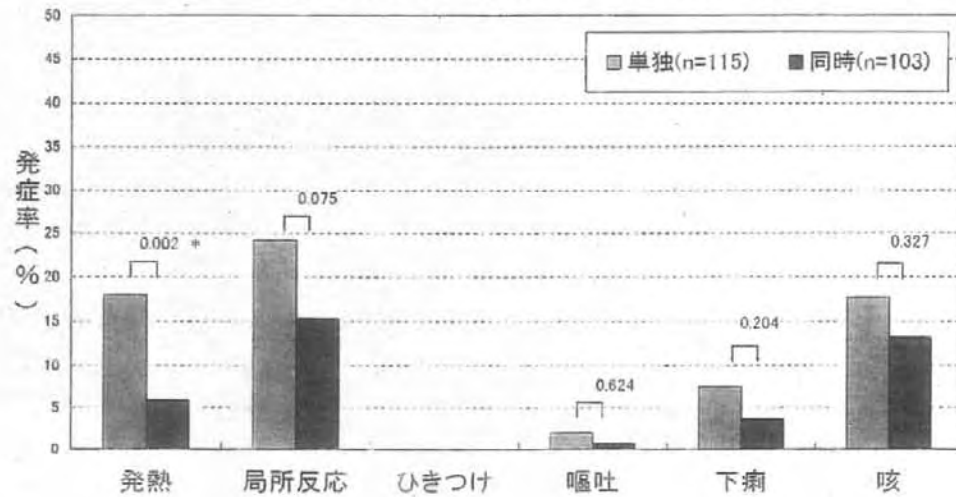
- Hibワクチン(アクトヒブ®)を納入した医療機関から、全国750カ所を無作為抽出し、平成21年3月から平成22年3月までに各施設最大10例のHibワクチン被接種者の接種後28日間の健康状況と副反応調査を依頼した。(出典:富樫武弘「Hibワクチン被接種者の健康状況と副反応調査」,平成21年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」分担研究報告書,2010.)
- 調査に対して回答があったのは1879例であった。この内、接種時年齢0歳は1149例であった。この中から、Hibワクチン単独接種群とDPTワクチンとの同時接種群を選び出し回数毎に比較した。
- 検定はFischerの厳密統計量



-1-



0歳3回目 (n=218)
単独平均年齢7.72ヶ月 (SD1.27)、同時平均年齢6.83ヶ月 (SD1.21)



-5-

まとめ

- HibワクチンとDPTワクチンの同時接種群と、Hibワクチン単独接種群について、接種後28日間の健康状況を比較検討した。
- 同時接種の方が、単独接種よりも有意に高頻度に発生した有害事象はなかった
- したがって、同時接種によって有害事象が増加する、とする根拠は得られなかった