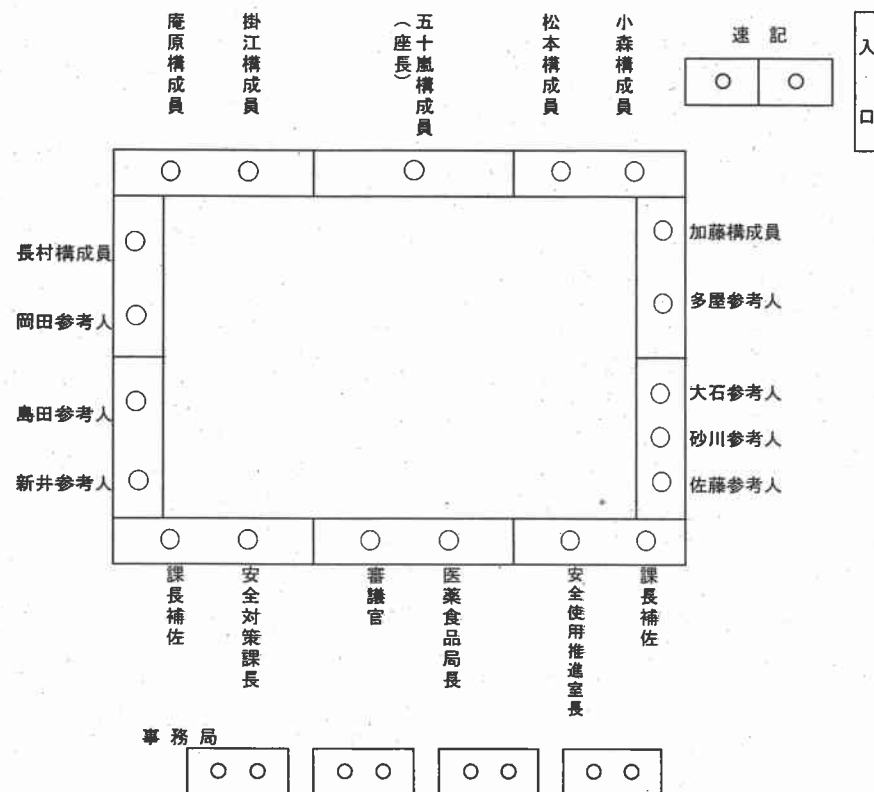


ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業評価検討会

平成25年1月31日(木)18:00~20:00
航空会館 第501・502会議室



平成24年度第1回 ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する

疫学調査 評価検討会

日時:平成25年1月31日(木)18:00~20:00

場所:航空会館 501・502会議室

議事次第:

1. ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業の実施について
2. 疫学調査の実施方法、実施体制、実施状況などについて
3. 直近の海外の文献について
4. その他

配布資料:

- 資料1 本検討会構成員名簿
- 資料2 本検討会開催要領
- 資料3 ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業の実施について(平成24年11月29日医薬食品局報道発表資料一式)
- 資料4 ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業に対する協力をお願いについて
- 資料5 担当医説明書
- 資料6 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト
- 資料7 ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査対照例用問診・チェックリスト
- 資料8 直近の海外文献の概要

「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業評価検討会」

〈構成員〉

- 五十嵐 隆 独立行政法人国立成育医療研究センター総長・理事長
- 長村敏生 京都第二日赤病院小児科副部長
- 祖父江 友孝 大阪大学大学院医学研究科教授(医学専攻社会環境医学講座(環境医学))
- 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長、三重大学大学院医学研究科連携大学院教授(病態解明医学講座成育医学分野)
- 掛江 直子 独立行政法人国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部成育保健政策科学研究室室長
- 吉川 肇子 慶応義塾大学商学部教授
- 松本 珠実 大阪市保健所感染症対策課保健副主幹
- 小森 貴 日本医師会常任理事。小森耳鼻咽喉科医院院長
- 加藤 稲子 埼玉医科大学総合医療センター教授(総合周産期母子医療センター新生児科)

〈参考人／オブザーバー：疫学調査の研究グループ〉

- 渡邊治雄 国立感染症研究所所長
- 多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター室長
- 市川光太郎 北九州市立八幡病院院長
- 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
- 岡部信彦 川崎市衛生研究所所長
- 大石和徳 国立感染症研究所感染症情報センターセンター長
- 島田智恵 国立感染症研究所感染症情報センター第二室研究員
- 砂川富正 国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
- 新井 智 国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
- 佐藤 弘 国立感染症研究所感染症情報センター第三室研究員

「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業評価検討会」

開催要領

1. 目的

本検討会はワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業における、調査の進捗状況等の評価と必要な助言を行うことを目的として開催するものである。

2. 検討事項

- (1) ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査の進捗状況等の評価
- (2) 当該調査に係る必要な助言

3. 構成員等

- (1) 本検討会は、別紙の構成員により構成する。
- (2) 本検討会に座長を置き、構成員の互選によってこれを定める。座長は、会務を総括し、検討会を代表する。
- (3) 検討を効率的に行うため、当該調査を実施する研究者は検討会に対し調査の進捗状況等の報告を行う他、求めに応じ検討会にオブザーバーとして参加し、必要な説明を行うものとする。
- (4) 本検討会は、必要に応じて、構成員以外の専門家及び有識者から意見を聞くことができる。
- (5) 本検討会は、必要に応じて、協力医療機関等からのオブザーバーとしての参加を認めることができる。
- (6) 本検討会の構成員等は、議事にあたり知り得た秘密を漏らしてはならない。

4. 運営

- (1) 本検討会は、医薬食品局長が、構成員等の参集を求め開催する。
- (2) 医薬食品局長は、本検討会を招集しようとするときは、あらかじめ期日及び場所を構成員等に通知するものとする。
- (3) 本検討会は、構成員の半数以上が出席しなければ、会議を開くことができない。
- (4) 座長は、議長として本検討会の議事を整理する。
- (5) 本検討会の開催は原則として公開とするが、個人情報の保護、知的所有権の保護等の観点から座長が必要と判断する際には非公開とすることができる。非公開とした場合の検討会の結果については、構成員の了解を得た上で公表できる。
- (6) その他、必要な事項は、座長が本検討会の了承を得てその取扱いを定める。

5. 庶務

本検討会の庶務は、医薬食品局安全対策課が関係課室の協力を得て行う。

Press Release

平成 24 年 11 月 29 日
医薬食品局安全対策課
渡邊 伸一(内 2755)
(代表電話)：03(5253)1111
(ダイヤルイン)：03(3595)2435

報道関係者 各位

ワクチン接種と乳幼児の突然死に 関する疫学調査を実施します

この度、国立感染症研究所において、ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査を開始することとしましたので、お知らせします。

平成 23 年 3 月に、インフルエンザ菌 b 型(ヒブ)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されました。調査の結果、専門家の会議*において、ワクチン接種と死亡との直接的な明確な因果関係は認められず、ワクチン接種の安全性に特段問題があるとは考えにくいとされました。

*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・子宮頸がん等ワクチン
予防接種後副反応検討会合同会議

一方で、海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度、疫学調査を実施することとしたものです。

調査では、原因不明の乳幼児の突然死の症例を収集するとともに、それぞれの突然死症例と性・年齢(月齢)が同一である乳幼児の対照例を収集し、突然死症例群と対照例群でのワクチン接種歴等に差があるかを検証します。

なお、原因不明の乳幼児の突然死の症例数は少なく、できる限り多くの症例を収集することが必要であり、調査では、日本小児科学会、日本小児救急医学会等を通じて症例収集への積極的な呼びかけも行います。

また、調査の進捗状況等は別途、有識者から構成される検討会を設置して評価を行う予定です。



健感発 1129 第 1 号
薬食安発 1129 第 1 号
雇児母発 1129 第 1 号
平成 24 年 11 月 29 日

公益社団法人 日本小児科学会 会長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長



ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業
に対する協力について(依頼)

厚生労働省では、この度、ワクチン接種と乳幼児の突然死との関連に関する疫学調査を開始することとしました。

平成 23 年 3 月にインフルエンザ菌 b 型(ヒブ)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されましたが、調査の結果、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・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会合同会議において、ワクチンの接種と死亡との直接的な明確な因果関係は認められず、ワクチン接種の安全性に特段問題があるとは考えにくいとされました。海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度実施することとしたものです。

調査の方法等は別紙のとおりです。この疫学調査は、国立感染症研究所を中心とした専門家グループによって、症例対照研究として行われるもので、全国の日本小児科学会専門医研修施設(関連施設)に御協力頂き、原因不明の乳幼児の突然死症例及びその対照乳幼児に係る情報の提供をお願いしたいと考えて

います。

原因不明の乳幼児の突然死が生じた場合は、乳幼児突然死症候群（SIDS）を適切に診断するために「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」において、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」を活用することとされています。研究協力医療機関の原因不明の乳幼児の突然死が生じた場合は、診療録に保存されている同チェックリストのコピーを御提出頂きます。（既存資料のため、同意不要。）一方、対照乳幼児については、本調査用に別途用意した対照調査用紙に必要事項を医療機関で記入のうえ御提出頂きます。（保護者の同意が必要。）

非常に少ない症例を対象とする疫学調査を実施するにあたり、可能な限り全ての症例を収集することが必要です。本調査の趣旨を御理解いただき、貴団体会員の積極的な御協力をお願いいたしたく、貴団体会員への周知について御協力をお願い申し上げます。

また、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」は、平成24年10月24日付け通知にて周知を依頼させて頂いた「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」に含まれておりますので、原因不明の乳幼児の突然死の診断、法医・病理連絡用紙として活用いただきますよう、重ねて貴団体会員へのより一層の周知をお願いいたします。

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査（概要）

別紙

【背景】平成23年3月にインフルエンザ菌b型（ヒブ）ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されました。

・調査の結果、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・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会合同会議において、ワクチンの接種と死亡との直接的な明確な因果関係は認められず、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とされました。

・海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度実施することとなりました。

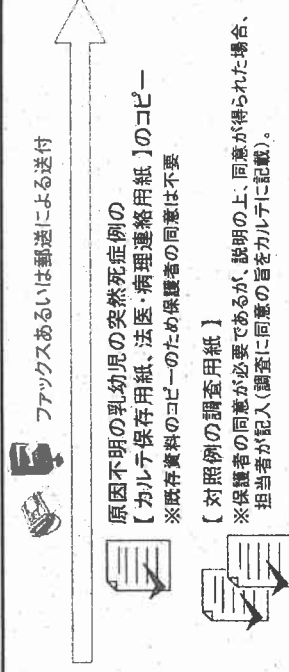
【調査目的】わが国におけるワクチン接種と乳幼児の突然死との関連について検討する。

【調査方法】原因不明の乳幼児の突然死症例について前向きな症例対照研究を行う（下図参照）。

厚生労働省
国立感染症研究所
感染症情報センター
疫学的・統計学的解析
適宜報告
厚生労働省
検討会による評価

協力医療機関

・原因不明の乳幼児の突然死症例の診断
・対照例の選択、調査用紙への記入



【カルテ保存用紙、法医・病理連絡用紙】について

乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）の乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト

※http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.html よりダウンロード可能

【平成24年度厚生労働科学研究（健康・安全・福祉）研究課題「乳幼児突然死症候群（SIDS）および乳幼児突然死症候群（SIDS）の病態解明および予防法開発に向けた疫学調査」】による統合的研究（研究代表者：戸部尚志（名古屋市立大学））により作成

【対照例の調査用紙】について

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査（対照例用問診・チェックリスト）

※<http://www.nih.go.jp/niid/ja/vaccine-i.html> よりダウンロード可能

【乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリストを元に本疫学調査用に作成】

【対照例は、原因不明の乳幼児の突然死症例1名につき、症例死亡日の前後4週間（可能な限り前後2週間）以内に同じ医療機関（関連施設等）を受診した年齢（0歳）の場合は月齢・性別が同一の乳幼児2名



健感発 1129 第 1 号
薬食安発 1129 第 1 号
雇児母発 1129 第 1 号
平成 24 年 11 月 29 日

日本小児救急医学会 理事長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長



ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業
に対する協力について（依頼）

厚生労働省では、この度、ワクチン接種と乳幼児の突然死との関連に関する疫学調査を開始することとしました。

平成 23 年 3 月にインフルエンザ菌 b 型（ヒブ）ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されましたが、調査の結果、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・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会合同会議において、ワクチンの接種と死亡との直接的な明確な因果関係は認められず、ワクチン接種の安全性に特段問題があるとは考えにくいとされました。海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度実施することとしたものです。

調査の方法等は別紙のとおりです。この疫学調査は、国立感染症研究所を中心とした専門家グループによって、症例対照研究として行われるもので、全国の日本小児科学会専門医研修施設（関連施設）に御協力頂き、原因不明の乳幼児の突然死症例及びその対照乳幼児に係る情報の提供をお願いしたいと考えて

います。

原因不明の乳幼児の突然死が生じた場合は、乳幼児突然死症候群（SIDS）を適切に診断するために「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第 2 版）」において、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」を活用することとされています。研究協力医療機関において原因不明の乳幼児の突然死が生じた場合は、診療録に保存されている同チェックリストのコピーを御提出頂きます。（既存資料のため、同意不要。）一方、対照乳幼児については、本調査用に別途用意した対照調査用紙に必要事項を医療機関で記入のうえ御提出頂きます。（保護者の同意が必要。）

非常に少ない症例を対象とする疫学調査を実施するにあたり、可能な限り全ての症例を収集することが必要です。本調査の趣旨を御理解いただき、貴団体会員の積極的な協力をお願いいたしたく、貴団体会員への周知について御協力をお願い申し上げます。また、貴団体分科会・関連学会への御案内についてもお取り計らいいただきますようお願い申し上げます。

また、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」は、平成 24 年 10 月 24 日付け通知にて周知を依頼させて頂いた「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第 2 版）」に含まれておりますので、原因不明の乳幼児の突然死の診断、法医・病理連絡用紙として活用いただきますよう、重ねて貴団体会員へのより一層の周知をお願いいたします。

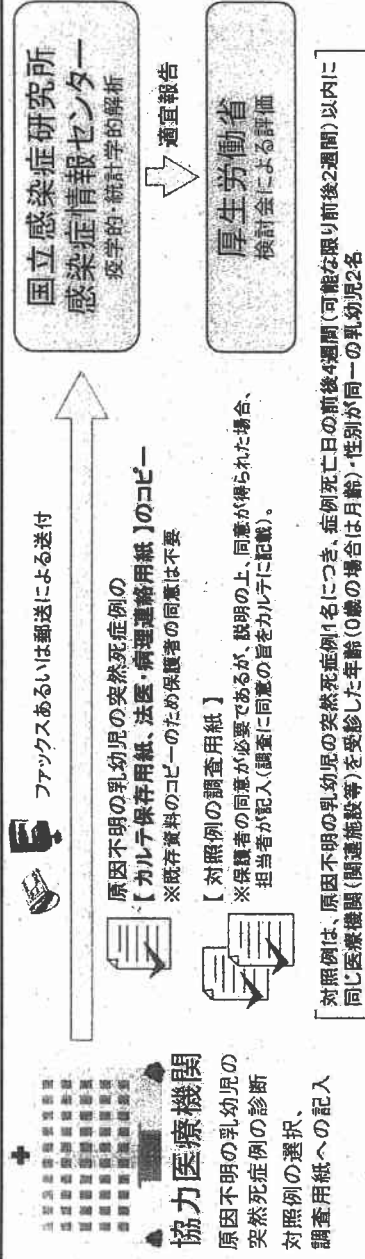
ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査(概要)

別紙

【背景】平成23年3月にインフルエンザ菌b型(ヒブ)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されました。
 ・調査の結果、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・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会合同会議において、ワクチンの接種と死亡との直接的な因果関係は認められず、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とされました。
 ・海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度実施することとなりました。

【調査目的】わが国におけるワクチン接種と乳幼児の突然死との関連について検討する。

【調査方法】原因不明の乳幼児の突然死症例について前向き症例対照研究を行う(下図参照)。



【カルテ保存用紙、法医・病理連絡用紙】について

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版)の乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト

※http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.htmlよりダウンロード可能

【平成24年度厚生労働科学研究(成育発達支援部)次世代育成支援政策推進事業「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法開発に向けた疫学調査」】による統計的研究(研究代表者:戸部 剛彦(国立大学))により作成

【対照例の調査用紙】について

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査(対照例用問診・チェックリスト)

※<http://www.nih.go.jp/niid/ja/vaccine-j.html>よりダウンロード可能

【乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリストを元に本疫学調査用に作成】

日本小児科学会小児科専門医研修施設 御中

平成 24 年 12 月 7 日

国立感染症研究所
所長 渡邊治雄
同 感染症情報センター長 大石和徳
同 第三室 室長 多屋肇子

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業
に対する協力をお願いについて

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
 さて、この度、厚生労働省からの依頼に基づき、別紙のとおり、ワクチン接種と乳幼児の突然死との関連について、疫学調査(前向きの症例対照研究)を行うこととなりました。全国の日本小児科学会専門医研修施設(関連施設)等にご協力頂き、原因不明の乳幼児の突然死症例及び年齢(0歳の場合は月齢)・性別が同一で同じ専門医研修施設(関連施設)を受診した対照乳幼児について別添の調査用紙に記載し、内容の提供をお願いしたいと考えております。

原因不明の乳幼児の突然死症例について、「乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版)」に基づき、「乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト」が記載され、診療録に保存されていると考えられることから、そのコピーを御提出頂きます。(既存資料のため、同意不要。)一方、年齢(0歳の場合は月齢)・性別が同一で、同じ専門医研修施設(関連施設)を受診した対照乳幼児については、本調査用に別途用意した対照調査用紙を提出頂きます。(保護者の同意が必要。)

お忙しいところ恐縮ですが、貴医療機関の協力の可否について、12月15日までに、別添 FAX 送信用紙にて、御連絡をお願いいたします。調査に協力されない場合でも不利益になるようなことはございませんが、平成23年のデータからはSIDS症例数は年間150例程度と見込まれ、非常に少ない症例を対象として調査を行うことから、可能な限り全ての症例を収集することが必要と考えております。調査の趣旨を御理解頂き、是非当該調査事業への積極的な症例の報告について、御協力いただきますようお願い申し上げます。

なお、別添写しのとおり、厚生労働省健康局結核感染症課長、医薬食品局安全対策課長及び雇用均等・児童家庭局母子保健課長より、日本小児科学会会長及び日本小児救急医学会理事長に協力依頼が通知されておりますので、併せてお伝えいたします。

研究者名	多屋馨子	国立感染症研究所感染症情報センター	室長
	市川光太郎	北九州市立八幡病院	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
	岡部信彦	川崎市衛生研究所	所長
	大石和徳	国立感染症研究所感染症情報センター	センター長
	島田智恵	国立感染症研究所感染症情報センター第二室	研究員
	砂川富正	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	新井 智	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	佐藤 弘	国立感染症研究所感染症情報センター第三室	研究員

本調査に関する問い合わせ先
 多屋馨子
 国立感染症研究所 感染症情報センター
 〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
 TEL: 03-5285-1111(代) (内2536)
 03-4582-2795 (直通)
 FAX: 03-5285-1129
 E-mail: ktaya@nih.go.jp

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査(概要)

別紙

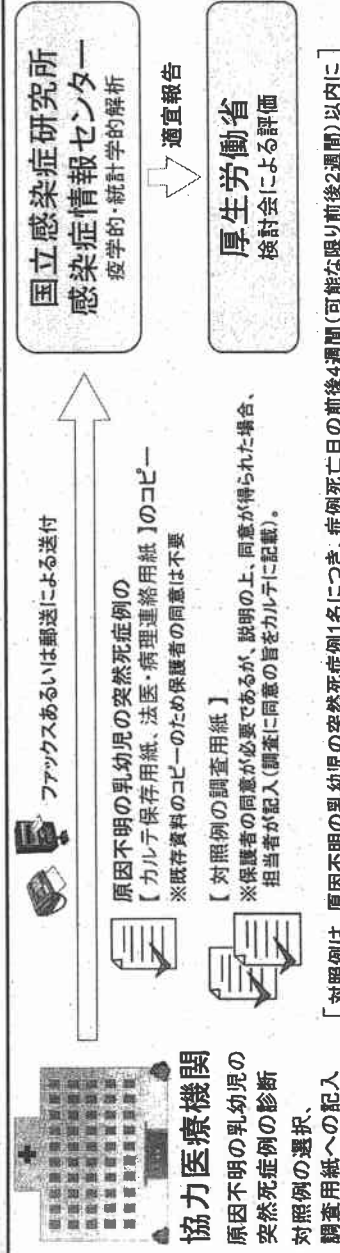
【背景】平成23年3月にインフルエンザ菌b型(ヒブ)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後の乳幼児の死亡が複数報告されました。

・調査の結果、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・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会合同会議において、ワクチンの接種と死亡との直接的な明確な因果関係は認められず、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とされました。

・海外ではワクチン接種と突然死の関連についての疫学調査が行われている国もありますが、日本国内で同様の調査研究がないことから、この度実施することとなりました。

【調査目的】わが国におけるワクチン接種と乳幼児の突然死との関連について検討する。

【調査方法】原因不明の乳幼児の突然死症例について前向き症例対照研究を行う(下図参照)。



【カルテ保存用紙、法医・病理連絡用紙】について

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版)の乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト

※http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.html よりダウンロード可能

【平成24年度厚生労働科学研究(産育医療研究等)次世代育成支援政策推進事業】「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突然死症候群(SIDS)の病態解明および予防法開発に向けた疫学調査」(研究代表者: 戸田誠司(名古屋大学))により作成

【対照例の調査用紙】について

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査(対照例用問診・チェックリスト)

※<http://www.nih.go.jp/niid/ja/vaccine-j.html> よりダウンロード可能

【乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリストを元に本疫学調査用に作成】

FAX

03-5285-1129 にお送りください

送信先: 国立感染症研究所 感染症情報センター 多屋 馨子 行

FAX 番号: 03-5285-1129

電話番号: 03-5285-1111(代) 内線 2536 直通 03-4582-2795

要件: 疫学調査への協力について

送信日付: 年 月 日

送付枚数 1 枚(本票含めて)

「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業」に対する協力について、
以下のとおり回答いたします。

協力の可否	☐ 可 ☐ 否			
貴医療機関名				
貴医療機関の住所	〒			
貴医療機関の電話番号				
貴医療機関の FAX 番号				
■以下の項目は、協力可の医療機関のみお答えください。				
担当者のお名前				
担当者の診療科名	科			
あれば連絡可能なメールアドレス	@			
貴医療機関の主たる診療機能 (該当に○をつけてください。重複可)	救急医療	1 次医療	2 次医療	3 次医療
最近受診した原因不明の乳幼児の突然死症例数	平成 23 年	約	人	
	平成 24 年	約	人	

「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業」への協力のご依頼

【目的と背景】

2011年3月、インフルエンザ菌b型（以下、Hib）ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後に複数の乳幼児が突然死する事案が発生し、Hibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの接種を一時中断する事態となったことは記憶に新しいところです。

その後、厚生労働省医薬品等安全対策部会安全対策調査会ならびに子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会で審議された結果、両ワクチンの接種と2011年3月に報告された7名の死亡例との間に、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とともに、様々な方面からの検討がなされました。これらの検討結果ならびに両ワクチンの接種により予防されるHibあるいは肺炎球菌による侵襲性感染症の発生状況などを総合的に考慮された結果、2011年4月1日から両ワクチンの接種が再開となりました。

海外では、乳幼児突然死症候群（SIDS）とワクチン接種に関する疫学研究が複数行われていますが、ワクチン接種と SIDS の間に関連はないとする疫学研究、ワクチン接種がむしろ SIDS のリスクを減じるといった論文等が報告されており、米国では「Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY: SIDS and other sleep-related infant deaths: Expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatrics. 128(5):1030-9, 2011」に報告されているように、乳児は米国小児科学会と米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の推奨に基づいて、予防接種を受けるべきであるとしています。

以上のことから、ワクチン接種と乳幼児の突然死との関連について、前向きな疫学調査を国内でも行う必要があるとの判断のもと、厚生労働省医薬食品局長より標記疫学調査の依頼が国立感染症研究所（以下、感染研）にあり、本調査を実施することとなりました。

厚生労働省は、1999年度から毎年、11月を乳幼児突然死症候群(SIDS)の対策強化月間と定め、SIDSに対する社会的関心を喚起するとともに、重点的な普及啓発活動を実施しています。全国の救急医療機関、小児医療機関等で乳幼児の突然死の症例が発生した場合、厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「乳幼児突然死症候群（SIDS）および乳幼児突発性危急事態（ALTE）の病態解明および予防法開発に向けた複数領域専門家による統合的研究（研究代表者：戸荻創名古屋市立大学長）」（以下、SIDS研究班）が作成した「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」に記載されている「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」をカルテ保存用および法医・病理連絡用紙として用い、SIDSの診断に際して、死亡状況調査に活用するように周知しています。

〔研究の方法〕

1. 研究デザイン：前向き疫学調査（症例対照研究）とし、症例1に対し、対照2例をマッチさせる方法で行います。

2. 症例の選択と保護者への同意：本疫学調査事業の対象となる死亡した乳幼児「症例」は、「SIDSの可能性がある乳幼児」で「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」に記載されている「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」*が記載され、法医・病理医への連絡に使用されるとともに、カルテに貼付された（る予定の）乳幼児とします。

本疫学調査では、死亡「症例」については、既存資料を調査に用いることから、保護者からの同意書の取得は求めません。「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」のコピーを「症例」の調査用紙として活用し、感染研にFAXあるいは郵送で送付をお願いいたします（「連結可能匿名化」）。

死亡「症例」群の予防接種歴から、同じワクチンの接種後に死亡例の集積が認められた場合は、必要に応じて現地に出向くなどして、先生から情報提供を御願ひする可能性がありますので、併せてご協力をお願いいたします。

※2012年秋に、SIDS研究班により「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」が作成され、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」を全国で活用するように周知がはかられています。（厚生労働省のホームページhttp://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.htmlに掲載されています。）

3. 対照の選択と保護者への同意：症例対照研究の「対照」は、死亡した乳幼児「症例」と発生状況の近似した生存中の乳幼児とし、死亡症例1名に対して、2名を選んでいただきます。具体的には、死亡した乳幼児「症例」が診断された医療機関で（居住地が近隣と考えられる）、死亡日の前後4週間以内（可能な限り前後2週間以内）に性別・年齢（1歳未満の場合は月齢）がマッチした乳幼児2名を選択し、その保護者に本調査の趣旨について担当医から口頭で説明して頂き、調査に同意が得られた者についてのみ、別添の「対照例用問診・チェックリスト」に必要事項の記入をお願いいたします。

調査用紙への記入をもって本調査に同意して頂いたものと考え、その旨カルテに記載を御願ひします。

「対照例用問診・チェックリスト」は、「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」と同様に、感染研にFAXあるいは郵送で送付をお願いいたします（「連結可能匿名化」）。

4. 情報の取扱い：調査用紙に回答いただいた内容は、この研究のためにのみ用います。調査用紙は送付後感染研で保管され、疫学的・統計的に解析されますが、個別には公表せず、必ず統計的な処理の上で公表いたします。また、厚生労働省への報告書ならびに学会や論文等で公表することになったとしても、該当症例が1例になるような形での公表は行いません。

そのため、症例および対照症例のプライバシーが侵害される形で使用されることはありません。調査用紙の内容は回収後電子ファイルに入力し、データは国立感染症研究所にて保管し解析に用います。一定の

保管期間等を過ぎた場合、調査用紙等はシュレッダーにかけて適切に廃棄します。

〔研究協力における任意性について〕

この研究のために回答するかどうかは、「対照」例の保護者の自由意思に基づきます。回答しなかったことにより不利益を受けることはいっさいないことをご説明ください。

また同意した場合であっても、感染研に送付される前であれば、「対照」例の保護者の意思によりいつでも撤回可能としてください。

一方、死亡「症例」については、カルテに貼付された（る予定の）「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」のコピーを送付いただく調査であり、疫学研究倫理指針では、観察研究で人体から採取された試料を用いず、既存資料等のみを用いる場合は、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない、としています。また、ここでの既存資料等は、(1)疫学研究の研究計画書の立案時までに既に存在する資料、(2)疫学研究の研究計画書の立案時以降に収集した資料であっても、収集の時点においては当該疫学研究に用いることを目的としていなかったものの、いずれかとされています。

本研究では医師が乳幼児の死亡「症例」を診断した場合に、法医・病理医への連絡用紙としてカルテに貼付された（る予定の）「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリスト」のコピーの送付を依頼するものであり、カルテは患者の経過や治療内容の記録であるので、本研究のために収集された資料ではないと考えられています。また、前向き研究の部分においても、カルテは本研究のために作成された資料ではなく、既に本研究の報告前に、あるいは前日以前に作成された資料であることから、既存資料にあたります。

疫学研究倫理指針では観察研究で人体から採取された試料を用いない場合、既存資料等以外の資料を用いる場合でも、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない、としています。

〔調査用紙回答者にもたらされる利益および不利益について〕

この研究に協力することによって、今後の診療の上で不利益になることはないこと、この研究は「対照」例の受診理由とは直接関係ありませんが、今後、ワクチンの安全性の確立の研究に貢献することが期待されていることをご説明ください。

調査にご協力いただいた医療機関には、感染研と契約を結んで頂き、薄謝ではありますが、謝金をお支払いたします。

〔研究成果の公表について〕

研究成果は、厚生労働省への報告書あるいは学会発表や学術雑誌等で公に発表されることがありますが、個人情報についてはすべて削除されていますので調査対象者のプライバシーを侵害する恐れはまったくありません。

【費用負担について】

この研究のために、調査協力者から何らかの費用を請求することはございません。

【利益相反について】

本研究は、厚生労働省医薬食品局長から国立感染症研究所長に調査依頼があった「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業」の一環として行われており、医薬品安全対策等推進費で賄われております。

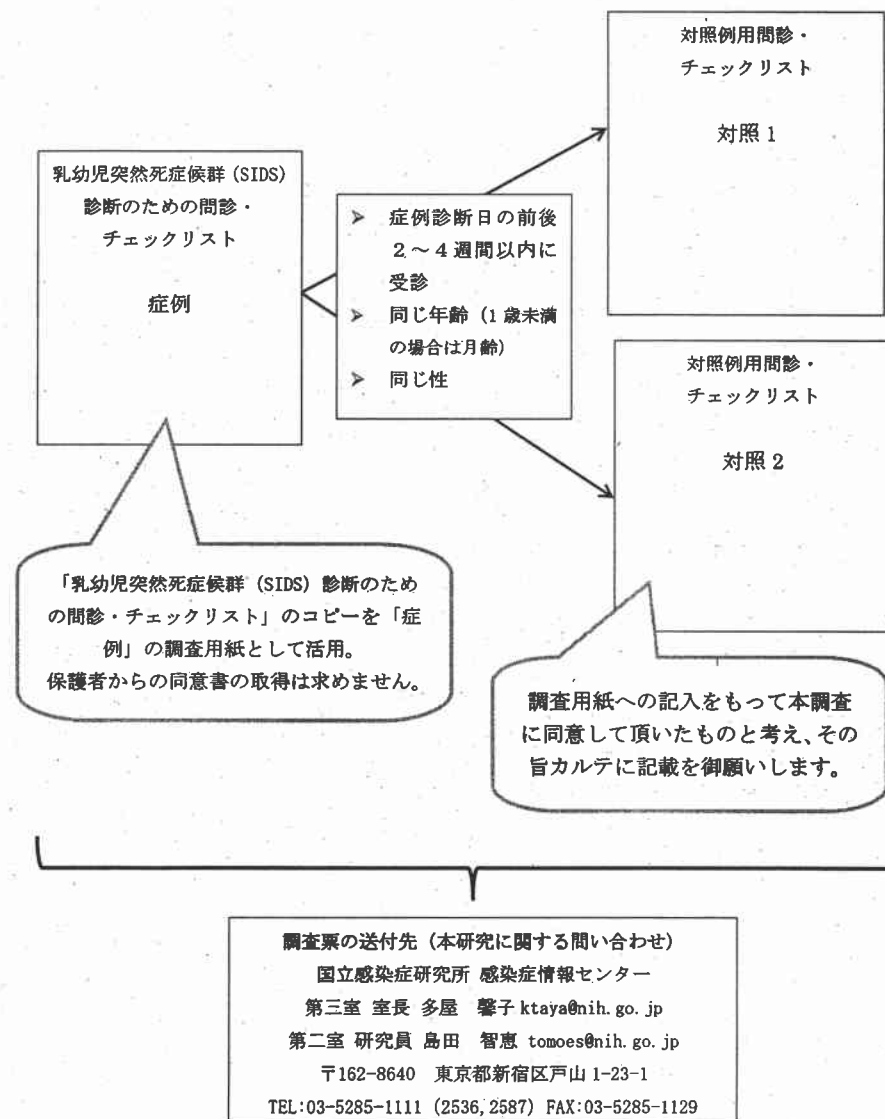
【本研究に関する問い合わせおよび調査用紙の送付先】

(所 属) 国立感染症研究所 感染症情報センター 第三室 (役 職) 室 長 (氏 名) 多屋 馨子
(所 属) 国立感染症研究所 感染症情報センター 第二室 (役 職) 研究員 (氏 名) 島田 智恵

住所：〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL:03-5285-1111 (2536, 2587) FAX:03-5285-1129 E-mail: ktaya@nih.go.jp, tomoes@nih.go.jp

「ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査事業」への協力のご依頼
(概要版)



乳幼児突然死症候群(SIDS)診断ガイドライン(第2版)

資料6

厚生労働省SIDS研究班 2012年(平成24年)10月

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids_guideline.html

定義

それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群。

疾患概念

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生6,000~7,000人に1人と推定され、生後2か月から6か月に多く、稀には1歳以上で発症することがある。

診断

乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断は剖検および死亡状況調査に基づいて行う。やむをえず解剖がなされない場合および死亡状況調査が実施されない場合は、診断が不可能である。従って、死亡診断書(死体検案書)の死因分類は「12.不詳」とする。

解剖

原因不明の乳幼児の突然死と判断されたら、警察に届け出る。検視ののち法医学解剖あるいは病理解剖を行う。

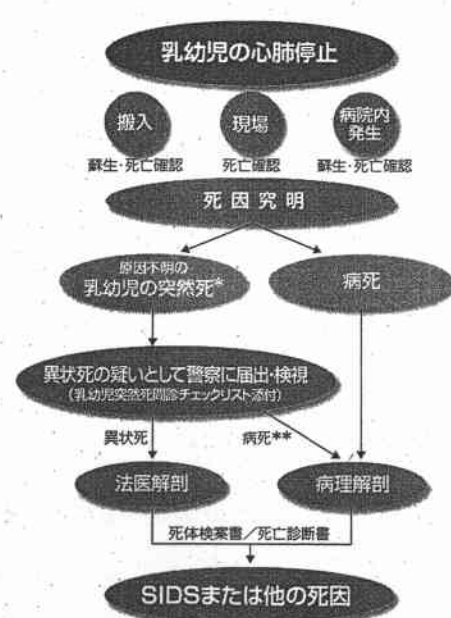
鑑別診断

乳幼児突然死症候群(SIDS)は除外診断ではなく一つの疾患単位であり、その診断のためには、乳幼児突然死症候群(SIDS)以外に突然の死をもたらす疾患および窒息や虐待などの外因死との鑑別が必要である。診断分類は日本SIDS・乳幼児突然死予防学会の分類を参照する(表)。

問診チェックリスト

乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断に際しては「問診・チェックリスト」を死亡状況調査に活用する。

▶ 診断フローチャート図 ◀



*急死を説明する基礎疾患が存在する場合や明らかな外因死を除く

**解剖がなされない場合は診断が不可能であり、死因は「12.不詳」とする

解剖による診断分類

(日本SIDS・乳幼児突然死予防学会)

<http://plaza.umin.ac.jp/sids/>

I. 乳幼児突然死症候群(SIDS)

1. 典型的SIDS: 解剖で異常を認めない、生前に虚脱を及ぼす徴候の発見が認められ、軽微な窒息を以てするものの死因とは断定できない。

2. 非典型的SIDS: 解剖ではできないものの死因とは断定できない病変を認める。

II. 既知の疾患による病死

病死を説明する基礎疾患を証明できる。

III. 外因死

剖検において外因の痕跡が示される。

IV. 分類不能の乳幼児突然死

解剖検査で死因が不明であり、死因が不明な場合、死因は「12.不詳」とする。

解剖検査で死因が不明であり、死因が不明な場合、死因は「12.不詳」とする。

乳幼児突然死症候群(SIDS)診断のための問診・チェックリスト

厚生労働省SIDS研究班 2012年(平成24年)版

カルテ保存用紙、法医・病理連絡用紙

医療機関名()

*このチェックリストは、SIDS診断が、より適切に行われることを目的としております。

担当医()

是非御活用ください。

*母子手帳をお持ちの場合、ワクチン歴などは、母子手帳からの転載も可能です。

記入日 年 月 日

発症年月日時	年 月 日 時 分	異状発症数日前の様子
搬入年月日時	年 月 日 時 分	風邪症状 ①なし ②あり()
死亡年月日時	年 月 日 時 分	発熱 ①なし ②あり(max ℃)
氏名(イニシャル)	ID-No.	鼻閉 ①なし ②あり()
年齢・性別	歳 ヶ月 男・女	直近1ヵ月間のワクチン歴
異状発症時の状況(発症(死亡)状況)		あり(同時接種 有 無) なし
		ありの場合、各々のワクチン名と接種期日: (ワクチン名:) (接種期日:) (ワクチン名:) (接種期日:)
発見場所	①自宅 ②保育所 ③病院 ④その他()	出生体重・生胎週数 g 在胎 週 日
最初の発見者	①母 ②父 ③保育士 ④その他()	分娩中の異常 ①なし ②あり()
異状発症時の時刻	時 分(24時間法)	第何子 第 子(同胞 人)
最終健康確認時刻	時 分(24時間法)	栄養方法(現在) ①母乳 ②ミルク ③離乳食 ④普通食
異状発症時は睡眠中?	①はい ②いいえ	普段の睡眠中の着衣 ①薄着 ②普通 ③厚着
発見時の衣服	①なし ②あり	発育発達の様子 ①なし ②あり()
異状発症時の体位	①おおむね ②うつぶせ ③横向き	基礎疾患の有無 ①なし ②あり()
最後に覺けた時の体位	①おおむね ②うつぶせ ③横向き	主な既往歴 ①なし ②あり()
普段の就寝時体位	①おおむね ②うつぶせ ③その他()	原因不明のALTE歴の有無 ①なし ②あり
寝返りの有無	①おおむねからうつぶせに自由に出る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ②うつぶせからおおむねに自由に出る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ③ まだ寝返りは一人で出来ていなかった	これまでに無呼吸やチアノーゼ発作の既往 ①なし ②あり(病名)
異状発症から病院到着までの時間	分	母親・父親の年齢 母親 歳 / 父親 歳
病院までの搬入手段	①救急車 ②自家用車 ③その他()	母親の仕事 ①なし ②あり()
病院搬入時の状態	呼吸停止 ①なし ②あり()	父親の職業 ①なし ②あり(本/日)
心停止 ①なし ②あり()		父親の職歴 ①なし ②あり(本/日)
外傷の外傷 ①なし ②あり()		同胞のSIDS又はSIDS疑い、原因不明のALTE(突然死症候群)の有無 ①なし ②あり(SIDS・原因不明のALTE)
鼻出血の有無 ①なし ②あり()		主な臨床検査データ
窒息させた物 ①なし ②あり()		1. 血液・尿・胆汁・その他 異常所見:
その他の特記事項 ()		2. 単純X線の有無 [頭部 胸部 腹部 その他()] 異常: 有() 無()
挿管時気管にミルク ①なし ②あり(多量・微量) 泡沫状(あり・なし)		3. 骨折の有無 ①なし ②あり() 4. 臨床所見の異常 ①なし ②あり()
気管内の血液 ①なし ②あり(多量・微量)		5. CT(Ali)の有無 ①なし ②頭部 胸部 腹部 その他() 異常: 有() 無()
胃内容物(嘔吐物) ①なし ②あり()		6. 心電図・心エコーの有無 異常: 有() 無()
主な治療 ①蘇生術(時間) ②気管挿管 ③レスピレーター管理 ④その他		7. タンデムマスなどの代謝系検査の有無: 有(結果) 無()
		8. 百日咳抗体() その他抗体検査()
		9. 迅速診断キット(Flu A/B, RSV, Rotavirus, Ad, GAS, Noro) 陽性あり() 無し()
		10. GERの既往の有無(有 無 不明)
		11. 死亡後組織検査の有無: 有(肝・脾・その他) 無()
		12. 保存検体(血液・尿・胆汁・小皮膜片・毛根付毛髪5~6本・爪)
		臨床診断(疑い)
		検視結果および死亡診断書(検案書)の記載
		*解剖がなされない場合、死亡診断書の死因は「不詳」とする。
		関係機関連絡の有無 ①なし ②あり(児相・保健福祉、その他)

この用紙をコピーしてカルテ保存用紙および法医・病理連絡用紙としてお使い下さい。

突然死の症例を診断された前後4週間（できれば前後2週間）で、年齢（0歳の場合は月齢）、性別が同じお子さん2名についてご記入ください。
なお、2名のお子様は、貴医療機関小児科を受診したお子様の中から、無作為に選んでください（死亡例を診断後受診等）。

ワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査 (対照例用問診・チェックリスト)

登録及びカルテ保存用紙

医療機関名()

※ 死亡「症例」の ID-No. ()

担当医()

直近1ヶ月間のワクチン歴は、母子手帳あるいはカルテからの転載をお願いいたします。

記載年月日	年 月 日	調査実施数日前の様子
医療機関用 No.		風邪症状 ①なし ②あり()
年齢・性別	歳 ヶ月 男・女	発熱 ①なし ②あり(最高体温 ℃)
		鼻閉 ①なし ②あり()
普段の寝時体位	①あおむけ ②うつぶせ ③その他()	直近1ヶ月間のワクチン歴
普段の寝時の 太い寝の有無	①いつもする ②どちらかといえばする ③どちらかといえばしない ④しない	ここに、書ききれない場合は、左下の欄を ご利用いただき、ご記入をお願いいたします。
寝返りの有無	①あおむけからうつぶせに自由に出来る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ②うつぶせからあおむけに自由に出来る (おおよそ生後 ヶ月頃より出来た) ③まだ寝返りは一人で出来ていない	あり(同時接種 有 無) なし ありの場合、各々のワクチン名と接種期日: ワクチン名: 接種日 年 月 日 ワクチン名: 接種日 年 月 日
受診時の臨床診断	()	出生体重 ㎏ 在胎 週 日 分娩中の異常 ①なし ②あり() 第何子 子(同胞 人) 栄養方法(現在) ①母乳 ②ミルク ③離乳食 ④普通食 普段の睡眠中の着衣 ①薄着 ②普通 ③厚着 発育発達の流れ ①なし ②あり() 基礎疾患の有無 ①なし ②あり() 主な既往歴 ①なし ②あり() 原因不明のALTE(突発性危険事象)歴の有無 ①なし ②あり これまでで無呼吸や チアノーゼ発作の既往 ①なし ②あり(病名) 母親・父親の年齢 母親 歳 / 父親 歳 母親の仕事 ①なし ②あり() 母親の喫煙 ①なし ②あり(本/日) 父親の喫煙 ①なし ②あり(本/日) 同胞のSIDS(乳幼児突然死症候群)又は SIDS疑い、原因不明のALTE(突発性危険事象)の有無 ①なし ②あり(SIDS・原因不明のALTE)

登録の際には施設名・担当医名・医療機関用 No. は外し、連絡不能とします。
この用紙をコピーしてカルテ保存用紙としてお使い下さい。
ALTE: Apparent life threatening event: 突発性危険事象

直近1ヶ月間のワクチン歴が右上欄に書ききれなかった場合は、
この欄をご利用ください。

ご協力いただき、どうもありがとうございました。

尚、ご協力いただきました医療機関には、些少ではございますが、謝金を準備しておりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

Self-controlled case series (SCCS) methodの 概要

国立感染症研究所感染症情報センター
島田智恵

Self-controlled case series (SCCS) method

HJ Whitaker et al. Tutorial in Biostatistics: The self-controlled case
series method; Statist. Med. 2005; 0: 1-31

- 背景: 90年代、MMRと無菌性髄膜炎との関連を検証するために用いられた。
 - 早急に検証することが要請されていたが、control群を必要とするstudyは時間がかかった。
 - 以前から用いられていた“cross-over method”を応用した。
- 現在ではワクチン以外の、複数回の暴露機会(例: カテーテル検査と心筋梗塞など)とoutcomeの関連を検証する目的で応用されている。

利点と制限

利点

1. Caseのみで実施可能
2. 性、経済社会的背景、遺伝学的背景、個体の弱さ(frailty)、基礎疾患などの交絡因子に左右されない
3. 年齢やoutcome(event)の発生頻度をmodel(数式)に挿入可能
4. 条件によってはRetrospective cohort methodよりもはるかに効率がよい

制限

1. Outcomeの発生に暴露の条件が左右されないことが必要
2. Eventが反復するものでない場合、そのeventが発生する確率は小さいことが必要
3. 算出可能なのはrelative incidenceのみで、absolute incidenceは算出できない
4. Eventが発生する時間や年齢にばらつきがなければならない

3

Methods

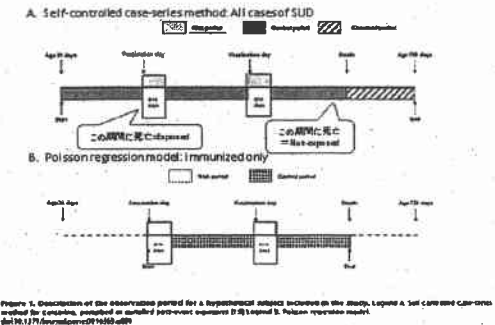
- Study population: All children who died of SUD b/w 31-729 days of age in 1999-2004

Case-series methodology

- case only
- risk period: 0-14 days following vaccination
- control period: the remaining observation period
- Exposed: event+ during the risk period
- Not-exposed: event+ during the control period

- Obtain Rate ratio (RR)

→同じpop'nを対象としたCohort studyで得られるRRに近似できる(と、されている)。Biasが減る。



5

PLoS ONE 6(1): e16363. doi:10.1371/journal.pone.0016363

Sudden Unexpected Deaths and Vaccinations during the First Two Years of Life in Italy: A Case Series Study

Giuseppe Traversa¹, Stefania Spila-Alegiani^{1*}, Clara Bianchi¹, Marta Ciofi degli Atti², Luisa Frova³, Marco Massari¹, Roberto Raschetti¹, Stefania Salmaso¹, Gianpaolo Scalia Tomba⁴, and the Hera Study Group

¹ National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, National Institute of Health, Rome, Italy, ² Medical Direction, The Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy, ³ Italian National Institute of Statistics (ISTAT), Rome, Italy, ⁴ Department of Mathematics, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy

Received August 10, 2010; Accepted December 24, 2010; Published January 26, 2011

Introduction

Signal:

- 2003 in Germany: SUD↑- ass'n with Hexavac?
- Nov 2000- Jun 2003 : 3 death (2 y/o) within 48 hrs following the administration of 4th dose.
- SMR = 23

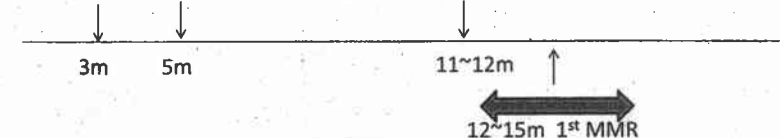
Italy: 2nd largest market of Hexavac. No signal events

4

Methods-cont'd

- Case finding : death certification and ICD code
 - All individual records of death were reviewed
- Vaccination histories: Local health units(LHU)

- diphteria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Hib は 3dosesを下の時期に接種



- 95%の小児が2歳になるまでに完了
- 95%がLUHで接種。その他の医療機関で接種した場合も、医師にはLUHへの報告が求められている。
- 1歳未満の児が受けたワクチンのうち、96%がHexavac

6

Result

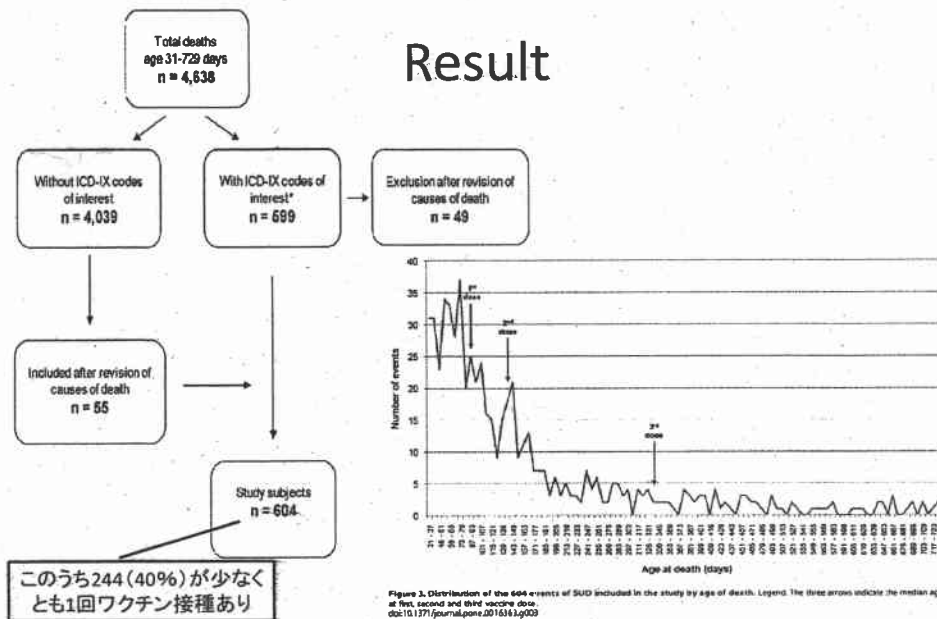


Figure 3. Distribution of the 604 events of SUD included in the study by age at death. Legend: The three arrows indicate the median age at first, second and third vaccine dose.
doi:10.1371/journal.pone.0016363.g003

Figure 2. Selection of the study population, age 31–729 days, Italy 1999–2004. Legend: *One subject was excluded because the date of birth was unknown.
doi:10.1371/journal.pone.0016363.g002

7

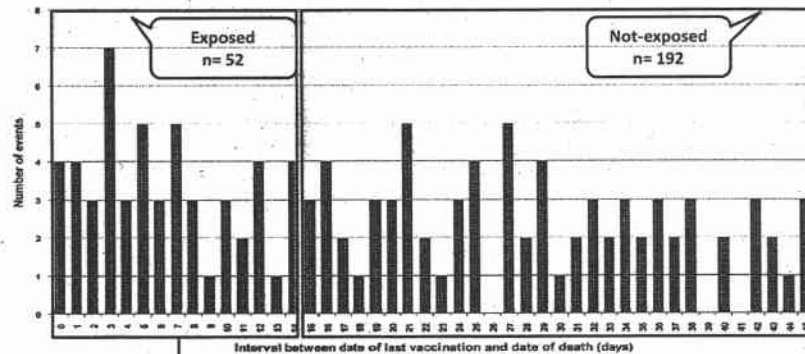


Figure 4. Distribution of immunised subjects by interval between date of vaccination and date of death. * Legend: *Only events occurring within 45 days from vaccination are shown.
doi:10.1371/journal.pone.0016363.g004

Table 3. Rate ratio of sudden unexpected deaths in infants of age 31–729 days by risk period (following any vaccination) and dose, Italy 1999–2004.

	Risk period: 0–1 days		Risk period: 0–7 days		Risk period: 0–14 days	
	N	RR adj ¹ (95% CI)	N	RR adj ¹ (95% CI)	N	RR adj ² (95% CI)
All doses	8	1.2 (0.4–2.1)	34	1.3 (0.9–1.9)	52	1.1 (0.8–1.5)
1 st dose	5	1.2 (0.4–2.5)	24	1.3 (0.9–1.9)	34	1.2 (0.8–1.6)
2 nd – 3 rd dose	3	1.2 (0.3–3.0)	10	1.0 (0.4–1.9)	18	1.0 (0.6–1.6)

N: Number of deaths; RR adj: adjusted Rate Ratio; CI: Confidence Interval.

¹RRs are estimated according to the self-controlled case-series method for censoring, perturbed or curtailed post-event exposures [19] and adjusted by age group (31–80; 81–100; 101–120; 121–180; 181–360; 361–729).

doi:10.1371/journal.pone.0016363.t003

Table 4. Rate ratio of sudden unexpected deaths in infants of age 31–729 days by risk period and type of vaccine, Italy 1999–2004.

Vaccine groups	Risk period: 0–1 days			Risk period: 0–7 days			Risk period: 0–14 days		
	N	P-d	RR adj ¹ (95% CI)	N	P-d	RR adj ¹ (95% CI)	N	P-d	RR adj ² (95% CI)
Any vaccine	8	864	1.1 (0.5–2.4)	34	3355	1.4 (0.9–2.1)	52	6104	1.1 (0.8–1.6)
All concomitant administration of six antigens	7	593	1.5 (0.7–3.5)	30	2276	1.8 (1.1–2.8)	45	4112	1.5 (1.0–2.2)
Hexavalent products ²	4	322	1.5 (0.6–4.2)	18	1231	2.0 (1.2–3.5)	25	2228	1.5 (0.9–2.4)
Hexavac	1	160	0.7 (0.1–5.5)	12	599	2.8 (1.4–5.3)	13	1075	1.6 (0.8–3.1)
Infanrix hexa	3	160	2.3 (0.8–7.7)	6	624	1.4 (0.6–3.1)	12	1138	1.5 (0.8–2.7)
Other concomitant administration of six antigens	1	271	1.4 (0.4–4.8)	12	1045	1.6 (0.8–3.0)	10	1887	1.6 (0.8–2.8)
Others	1	271	0.5 (0.1–3.4)	4	1079	0.5 (0.2–1.4)	8	1978	0.6 (0.3–1.1)
Control period	192	29875	1	192	29875	1	192	29875	1

P: Number of deaths; P-d: Person-days at risk; RR adj: adjusted Rate Ratio; CI: Confidence Interval.

¹RRs are estimated by the Poisson regression model and adjusted by age group (31–80; 81–100; 101–120; 121–180; 181–360; 361–729).

²The information of the brand name of the hexavalent product was missing for 1 infant (the event occurred in the control period).
doi:10.1371/journal.pone.0016363.t004

Table 5. Rate ratio of sudden unexpected deaths in infants of age 31–729 days for the risk period 0–14 days following vaccination with a combination of six antigens by dose, Italy 1999–2004.

	First dose			Second and third dose		
	N	P-d	RR adj ¹ (95% CI)	N	P-d	RR adj ¹ (95% CI)
Any administration of six antigens	30	2457	1.9 (1.0–3.4)	14	1653	1.2 (0.7–2.1)
Hexavalent products ²	18	1231	2.8 (1.5–5.0)	7	465	1.6 (0.6–4.2)
Hexavac	10	580	2.7 (1.1–6.9)	3	490	0.8 (0.3–2.6)
Infanrix hexa	8	650	1.9 (0.8–4.2)	4	465	1.6 (0.6–4.2)
Other concomitant administration of six antigens	12	1194	1.6 (0.8–3.2)	7	600	1.4 (0.6–3.0)
Control period	192	29875	1	192	29875	1

N: Number of deaths; P-d: Person-days at risk; RR adj: adjusted Rate Ratio; CI: Confidence Interval.

¹RRs are estimated by the Poisson regression model and adjusted by age group (31–80; 81–100; 101–120; 121–180; 181–360; 361–729 for the first dose; 31–180; 181–360; 361–729 for the second and third dose).

²The information of the brand name of the hexavalent product was missing for 1 infant (the event occurred in the control period).
doi:10.1371/journal.pone.0016363.t005

9

Conclusion and discussion

- Hexavac 接種後7日以内のRRが高かった。
- Signal event であったドイツでのSMR より一桁低かった (almost an order of magnitude lower)。
- つまり、新たな“signal”となる結果は得られなかった。
- Hexavac のRR が高いのは、接種後7日以内の群と、1回目の接種の群である。→最もSUDが起こりやすい年齢群に相当することと、risk-period とcontrol-period がSUDのbasal ratesに影響をうけることを考えると、年齢に関係する「調整されていない交絡因子」の影響の可能性がある。

A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death

Ronny Kuhnert,^{a,*†} Hartmut Hecker,^b Christina Poethko-Müller,^a
Martin Schlaud,^a Mechthild Vennemann,^c Heather J. Whitaker^d
and C. Paddy Farrington^d

7. Conclusion

The standard SCCS method is not suitable for the analysis of a possible association of death after multiple dose vaccinations. For this special situation, two methods have been developed on the basis of the standard SCCS method. In the first method, observation periods are truncated according to the vaccination schedule. The second method for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures was proposed by Farrington *et al.* [8] and works by introducing a correction term in the formula. Simulation studies in a specific setting with short risk periods show that the two methods provide comparable and precise estimates under the assumption that infants are vaccinated in accordance with recommended vaccination schedules.

The major advantage of the proposed SCCS method with truncated observation periods is its appealing simplicity. It can be applied without special programming, within the same framework as the standard case series method. Its major disadvantage is that it requires that successive vaccine doses are separated by a known minimum time interval. This is not an unduly restrictive requirement for studies of multidose vaccines, provided that the risk period of interest is short relative to this interval.

The SCCS method with correction factor is more complicated to apply, but makes no assumption about separations between doses. The simulations undertaken here, with short risk periods, suggest that it is marginally more efficient than the method with truncated observation periods, and tends to have slightly better α -error.

In conclusion, the SCCS method with truncated observation periods is an attractive alternative. Its properties require further investigation in more general contexts, in particular when risk periods are longer than those considered here. This is the topic of ongoing further work.

11

まとめ

- SCCSはcase control studyを補完することができる
(最近ではmodified SCCSが提唱されているが、まだ
検証段階といえる)。
- Case control study でリクルートされたcase のみを解
析対象とする。
- 本事業でも実施可能。
- 最もCriticalなデータは、予防接種歴(種類、接種日)
である。