

# Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチンと死亡について

浜 六郎\*1      本沢龍生\*2

\*1 NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）      \*2 本沢医院

TIP(正しい治療と薬の情報)2011 ; 26(4) : 54-61 と内容は同じ

## はじめに

ヘモフィルス・インフルエンザ菌タイプbワクチン（Hib ワクチンと略，商品名アクトヒブ）や肺炎球菌ワクチン（PC ワクチンと略，商品名プレベナー）の予防接種を受けた乳幼児が相次いで死亡し，厚生労働省（厚労省）は3月4日，接種を一時見合わせ<sup>1)</sup>，3月8日の安全対策調査会の検討結果で見合わせを継続した<sup>2)</sup>。しかし，3月24日<sup>3)</sup>「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，例えば重い先天性の心疾患などの重篤な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」として，4月1日からの再開を決定した<sup>4)</sup>。両ワクチンとも2010年11月から公費接種事業が始まった矢先である。

現時点で可能な限りのリスク評価を試みた。その結果，この間の推定接種者数に対する死亡数は，死亡当該年齢の総人口における全死亡や侵襲性細菌感染（invasive bacterial infection: IBI ; 敗血症，細菌性肺炎，細菌性髄膜炎合計）への罹患数，死亡数，乳児突然死症候群（SIDS）による死亡数と比較して著しく多かった。したがって，正確な数字で安全性が確認できるまでは両ワクチンは，当分の間，中止する，というのが現時点での適切な判断であると考えられる。

## 肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチン

肺炎連鎖球菌（以前は肺炎球菌と言われたが，現在は使用が混在している）とヘモフィルス・インフルエンザ菌タイプb（Hib）は，小児の気道からの分離頻度が高い菌種であり，小児における中耳炎や副鼻腔炎，気管支炎のほか，肺炎，敗血症及び化膿性髄膜炎などの死亡にもつながる侵襲性感染症の主要な起因菌である。Hibは急性喉頭蓋炎の起因菌でもある<sup>5-7)</sup>。

肺炎連鎖球菌は，グラム陽性菌であり，飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着する。肺炎球菌ワクチン（商品名プレベナー）の一般名は，沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）で，莢膜多糖体の抗原性により90種類の血清型に分類される肺炎連鎖球菌のうち，7種類（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及び23F）の莢膜多糖体を含み，侵襲性感染症の予防を目的としたワクチンである。

「侵襲性感染症の予防に必要な血中IgG抗体濃度が得られる」ことで有効性の判定がなされた<sup>5)</sup>。

安全性については，「注射部位局所反応及び発熱等の副反応が認められる」が「忍容性に大きな問題はない」と判断され，「他のワクチンと同時接種した際の全身の副反応発現率等については，製造販売後調査等においてさらに検討が必要」との留保付きで，2009年9月8日承認された<sup>5)</sup>。

2010年2月から販売が開始され，2010年11月より順次，市町村単位で公費負担接種事業の対象となってきた。販売開始から2011年1月末までの約1年間に，110万人が接種を受けたとされている<sup>10)</sup>。

ヘモフィルス・インフルエンザ菌（インフルエンザ菌）は人の上気道に常在するグラム陰性桿菌で，菌を被う莢膜多糖体の構造の違いにより，a～fの血清型と無莢膜株に分類される。ヒトの鼻

咽腔に常在し、その多くは無莢膜株であるが、小児の髄膜炎や敗血症例から分離される株は95%以上が莢膜株のタイプb (Hib) である。

Hibワクチン(商品名アクトヒブ)は、ヘモフィルス・インフルエンザ菌のb型多糖体(破傷風トキソイド結合体)を含有するワクチンである<sup>7)</sup>。日本では抗体価の上昇で確認されたことで有効性が主張され、安全性は、「承認を不可とする特段の問題は認められない」とされ<sup>7)</sup>、2008年12月より販売が開始され、2010年11月より順次、市町村単位で公費負担接種事業の対象となってきた。

### 予防接種の効果と害をどう考える

厚生省の医師向けQ&A<sup>8,9)</sup>では、WHO(世界保健機関)の推計をもとに、肺炎球菌感染を主な原因とする死亡者は(世界で)年に160万人、うち70~100万人が5歳未満<sup>8)</sup>、Hibによる重症感染者は300万人、うち38.6万人が死亡していると紹介し、Hibワクチンを導入した国では流行が小さくなっているという<sup>9)</sup>。すなわち、5歳以下のHib髄膜炎の罹患率は、Hibワクチン導入前の欧米、北アメリカ、アラスカ地域では、10万人対40~300であり、Hibワクチンを定期接種として導入した米国などでは、罹患率は着実に低下し、現在は、「ほぼ0」に減少したとされている<sup>6)</sup>。ただし、Hibワクチンを定期接種として導入した地域では、最近あらたに、Hibワクチンで防御できない無莢膜株による小児の中耳炎などが市中感染症として問題となりつつある<sup>6)</sup>。

#### 予防接種が必要というためには、

- 1) 予防接種が、感染症が流行している集団において確実に効力を発揮することが証明され、
- 2) ある特定の国あるいは集団において適用した場合に、得られる利益が害を上回ること

が確認されていなければならない。予防接種の是非の評価は、それぞれの国の衛生と健康の水準により大きく異なるからである。第2の点が特に重要であるのは、ワクチン接種による利益は、感染症の罹患率や死亡率に大きく依存するが、ワクチンの害による後遺症や死亡は国によって大きく異ならず、感染症が減った国や集団においては害が利益を上回る可能性が高くなるからである。

したがって、予防を狙った感染症による重篤な後遺症と死亡率、その抑制率、害の規模を比較する必要がある。WHOの統計で何十万人もの死亡が推計されたとしても、大部分は発展途上国での死亡である。日本での効果を考える際の参考には全くなならない。米国の事情も日本とは異なる。

ランダム化比較試験(RCT)による効力(efficacy)については後で詳述する。簡単に述べると、PCワクチンについては血清型が一致した侵襲性肺炎の予防には顕著な効力を発揮していたが、臨床的肺炎や入院、死亡については、いずれのワクチンについても確認が不十分であった。しかし、両ワクチンとも多くの国に導入され、導入前後での観察研究で、予防対象感染症の減少効果が顕著であった<sup>10-15)</sup>ことから侵襲性肺炎などの感染症予防効果がある一般に信じられるようになってきている。しかし、これら観察研究<sup>10-15)</sup>では、利益(侵襲性感染症の減少)と害とのバランスは報告されていない。

一方、HibワクチンのRCTでは、無菌髄膜炎やSIDSが多かった(有意の差ではない)と報告されている<sup>16)</sup>が、数字は示されていない。PCワクチンでは腸捻転による死亡が対照群0人に対して、

2種類のワクチン群<sup>17,18)</sup>に各1人、合計2人報告されたが関連なしとして注意喚起がなされていない。

#### 4人は接種後1日以内に死亡

2月28日から3月3日の4日間に接種した中から3人が死亡した<sup>19)</sup>。また、2月4日から3月3日までに接種した中では、3月24日までの調査で6人の死亡が報告され<sup>19)</sup>、それ以前には、2人、合計8人の死亡が報告されている<sup>19)</sup>。

表1は、厚労省が3月24日に公表した8人の死亡例のデータである。要約し、重要な情報は詳細な報告を補充して示した。

表 Hib ワクチン、PC ワクチン接種後死亡症例一覧(2011.3.24 厚労省公表資料より)

症例 No	ワクチン *b			年齢性	リスク因子	接種日 報告日*d	経過概略	SIDSの 可能性	死因、ワクチン接種との関連評価
	1	2	3						
1	PC1	Hib1		2歳代 男	染色体異常、 慢性肺疾患	2.28 3.01	接種翌日死亡。うつぶせで 心肺停止状態で発見。	主治医が指 摘	解剖所見から死因は誤嚥による呼吸 不全、SIDSの可能性も、関連不明*e
2	PC1		DPT 4	1代 女	なし	3.01 3.03	深夜高熱。翌日昼寝中、うつ ぶせで呼吸停止状態で発 見。	専門家1人が 指摘	解剖あり。肺水腫あり、死因も接種と の関連も不明*e。他のウイルス感染疑 い。
3 *a	PC2	Hib2	DTP 1	<6か月 女	なし	2.17 3.04	接種3日後死亡。朝、呼吸停 止状態で発見。	検死。専門 家1人指摘	解剖あり。死因はSIDS(検死にて)。関 連不明*e。
4	PC2	Hib2	DTP 2	6-12M 女	先天性疾患	3.03 3.04	接種翌日死亡。昼、不機嫌、 顔色異常・眼球上転・意識消 失後に。	特に言及な し	解剖あり。死因、関連とも不明。専門 家の1人は関連否定できない。
5		Hib1	BCG 1	<6か月 男	3M検診 異常なし*c	2.04 2.05	接種2日後死亡。朝、呼吸停 止状態で発見。	分類不能の 乳児突然死	解剖なし。死因、関連とも不明。専門 家の1人は分類不能の乳児突然死と。
6		Hib1	DPT 2	6-12M 男	なし	2.15 3.09	接種7日後死亡。朝、うつぶ せで心肺停止状態で発見	剖検による 診断	解剖あり。死因はSIDS。関連不明*e。
7*a		Hib1	DPT ?	<6か月 女	なし	10.7.26 11.3.23	接種3日後死亡。2日後夜よ り頻呼吸。3日後深夜、呼吸 異常の後自宅で呼吸停止。	特に言及な し	解剖所見からは死因は急性循環不 全。関連不明。
8*a		Hib2		<6か月 男	なし	10.11.25 11.02.28	接種翌日死亡。朝4時口から 泡、手足冷く呼吸停止状態 で発見。5:35am死亡。	専門家1人が 積極的に指 摘	急性肺水腫あるいはSIDS疑い。ワクチ ンとの因果関係を積極的に否定する 合理的理由はない。

\*a:自発報告による。他は接種事業としての報告。

\*b:各ワクチンの後(下)の数字は、それぞれ何回目の接種かを示す。

\*c:生後チアノーゼがあり。心腫瘍疑い、右心肥大ありと言われたが3か月検診では異常なしとされていた。

\*d:接種日、報告日で年の指定のないのは、すべて2011年

\*e:死亡とワクチンとの因果関係(関連)は「肯定も否定もできない」とされた。

まとめると、8人とも3歳未満で6人は1歳未満。基礎疾患が明らかであったのは2人だけで、1人は既往歴があったが3か月検診では異常は認められていない。他の5人には明瞭な基礎疾患はなかった。4人が接種の翌日に死亡し、1人は2日目、2人が3日目、1人が7日目に死亡した。平均2.4日、中央値は1.5日であった。

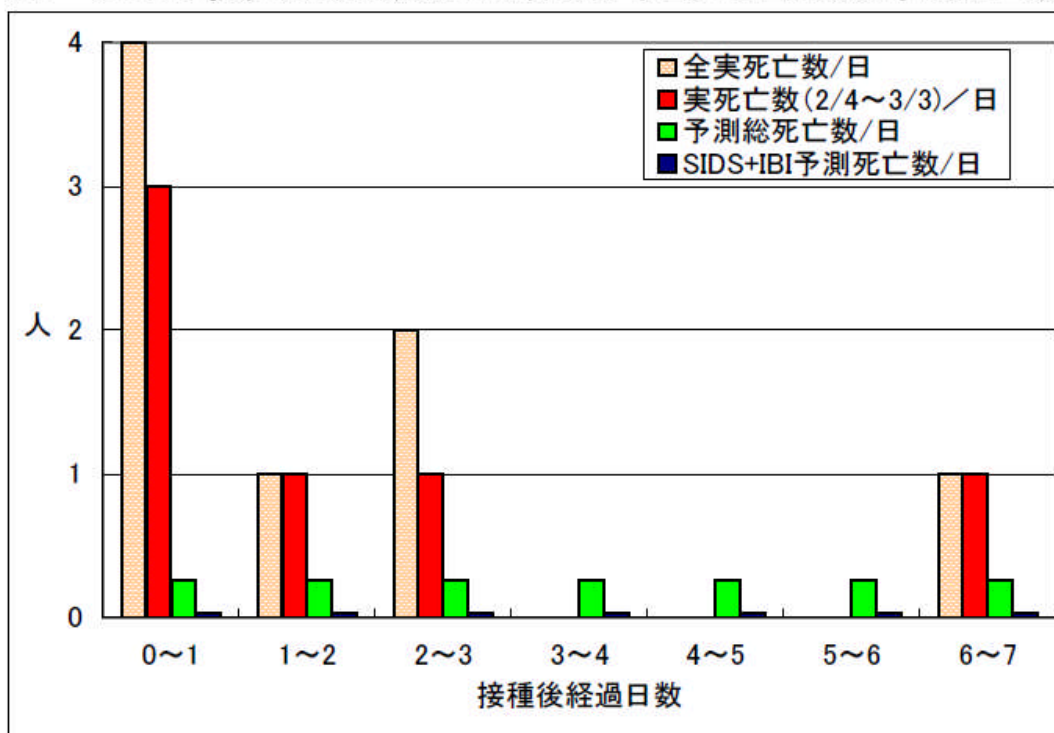
6人が睡眠中に死亡もしくは心肺停止状態で発見され、剖検によりSIDSと診断された例のほか、報告医や剖検医、専門家のうちいずれかがSIDSの可能性に言及している。他の2人は昼間に呼吸異常を来した後に突然死亡していた。

SIDS との診断も原因が特定できないための診断であることを考慮すると、具体的な死因が特定できた例はないといえる。死亡の原因とワクチンとの関連については、症例4を専門家の1人

は「因果関係は否定できない」、症例 8 を専門家の一人が「ワクチンとの因果関係を積極的に否定する合理的理由はない」としているが、他は、因果関係が「肯定も否定もできない」、あるいは「不明」とされている。

1 例 1 例を検討しただけでは因果関係の有無の断定は現在のところ不可能である。しかしながら、8 人中 4 人が接種からおおむね 24 時間以内、7 人が 3 日以内に突然死した。この時間的集積を考慮すると、単に偶然で片づけるわけにはいかないだろう (図 1)。

図1 ワクチン接種後の日数別死亡者の分布と、1日当たりの予測死亡数



SIDS: Sudden Infant Death Syndrome (乳児突然死症候群)  
 IBI: Invasive Bacterial Infection (細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症の合計)  
 1日未満が最も多く集中しており、接種者数から予測される1日当たりの総死亡数などに比し極めて多いことが、一目瞭然である。

後述するように、米国からの報告<sup>20)</sup>でも、PC ワクチン接種後の害反応の自発報告（したがって報告医が関連を疑った例）による死亡例 105 人中半数が 3 日以内に死亡した例であり、全報告例（積極的サーベイランスの 12 人を加え）117 人中 SIDS（疑いを含め）が半数以上（59 例）を占めていた。

このように接種後短期間に死亡が集積している場合には、そのこと自体で接種との関連を伺わせると言ってよいが、以下のような分析をすると、そのことがよりいっそう実証できる。

### 1日目死亡率は総死亡の11倍超

2009 年の人口動態統計<sup>21)</sup>によれば、2 か月齢～ 4 歳児の人口は 514 万人であり、その中から、全死因の死亡（註a）が 1931 人生じた。0-4 歳児の人口は 532 万人で、死因別死亡数は乳児突然死症候群（SIDS）が 157 人、敗血症 85 人、細菌性髄膜炎 10 人、細菌性肺炎 5 人、SIDS+IBI（註b）が 257 人であった。それぞれの人口で、1 日あたり 5.3 人、0.43 人、0.23 人、0.027 人、0.014 人、0.70 人である。

註 a:この間の総死亡率を0～4歳児でなく2か月齢～4歳児で示したのは、0～4歳児の死亡の44～48%が、生後2か月未満の新生児死亡であり、ワクチン接種は2か月以上、主に4歳以下の幼児が対象だからである。ただし、死因別の死亡については0～2か月未満の死亡が示されていないため、0～4歳で示した(なお、先天性疾患ではないため、大きく異なることはない)。

註 b:IBIはinvasive bacterial infection (侵襲性細菌感染症)の略であり主に敗血症+細菌性髄膜炎+敗血症を意味し、ここでもそれぞれの合計である。

集中して報告がなされたのは3月のはじめであるが、2月4日から3月3日の約1カ月間に接種がなされた中から6人が死亡していたことに注目し、この間の接種者数を約25.3万人と推定した(註 c)。

註 c:3月のはじめの4日間ではあまりにも短期間に集中している。また2年間の全接種で8人は、あまりにも報告もれの多い時期を含んでしまう。そこで、頻度の計算に欠かせない分母(接種者数)を正確に推定する必要があるが、厚労省からは現時点では提供されていない。自治体単位で、公費負担の接種事業として実施しているので、とりまとめは可能なはずであり、少なくとも月単位での接種者数の推移を厚労省は公表すべきである。

現時点で可能なのは、2月28日の会議<sup>23)</sup>の資料として提出されたデータ(販売開始から2011年1月31日までの推定接種者数)をもとにした推定である。アクトヒブ接種者は2009年2月の販売開始以来約2年間で155万人<sup>23)</sup>、プレベナー接種者は、2010年1月から約1年間で110万人と推定されている<sup>24)</sup>。これら推定数を元に1日当たりの接種者数を推定すると、プレベナー接種者は3000人あまり、アクトヒブ接種者は2000人あまりである。

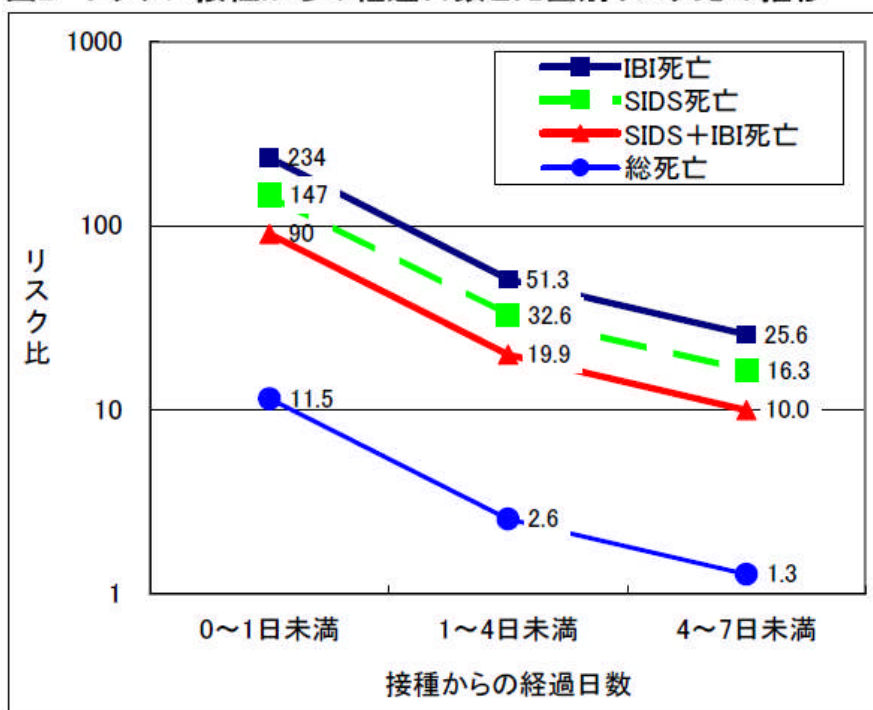
公費負担の接種事業として実施する自治体の増加に伴って接種者は増加していると考えられ、また同時接種した子も多いので、1日当たりにしてプレベナー接種者推定数の3倍の子が、2月4日～3月3日に接種を受けたと仮定して、大雑把な接種者数を計算し、1カ月間で約25.3万人と推定した。

一方、この間の死亡者数は、0～1日未満が3人、1～3日(4日未満)が2人、4～6日(7日未満)が1人であった。

図1に、死亡全体、2月4日～3月3日までの1か月間の死亡6人について、接種から死亡までの日数別に1日毎の実死亡数、同1か月間の1日毎の予測死亡数(註d)、1日毎の予測SIDS+IBI死亡数を示した。

また、全死因予測死亡数に対する実死亡数の比(リスク比:註e)、SIDS、SIDS+IBI、IBIそれぞれによる予測死亡者に対するリスク比を求め、図2に示した。1日未満死亡の全死因予測死亡に対するリスク比は11.5(95%信頼区間:3.1-43.0, p=0.0048)、接種後1日～4日未満の3日間では2.56(同0.65-9.98)、4～7日未満の3日間では1.28(同0.22-7.56)であった。

図2 ワクチン接種からの経過日数と死因別リスク比の推移



SIDS:Sudden Infant Death Syndrome (乳児突然死症候群)  
 IBI: Invasive Bacterial Infection (細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症の合計)  
 全死因予測死亡に対するリスク比は接種後1日未満で11.5(95%CI: 3.1-43.0, p=0.0048), 接種後1日~4日未満の3日間で2.56(0.65-9.98), 4~7日未満の3日間で1.28(同0.22-7.56). 他の95%信頼区間下限はいずれも1を超え有意.

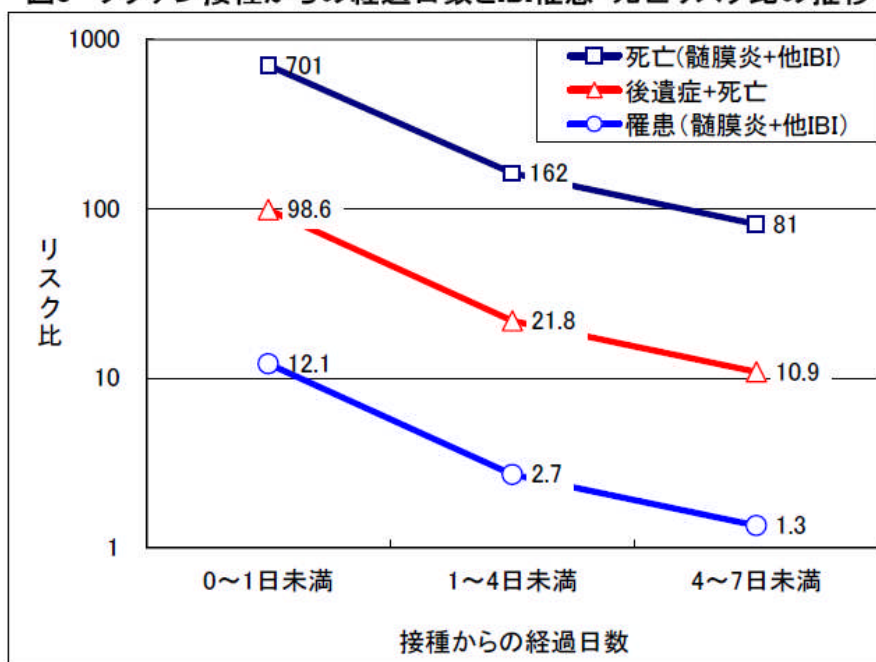
註d :514万人中1日全死因死亡数5.3人の割合で, 25.3万人に死亡が生じるとすると, 予測死亡数は1日当たり0.26人である.

註e:この間の3人は, 1日当たり予測死亡数0.26人の11.5倍. すなわち, リスク比=11.5(95%信頼区間:3.1-43.0, p=0.0048). 同様に, 514万人中3日間(接種後1日~4日未満)で15.9人を, 25.3万人に適用すると, 予測死亡数は3日間で0.78人であり, この間に2人はその2.56倍(0.65-9.98, p>0.05), 4~7日未満の3日間に1人は, 1.28倍(0.22-7.56, p>0.05). SIDS, SIDS+IBI, IBIに対するリスク比の95%信頼区間は(図2も含め)割愛したが, いずれも下限は1をはるかに上回っている.

### 対象疾患死亡は年 30~100 人

日本におけるHibや肺炎連鎖球菌による感染症の規模は, 0歳から4歳までの年齢の幼児人口合計532万人から, 大雑把にみて1日あたり侵襲性感染症は5.2人, 後遺症と死亡合計で0.64人と推定できる(註f). そこで, 人口動態統計から求めた死亡に対するワクチン接種後の死亡の危険度と同様に, Hibもしくは肺炎連鎖球菌によるIBIの罹患, それらによる後遺症と死亡, 死亡のみに対するリスク比を接種からの日数別に求め, 図3に示した.

図3 ワクチン接種からの経過日数とIBI罹患・死亡リスク比の推移



IBI: invasive bacterial infection (細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症の合計)  
 IBI罹患に対するリスク比は、接種後1日未満で12.1(95%CI:3.2-45.5, p=0.0044), 接種後1日~4日未満の3日間で2.70(0.69-10.54), 4~7日未満の3日間で1.34(同0.23-7.98).  
 他の95%信頼区間下限はいずれも1を超え有意.

註 f: 2008年と2009年に10都道府県で施行されたサーベイランス報告によれば、Hibワクチン導入前の日本において、Hib 髄膜炎罹患率は5歳未満小児人口10万人あたり7.5~8.2, 全国で年間403~443例と推定され、非髄膜炎の侵襲性細菌感染症(多くは菌血症)の頻度は、5歳未満小児人口10万人あたり3.7~5.4, 全国で年間203~294例とされている<sup>9,25)</sup>.

一方、肺炎連鎖球菌による感染症の年間罹患率(5歳未満人口10万人当たり)は、髄膜炎以外の侵襲性感染症:18.8(2008年), 21.0(2009年), 髄膜炎:2.9(2008年), 2.6(2009年), 罹患率から推計した国内の年間患者発生数(人)は、髄膜炎以外の侵襲性感染症が1022(2008年), 1139(2009年), 髄膜炎が155(2008年), 142(2009年)であった<sup>9)</sup>.

したがって、髄膜炎を含めた侵襲性感染症がHibにより年間約700人、肺炎連鎖球菌により年間約1200人、合計1900人、後遺症と死亡の合計数は大雑把に見て年間230人程度(後遺症200人, 死亡30人, Hibにより合計150人, 肺炎連鎖球菌により合計80人)と推定される。

### 対象疾患死亡は急速に減少

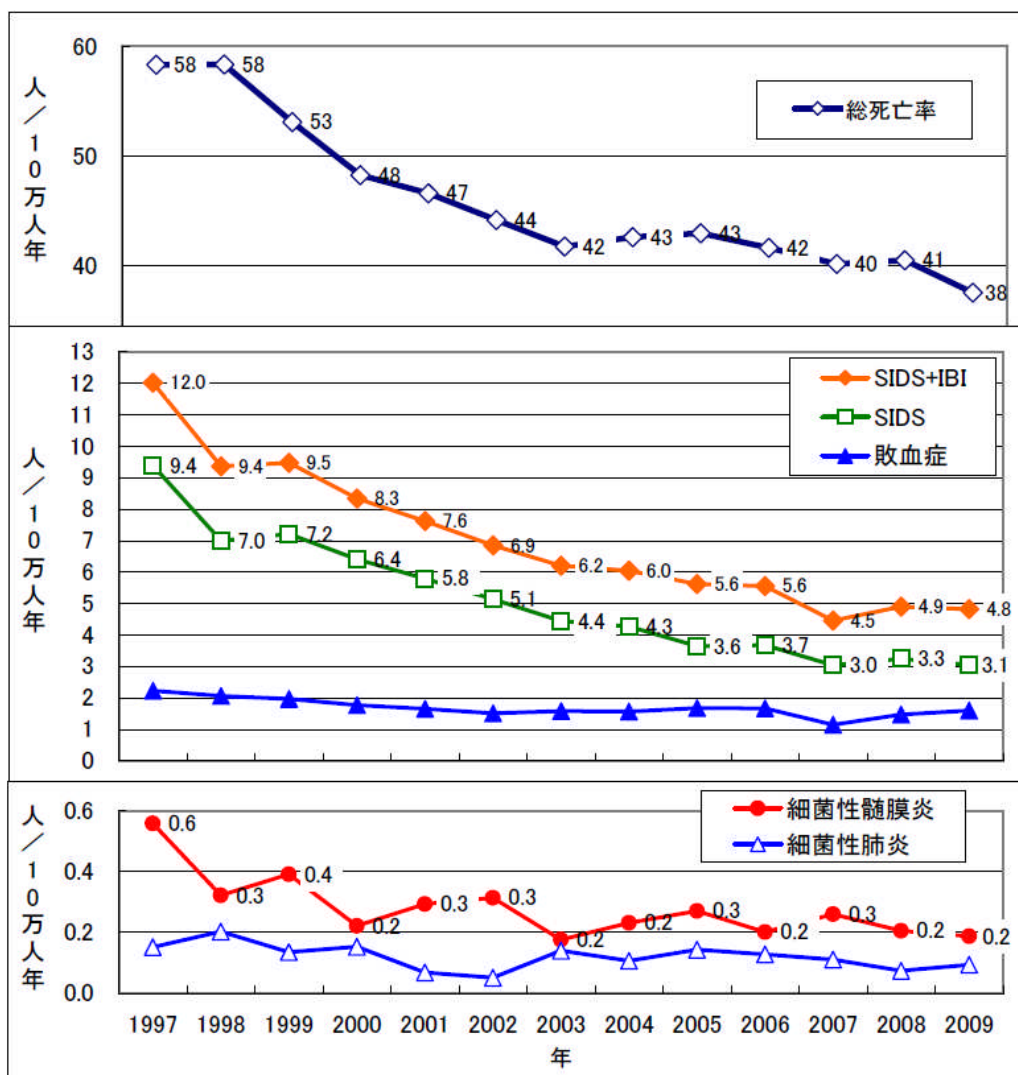
1997年から2009年の人口動態統計<sup>20)</sup>を元にして、図4に、2か月齢~4歳児の総死亡率(註a), 0-4歳児の乳児突然死症候群(SIDS), 敗血症, 細菌性髄膜炎, 細菌性肺炎およびSIDS+IBI(註b)それぞれの死亡率(いずれも10万人年あたり)の推移を示した。

1997年に比較して2009年には軒並み死亡率が低下していた。減少率は、総死亡率が36%, 敗血症が28%, 細菌性肺炎は38%であった。最も顕著な減少は細菌性髄膜炎の66%減少, SIDSが67%減少し、1997年の約3分の1になっていた。

2009年における0～4歳児の死亡者数は、全死因で1931人、SIDS157人、敗血症85人、細菌性髄膜炎10人、細菌性肺炎5人、SIDS+IBIが257人であった。532万人の人口で1日あたりそれぞれ、5.3人、0.43人、0.23人、0.027人、0.014人、0.70人である。

1998年からのSIDS死亡率の急激な低下には、1998年6月、うつぶせ寝がSIDSの危険因子であるとの厚生省研究班の調査結果<sup>26)</sup>が報道されたことが関係していよう。また、2000年以降の感染症死亡の減少、特に細菌性髄膜炎死亡の減少には、脳症と非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)との関連の指摘<sup>27)</sup>やその使用規制<sup>28,29)</sup>が関係している可能性を考慮する必要がある。さらに、2007年以降のSIDSの減少にはタミフルの使用規制<sup>30)</sup>が関係してはいないだろうか。検討を要する。

図4 総死亡率（2M-4歳）および死因別死亡率(0-4歳)の推移(/10万人年)



SIDS: Sudden Infant Death Syndrome (乳児突然死症候群)  
 IBI: Invasive Bacterial Infection (細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症の合計)  
 1997年から2009年の人口動態統計を元にした2か月齢～4歳児の総死亡率、0-4歳児の乳児突然死症候群(SIDS)、敗血症、細菌性髄膜炎、細菌性肺炎およびSIDS+IBIの死亡率(いずれも10万人年あたり)を示す。いずれも最近は著しく減少している。特にSIDSと細菌性髄膜炎死亡率の減少が著しい。



## 死亡が報告されなかっただけ？

2010年11月25日に2回目のHibワクチン接種後、翌朝死亡した例が2月28日の検討会<sup>22)</sup>の資料<sup>23)</sup>中にある(表, 症例8)が、報道されていない。

また、2月17日に2回目の両ワクチンの同時接種を受け20日に死亡した女兒(川崎市:症例3)のほか、2月4日にアクトヒブ1回目の接種をして2日後に死亡した6か月未満の男児(都城市:症例5)<sup>19)</sup>、2月15日に接種して接種7日後に死亡した1歳未満の男児(熊本市:症例6)<sup>19)</sup>、2010年7月26日に接種して接種3日後に死亡した6か月未満の女兒(症例7)<sup>19)</sup>は、いずれも、宝塚と西宮の2人の報道後に、厚労省へ届けられたものである。それぞれ、3月4日、5日、9日、23日に届け出があった。

公費負担による接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、接種後の死亡や重篤例が報告対象となっており、宝塚市はそれに基づいて報告したものである。その後に相次いで報告があったのは、一例が報告されると後は報告しやすくなったことが関係していると思われる。

そして、それまでにすでに死亡していた例までさかのぼって報告されたということは、因果関係の有無に関わらず、接種後の死亡や重篤例が報告対象となっているにもかかわらず、宝塚市が報告するまでは、その趣旨通りには報告がなされていなかったことを如実に示している。埋もれている例は、追加報告された4人にとどまらないのではないか。

また、公費負担による接種事業が始まる前に接種された中にも、2月28日の検討会に報告された例や23日に報告された例だけとはいえないであろう。

分母となる正確な接種者数と、分子となる死亡者数のいずれについても、正確な数字が必要である。

## 米国では2年間で117人死亡

米国においては、PCワクチン導入最初の2年間で、3150万回の接種があり117人が死亡したと報告されている<sup>20)</sup>。10万回接種あたり0.4人と推定されている。一人平均で1.8回接種したとすると、10万人あたり0.7人であり相当高い死亡率である。117人の内訳は、積極的なサーベイランスによる報告が12人、自発報告105人であった。

積極的なサーベイランスによる報告12人の、接種から死亡までの日数の中央値は51日(12-157日)であったが、自発報告の中央値は3日(0-315日)と極めて短かった。すなわち、積極的なサーベイランスによる報告の12人は、接種から死亡までが最も短い例でも12日であったが、自発報告では105人中半数が3日以内に死亡した例であった。

このことは、接種から死亡までの期間が長くなると、自発報告は極めてされにくいということ、しかし、積極的に調査をすれば、死亡数はさらに増える可能性があるということを示している。先に日本の例で指摘したように、接種後3日までに集中していることから、因果関係を十分考えなければならない。

## SIDSで片づけられていないか

たとえワクチンが関係していても、乳児突然死症候群(SIDS)と診断されればワクチンは無関係とされる可能性が大きい。

しかし、日本の死亡例8人中6人についてSIDSとの関連が議論されている。米国の調査でも、上述の117人のうち59人がSIDSであり(8人は疑い例、)ワクチン接種後死亡例の大多数がSIDS死亡例で、

しかも接種後短期間に集中している。SIDSとの関連について、もっと詳細に検討する必要がある。

### SIDS:呼吸反射未熟・低下と炎症

SIDSの危険因子は種々指摘されている<sup>26, 31-35</sup>。うつ伏せ寝はコントロール可能な危険因子でありキャンペーンがなされてSIDSは減少した<sup>26, 31</sup>。日本でも、1998年からの死亡数低下には、1998年6月に、うつ伏せ寝がSIDSの危険因子であるとの厚生省研究班の調査結果<sup>26</sup>が報道されたことが関係していよう。

SIDSの発症に、低酸素状態で働くべき呼吸駆動の未発達<sup>26, 31, 32</sup>、感染あるいは細菌毒素に対する炎症反応や高サイトカイン状態が関係している<sup>31, 34, 35</sup>ことは確実視されている。

PCワクチンとHibワクチンはそれぞれ、無毒性変異ジフテリア毒素（ジフテリアトキソイド）や破傷風トキソイドなど多糖体が、結合されている。DTPワクチンはジフテリア毒素および破傷風トキソイドそのものを含有する。したがって、これらを同時接種すれば、これらのトキソイド多糖体が多く体内に入り込む。

両ワクチンとも、発熱が高頻度に生じる。これらトキソイド多糖体が原因となって発熱が生じ、高サイトカイン血症になるなら、非特異的に脳に対する刺激、あるいは逆に抑制が働きうる。これらを考慮するなら、ワクチンの同時接種は、SIDSを誘発する可能性がある、との仮説が成り立つと考えられる。この仮説を検証するための調査（症例対照研究）が必要である。

また、ワクチンによる発熱に解熱剤が使用され、その影響により脳症が誘発される可能性も否定はできない。1998年に減少して99年にはやや増加しかけていたのが、2000年からまた減少に転じ、2003年までは減少しているように見えるが、これには非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)の規制<sup>27-29</sup>が関係してはいないであろうか(細菌性髄膜炎死亡も2000年前後で著しく変化している)。2006年まではSIDSの減少がやや足踏みし、2007年に再び減少したことに、タミフルの使用規制<sup>30</sup>（による突然死の減少）が関係してはいないであろうか。

### 効力 (efficacy) について

先に簡単に触れたが、ランダム化比較試験(RCT)による効力(efficacy)は、いずれのワクチンについても確認が不十分である。

Hibワクチンの先進国におけるRCTは2件<sup>16, 36</sup>ある。フィンランドにおけるRCT<sup>36</sup>では顕著な効果が認められたが、アラスカ原住民を対象としたRCT<sup>36</sup>では効果が認められなかった。アラスカ原住民では抗体価の上昇が少なかったことが無効であった理由に挙げられている<sup>16</sup>。発展途上国におけるランダム化比較試験や症例対照研究結果のメタ解析<sup>37</sup>でも、肺炎（レントゲン上で確認されたもの）の減少率は、Hibワクチンで18%（併合RR 0.82, 95% CI 0.67, 1.02）であり、有意ではなかった。臨床的肺炎や臨床的重症肺炎では有意ではあったが予防効果はそれぞれ、わずか4%（95%CI ; 3~6%）, 6%（同 ; 1~9%）であり、臨床的意味合いは大きくない。

PCワクチンのシステマティックレビュー<sup>38</sup>では、ワクチン血清型の侵襲性肺炎の予防効果は80%（95%CI : 58~90%, p<0.0001）と明瞭であった。これらは、開発途上国でのデータが主である。臨床的肺炎の予防効果は6%<sup>38</sup>~7%<sup>37</sup>、臨床的重症肺炎の予防効果は7%<sup>37</sup>、レントゲンで確認された肺炎の予防効果は26%<sup>37</sup>あるいは27%<sup>38</sup>と報告されている。最も大きく影響している試験<sup>39</sup>はガンビア（アフリカ）で実施されたもので、対照群の死亡率が5.6%（491/8719）と極めて高い。

フィリピンにおける試験<sup>40)</sup>では、レントゲンで確認された肺炎はワクチン群で減少の傾向が認められたが(22.9%減少,  $p=0.06$ ), 非常に重症の肺炎はむしろ増加傾向が見られ(27%増加,  $p=0.17$ ), 臨床的肺炎全体では全く差がなかった(リスク比 0.99,  $p=0.99$ ). 一方, 接種後短期間の重篤有害事象(SAE)はプラセボ群に比してワクチン群に有意に多かった. すなわち, 7日以内はリスク比 2.39 ( $p=0.02$ ), 28日以内はリスク比 1.58 ( $p=0.005$ )であった. 特に肺炎は, 接種後7日以内のリスク比 3.66 ( $p=0.05$ ), 接種後28日以内のリスク比 1.43 ( $p=0.09$ ), 2回目接種後28日以内のリスク比 1.62 ( $p=0.04$ )であった. 接種後の肺炎のリスクが高まっていたことはSIDSを誘発する可能性との関連で重要と考えられる.

先進国における試験<sup>17,18,41)</sup>でも効果は一定していなかった. 米国では効力が認められた<sup>41)</sup>が, フィンランドでは中耳炎に対する効力が認められただけで肺炎防止の効力は認められなかった<sup>17,18)</sup>.

一方, Hib ワクチンの RCT では, 無菌髄膜炎や SIDS が多かったと報告されている(データなし)<sup>16)</sup>. PC ワクチンの RCT では腸捻転による死亡が 2 人報告された<sup>17,18)</sup>が, 関連なしと処理された.

### SIDS で片づけず, 適切な調査を

有用性の評価のためには, 肺炎球菌や Hib による侵襲性感染による後遺症ならびに死亡が減少し, その減少の程度が, ワクチン接種後の死亡や後遺症発症に比較して大きいことを確認しなければならない.

したがって, 肺炎球菌や Hib による侵襲性感染による後遺症ならびに死亡件数の正確な把握がまず必要であり, それとともに, 接種件数の正確な把握, 接種後一定期間後の死亡全例および後遺症例の調査がなされなければならない. さらに, 乳児突然死症候群(SIDS)による死亡とワクチン接種との関連の有無を検討するために, SIDS と健康対照者とで, 一般的な SIDS の危険因子のほか, ワクチン接種者の割合, 発熱の割合, 解熱剤使用の割合, タミフルの使用割合などを比較する「症例対照研究」が必要と考える.

なお, 3月11日, アクトヒブの製造・販売会社のサノフィパスツール(製造販売)および第一三共(販売)はアクトヒブ添付溶剤への異物混入を理由に, 製品の一部の自主回収を行うことを決定したと発表した<sup>42)</sup>.

**謝辞:** 本稿の執筆には, 以下の方々(敬称略)から貴重な意見をいただきました. お礼を申し上げます. 島津恒敏(島津医院), 高松勇(たかまつこどもクリニック), 谷田憲俊(山口大学医学部大学院), 林敬次(はやし小児科), 山本英彦(大阪赤十字病院)(50音順).

なお, 本稿は, TIP誌2011年4月号にも掲載いたしました。

### 参考文献

1)厚生労働省、医薬食品局安全対策課、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて

<http://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/2r98520000013zrz.html>

2)平成22年度第11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2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)資料(平成23年3月8日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000141ko.html>

- 3) 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、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  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000167mx-img/2r985200000167oe.pdf>
- 4) 健康局結核感染症課、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種の再開について  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016yw1.html>
- 5) プレベナー審査報告書  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900053/53039600\\_22100AMX02255\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900053/53039600_22100AMX02255_A100_1.pdf)
- 6) インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) IASR. 2010 : **31** ; 94-5  
<http://idsc.nih.gov/iasr/31/362/dj3621.html>  
<http://idsc.nih.gov/iasr/31/362/tpc362-j.html>
- 7) アクトヒブ審査報告書  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700018/65027400\\_21900BZY00009\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700018/65027400_21900BZY00009_A100_1.pdf)  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700018/65027400\\_21900BZY00009\\_A101\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700018/65027400_21900BZY00009_A101_1.pdf)
- 8) 肺炎球菌コンジュゲートワクチン (小児用) Q & A <医療従事者用>  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou/pdf/110228-1.pdf>
- 9) ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン Q & A <医療従事者用>  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou/pdf/110228-2.pdf>
- 10) Peltola H, Salo E, Saxén H. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis during 18 years of vaccine use: observational study using routine hospital data. *BMJ*. 2005 Jan 1;**330**(7481):18-9.
- 11) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;**201**(1):32-41.
- 12) Farhoudi D, Löfdahl M, Giesecke J. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Sweden 1997-2003: epidemiological trends and patterns in the post-vaccine era. *Scand J Infect Dis*. 2005;**37**(10):717-22.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive *Haemophilus influenzae* Type B Disease in Five Young Children — Minnesota, 2008. *MMWR*. 2009; **58**(3): 58-60.
- 14) Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, Tarragó D, Varon E, Verhaegen J. [Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries](#). *Emerg Infect Dis*. 2010 Sep;**16**(9):1428-39.
- 15) Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. [Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006](#). *Euro Surveill*. 2008 Aug 28;**13**(35). pii: 18962.
- 16) Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. *N Engl J Med*. 1990 Nov **15**;323(20):1393-401.
- 17) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *New Engl J Med* 2001; **344**(6):403-9.
- 18) Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized,

- controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Inf Dis* 2003; **37**(9):1155-64.
- 19) ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチン接種後の死亡 8 人の症例一覧(平成 23 年 3 月 24 日)  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000167mx-img/2r985200000168db.pdf>
- 20) Wise RP, Iskander J et al, Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004 Oct 13;292 (14): 1702-10
- 21) 人口動態調査<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> 統計表一覧
- 22) 平成 22 年度第 9 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、第 3 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第 1 回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会の合同開催について <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000013nne.html>
- 23) Hib (ヒブ) ワクチンの副反応報告状況  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000013nne-att/2r98520000013o04.pdf>
- 24) 小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000013nne-att/2r98520000013o0d.pdf>
- 25) 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査 *IASR*. 2010 : **31** ; 95-6.  
<http://idsc.nih.gov/iasr/31/362/dj3622.html>
- 26) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 対策に関する検討会報告  
平成 9 年度厚生省心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」報告 (抄)  
<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1006/h0601-2.html>
- 27) インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班、インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤の使用について医薬品・医療用具等安全性情報 No.158. 2000 年 1 月  
[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/PMDSI158d.html#11](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI158d.html#11)
- 28) 厚生労働省医薬安全局安全対策課、インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤 (ジクロフェナクナトリウム) の使用について  
[http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1115-1\\_15.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1211/h1115-1_15.html)
- 29) 厚生労働省医薬局安全対策課、小児のライ症候群等に関するジクロフェナクナトリウムの使用上の注意の改訂について <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0105/h0530-3.html>
- 30) 中外製薬、緊急安全性情報「タミフル服用後の異常行動について」  
<http://npojip.org/sokuho/no79-kinkyu.pdf>
- 31) Blackwell CC et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol*. 2005; **78**(6):1242-54.
- 32) Fewell JE. Protective responses of the newborn to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;**149** (1-3): 243-55.
- 33) Horne RS et al. Postnatal development of ventilatory and arousal responses to hypoxia in human infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;**149**(1-3):257-71.
- 34) Vege A, Ole Rognum T. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;**42**(1):3-10.
- 35) Waters KA. Cytokines in sudden infant death syndrome. *Lancet Neurol*. 2004; **3**(2):81.

- 36) Eskola J, Käyhty H, Takala AK, Peltola H, Rönnerberg PR, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, Mäkelä PH. [A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease.](#) *N Engl J Med.* 1990 Nov 15;**323**(20):1381-7.
- 37) Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, Madhi SA, Clark A, Boschi-Pinto C, Bhopal S, Rudan I, Campbell H. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;**39** Suppl 1:i172-85.
- 38) Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977.
- 39) Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **365**(9465): 1139-46.
- 40) Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simões EA, Lupisan S, Sanvictores D, Forsyth S, Puumalainen T, Ugpo J, Lechago M, de Campo M, Abucejo-Ladesma E, Sombrero L, Nissinen A, Soininen A, Ruutu P, Riley I, Mäkelä HP. [Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.](#) *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009 Jun;**28**(6):455-62.
- 41) Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;**19**(3): 187-95.
- 42) サノフィパスツール、第一三共、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）「アクトヒブ®」の自主回収について：  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000014f5h.html>  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000014f5h-img/2r98520000014f6y.pdf>