参考資料１

＊第７回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会（24年10月31日開催）時提出

日本脳炎の予防接種死亡例について

症例①

１．報告内容

（１） 事例

5歳~9歳未満の小児。

平成24年7月、日本脳炎ワクチン接種。接種前の体温36.7℃。

接種翌日、鼻水・咳・体熱感などの感冒症状が出現。

接種2日後夜、38.9℃の発熱を認めたため解熱剤使用するも発熱継続。23時55分、硬直性のけいれん認めたため病院受診。1時30分、抗けいれん剤使用にてけいれん消失。7時13分、硬直性のけいれんくり返すようになり気管内挿管。12時、けいれん重積にて転院。

CT・MRI・髄液検査にて急性脳症と診断。DIC・多臓器不全を認めたため再度転院。

急性脳症に対し人工呼吸管理、血漿交換、CHDF（持続的血液濾過透析）、ステロイドパルス、水分管理による治療を開始。

接種5日後、瞳孔拡大、対光反射消失、自発呼吸消失し、脳浮腫・脳ヘルニアの進行が考えられた。

接種7日後、血圧低下と不整脈を認め、死亡。

死因は急性脳症と考えられ、剖検は実施されていない。

（２） 接種されたワクチンについて

医薬品名：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

製造販売元：阪大微生物研究会

販売名：ジェービックV

ロット番号：ビケンJR128

（３） 接種時までの治療等の状況

早産、超低出生体重児、帝王切開にて出生。出生時仮死、呼吸不全のため約2ヶ月間の人工呼吸管理施行。

甲状腺機能低下症に対し内服加療、発育遅延に対しリハビリ継続中。

1歳発症のてんかんに対し内服加療中。

２．ワクチン接種との因果関係についての報告医の意見

ウイルス感染を契機に発症した急性脳症と考える。

日本脳炎ワクチンと急性脳症との因果関係は不明。
ワクチンの関与を積極的に否定する根拠もないことから、因果関係は不明とした。

3．専門家の意見

○A 先生：

ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるがワクチン接種が明らかな原因となるだけのはっきりとした因果関係は認められない。主治医は患児の直接的な死因は急性脳症であるとしていることから、ワクチン接種翌日に発症したウイルス感染症が急性脳症の原因となったことも考えられる。

○B 先生：

中枢神経系に炎症を示すものがあれば、剖検所見等を提示いただきたい。
それらのない現段階の資料では、診断としては急性脳症の可能性はあるが、確定には至らない。
急性脳症であるとした場合、ワクチン接種後 2 日目の発症は、日本脳炎ワクチンに発症原因を求めるのであれば、時間的に発症まで早すぎるように思うが、否定を確定するものではない。
データ不足で断定的なことは言えないが、現在の資料だけで判断するのであれば、「急性脳症の疑い、日本脳炎との因果関係は不明。」因果関係を積極的に否定する確証はない（資料不足である）

○C 先生：

この情報からは接種翌日の上気道感染の原因となったウイルスによる急性脳症が死因と判断される。しかし、ワクチン接種翌日から始まった症状であり、普段なら上気道炎で終息するところが、ワクチン接種により何らかの免疫応答の異常をきたし急性脳症を引き起こした可能性を完全に否定することはできない。
以上から、日本脳炎ワクチン接種と死亡の因果関係を否定することは困難と判断する。

○D 先生

基礎疾患にかなり重篤な脳神経障害があり、何らかの感染（CRP の上昇あり）でけいれんが多発した。けいれんでは DIC や多臓器不全は起こらないので、やはり感染のためと考えるのが妥当で、ワクチンとの因果関係はないと判断する。

○E 先生：

てんかん児のワクチン接種に関しては「神経疾患と予防接種」　栗屋豊　小児感染免疫、19(4):420-426、 2007 で引用されているようなてんかん児や重症心身障害児に対して、リスクを軽減してベネフィットを向上させるためのワクチン予防接種基準がすでに作成されている。

見解としては、今回症例概要に書かれた病歴経過と髄液検査所見からワクチン接種後の ADEM は否定的である。ワクチン接種後の脳炎も厳密な意味、つまり髄膜炎合併がないものも可能性はきわめて低いと思われる。ワクチン接種による ADEM や脳炎は否定的と考えられる。

①それ以外のワクチン接種を直接誘因とするてんかんの増悪やその他の脳症は可能性としてゼロではないが低い。
②ワクチン接種後の発熱は既知の副反応であり、発熱がてんかんを増悪させた可能性がある。ここで問題となるのは、年齢的には問題ないが、体重はきわめて小さく、0.5ml のワクチン接種は多かった可能性がある。

上記疾患で、体重がすくなく、クレチン症があり、易感染性は非常に高いためさらに次の二つの可能性がある。
③感染症による発熱とてんかんの増悪
④その他の感染による脳炎（髄膜症状なしの）による発熱とてんかん
専門委員としては上記４つの可能性をあげるが、②と③がもっとも考えやすい。しかし、この二つの鑑別は困難で有り、②のワクチンの副反応によって今回の事象がでたかどうか断定することは容易ではない。
しかし、この様なもともと基礎疾患が重篤な児の場合は、ワクチン接種後の発熱がきっかけとなり、体調不良となり、てんかん重積状態になったと考えるのは臨床医的には考えやすい因果関係と考える。その場合、ワクチン投与量に関する議論も必要となる。

○F 先生
ワクチン接種後の症状、「接種翌日鼻汁・咳嗽・体熱感、接種二日後 38.9℃発熱を発熱」は、ワクチンとの因果関係は否定できない症状で発症している。

しかし、その後、強直性けいれんを生じ、更に頻発し、急速に重症化、DIC と多臓器不全に、一日で至った経過に関しては、いくつかの要因を整理しておく必要があると思う。
既往歴に、てんかんがあり、最終発作は５歳時、1−2 ヶ月に１回 10 分程度とあるが、どのようなてんかん発作か、また、接種二日後の夜から認められたけいれん発作は普段認めたてんかん発作と発作型は異なるのか。
かかりつけ医は発作型を知っているのか。今回の A、B、C のいずれかの病院がかかりつけだったのか。

B 病院の髄液検査では、「ほぼ正常」とあるが、具体的には細胞数、蛋白、糖など数値はどうだったのか。
C 病院の担当医は、「ウイルス性」の発症と考えているもののウイルス感染を疑わせる根拠は「接種翌日の鼻汁・咳嗽・体熱感」のみとしているが、B 病院の検査所見として、髄液検査（ごく軽度の細胞数の上昇等はなかったのか）、記載はないものの血液検査等から、感染を否定できる所見は全くなかったのかについて B 病院の担当医の見解を含めて確認したいところである。

その上で、C 病院の担当医の見解の様に、「ウイルス感染を契機として発症した急性脳症の可能性がある」としても、「一般的に認められるワクチン接種による急性脳症との臨床症状、検査所見とにおい

て明確に鑑別できる根拠となる所見がない」のであれば、本件の「ワクチン接種と副反応及び死因」について「因果関係を否定することはできない」と考える。

症例②

1．報告内容

（1） 事例

10歳の小児。

平成24年10月、日本脳炎ワクチン接種。接種前の体温36.8℃。

17時15分、来院。不安なのか、診察室から出たり入ったりしていた。

17時20分、待合室ソファーにて、母が右、看護師が左に座り、腕を組むような恰好でワクチン接種。その後、絆創膏を看護師が貼り、本人は玄関方向へ数歩歩き、座り込むようにして横になった。その後、数回左右に体を揺さぶり横向きになる。

17時25分、顔が見えない方向の横向きの状態で、母親がおかしいのに気づく。顔色不良・反応なし。心肺停止状態のため心臓マッサージ開始し、救急要請。

17時36分、救急隊現着。モニター装着にて脈なし、嘔吐なし。全身観察にて発疹なし。「ショックやアナフィラキシーぽくない。少し口唇にチアノーゼあり。」（救急隊より聞き取り）

17時55分、心肺蘇生継続し、救急搬送。

18時6分、病院到着。すぐに挿管し、血性混じりの水分多く流出し、吸引。心臓マッサージ継続しながら薬物投与くり返す。心電図、心エコー等で心拍確認しつつ進めるも、心拍再開なく、全く心臓に動きなし。AEDはつけていたが、心静止状態であり、除細動不可のため、ひたすら胸骨圧迫継続。約2時間心肺蘇生を実施したが、心拍再開は一度もなく、薬に対する反応もなし。

19時49分、死亡。死後CTにて明らかな異常なし。異常死と判断し、警察へ。

（2） 接種されたワクチンについて

医薬品名：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

製造販売元：阪大微生物研究会

販売名：ジェービックV

ロット番号：ビケンJR155

（3） 接種時までの治療等の状況

幼児期に広汎性発達障害と診断され、平成23年児童精神科通院開始。薬剤の変更を経て、平成24年6月よりピモジド製剤＋アリピプラゾールにて内服加療。9月、前記2剤に塩酸セルトラリンを追加処方し、内服薬3剤併用。

2．ワクチン接種との因果関係についての救命救急センター長の意見

普通は若い人は蘇生処置をすると1回は戻ってくる。なんで戻らなかったのか不思議。考えられな

いこと。バイスタンダーCPR を実施しているのでまず普通は心拍が戻ってくる。仮に5分くらい止まっていても胸骨圧迫をしていて、病院で薬を使えば必ず戻る。唯一、心筋梗塞など心臓そのものに原因がない限りであるが。本当にピクリとも動かなかった。常識的には心臓に異常がなければ起こりえない症例。アナフィラキシーショックは、心臓が悪くなる病気ではない。血管が開いて血圧が下がるものであるため、あまり原因として考えられない。

3．処方薬剤

（1） アリピプラゾール：副作用に心電図異常。本剤における治療中原因不明の突然死が報告されている。

（2） ピモジド製剤：SSRI との併用禁忌。本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。心電図異常に続く突然死も報告されているので、特に QT 部分の変化があれば中止すること。

（3） 塩酸セルトラリン（SSRI）：オーラップ投与中の患者には、QT 延長を引き起こすことがあるので、投与禁忌であり併用禁忌。

4．専門家の意見

○A 先生：

発疹などのアナフィラキシーショックの際に出現する症状もなかったことから本児にアナフィラキシーショックが生じていた可能性は低い。また、蘇生治療に対して心臓が全く反応しなかったことは小児の突然死としてはまれであり、予防接種実施前から心臓に何らかの問題があった可能性も否定できない。

通常は暴れる子どもを無理矢理押さえつけて予防接種を行ったとしても、接種された子どもが 10 分後に心肺停止をきたすことは考えられない。

しかしながら、死亡した本児が内服していた薬剤3剤にはいずれも QT 延長を起こす副作用があり、それらの薬剤の相互作用によって心停止が生じた可能性は否定できない。さらに、先天性あるいは薬剤の副作用として患児に重篤な QT 延長が生じていた場合、予防接種を実施したことによる強い痛み刺激が心停止を起こした可能性については現時点で完全には否定できない。

なお、D 病院の外来で 3 種類の抗精神薬を投与されていた患児に心電図検査が行われていたのか、即ち、QT 延長などの異常または副作用がなかったなどの検索が行われていたのかについても詳細が知りたい。

○B 先生

急激な心停止が考えられるため、ワクチンによるアナフィラキシーはきわめて考えにくいが、全面的に否定できるものではない。

一方で急激な心停止に心疾患が関与すると考えるならば、剖検の心臓のマクロ結果、これまでの心電図の記録があれば、それらが資料として重要となる。それらのない現段階では、使用した薬物による突然死の可能性（添付文書）、併合禁忌薬の使用による可能性（添付文書）は、もっとも考えられる。服用状況の確認に加えて、血清が保存されておりなおかつ技術的に可能であれば、これらの薬物の血中濃度の測定を行うことは、重要であろう。

また予防接種をしたという行為、暴れたことを抑制したという行為が、どの程度心停止に影響したかは不明と言わざるを得ない。

資料不十分ではあるが、現段階で日本脳炎ワクチンの直接的影響は極めて低いと考えるが、ミクロも含んだ剖検所見等、さらなる検討が必要である

○C 先生：

日本脳炎ワクチン接種直後の心停止症例で、ワクチン接種との因果関係は強く疑われる。
意識消失時（17：25）、心音が聴取されないにもかかわらず血圧が 110 くらいあったことから、アナフィラキシーではなく、この時点では心室頻拍（細動か粗動）であった可能性がある。しかし、11 分後（17：36）に救急隊が到着した時点では ECG モニターで波形がなく心停止状態に陥っていたと考えられる。

心室頻拍をきたした可能性としては痛みや恐怖に伴うカテコラミン誘発性のもの、あるいは、今まで失神の既往がないことから確定はできないが先天性あるいは二次性の QT 延長があり、ワクチン接種による痛み刺激そのものか驚愕により心室頻拍が引き起こされたと推測される。この症例で特に問題となるのは、9 月から CYP3A4 で代謝されるピモジドと併用禁忌のセルトラリン塩酸塩が処方されていたことで、二次性 QT 延長があった可能性は考慮しておくべきと思います。

以上より、日本脳炎ワクチンそのものというよりは、ワクチン接種による痛み（あるいは驚愕）刺激によって背景として存在した可能性がある QT 延長に伴う心室性不整脈が死因となったと推測する。

○D 先生：

10 歳のお子さんに 3 剤の向精神薬を投与しているので、かなりひどい基礎疾患があったと推定する。ワクチンでアナフィラキシーやショックがなく、突然死しているので、向精神薬の副作用かなにかワクチン以外の要因が強いと判断する。

○E 先生：

このケースの死因は救急センター長の先生の発言が示唆しているところに注目すべきかと思われる。すなわち、アナフィラキシーショックの様な血管虚脱に続く経過としては考えにくく、「心臓そのものに原因がある」死ということである。いうまでもなく、抗精神病薬は突然死の可能性が添付文書に記載され注意喚起を行っており、ピモジド製剤と SSRI（セルトラリン塩酸塩）との併用は QT 延長を引き起こし、これによりときに死を招く危険があることは添付文書が警告しているとおりである。したがってこれが原因である可能性を否定できない。ところがこんな仮説もある。東大法医学部教授吉田謙一先生のグループの研究として身体拘束そのものが心停止を惹起する可能性について言及したものがあり、広汎性発達障害はそれが生じやすいリスクファクターである可能性もあるというものである。吉田先生らは身体拘束による突然死には Gap Junctions(GJs)の主要構成蛋白 Connexin 43(Cx43)が関与しているという仮説を出しているようである。私はこの点にはまったく門外漢でよく理解できないところだが、このような拘束そのものが心停止を導く可能性があるとするならこれは必ずしも投与した薬物が原因ともいいかねるところでもある。（*BBRC*、 393 (3):449-54、 2010、*Circ J*、 74(12):2693-701、 2010、*Synapse*、 62(7):501-7、 2008)

○F 先生：

発見されるまでの状態は記載されていないため、十分な情報が得られておらずブライトン分類でのアナフィラキシーの症例定義に合致するかどうか判断できない（カテゴリー４）。

ワクチン接種と突然死との間に前後関係はあり、ワクチン接種と死亡までの時間は密接しているが、基礎疾患のため服用していた薬剤の影響も考慮する必要があり、因果関係は否定も肯定もできないと考えます。