

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

ワクチン接種後1～4週間以内に発生することが多く、発熱、頭痛、意識障害、運動麻痺や小脳症状による歩行障害、感覚障害などの症状が出現した場合には本症の可能性を考える必要がある。

髄液検査やMRIの所見と併せて診断する 경우가ほとんどである。病期によっては検査所見に異常が出にくい場合もある。症状の経過や神経所見でのみ対応せざるを得ない場合もあるが、他の疾患の可能性も考えて慎重に対応する必要がある。

2. 副作用の概要

急性散在性脳脊髄炎は脱髄性疾患に分類されている。急性に脳・脊髄・視神経を含む中枢神経系に散在性に脱髄と炎症を来す疾患である。原因がはっきりしない特発性のほか、感染やワクチン接種が契機となっている場合がある。いずれも自己免疫的な機序により中枢神経系に脱髄を主体とした炎症が生じる。病理学的には中枢神経系とくに白質の静脈周囲性小脱髄巣と細胞浸潤が主な病変である。

(1) 原因と発症頻度

インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチン、日本脳炎ワクチンの添付文書には、急性散在性脳脊髄炎が記載されている。ワクチン接種後に中枢神経系の脱髄病変が生じることはよく知られた事実であり、文献では天然痘・黄熱病・腸チフス・結核・狂犬病・ポリオなどさまざまな感染症に対する予防接種で生じると記載されているが、これらがすべて脱髄病変の原因として確定しているわけではない。本邦において現在使用中のワクチンの中で急性散在性脳脊髄炎との関連性が考えられているのは、上記の三種類だけである。

ワクチンを接種した人の本症合併頻度は、出荷されるワクチンの量から推定したところ、1000万回のワクチン接種に対して1～3.5人であり、この頻度で中枢神経系あるいは視神経炎の合併症が生じるといわれている。後遺症状を残さない軽症例も含めると頻度は多くなる可能性があり、一過性の急性脱髄病変は10万回の接種で1回以下の発症であるという推計もある。

B型肝炎ワクチンのように、接種後多発性硬化症の発症率が増加すると推測されているものもある。この場合は直接的な因果関係といえるのかどうか、発症までの期間がどこまで長くなりうるか、発症にどこまで関与しているかなどさまざまな問題が残っている。

(2) 臨床症状

接種後、発症までの期間は多くの場合1ヶ月以内である。発症は急性であり、頭痛・発熱・嘔吐からはじまり、意識障害を伴うことが多い。意識障害の重症度はさまざまで、軽度の傾眠傾向から深い昏睡まで認められる。また、痙攣の合併も多く、項部硬直などの髄膜刺激症状も認められる。

神経症状は障害部位に対応して多彩な症状を示し、脊髄症状としては対麻痺・四肢麻痺のほか病的反射の出現、レベルのある分節性感覚障害、膀胱直腸障害などがあげられる。脳幹・小脳の症状として小脳失調・ミオクローヌス・眼振・眼球運動障害・球麻痺などの症状が生じる。場合によっては神経根や末梢神経の障害も合併することが知られている。劇症型は急性出血性白質脳炎といい、小児に多く見られる。意識障害・痙攣・四肢麻痺などが出現して急速に進行する。広範な大脳の浮腫を伴い、数日で致命的な転帰をたどることもある。

(3) 検査所見

白血球増多・赤沈亢進を約3分の1の症例に認める。髄液所見ではリンパ球優位の細胞数増多(300/μL以下で漸減)、蛋白増加、IgGの増加を認める。オリゴクローナルIgGが証明される例もある。典型例ではCTで大脳白質に広範な低吸収域を認め、造影効果陽性例もある。MRIの感度は高く、T2強調画像やFLAIR画像で高信号域を認める。好発部位は側脳室周囲・脳幹・小脳・視神経・脊髄などである。T1強調画像では低信号域となるが造影効果がしばしば認められる。

3. 副作用の判別基準

接種後、発症までの期間が1ヶ月以内であり、中枢神経系の脱髄病変を生じている場合に本症を考える。髄液所見などから感染症・自己免疫疾患などの疾患が否定的な場合には本症を疑う。

特にMRIで典型的所見が描出された場合には本症の可能性が高い。逆にMRIにおいても脱髄病巣が同定できない場合には脳炎など他の炎症性神経疾患との鑑別が困難なことが多い。

一般にワクチン接種との時間関係、中枢神経系の急性症状、MRI所見の3種類があった場合で他疾患が否定的な場合は本症を考える。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

多発性硬化症の初発症状との鑑別は困難な場合が多い。多発性硬化症の初発症状と比較すると、発熱、髄膜刺激症状などの炎症症状が前景にたち、痙攣、意識

障害の頻度も高い。経過は单相性である。多発性硬化症において、初発発作と再発との時間間隔にばらつきが大きく、さらに多発性硬化症がワクチン接種を契機に発症する場合も知られている。現実には初回発作時に多発性硬化症を確実に除外し、鑑別することは極めて困難である。

鑑別すべき疾患は多く、ウイルス感染症とくに小児におけるインフルエンザ脳症は症状も重篤な場合が多く、その他の脳炎なども鑑別上重要である。意識障害、髄膜刺激症状が強い場合には化膿性髄膜炎も否定できない。脳膿瘍、硬膜下膿瘍、硬膜外膿瘍、静脈洞血栓症など意識障害と局所症状を来す炎症性疾患は鑑別の対象となる。自己免疫疾患においては脳炎、髄膜炎などを生じることが多いので注意を要する。

5. 治療方法

本症の症例数が少ないので大規模臨床試験で有効性が確立した治療法は知られていない。しかし、少数例の報告や経験的にはステロイド大量療法（ステロイドパルス療法）が有効な場合があるので、多くの場合に実施されている。免疫グロブリン大量療法に有用性を認めた報告もある。

小児の場合にはステロイド大量療法（メチルプレドニゾン静注 3～5 日間 30 mg/kg/day）を行った症例の 10～20 %の患者に 1～2 ヶ月の内に何らかの症状が再燃することが知られている。このため大量療法後に 6 週間にわたって徐々に減量する方法が知られている。

予後は従来より改善したとはいえ不良な場合が多く、とくにワクチン接種後の場合は死亡率ならびに重篤な後遺症の発生率も高い。

6. 典型的症例概要

【症例 1】 30 歳代、男性
使用薬剤：インフルエンザワクチン
副作用名：急性散在性脳脊髄炎

11 月はじめより感冒様症状があったがすぐに軽快していた。

約 1 週間後の 11 月 12 日近医にてインフルエンザワクチンを接種した。

11 月 27 日頃から両上肢にしびれ感が生じ、動きがぎこちなくなった。

12 月歩行が困難になり、同時に息苦しくなり入院。

12 月 5 日 MRI にて延髄下部より上部頸髄にかけて T2 強調画像にて高信号を認める（図 1）。症状は増悪し、両下肢痙性麻痺と膀胱直腸障害のうえに

呼吸筋麻痺による急性呼吸不全にて人工呼吸管理となる。

髄液所見から急性散在性脳脊髄炎と診断し、ステロイドパルス療法を3クール行い、症状進行は認めなかった。

12月20日人工呼吸器を離脱し、リハビリテーションを開始した。



図1) MRI 矢状断 延髄～頸髄にかけてT2WIにて高信号
水平断 第3頸椎レベル 中心灰白質などにT2WIにて高信号

【症例2】2歳男児

主訴：意識障害、痙攣、発熱

発達・既往歴：熱性痙攣の既往なし。発達正常。

現病歴：

B社製新型インフルエンザワクチン2回目（1回目はA社製）を接種した後、発熱を伴う左上下肢間代性痙攣が出現した。ジアゼパム静注にて頓挫（持続40分間）し、熱性痙攣重積状態の診断で前医入院となった。翌日一旦意識レベルはJCS I -0～1まで改善したが、第5病日に間代性痙攣を20分認めその後再び意識障害が遷延した。ミダゾラム持続投与し、メチルプレドニゾロンの大量療法が開始となった。第6病日に精査加療目的に転院となった。

転院時身体・神経学的所見：

体重 13 kg、血圧 108/58 mmHg、心拍数 110 回/分、体温 37.1 °C、呼吸数 50 回/分、SpO₂ 93-96 % (酸素を 10 L/分で投与下)

意識レベル JCS 100、GCS E1V2M5、項部硬直なし、瞳孔正円同大、径 3 mm、対光反射両側迅速、四肢筋緊張亢進なし、四肢深部腱反射亢進あり、バビンスキー反射両側陰性、足間代なし。

検査所見：

血液検査、尿検査、髄液検査、各種代謝疾患スクリーニング検査では異常を認めなかった。

脳 MRI T2 強調画像で高信号領域を大脳半球に散在性に認めた (図 2)。脳波では高振幅徐波を認めた。

診断の根拠と臨床経過：

B 社製ワクチン接種後 25 日で発症、他因を伴わないこと、B 社製ワクチンとしては初回接種であったこと、B 社製ワクチンの同ロット番号での ADEM 報告があったこと、MRI にて T2 延長を示す多発性病巣が認められたこと、けいれん重積型急性脳症等他の疾患が除外されたことなどから、新型インフルエンザワクチン接種に伴う ADEM と診断した。メチルプレドニゾロンの大量療法が効果を認め、臨床症状および脳 MRI 所見は改善した。その後神経症状の再発もなく経過している。

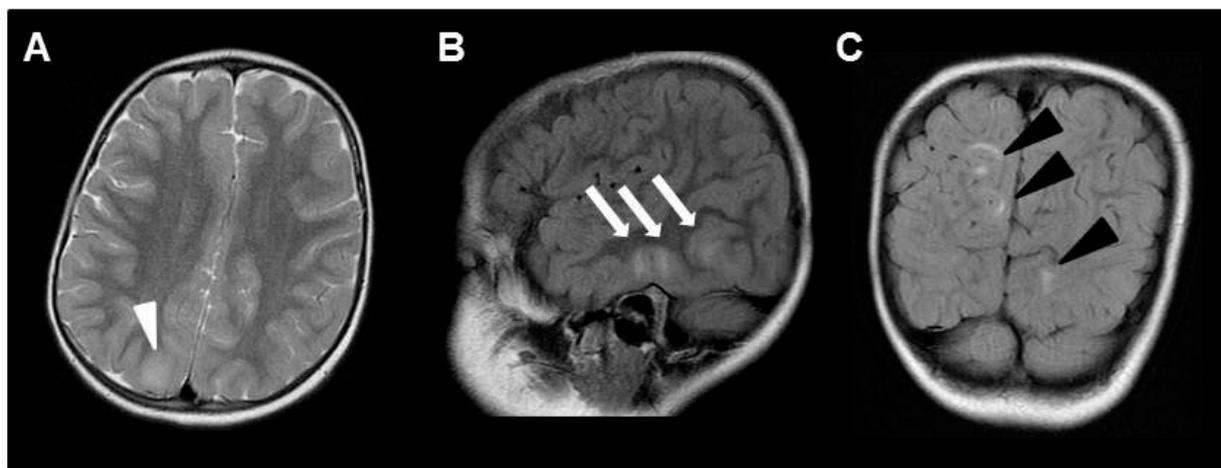


図 2) MRI 画像：T2 強調画像で高信号領域を大脳半球に散在性に認めた

参考資料：奥主朋子，須山麻衣子，千葉浩輝，塩浜直，藤井克則，河野陽一，及川純子，太田節雄：新型インフルエンザワクチンによる急性散在性脳脊髄炎の 2 歳男児例。日本小児科学会雑誌 114 巻 8 号 Page1259.