

報告対象期間内	10	しかし風しん混合ワクチン「第一三共」(ZHA013A) おたふくかぜワクチン「第一三共」(ZVA026A)	5歳・男性	乳アレルギー 発疹 食物アレルギー	5歳、男児。 2021年7月3日(接種当日) 15:20(接種時) 定期予防接種のため、しかし風しん混合ワクチン「第一三共」0.5mLおよびおたふくかぜワクチン「第一三共」0.5mLを接種。 体温 37.1°C。全身状態 良。 15:45(接種25分後) 接種部位の発赤腫脹あり。麻しん風しんワクチン接種部位に出現。 その後いじりしるく皮が出現し、苦しいと訴えた。独歩で診察室へ。 15:57(接種37分後) SpO2 98%で呼吸音に異常はなかった。多呼吸なし、嘔声なし。 アドレナリン 0.2mL吸入施行。 16:05(接種45分後) アドレナリン吸入後、咳や呼吸音の症状は改善したが、顔部や顔部に発赤が出現し、そう痒あり。 このため、A病院小児科救急外来へ紹介した。 不明時刻(接種不明時間後) 事象「アナフィラキシー」の転帰:回復		アナフィラキシー反応	回復	2	α	皮膚症状と呼吸器症状からアナフィラキシーと考える。
報告対象期間前	再評価 11	ガーダシル	14歳・女性	なし	医師より14歳女性患者の情報を入手。 アレルギー歴はなかった。予防のため、組換え沈降4価ヒトパロマイウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)注射剤(ガーダシル水性懸濁液シリンジ)を2021/06/19に3回目接種した(投与量、ロット番号は報告されていない)。 その他の併用薬は報告されていない。 2021/06/19、朝、組換え沈降4価ヒトパロマイウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)3回目を接種した(前述)。接種後、5分後に「しんどい」と訴えて、ベッドに横になっていたが、嘔吐(1回)、座位にて休憩中に気分が悪いと横になり嘔吐2回。除脈 HR40台。経骨動脈触知せず。皮膚の色は蒼白。呼吸パターン(リズム)の異常、呼吸回数(リズム)の異常、換気量の異常、特徴的な呼吸パターンの出現(潮)。咳の有無:無。心拍が50近くまで低下(心拍低下)、血管迷走神経性反応の疑い、アナフィラキシーの疑いが発現。発症状況:突然の発症、微弱及び症状の急速な進行。アドレナリン(水溶液)注射。救急室にてA病院に搬送(入院)(発生から30分以内に搬送開始)。血圧正常、酸素も低下せず。 9:45 血圧:104/64、脈拍:49 9:48 脈拍:30拍 9:50 血圧:103/53、脈拍:65 2021/06/21(A病院に搬送後)、状態は軽快していたと母親からの連絡があった(心拍低下、迷走神経反射の疑い、アナフィラキシーの疑いは軽快)。退院予定との連絡があった。 2021年、退院。A病院退院後は、軽快のため退院なかった。A病院での処置はなかった。意識消失や失神はなかったが、症状の回復に約10分がかかった。血管迷走神経性失神素因の有無:無。発現に影響を与える薬剤を直前に服用していない。	2021/6/19 接種当日 2021/6/21 接種2日後	アナフィラキシー反応 失神寸前の状態 心拍数減少	軽快 軽快 軽快	4	γ	臨床情報が十分ではないが、アナフィラキシーよりも血管迷走神経反応の可能性が高いと考える。
報告対象期間前	再評価 12	ガーダシル	14歳・女性	なし	その他の医療専門家より14歳女性患者の情報を入手。 予防のため、1回目の組換え沈降4価ヒトパロマイウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(ガーダシル水性懸濁液注)を2021/05/25に筋肉内に接種した(接種量は報告されていない)。 その他の併用薬は報告されていない。 2021/05/25、17:30 組換え沈降4価ヒトパロマイウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)を筋肉内に接種した(前述)。 2021/05/25、17:32 意識消失が発現。呼びかけ反応なかった。脱力が発現。(アナフィラキシー疑い、迷走神経反射疑いが発現) BP低下、脈40、ALY#:0.07×1000/mm ³ 、ALY%:1.1%、BAS#:0.13×1000/mm ³ 、BAS%:1.9%、CRP:0.0、ESR#:0.10×1000/mm ³ 、EOS#:1.5%、HCT:39.2、HGB:12.1、LIC#:0.01×1000/mm ³ 、LIC%:0.2%、LYM#:3.38×1000/mm ³ 、LYM%:50.7%、MCH:31.9、MCHC:35.0、MCV:91.2、MON#:0.25×1000/mm ³ 、MON%:3.7%、MPV:8.4、NEU#:2.81×1000/mm ³ 、NEU%:42.2%、PCT:0.134、PDW:13.4、P-LCC:30.7×1000/mm ³ 、P-LCR:19.4、PLT:158、RBC:3.97、RDW-CV:10.9、RDW-SD:32.0、WBC:6.7。2021/05/25、17:35レベルクリア、顔面蒼白(face pale) 顔色不良が発現。脱力あり、力入らず。 2021/05/25、17:40 BP:94/49 P49、顔色不良、下眼結膜不良、起立不可が発現。脱力あり、嘔気(+) 嘔気が発現。 2021/05/25、17:45 顔色やや改善。輸液用生理食塩水(11)を200ml/30分D1V投与開始、レベラリア。下肢挙上。 2021/05/25、17:55 BP:98/61 P55(整)、顔色良好、体調改善へ。 2021/05/25、18:10 BP:102/62 P49。 2021/05/25、18:20 検針、BP:94/84 P43。 2021年、アナフィラキシー疑い、迷走神経反射疑い、意識消失、脱力、face pale顔色不良、起立不可、嘔気は回復。		アナフィラキシー反応 意識消失	回復 回復	4	γ	アナフィラキシーよりも血管迷走神経性失神素因の可能性が高いと考える。
報告対象期間前	再評価 13	ラビビュール(ARBA091A、ARBA091A) ビームゲン(Y116N)	28歳・女性	なし	本例は医師からの報告。患者:28歳、女性 破綻菌培養不活化狂犬病ワクチン(ラビビュール筋注用)注射剤(水溶液)/バッチ番号ARBA091A/有効期限2022年03月28日、使用理由:免疫)、 乾燥菌培養不活化狂犬病ワクチン(ラビビュール筋注用)注射剤(水溶液)/バッチ番号ARBA091A/有効期限2022年03月28日、使用理由:免疫)、 乾燥菌培養不活化狂犬病ワクチン(ラビビュール筋注用)注射剤(水溶液)/バッチ番号ARBA091A/有効期限2022年03月28日、使用理由:免疫)、 ビームゲン(HEPATITIS B VACCINE)/バッチ番号KmbY116N/有効期限2022年04月21日、使用理由:免疫) 併用薬品:破傷風トキソイド 2021年04月15日ラビビュール筋注用(筋肉内)1ml(1回目)接種、ビームゲン接種。 2021年04月16日脚関節(重篤性:非重篤)を発現。倦怠感(重篤性:非重篤)を発現。 2021年04月20日脚関節の転帰は回復。倦怠感の転帰は回復。 2021年04月22日ラビビュール筋注用(筋肉内)1ml(2回目)接種。 2021年05月13日11:10 ラビビュール筋注用(筋肉内)1ml(3回目)接種、ビームゲン(皮下)0.5mL接種。 11:20 アナフィラキシーショック(重篤性:入院または入院期間の延長が必要なもの。企業運営およびその他の医学的に重要な状態)を発現。 接種20分経過後、帰宅途中に電話連絡あり。アレルギー一症状を訴える。再入院指示。接種50分後に来院。尋常疹、顔面紅潮、舌、口唇腫脹、咽喉閉塞感と認められた。意識清明。嘔吐なし。接種1時間後、SpO2=91%、BP=103/80、P=132、嘔吐し、BP=76/50、生食250mLでルート確保し、強力ネオミノファーゲンシー40mL、アドレナリン0.1mg静注、酸素2L投与。 13:00 嘔気、嘔吐反応はほぼ改善したが、口唇浮腫や軽度の呼吸苦は残っており、他院に救急搬送した。抗ヒスタミン剤の静脈投与等にて治療。アナフィラキシーショックの転帰は回復。 2021年05月14日退院。 治療薬品、生食(強化ナトリウム)、強力ネオミノファーゲンシー(ルンステイン塩酸塩+グリシン+グリチルリチン酸-アモモニウム)、酸素およびアドレナリン アナフィラキシーショックについて 破綻菌投与から発症までの時間:10分 発症から最終転帰までの時間:1日 発症時の器管系症状 Major基準 (皮膚症状/粘膜症状)全身性尋常疹、局所血管浮腫(遺伝性ものを除く)、発疹を伴う全身性そう痒感 (循環器系症状)血圧低下(血圧値あり) (呼吸器系症状)上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭) Minor基準 (呼吸器系症状)上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難、咽喉閉塞感 (消化器系症状)悪心、嘔吐 (上記以外のアレルギーに関連する症状)顔面浮腫、皮膚	2021/4/15 接種当日 2021/4/16 接種1日後 2021/4/20 接種5日後 2021/4/22 接種7日後 2021/5/13 接種28日後	アナフィラキシーショック	回復	2	α	
報告対象期間内	14	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン+武田薬品ラビビュール ビームゲン	39歳・女性	なし	本例は、医薬品医療機器総合機構から健康被害救済制度の支給決定通知として連絡を受けた症例である(第0715001号、整理番号378)。 2020/10/11 MRワクチン接種。 日付不明 アナフィラキシーを認める。転帰不明。 [併用薬品] ラビビュール筋注用、ビームゲン0.5mL 追跡調査予定あり。		アナフィラキシー反応	不明	4	γ	症状の内容や経過に関する情報が提供されていない。

別紙 1

本例は PMS(post marketing surveillance)からの報告。

被験者：3 ヶ月、女性

試験詳細：Rotavirus vaccine Non-GSK Study

文献情報：Motoki Osawa,Ryoko Nagao,Yu Kakimoto,Yasuhiro Kakiuchi,Fumiko Satoh. Sudden Infant Death After Vaccination: Survey of Forensic Autopsy Files. The American journal of forensic medicine and pathology 2019; : 1-6

試験医薬品：経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン 経口ドロップ(使用理由：予防)、

併用被疑製品：経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン (ロタリックス内用液) 経口ドロップ (使用理由：予防)、

アクトヒブ (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))(使用理由：予防)、

アクトヒブ (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))(使用理由：予防)、

プレベナー7 (PNEUMOCOCCAL VACCINE)(使用理由：予防)、

プレベナー7 (PNEUMOCOCCAL VACCINE)(使用理由：予防)、

DTPA-IPV (DIPHTHERIA TOXOID + PERTUSSIS TOXOID ACELLULAR + POLIOMYELITIS VACCINE + TETANUS TOXOID)(使用理由：予防)

本症例は、文献にて報告された、乳児突然死(DIF)を発症した生後 100 日の女兒に関するものである。女兒は、予防のため、ロタウイルスワクチン(詳細不明)、インフルエンザ菌 b 型結合型(Hib)ワクチン(詳細不明)、7 価肺炎球菌(PCV 7)ワクチン(詳細不明)およびジフテリアトキソイド+破傷風+(無細胞又は全細胞)百日咳+不活化ポリオ(DTP-IPV)ワクチン(詳細不明)の接種を受けた。本症例は、本文献で報告されている症例 1 に該当する。

女兒は、本邦の病院にて、5 年間(2013 年-2017 年)にわたって、剖検症例より特定された 2 歳以下の小児突然死 57 症例(虐待や熱傷など外的要因によるものと合理的に考えられる死亡例は除く)のワクチン関連障害および剖検所見を調査したレトロスペクティブ試験の対象患者であった。

妊娠分娩歴や既往歴に特記事項なし。発育発達問題なし(在胎 40 週 2 日、出生体重 2720g)。

基礎疾患、既往歴等なし。

[接種時までの治療等の状況]

母親は 30 代、妊娠 37 週から軽度の浮腫が見られた。

在胎週数は 40 週 2 日、経膈分娩、出生体重は 2720g。

3 回のビタミン K 投与も受けていたと考えられた。

出生時の異状なし。基礎疾患、既往歴なし。体重増加不良なし。

健康診断受診時、発育及び発達の異常は認められなかった。

栄養方法は混合栄養。普段の就寝時の体位は仰臥位。

先天性代謝疾患について、タンデムマススクリ-ニングの結果では異常なし。

同胞なし。

家族歴について、先天性免疫不全やワクチンによる副反応歴はないが、その他は不明。ワクチン接種直前の家族の風邪症状に関する申告はなかった。

2013 年 06 月 07 日(生後 63 日)

A 医院にて経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(経口)(1 回目)(ロット番号：AROLA541AA)、アクトヒブ(Hib ワクチン)(皮下注、ロット番号：J1037)およびプレベナー(PCV7 ワクチン)(皮下注、ロット番号：12H01A)を初回接種した。

ロタウイルスワクチンはロタリックスと判明。

2013 年 07 月 05 日(生後 91 日目)

A 医院にて、1 回目の DTP-IPV ワクチン(皮下注、ロット番号：4K02A)の 4 種混合接種を実施した。

2013 年 07 月 12 日(生後 98 日目)

接種前の体温は 37.0℃、哺乳不良、嘔吐傾向、風邪症状などの異常はなし。医薬品の使用なし。

14:30 頃、A 医院にて予防として、ロタリックス(経口)(2 回目)(ロット番号：AROLA543BA)、アクトヒブ(ロット番号：J1331)およびプレベナー(ロット番号：12H04A)の 2 回目の接種を実施した。

同日がアクトヒブの最終接種日であった。

接種後は院内にて 15 分間様子を注視し、看護師が顔色、機嫌、接種部位の腫脹や嘔吐の有無等異常がないか確認したが異常なし。

夜より、やや多呼吸(重篤性：非重篤)が見られた。

2013 年 07 月 13 日

11:00 4 回嘔吐を認める(重篤性：死に至るもの)。

発熱(重篤性：非重篤)を伴う感冒症状(上気道感染症状)(重篤性：死に至るもの)を認めた。夕方、ぐったりした状態(重篤性：死に至るもの)で発見され、機嫌と顔色が悪く(重篤性：死に至るもの)、哺乳力低下(重篤性：死に至るもの)あり、夜 B 診療所を受診し、C 病院へ紹介。

C 病院受診時、体温 36.2°C。血圧は測定されていない。脈拍は不明だが、徐脈は認められなかった。浅呼吸状態(重篤性：非重篤)であった。

呼吸数不明、SpO₂ 95%。

軽度の脱水があった(重篤性：非重篤)と推測される。腹部膨満、血便はなし。顔色が悪く(重篤性：死に至るもの)、不機嫌啼泣を認め(重篤性：非重篤)、足を動かさずなどしていた。

血液検査の結果、白血球 15800/ μ L、Hb12.5g/dL、血小板 53.1 万/ μ L、CRP0.21mg/dL、TP5.9g/dL、ALB4.1g/dL、AST46U/L、ALT35U/L、LDH317U/L、 γ -GTP53U/L、CPK92U/L、総ビリルビン 0.8mg/dL、BUN13.4mg/dL、Cr0.28mg/dL、Na140mEq/L、K5.1mEq/L、Cl 103mEq/L、Ca10.0mg/dL、アンモニア 53 μ g/dL であった。

静脈血による血液ガス検査の結果は、pH7.298、PvCO₂ 27.4mmHg、PvO₂ 36.0mmHg、HCO₃ 13.0mEq/L、BE -11.9mEq/L であり、代謝物、電解質の結果は、Glu119mg/dL、Lactate72mg/dL、Hb11.6g/dL、Na137mEq/L、K4.9mEq/L、Cl 108mEq/L、Ca²⁺ 1.23mg/dL であった。

以上の結果より、代謝性アシドーシス(重篤性：死に至るもの)、高乳酸血症(重篤性：非重篤)が認められた。

胸部レントゲンでは肺野の異常影は認められず、CTR48%、腹部レントゲンでは大腸ガスが中等量-多量に認められた(重篤性：非重篤)。

入院の説明を受け、待機。

22:00

著名な代謝性アシドーシスを認めたため、外来にて点滴治療をしながら入院の準備をしていたところ、家族より具合悪化の訴えがあり、突然眼球上転(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)し、全身性强直性痙攣(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を認め微弱呼吸。その際のバイタルサインは測定されていない。

22:10

痙攣に対する処置中、心肺停止となった(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)。

心肺蘇生術を施行され、30 分後に自己心拍再開するも自発呼吸なし。

状態悪く、集中治療が必要と判断され、D 大学付属病院へ搬送された。

2013 年 07 月 13 日以降(不明)

血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)/マクロファージ活性化症候群(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を発現、高サイトカイン血症(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を発現、斑状の肺水腫(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を発現、肺全体が鬱血(重篤

性：死に至るものおよび企業重篤)、急性循環不全(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を発現。

2013/07/14

0:35、D 大学付属病院に到着。搬送時、JCS 300、GCS E1 V1 M1、収縮期血圧(触診)60mmHg、心拍数 124/min、呼吸数 20/min、気管挿管されており、自発呼吸は認めなかった。体温は測定できず。腹部症状なし。浣腸は実施されていないため血便の有無は不明。

血液検査の結果、フェリチン 16380ng/mL、白血球 32600/ μ L、アンモニア 232 μ g/dL、CPK10142U/L、AST2598U/L、ALT1302U/L、尿酸 11.7mg/dL、Glu42mg/dL、Na146mEq/L、K5.9mEq/L、P12.4mg/dL、CRP0.1mg/dL であり、APTT、PT は上限以上であった。

胸部レントゲンでは異常陰影なし。腹部レントゲンでは腸の拡張が見られ、ガスの貯留が認められたが、気管挿管の影響とも考えられた。

心エコーにて心収縮の悪化が見られた。十二誘導心電図検査は実施されていないが、モニターで確認された範囲では不整脈なし。

血圧低下に対し、循環補助剤 2 剤が開始され、ICU 入室。血圧低下(重篤性：非重篤)を発現。

中心静脈カテ-テル留置の処置中、血圧が触診で触れず、収縮期血圧が 40mmHg 台に低下したため循環補助剤が増量された。アシド-シス遷延のため重炭酸を 3 回投与され、収縮期血圧が 50mmHg 台となった。アドレナリンが 4 回投与され、収縮期血圧 60mmHg 台まで上昇。重炭酸が持続投与されたが、反応は乏しく収縮期血圧 60mmHg 台で推移。循環血液量保持と血液凝固因子補充のため新鮮凍結血漿が投与されたが、収縮期血圧が 60mmHg 台前半のため脳低温療法の適応は困難と判断された。

出血傾向があり、気管から出血があった(重篤性：企業重篤)。

頭部画像診断にて脳浮腫(重篤性：企業重篤)が認められた。

脳虚血(重篤性：入院または入院期間の延長が必要なものおよび企業重篤)強く、血圧の上昇もみられなかった。

救急科の検査で、白血球 23000/mcL、フェリチンは 16380ng/mL(重篤性:非重篤)に上昇していた。

新鮮凍結血漿投与終了後も血圧低下して心停止に至った。

10:01

死亡確認(生後 100 日)。乳児突然死(SID)(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)を発現。

(報告された死因：心肺停止/心拍再開、全身性強直性痙攣/強直性痙攣(四肢)、4 回嘔吐、乳児突然死、急性気管・気管支炎、急性脳症、嘔吐、不機嫌、顔色不良、哺乳低下、代謝性アシドーシス、血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)/マクロファージ活性化症候群、高サイトカイン血症、斑状の肺水腫、肺全体が鬱血、眼球上転、急性循環不全、剖検の実施：はい、剖検の結果：発熱を伴う感冒症状(上気道感染症状)/上気道感染および間質性肺炎/肺

炎)。

心肺停止の転帰は死亡、全身性强直性痙攣/強直性痙攣(四肢)、の転帰は死亡、4回嘔吐の転帰は死亡、間質性肺炎/肺炎の転帰は死亡、乳児突然死の転帰は死亡、代謝性アシドーシスの転帰は死亡、急性気管・気管支炎の転帰は死亡、急性脳症の転帰は死亡、不機嫌の転帰は死亡、顔色不良の転帰は死亡、哺乳低下の転帰は死亡、発熱を伴う感冒症状(上気道感染症状)/上気道感染の転帰は死亡、血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)/マクロファージ活性化症候群の転帰は死亡、高サイトカイン血症の転帰は死亡、斑状の肺水腫の転帰は死亡、肺全体が鬱血の転帰は死亡、眼球上転の転帰は死亡、急性循環不全の転帰は死亡。

細菌培養について、動脈血、死亡後に抜いた中心静脈カテ-テルの先端、尿で実施し、全て陰性。

便培養で大腸菌 O-1 が検出された。

ベロ毒素は VT1、VT2 とともに陰性。

抗菌剤耐性菌はなし。

インフルエンザ、RS ウイルスはともに陰性。

鼻汁、便検体で実施したウイルス分離検査では、いずれからもウイルスは分離されなかった。

年月日不明

脳虚血の転帰は不明、気管から出血の転帰は不明、脳浮腫の転帰は不明、脳炎の転帰は不明、大腸ガスの転帰は不明、血圧低下の転帰は不明、多呼吸の転帰は不明、高乳酸血症の転帰は不明、不機嫌啼泣の転帰は不明、脱水の転帰は不明、手足口病の転帰は不明、代謝障害の転帰は不明、頸部及び腹膜リンパ節腫大の転帰は不明、脾臓腫大の転帰は不明。

アナフィラキシーの可能性の転帰は不明、急性脾炎の転帰は不明、発熱の転帰は不明、ぐったりした状態の転帰は不明、浅呼吸状態/微弱呼吸の転帰は不明、血清フェリチン異常高値/フェリチン上昇の転帰は不明、A 型インフルエンザの血清抗体価上昇の転帰は不明、扁桃炎の転帰は不明。

2013/07/17

当大学病院法医学にて司法解剖となった。

頸部及び腹膜リンパ節腫大並びに脾臓腫大を伴う重度の間質性肺炎が認められた。病理組織検査では、肺に炎症細胞浸潤が認められ、間質性肺炎像を呈していた。剖検時に実施した赤血球凝集抑制法によるインフルエンザウイルス検査では陽性であったが、その後、咽喉頭、気管等の組織に対してインフルエンザ抗体を用いた免疫組織化学法を実施した結果、上皮細胞に陽性感染像は認められなかった。死因は間質性肺炎とされた。

解剖所見：発育は月齢相当で、損傷や奇形等を認めない。諸臓器はうっ血状、急死の所見。びまん性脳腫脹(701g)、脾臓のすう壁緊張(14g)、左右肺下葉中心に硬化あり。

解剖時検査所見：血清ウイルス抗体価、インフルエンザ A 型(H1N1)40 倍、インフルエンザ A 型(H3N2)20 倍。

主要組織所見：急性気管・気管支炎、間質性肺炎、急性脳症、急性碑炎、脾・肝・リンパ節における血球貪食像、全身のリンパ組織におけるリンパ球の脱落、アポトーシス

[本試験では、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、顕微鏡、グラム染色などの特殊染色を適宜使用して、ホルマリン固定臓器の組織検査を実施した。生化学検査では死後も安定しているマーカーを測定したが、剖検で採取した検体量が限られていたため、数種の検査項目しか測定できなかった。血清中のアデノウイルス、インフルエンザ A/B ウイルス、コクサッキーウイルス B、サイトメガロウイルスの抗体価を測定した。咽頭スワブ、心臓内血液、肺切片を用いて細菌培養を実施した。]

接種皮膚に腫脹および胼胝は認められなかったが、剖検にて、気管および気管支周囲に好中球などの炎症細胞の軽度浸潤といった特徴的な病理組織所見を認め、気管炎および気管支炎が疑われた。肺全体が鬱血しており、一部、斑状の肺水腫を伴っていた。肺胞壁と小葉間中隔では炎症細胞の浸潤がみられ、間質性肺炎が認められた。中等度炎症部での浸潤細胞は主に単核細胞であり、核内ウイルス封入体を形成した細胞およびインフルエンザウイルスに抗体反応を示す細胞は認められなかった。患児の脾臓切片の HE 染色(倍率×400)では、血球貪食が認められ、脾臓およびリンパ節組織で活性化マクロファージにより赤血球、白血球、血小板が貪食されていた。患児のリンパ節切片の HE 染色(倍率×400)では、細胞の小型化、好塩基性、核濃縮(又は核の断片化)が認められ、明らかなリンパ球のアポトーシスがみられた。

マクロファージとともに貪食された細胞質のアポトーシス小体を認めた。好中球浸潤と脾臓赤色髄の鬱血を特徴とする急性脾炎を認めた。さらに、広範囲にわたって、脾臓、肝臓およびリンパ節で血球貪食を認めた。リンパ節、脾臓白脾髄、腸管関連リンパ組織および気管支関連リンパ組織など、全身のリンパ組織で、多数のリンパ球アポトーシス及び核破片を認めた。剖検にてインフルエンザ A ウイルスが検出された。剖検にて、死因は肺炎もしくは上気道感染と判断された。細菌培養検査では、インフルエンザ菌および肺炎球菌は検出されなかったが、肺切片では α -溶血連鎖球菌が検出された。

治療内容については不明であった。

[診断に関連する検査及び処置の結果]

(日付不明)

タンデムマススクリーニング：異常なし。

(2013/7/13)

C 病院受診時：

白血球 15800/ μ L、CRP0.21mg/dL、AST46U/L、ALT35U/L、CPK92U/L、Na140mEq/L、

K5.1mEq/L、アンモニア 53 μ g/dL

胸部レントゲンでは肺野の異常影は認められず。腹部レントゲンでは大腸ガスが中等量-多量に認められた。

D 病院搬送時：

胸部レントゲンでは異常陰影なし。腹部レントゲンでは腸の拡張が見られ、ガスの貯留が認められた。

心エコーにて心収縮の悪化が見られた。モニターでは不整脈なし。

JCS 300、GCS E1 V1 M1

収縮期血圧(触診) 60mmHg

収縮期血圧(中心静脈カテーテル留置中)40mmHg 台

収縮期血圧(重炭酸 3 回投与後)50mmHg 台

収縮期血圧(アドレナリン 4 回投与後)60mmHg 台

収縮期血圧(重炭酸持続投与中)60mmHg 台

収縮期血圧(新鮮凍結血漿投与後)60mmHg 台前半

(2013/7/14)

APTT 対照：25-36sec、PT 対照：9.3-13.8sec、ロタウイルス抗原(便)：(-)、アデノウイルス抗原(便)：(-)、RS ウイルス抗原：(-)

頭部 CT：著明な脳浮腫、頸部 MRI：広範な白質障害、皮質浮腫の疑い

死亡後：

細菌培養：動脈血、死亡後に抜いた中心静脈カテーテルの先端、尿で実施し、全て陰性。

便培養：大腸菌 O-1 が検出された。

ベロ毒素：VT1、VT2 ともに陰性。

抗菌剤耐性菌：なし。

死亡後に採取した血液を用いた細菌培養の結果、 α 型溶血性連鎖球菌が検出された。

(2013/7/17)

剖検が実施され、頸部及び腹膜リンパ節腫大並びに脾臓腫大を伴う重度の間質性肺炎が認められた。病理組織検査では、肺に炎症細胞浸潤が認められ、間質性肺炎像を呈していた。剖検時に実施した赤血球凝集抑制法によるインフルエンザウイルス検査では陽性であったが、その後、咽喉頭、気管等の組織に対してインフルエンザ抗体を用いた免疫組織化学法を実施した結果、上皮細胞に陽性感染像は認められなかった。

ウイルス分離：鼻汁、便検体で分離されなかった。

PvCO₂: 27.4 mmHg、BE(静脈血): -11.9 mEq/L

アデノウイルス 3 型(NT)：4 倍未満、アデノウイルス 7 型(NT)：4 倍未満、インフルエンザウイルス A 型(H1N1)(HI)：40 倍、インフルエンザウイルス A 型(H3N2)(HI)：20 倍、インフルエンザウイルス B 型(B-1)(HI)：10 倍未満、コクサッキーウイルス B 群 1 型(NT)：4 倍、コクサッキーウイルス B 群 2 型(NT)：4 倍未満、コクサッキーウイルス B 群 3 型

(NT)：4 倍未満、コクサッキーウイルス B 群 4 型(NT)：8 倍、コクサッキーウイルス B 群 5 型(NT)：4 倍、コクサッキーウイルス B 群 6 型(NT)：4 倍未満、サイトメガロウイルス IgG 判定：(+)

(2013 年 07 月 17 日、解剖時検査所見)血清ウイルス抗体価：インフルエンザ A 型(H1N1)40 倍、インフルエンザ A 型(H3N2)20 倍

(2013 年 07 月 17 日剖検)気管および気管支周囲に好中球などの炎症細胞の軽度浸潤といった特徴的な病理組織所見を認めた。肺全体が鬱血しており、一部、斑状の肺水腫を伴っていた。肺胞壁と小葉間中隔では炎症細胞の浸潤がみられ、間質性肺炎が認められた。中等度炎症部での浸潤細胞は主に単核細胞であり、核内ウイルス封入体を形成した細胞およびインフルエンザウイルスに抗体反応を示す細胞は認められなかった。脾臓切片の HE 染色(倍率×400)では、血球貪食が認められ、脾臓およびリンパ節組織で活性化マクロファージにより赤血球、白血球、血小板が貪食されていた。リンパ節切片の HE 染色(倍率×400)では、細胞の小型化、好塩基性、核濃縮(又は核の断片化)が認められ、明らかなリンパ球のアポトーシスがみられた。マクロファージとともに貪食された細胞質のアポトーシス小体を認めた。好中球浸潤と脾臓赤色髄の鬱血を特徴とする急性脾炎を認めた。さらに、広範囲にわたって、脾臓、肝臓およびリンパ節で血球貪食を認めた。リンパ節、脾臓白脾髄、腸管関連リンパ組織および気管支関連リンパ組織など、全身のリンパ組織で、多数のリンパ球アポトーシス及び核破片を認めた。インフルエンザ A ウイルスが検出された。細菌培養検査では、インフルエンザ菌および肺炎球菌は検出されなかったが、肺切片では α -溶血連鎖球菌が検出された。

[アナフィラキシーの可能性に関する調査]

1. 発現事象は以下に該当するか

発症は突然だったか：はい 被疑薬投与から発症までの時間(24 時間以内)

徴候及び症状は急速な進行だったか：はい 発症から最終転帰までの時間(48 時間以内)

以下の器官系症状を含むか：はい

[Major 基準]

【皮膚症状/粘膜症状】 解剖時にはなし/不明

【循環器系症状】 既に死亡していたため不明

【呼吸器系症状】 既に死亡していたため不明

[Minor 基準]

【皮膚症状/粘膜症状】：解剖時にはなし/不明

【循環器系症状】：既に死亡していたため不明

【呼吸器系症状】：既に死亡していたため不明

【消化器系症状】

嘔吐：有(診療情報より)

上記以外のアレルギーに関連する症状で発現が見られた項目：未記載

2. 既往歴

他の薬剤でのアレルギー反応発現の有無：無

薬剤投与歴：未記載

関連するその他の要因：未記載

3. 診断検査の有無

血算、生化学、ウイルス抗原：2013/7/14 実施

4. 症例転帰

患者は完全に回復したか：いいえ(死亡)

(報告者の意見の続き)

気管・気管支炎及び間質性肺炎あり。また一方で A 型インフルエンザの血清抗体価上昇がみられ、組織学的に急性脳症を示唆する所見があることから、ウイルス感染に伴う急性脳症をきたし死亡した可能性がある。

血清フェリチンの異常高値からは、血球貪食症候群合併も疑われる。

ワクチン接種との因果関係は不明である。

アナフィラキシーの可能性は低い。

[その他の要因]

血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)/マクロファージ活性化症候群：感染等に対する過剰な免疫反応が疑われる。

高サイトカイン血症：感染に対する過剰な免疫反応が疑われる。

斑状の肺水腫：肺うっ血に伴うものと考える。

肺全体が鬱血：急死の際にみられる変化。急性循環不全によるものと考える。肺炎の影響もあるかもしれない。

眼球上転：痙攣に付随する症状の1つ。急性脳症によるものと推測。

心肺停止/心拍再開：急激な経過は急性脳症によるものが大きいと考える。

急性循環不全：原因不明。

上気道感染は死因である。組織学的に扁桃炎は確認されている。肺炎や気管・気管支炎(下気道感染)は通常上気道に感染した病原体が下気道へ移行し生じると考えられる。従って直接死因ではないものの、死亡の原因となった可能性がある。

急激な発症であるが血液検査などから代謝疾患の可能性は高くないと思われ、予防接種との関連を強く疑われる。

A 医院担当医：予防接種と死亡との因果関係は肯定することも否定することも難しい。乳幼児突然死症候群(SIDS)は否定的。症状の経過や D 大学病院での検査結果からすると、現在

(2013 年当時)流行中の手足口病の原因ウイルスであるエンテロウイルス 71 による急性脳炎や脳幹炎、あるいは代謝疾患を初めとした基礎疾患があった可能性は否定できない。剖検やウイルス分離を行ったようなので、その結果が出れば何か原因が分かるかも知れないと思っている。

C 病院担当医：ワクチン接種が直接の死因であったのかどうかは特定できない。アシドーシスの原因は、具合が悪いため末梢循環が悪いことによるのか、基礎疾患があるためなのかは分からない。血液検査では、基礎疾患の根拠となるようなデータは得られていない。乳酸値が高いため、先天代謝疾患の可能性が気になる。3 カ月ということもあり、感染症から心肺停止に至ることもあり得るとは考えるが、それを裏付ける検査結果は得られていない。

D 大学付属病院担当医：フェリチン 16380ng/mL と非常に高く、何らかの自己免疫学的機序の関与が疑われたため、予防接種との関連を疑った。ウイルス感染症も否定はできないが、先行症状がないことや、ウイルスが分離されていないこと等から可能性は低いのではないかとと思われる。先天代謝疾患については否定はできないが、経験上血中アンモニアが極めて高いことが多いが、検査結果では 232 μ g/dL と、心肺停止後であることを考慮するとそれほど高くなかったことから可能性は高くないのではないかと考えられた。心肺停止の原因として、予防接種との因果関係を否定できるだけの他の原因が見当たらず、報告をした。

解剖医：白血球数増多著明で病理組織検査にて肺に炎症細胞浸潤を認めることから、間質性肺炎が死因として挙げられる。剖検時にインフルエンザウイルス陽性で同ウイルス感染の影響があったとは推定している。しかし、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)、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)(プレベナー)、弱毒性ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス)接種の翌日より容態悪化しており、因果関係は否定できないと思われる。

著者の見解：生後 3 ヶ月の患児 2 例については、ワクチンと突然死との時間的関連性が認められる。患児の親は、ワクチン接種翌日に感冒症状が出現したことから、乳児死亡とワクチン接種とに何らかの関連があるのではないかと推測している。また、患児は自宅で突然状態が悪化しており、したがって、乳児突然死症候群(SIDS)発見時の一般的な状況と明らかな差がない。これら症例では、病理組織学的検査にて、死亡の原因として肺炎および上気道感染が明らかとなっている。さらに、3 例全てで、脾臓およびリンパ節での血球貪食が確認されており、血球貪食性リンパ組織球症の特徴と類似している。これら障害が実際にワクチン接種と関連しているのか判断することは困難であるが、疑わしい症例は確実に存在する。法医学者は、SID 症例では、ワクチン接種に一層の注意を払うべきである。

本文献で報告された 3 例では、剖検所見は異なっていたが、免疫系に関連した同様の所見がいくつか認められている。特に、脾臓の好中球浸潤が認められ、何らかの感染症による免疫反応で生じた高サイトカイン血症に罹患していたと考えられる。リンパ組織と脾臓の病

理所見から、活性化したリンパ球、組織球及びマクロファージが制御不能な状態であったことが確認された。血液培養検査では、患児 2 例で連鎖球菌が培養されたが、一般的には、剖検時に感染の病原菌を同定することは困難である。これら障害が実際にワクチン接種と関連しているのかという重要な疑問が依然として残っている。この 3 例では、肺炎および血球貪食という共通した所見が認められた。主に活性化したリンパ球、組織球/マクロファージにより生じた制御不能な免疫過剰反応から、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)が想起されるが、これは、臨床的にマクロファージ活性化症候群(MAS)と類似している。今回の症例の死因は肺炎または上気道感染と判断されたが、患児の死亡については、ある程度 MAS/HLH に起因している可能性もあると考えられる。いずれにせよ、これらが単に偶発的に生じたのか否かを確認することは困難である。患児は多数のワクチンを接種されていたため、どのワクチンがどのように生体に有害な作用を及ぼしたのか判断することはできない。本試験では、死亡前に最も多く使用されたワクチンは Hib ワクチンであったことが判明している。しかしながら、2 歳未満の場合、Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種を 4 回実施するよう推奨されている。ワクチンとの何らかの関連性が疑われたため、一時的にワクチン接種が中止されたが、その後すぐに再開された。報告時点における症例概要に記載されているように、ワクチン接種後 3 日以内に死亡が認められた点は、今回の症例と類似している。法医学者と小児科医との協力が重要である。本症例については、著者は、患児にワクチンを接種した小児科医に連絡を取っている。本症例における 2 回目の接種など反復接種後に発症した障害は、アナフィラキシーの可能性を示している。本試験では、SIDS 症例において、トリプターゼ上昇との関連性がみられなかったことと一致して、3 例中 2 例で、剖検時にトリプターゼ上昇は認められなかった。

結論：2 種類の不活化ワクチンがどのような機序で患児の死亡に影響したのか不明であり、偶発的に生じた可能性も否定できないため、ワクチン接種と SID 発症との因果関係は不明である。多くの法医学者は、このような潜在的要因を見落としてしまう可能性があるため、剖検時には、死亡時の状況と剖検所見とを合わせて慎重に SID を考慮する必要がある。SID 症例で、ワクチン接種との関連性が疑われる症例が数例認められている。特に、Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種後に関連性が認められており、MAS/HLH に類似した病理組織所見が示されている。しかしながら、関連性がある、あるいは偶発的死亡と断定することはできない。乳児におけるワクチン接種の影響を評価するため、SID 症例について、詳細な剖検の実施を期待したい。

JP2019JPN117062(B- 19124708) は A201309433 の重複症例である。全ての情報は A201309433 に含める。

文献情報: 大澤 資樹, 長尾 涼子, 垣本 由布, 垣内 康宏, 坪井 秋男, 佐藤 文子.
P120 乳幼児突然死例における予防接種歴の調査. 日本法医学雑誌 2020; 74: 92

試験医薬品: 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン 経口ドロップ(使用理由: 予防)

併用被疑製品: 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)(使用理由: 予防)、
肺炎球菌ワクチン(使用理由: 予防)

年月日不明

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(経口)(2 回目)接種。

年月日不明

自宅で睡眠中に急変に気付かれる。

接種後 3 日以内に、乳幼児突然死 (報告された死因: 乳児突然死、剖検の実施: はい)。

状況は乳幼児突然死全般と変わるところはない。

年月日不明

剖検所見は、頸部、腹膜リンパ節腫大を伴う気管支肺炎(重篤性: 企業重篤)を呈していた。

診断に関連する検査及び処置の結果

検査年月日不明

剖検所見: 頸部、腹膜リンパ節腫大を伴う気管支肺炎を呈していた。

追加調査により、本症例は自社品ロタリックス内用液が接種されたことが判明。

症例管理番号 JP2020JPN213189 は症例管理番号 A201309433 の重複症例である。全ての情報
は A201309433 に含める。