

ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が疑われる*症例(重篤)

※抽出基準: 症状名が急性散在性脳脊髄炎として報告された症例。

第90回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和4年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会	資料2-26
2023(令和5)年1月20日	

令和4年7月1日～令和4年9月30日入手分まで

期間	ステータス	No.	ワクチン名	年齢・性別	基礎疾患等	経過	接種後日数	症状名	転帰	ブライTON分類レベル	因果関係	専門家の意見			
報告対象期間内		1	テトラビック アクトヒブ プレベナー13 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) ロタウイルスワクチン	3ヶ月・男性	なし	<p>先行感染と思われるエピソードなし。</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン1期1回目、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)2回目、沈降13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)2回目、組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)2回目、ロタウイルスワクチン2回目を同時接種。</p> <p>接種当日夜、発熱、哺乳不良、間欠的な左内斜視が発現。</p> <p>発現翌日、精査加療目的のため、A病院へ入院。体温38.2℃、呼吸数36回/分、脈拍158回/分、血圧120/42mmHg。意識清明で大泉門膨隆や項部硬直などの髄膜刺激徴候はなく、身体所見上に特記事項を認めず。左内斜視が間欠的に出現していたが、瞳孔径は左右差を認めず、対光反射は両側迅速であり、追視も確認。それ以外の神経学的所見に異常を認めず。一般血液・生化学検査は異常なし。髄液検査の結果、わずかに単核球の増加(総数76/μL:単核球73/μL)を認めたが、蛋白・糖は正常。頭部CT検査の結果、異常所見を認めず。臨床経過と所見より、予防接種後の副反応と診断。補液により経過観察。</p> <p>発熱、間欠的な左内斜視は継続。</p> <p>発現3日後、左共同偏視を伴う全身性強直性痙攣と意識障害が発現。ミダゾラムの静注投与により一旦止症。</p> <p>発現3日後から発現4日後にかけて、再度痙攣を認め、フェノバルビタールの静注投与を追加し、止症。</p> <p>発現4日後、髄液検査の結果、単核球優位の細胞増多(総数323/μL:単核球312/μL)の進行を認めた。蛋白104mg/dL、糖48mg/dL。ヘルペス脳炎を含む急性脳炎を念頭にアシクロビルとマンニトールの投与を開始。抗MOG抗体陽性(髄液16倍)。</p> <p>発現5日後、解熱。頭部MRI検査の結果、T2強調画像で両側中心溝周囲の皮質?皮質下白質に左右対称性の高信号域を認め、痙攣後の変化を伴う急性脳炎と診断。</p> <p>発現5日後から発現6日後にかけて覚醒し、内斜視も消失。</p> <p>発現7日後、マンニトールの投与を終了。</p> <p>発現12日後、フェノバルビタールの投与を終了。</p> <p>発現13日後、髄液中の単純ヘルペスウイルスPCR検査で陰性を2度確認して、アシクロビルの投与を終了。頭部MRI再検の結果、異常所見の消失を認めた。</p> <p>発現14日後、退院。</p> <p>発現23日後、哺乳不良と眼球運動障害を主訴にA病院を再診。体温36.6℃、呼吸数30回/分、脈拍138回/分。活気はやや不良であったが、一般身体所見は特に異常を認めず。神経学的所見の結果、眼球運動障害(右眼:外転位、左眼:正中位で固定されており追視は両側ともほぼみられず)、左顔面神経麻痺(閉眼不能、鼻唇溝消失、口角下垂)、左舌下神経麻痺(挺舌左偏位)を認め、右膝蓋腱反射亢進、右足クローヌス陽性も認めた。対光反射は両側迅速で光刺激に対する視覚反応自体は確認された。血液検査の結果、特に異常所見を認めず。髄液検査の結果、細胞数増多はなく(総数10/μL)、蛋白・糖も正常範囲内。ミエリン塩基性蛋白は上昇(303pg/mL、基準値<102pg/mL)、オリゴクローナルバンド陰性、IgG indexは正常範囲内。抗MOG抗体陽性(血清2.048倍、髄液16倍)。</p> <p>発現24日後、頭部MRI検査の結果、T2強調画像とFLAIR画像において、橋左側、左小脳半球、右前頭葉深部白質に多発高信号域を認めた。多発性の脱髄性病変としてADEMと診断。ステロイドバルス療法(メチルプレドニゾン30mg/kg/日)を開始。</p> <p>発現26日後、ステロイドバルス療法(メチルプレドニゾン30mg/kg/日)を終了。右眼は正中位に戻り、眼球運動がわずかにみられるようになり、挺舌も正中位に改善。</p> <p>発現29日後、再度挺舌左偏位を認めたため、免疫グロブリン大量療法2g/kg/日を合わせて施行。</p> <p>その後、ステロイドバルス療法を計3クール施行。多彩な神経学的所見は徐々に改善するも、左眼球運動障害と左口角下垂が残存。</p> <p>発現43日後、病変の再燃を危惧し、後療法としてプレドニゾン1.6mg/kg/日の静注投与を開始。</p> <p>その後、プレドニゾンの投与量を漸減。</p> <p>発現55日後、プレドニゾンを内服投与に切り替え。</p> <p>発現78日後、臨床症状がすべて消失し、プレドニゾンの内服投与を終了。</p> <p>発現79日後、頭部MRI検査の結果、脱髄性病変は完全に消失。</p> <p>以降、再発を認めず、発育発達も順調。発症後の予防接種は1種類ずつ行い、副反応は認めず、年齢相当の接種スケジュールを済ませることができている。</p> <p>発現4日後の髄液検体からも抗MOG抗体(16倍)が検出されたため、急性脳炎と考えていた病態にも抗MOG抗体の関与が示唆され、抗MOG抗体陽性ADEMとして一連の経過であったことが後ほど確認された。</p>		急性散在性脳脊髄炎	回復	4	γ				
報告対象期間内		2	エンセバック(E096B)	3歳・男性	なし	<p>2022/05/14 接種前体温36.9℃、予診票での留意点:なし</p> <p>1期初回1回目エンセバック皮下注用(ロット番号E096B)接種。</p> <p>2022/05/14に日本脳炎ワクチンを打ち、そのあたりから黄色鼻汁が見られ、以後持続。近医耳鼻科を受診し、副鼻腔炎と診断され去痰薬を処方され内服を続けたが、症状は横ばいで推移した。</p> <p>2022/06/11* 発熱が見られ、以後発熱が持続している。</p> <p>2022/06/13 朝に1度嘔吐があり、その頃より食欲が明らかに減衰。近医にてクラリスロマイシンを処方され内服開始。</p> <p>2022/06/15 自分で立ったり食事や会話も完全ではないが改善傾向が見られた。</p> <p>2022/06/16 再度活気不良となり目録も合わなくなった。</p> <p>2022/06/17* かかりつけ医よりA総合病院へ紹介され入院となった。入院時意識レベルはE4V2M5で座位は保持できるが、歩行は難しい状態であった。血液検査でCRP0.59、WBC:12800、その他特に異常所見無し。尿検査も特に問題なし。頭部CT、MRI検査を行ったが、脳炎・脳症を疑う所見なし。髄液検査で細胞数36/μL(単核球:92%、多核球:8%)、糖:56 mg/dL、蛋白:25mg/dL。無菌性髄膜炎としてアシクロビルを髄液HSV PCR陰性を確認するまで投与を行った。同日夕方より足を動かさないことに母が気づいていた。</p> <p>2022/06/19* 朝より4回嘔吐し、意識レベルE2V1M4まで低下し全身状態の悪化が見られたため当院へ搬送となった。</p> <p>CTでは明らかな頭蓋内病変指摘なし、両側副鼻腔炎あり。入院時の鼻咽頭拭い液よりトライノ/エンテロウイルス検出。脳液では全体的に徐波が見られ急性脳症/脳炎に矛盾ない所見であった。髄液検査では細胞数は前医と比べほぼ変化なし。mPLS/バルス(クール①6/19-21②6/26-28)と神経保護の治療を開始。頭部・背髄造影MRI検査実施したところ、右大脳白質などに多発性のT2/FLAIRでの高信号域を認め、ADEMに矛盾しないと考えられた。</p> <p>2022/07/13 ステロイドバルス2クール後に意識レベル、会話の様子は完全な回復が得られ、運動機能も徐々に改善が見られている。ステロイドの後療法を行いながら入院を継続し経過を見ているところである。</p> <p>急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は未回復。</p> <p>【ADEM調査票】</p> <p>《組織病理診断》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・びまん性または多発性の脱髄部位がみられる 《臨床症状》 ・炎症性脱髄が原因と推定される ・初めての事象である(先行するワクチン接種の有無を問わない) ・臨床的に多発性の中枢神経系の障害(事象)である ・発熱により説明できない脳症(意識の変容や行動変化) 以下のいずれかの症状が初めて発現した日(2022年6月16日) ・脳症 ・深部腱反射の変化 《画像検査》 検査日:2022年6月20日 ・びまん性または多発性の白質病変が、T2強調画像・拡散強調画像(DWI)、もしくはFLAIR画像(T1強調画像によるガドリニウム増強はあってもなくてもよい)において認められる ・大脳白質優位の、びまん性、境界不鮮明で、大きな(>1-2 cm)病変を認める ・深部灰白質病変(例:視床または基底核)を認める ・多発性硬化症のMRI基準の二つとも、もしくはいずれかを満たさない 《疾患の経過》 発症から最終観察までの期間:0か月 ・発症後の観察期間が3か月以内である 《鑑別診断》 ・不明 《髄液検査》 検査日:2022年6月19日 細胞数:30/μL、糖:86mg/dL、蛋白:31mg/dL オリゴクローナルバンド:なし、IgGインデックスの上昇なし、その他(オリゴクローナルバンドは検査提出し、陰性を確認、IgGインデックスは検査を行っていない) 《自己抗体の検査》 ・不明(自己抗体の検査は2022年6月19日に提出しているが、結果はまだ得られていない) 	2022/5/14 接種当日	2022/6/11 接種28日後 2022/6/13 接種30日後 2022/6/15 接種32日後 2022/6/16 接種33日後 2022/6/17 接種34日後	2022/6/19 接種36日後	2022/7/13 接種60日後	急性散在性脳脊髄炎	未回復	4	γ	

報告対象期間内	3	ジェービックV(JR512)	5歳・男性	なし	<p>2022/06/29 14:00 接種前の体温37.2℃。A病院にて乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン1期追加を接種。</p> <p>2022/07/02 午前 起床時、頭痛あり。</p> <p>2022/07/03 37.6℃の発熱、頭痛、腹痛を認めた。</p> <p>2022/07/04 39.8℃の発熱を認めた。COVID-19のPCR検査の結果、陰性。</p> <p>夕方、ふらつき、歩行困難が発現。</p> <p>2022/07/05 嘔吐が2回発現。解熱したが、歩行困難は継続。B病院を受診し、胃腸炎と診断された。</p> <p>2022/07/06 不穏、嘔吐を認めた。</p> <p>2022/07/07 C病院救急外来を受診。</p> <p>2022/07/10 寝たきりで、症状が持続するため、A病院を受診。急性散在性脳脊髄炎の疑いもあり、D病院を紹介。</p> <p>2022/07/XX D病院では「急性散在性脳脊髄炎ではなく、小脳炎ではないか」との見解。</p>	<p>2022/6/29 接種当日</p> <p>2022/7/2 接種4日後</p> <p>2022/7/3 接種5日後</p> <p>2022/7/4 接種6日後</p> <p>2022/7/5 接種7日後</p> <p>2022/7/6 接種8日後</p> <p>2022/7/7 接種9日後</p> <p>2022/7/10 接種12日後</p>	急性散在性脳脊髄炎 脳炎	不明 不明	4	γ	
報告対象期間前	再評価 4	ニューモバックスNP	73歳・女性	<p>高血圧 非タバコ使用者 禁酒</p>	別紙1参照		急性散在性脳脊髄炎 脳梗塞	回復 不明	1	α	

別紙 1

本症例は以下の既発表学会抄録より入手した。

吉良 雄一, 前田 教寿, 光尾 邦彦.

13 著明な髄液 IL-6 高値を呈し, 経過中に脳梗塞を来した急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の一例.

第 230 回日本神経学会九州地方会 [Web 開催] 12

追加情報を以下の既発表論文より入手した。

Kira Y, Tashiro T Maeda N.

Acute disseminated encephalomyelitis in an elderly patient following pneumococcal vaccination with extremely high cerebrospinal fluid interleukin-6 (高齢者における肺炎球菌ワクチン接種後の著明な脳脊髄液インターロイキン 6 高値を伴う急性散在性脳脊髄炎 (ADEM))

Clinical and Experimental Neuroimmunology, 22-Jun-2022.

医師より 73 歳女性患者の情報を入手。

患者には、高血圧症 (収縮期血圧 (SBP) : 140mmHg 以下、ロサルタンカリウム (製品名不明) にて治療) の原疾患/合併症があり、特筆すべき家族歴はなかった。高脂血症、糖尿病、脳血管発作 (CVA) または一過性脳虚血性発作 (TIA) の既往、過去または現在の心疾患、血液学的異常、頭部損傷や外傷、ホモシステイン値増加、片頭痛、過去のホルモン治療歴、薬物/物質乱用 (の既往) はなかった。

CVA または TIA の既往のある家族はいなかった。

患者は過去の喫煙歴、過度の飲酒 (の既往) がなかった。

患者は受動喫煙者 (副流煙に曝露) ではなかった。

日付不明 (68 歳時)、患者は予防のため、23 価肺炎球菌ワクチン (製品名不明) を 1 回目として接種した (剤型、接種量、接種経路、接種部位、ロット番号、有効期限は報告されていない)。

予防のため、肺炎球菌ワクチン (ニューモバックス NP) を 2020/07/27 に 2 回目として接種した (ロット番号、接種量は報告されていない)。

その他の併用薬には、ロサルタンカリウム (ロサルタン) があった。

2014/11/06、初回肺炎球菌ワクチン接種で異常はなかった。

2020/07/27、肺炎球菌ワクチンを 2 回目として接種した (前述)。

2020/08/12、患者から体調不良の訴えあり (ADEM (急性散在性脳脊髄炎) が発現)。

日付不明 (2 回目のワクチン接種から 17 日後)、発熱および傾眠状態が発現し、報告医師の病院に紹介された。

2020/08/13 (接種から 18 日後)、38.8°Cの熱発。発熱、異常言動がみられ、前医を受診した。

入院時の全身の身体的診察(発現から 1 日後)で、高熱(39.9°C)を示したが、血圧は正常(131/69 mmHg)、その他の異常所見はなかった。神経学的には、患者は意識障害(グラスゴー昏睡尺度 E3V4M6)、3 指幅の頸部硬直、および両側バビンスキー徴候陽性であった。血液検査では、白血球増加(10260/micro-l、好中球 80%、リンパ球 15.9%) C-反応性蛋白上昇(2.88 mg/dl)、D-ダイマー(1.8 ug/ml)および インターロイキン(IL)-6(71.2 pg/ul)。その他の血球数、生化学検査、および凝固 (PT(11.9 秒) および APTT(29.7 秒)含む) は正常であった。自己抗体は、抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体、抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体、抗核抗体、抗 SS-A/B 抗体、および抗好中球細胞質抗体 (ANCA) はすべて陰性であった。腫瘍マーカーは陰性で、可溶性インターロイキン 2 受容体(sIL-2R)の値は正常であった(199 U/ml)。T-SPOT は陰性で、血液培養は細菌増殖なしであった。脳脊髄液 (CSF) 検査では、正常開口圧(70 mmH₂O)、キサントクロミー、細胞数増加(480/micro-l、単核細胞 14%、多形核細胞 86%)、および蛋白値(327.1 mg/dl)、ブドウ糖値正常(71 mg/dl、同時測定血中ブドウ糖 146 mg/dl)、myelin basic protein (MBP)上昇(1610 pg/ml)、IgG インデックス上昇(0.904) (オリゴクローナルバンドなし) が認められた。CSF IL-6 (58 400 pg/ml) および sIL-2R 値(199 U/ml) は増加した。単純ヘルペスウイルス DNA はポリメラーゼ連鎖反応で陰性であった。アンジオテンシン変換酵素(0.6 U/L)およびアデノシンデアミナーゼ (3.2 U/L)は正常であった。CSF 細胞診は特筆すべき所見なしであった。血液培養および CSF 培養は細菌およびマイコバクテリウム結核菌に対して陰性であった。子宮頸部および骨盤のコンピュータ断層撮影で腫瘍性病変は検出されなかった。脳波検査ではびまん性徐波優位であったが、てんかん性放電は認められなかった。神経伝導は正常であった。3 日目の頭部磁気共鳴画像 (MRI) で、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)および T2 高信号の病変が主に大脳白質に多数認められ、小脳、脳幹、左視床、および両側大脳基底核にも影響していた。これらの病変は T1 では低~中程度の信号強度、拡散強調画像 (DWI) では中程度、見かけの拡散係数は増加し、血管原性浮腫を示唆していた。ガドリニウム増強はいずれの病変においても明らかではなかった。全脊髄 MRI は正常であった。ステロイドパルス療法(methylprednisolone 1000 mg/日、3 日間)が入院日に開始され、2 回繰り返した後に、経口 prednisolone (50 mg/日)にて漸減された。Meropenem (2000 mg、8 時間ごと)および vancomycin (750 mg、12 時間ごと)が補助療法として投与され、血液培養および CSF 培養が陰性になるまで続いた。発熱および意識障害は即時回復した。

2020/08/14、40°Cの発熱と意識障害があり、髄液検査で好中球優位の細胞数増加があり細菌性髄膜炎が疑われ、当院搬送。磁気共鳴画像法 (MRI) で拡散強調画像 (DWI) 等信号、T2、フレーザー法 (FLAIR) で高信号、T1 で低信号で増強効果のない病変を両側大脳半球、小脳、脳幹の白質に散見した。びまん性または多発性の白質病変が、T2 強調画像・拡散強

調画像 (DWI)、もしくは FLAIR 画像 (T1 強調画像によるガドリニウム増強はあってもなくてもよい) において認められた。大脳白質優位の、びまん性、境界不鮮明で、大きな (>1-2cm) 病変をみとめた。白質の T1 低信号病変を認めなかった。深部灰白質病変 (例: 視床または基底核) を認めた。以下の多発性硬化症の MRI 基準の二つとも、もしくはいずれかを満たさなかった: <MRI による空間的多発の症例>: 4 つの中樞神経領域 (脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄) のうち少なくとも 2 つの領域に T2 病変が 1 個以上ある (造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。)。<MRI による時間的多発の証明>: 無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する (いつの時点でもよい。)。あるいは基準となる時点の MRI に比べてその後 (いつの時点でもよい。) に新たに出現した症候性または無症候性の T2 病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。神経診察では、ジャパン・コーマ・スケール (JCS) I-3、高次脳機能障害があり、髄液検査では、髄液細胞数 480/uL (基準値範囲: <5) (好中球: 86%、リンパ球: 7%、単球: 7%) (多形核球 378.7/uL、単核球 101.3/uL)、髄液蛋白 (TP) 327.1mg/dL (基準値範囲: 10-40)、IL-6: 58400pg/mL、MBP: 1610pg/mL と高値であった。糖: 71mg/dL。オリゴクローナルバンド、IgG インデックスの上昇は無かった。感染症を否定し、各種検査より、他疾患を除外し、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と診断されて状態が悪かった。

臨床症状: 炎症性脱髄が原因と推定される初めての事象である (先行するワクチン接種の有無を問わない)、臨床的に多巣性の中樞神経系の障害 (事象)、発熱により説明できない脳症 (意識の変容や行動変化)。中樞神経系に帰することのできる限局性または多発性所見: 脳症 (例: 意識レベルの低下または変容、嗜眠、または人格変化が 24 時間以上続く)、限局性皮質徴候 (失語症、失読症、失書症、皮質盲などを含むが、これらに限らない)、脳神経の単一または複数の異常、原始反射 (バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらし反射または吸引反射) の存在、運動麻痺 (広汎性または限局性、限局性であることが多い)、感覚異常 (感覚レベルはある場合も、ない場合もある)、小脳の機能障害 (運動失調症、測定障害、小脳性眼振など)。デキサメタゾン (デキサメタゾン) 10mg×4 回/day を投与開始 (2020/08/18 まで)。抗 AQP4: (-)、抗 MOG: (-)。

2020 年、SIL-2R: 277U/mL、抗 GAD: (-)、EBV-IgG: (+)、IgM: (-)、抗核抗体: (-)、COVID-19: (-)(PCR)、SS-A/B: (-)、PR3-ANCA: (-)、MPO-ANCA: (-)。

2020 年、MRI: DWI 高信号域の微小脳梗塞。基礎の病因: 脳血管発作 (CVA) (虚血性、基礎的病因: 血管炎 (ADEM による炎症) があつた (脳梗塞 (CVA) が発現)。ECG: Normal、CT スキャン: Normal、心エコー検査: Normal、EEG: ADEM のため徐波(+)、てんかん (-)、PT/APTT: 11.9/29.7、ATIII 濃度/活性: 96、血小板数: 9.8 万。

2020/08/17、髄液細胞数: 40/uL、髄液蛋白: 125.9 mg/dL。

2020/08/19、髄液細胞数: 22.6/uL、髄液蛋白: 85.1 mg/dL。

2020/08/21、ステロイドパルス (mPSL1000mg/day) を投与開始 (2020/08/23 まで)。

2020/08/26、髄液細胞数：10.3/uL、髄液蛋白：73.4 mg/dL。

日付不明(17日目)、CSFで細胞数低下(10/micro-l、単核細胞 100%)が認められ、蛋白(73.4 mg/dl)、MBP (56.1 pg/ml)、IL-6 (8 pg/ml)であった。

2020/08/31、ステロイドパルス2回目(2020/09/02まで)。

2020/09/10、ステロイドパルス3回目(PSL50mg/dayから漸減した)(2020/09/12まで)。

2020/09/16、髄液は髄液細胞数 2.3/uL、髄液蛋白 56.1mg/dL、IL-6：8.2pg/mLまで改善し、軽度の高次脳機能障害は残存したが、日常生活に復帰し、粗大な麻痺なく経過している。日付不明、疾患は单相パターンであった(症状のナディア(臨床症状が最悪である時期)から最低3か月以内の再発がない)。疾患の单相パターンを示すには観察期間が不十分であった(発症後の観察期間が3か月以内である)。

日付不明、ステロイドが著効し、症状、髄液所見、MRI所見の改善が得られた。

2021/03/23、現在はPSL7.5mg/dayまで減量し、MRIでも病変はおおむね消失した(ADEM(急性散在性脳脊髄炎)は軽快)。

3日目、6日目、16日目、24日目、32日目の頭部MRIの追加検査で、FLAIR高信号の病変の回復が示された。新たな神経学的異常は発現しなかったが、6日目、10日目、25日目のDWIで、無症候性点状急性脳梗塞が右大脳半球、左脳橋、および右小脳半球にそれぞれ認められた。患者は発現後5か月間経過観察され、再発または新規のMRI病変は認められなかった。

ADEMの転帰は回復と判断された。

報告時点で、脳梗塞(CVA)の転帰は不明。報告医院で肺炎球菌ワクチン接種したのではなかったため、ロット番号も確認中。局所神経症状、けいれん発作はなかった。PET、ストレス試験、組織病理診断は実施無し。

患者の経験に関する追加資料として既発表論文のコピーを添付する。