

乾燥弱毒生水痘ワクチンの 副反応報告状況について

○乾燥弱毒生水痘ワクチン

商 品 名 : 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」
 製造販売業者 : 一般財団法人 阪大微生物病研究会
 販売開始 : 昭和62年3月
 効 能 ・ 効 果 : 水痘の予防

副反応報告数

(平成26年11月1日から平成27年6月30日報告分まで : 報告日での集計)

平成26年11月1日から平成27年6月30日までの医療機関への納入数量を接種可能のべ人数とし、副反応報告頻度を計算したものは以下のとおり。

※報告日での集計のため、以下の件数には接種日や発生日が対象期間以前の症例も含まれている。

(単位:例(人))

	接種可能のべ人数 (回数)	製造販売業者からの報告		医療機関からの報告	
		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例		報告数 () : 接種日が左記期間内の症例	
		報告頻度	報告頻度	うち 重篤	
平成26年11月1日 ～平成27年6月30日	1,999,972	10 (7)	34 (31)	18 (16)	
		0.001% (0.0004%)	0.002% (0.002%)	0.001% (0.001%)	
(参考) 平成25年4月1日～ 平成27年6月30日ま での累計	4,222,092	23	59	35	
		0.001%	0.001%	0.001%	

※1人あたり0.5mL接種されたと仮定した。

平成26年11月1日から平成27年6月30日報告分の重篤例の転帰

(単位:例(人))

	製造販売業者からの報告						医療機関からの報告					
	回復/ 軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計	回復/ 軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	計
重篤例数	8	1	0	0	1	10	13	1	0	2	2	18

(注意点)

※ 副反応報告については、医薬品との因果関係が不明なものを含め、製造販売業者又は医療機関から報告されたものであり、個別に医薬品との関連性を評価したものではない。

※ 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第77条の4の2、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性があり、重複症例は、医療機関報告として計上している。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

※ 製造販売業者からの報告には、複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

乾燥弱毒生水痘ワクチン 重篤症例一覧
(平成26年11月1日から平成27年6月30日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No	年齢	性別	接種日	ワクチン名(ロット番号)	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	報告者重篤度	企業重篤度	転帰日	転帰内容
1	3	男	平成24年6月	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研	なし		なし	血小板減少性紫斑病	不明		重篤	不明	不明
2	1	女	平成26年10月8日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研(VZ108)	なし		なし	第7脳神経麻痺	平成26年10月28日	重篤	重篤	不明	未回復 (報告日: 平成26年 12月22 日)
3	1	女	平成26年11月20日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研(VZ118)	なし		ノロウイルス性胃腸炎、貧食細胞性組織	播種性帯状疱疹 * PORにより水痘ワクチン へ換出(ワクチン株)	平成27年2月9日	重篤	重篤	平成27年2月23日	回復
4	7	男	平成26年12月11日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研(VZ129)	なし		新生児仮死、低酸素性虚血性脳症、てん かん、寝たきり、筋萎縮、気管切開、発育 遅延	小水疱性皮疹	平成27年1月14日	重篤	重篤	平成27年1月14日	回復
5	1	男	平成27年3月27日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 武田薬品(Y185)	あり	乾燥弱毒生水痘ワクチン	なし	発熱	平成27年4月2日	重篤	重篤	不明	終了
6	12	女	平成27年3月31日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研	あり	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株) * 武田薬品	なし	痲疹発作、起立不耐性、 頭痛、発熱	平成27年4月20日	重篤	重篤	平成27年5月1日	回復
7	12	女	平成27年3月31日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 武田薬品	あり	乾燥弱毒生水痘ワクチン	なし	痲疹発作、起立不耐性、 頭痛、発熱	平成27年4月20日	重篤	重篤	平成27年5月1日	回復
8				ミールピック(MR233)		乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株) * 阪大微研(VZ139)							
9	1	女	平成27年4月13日	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研(VZ139)	あり	ミールピック(MR233)	なし	多形紅斑、発熱	平成27年4月19日	重篤	重篤	平成27年5月14日	回復
10	5	男	不明	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)* 阪大微研	なし		なし	帯状疱疹	平成26年9月17日	重篤	重篤	平成26年9月24日	終了

※複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

乾燥弱毒生水痘ワクチン 重篤症例一覧
(平成26年11月1日から平成27年6月30日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	1	男	平成26年10月7日 平成27年1月19日	水痘	VZ130	阪大微研	なし		咽頭炎、気管支炎、喘息、アトピー性皮膚炎	帯状疱疹 *PCRにより水痘ワクチン検出(ワクチン株)	平成27年1月30日	関連あり	重い	平成27年2月16日	回復
2	2	男	平成26年10月27日	インフルエンザ	FL006A	北里第一三共	あり	水痘 阪大微研 VZ116	熱性痙攣、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、季節性アレルギー、食物アレルギー	肺炎、ネフローゼ症候群、発熱	平成26年10月27日	関連あり	重い	平成26年11月1日	未回復 (報告日: 平成27年 5月14 日)
3	3	女	平成26年10月31日	インフルエンザ	HE40A	阪大微研	あり	水痘 阪大微研 VZ108	急性肝不全、肝移植、横隔膜ヘルニア、硬膜下血腫、精神運動機能障害、乳アレルギー	川崎病	平成26年11月20日	評価不能	重い	平成26年12月4日	軽快
4	2	男	平成26年11月6日	水痘	VZ115	阪大微研	なし		上気道の炎症	小脳性運動失調	平成26年11月13日	評価不能	重い	平成26年11月18日	軽快
5	1	男	平成26年11月25日	水痘	VZ116	阪大微研	あり	インフルエンザ デンカ 518-B	気管支炎、喘息	免疫性血小板減少性紫斑病	平成26年12月9日	関連あり	重い	平成26年12月15日	軽快
6	1	男	平成26年12月4日	プレベナー3	13M03A	ファイザー	あり	アクトヒブ サノファイ K1306 MR 北里第一三共 HF053A 水痘 阪大微研 VZ129 おたふくかぜ 北里第一三共 LF026A インフルエンザ 阪大微研 HE44A	運動発達遅滞	熱性痙攣	平成26年12月5日	評価不能	重い	平成26年12月9日	回復
7	2	女	平成26年12月11日	インフルエンザ	379C	化血研	あり	イモバックスポリオ サノファイ J0235 水痘 阪大微研 VZ125	気管支喘息	急性脳症、脳炎、脳症	平成26年12月29日	評価不能	重い	平成27年1月1日	死亡
8	2	女	平成26年12月15日	水痘	VZ129	阪大微研	なし		低酸素性虚血性脳症、新生児仮死、脳性麻痺、発育遅延、呼吸不全、胃腸	水痘、 *PCRにより水痘ワクチン検出(ワクチン株) 呼吸不全、播種性血管内凝固	平成27年1月9日	関連あり	重い	平成27年1月20日	死亡
9	2	男	平成26年12月16日	水痘	VZ113	阪大微研	あり	インフルエンザ 化血研 378C	なし	ネフローゼ症候群、高熱、注射部位腫脹	平成26年12月17日	関連あり	重い	平成27年1月23日	軽快

No	年齢	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
10	1	男	平成27年1月13日	水痘	VZ130	阪大微研	あり	クアトロバックス 化血研 A016A	心肺停止、腸管穿孔	播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、発疹、発熱	平成27年2月1日	評価不能	重い	平成27年2月10日	軽快
11	2	男	平成27年1月20日	ピームゲン	不明	化血研	あり	水痘 阪大微研 不明	なし	小脳性運動失調	平成27年2月7日	記載なし	重い	平成27年2月12日	回復
12	2	男	平成27年2月27日	水痘	VZ132	阪大微研	あり	おたふくかぜ 北里第一三共 LF027A	食物アレルギー、上気道の炎症	免疫性血小板減少性紫斑病	平成27年3月10日	関連あり	重い	平成27年3月27日	回復
13	1	女	平成27年2月27日	プレバナー13	14C02A	ファイザー	あり	アクトヒブ サノファイ K1473 ミールビック 阪大微研 MR225 水痘 阪大微研 VZ131	体重	ワクチン接種部位発熱、発疹	平成27年3月5日	関連あり	重い	平成27年3月19日	回復
14	2	男	平成27年3月6日	水痘	VZ117	阪大微研	なし		なし	血小板減少性紫斑病	平成27年3月20日	評価不能	重い	不明	不明
15	1	男	平成27年3月17日	MR	Y186	武田薬品工業	あり	水痘 阪大微研 VZ133	なし	脳症	平成27年3月26日	評価不能	重い	平成27年4月16日	軽快
16	2	男	平成27年4月15日	水痘	VZ140	阪大微研	なし		食物アレルギー、咳嗽	脳症	平成27年4月15日	評価不能	重い	不明	不明
17	2	男	平成27年4月22日	水痘	VZ123	阪大微研	なし		なし	免疫性血小板減少性紫斑病	平成27年4月30日	関連あり	重い	不明	軽快
18	1	女	平成27年6月11日	MR	MR235	阪大微研	あり	水痘 阪大微研 VZ144	5月下旬の気管支炎	血小板減少性紫斑病	平成27年6月17日 ごろ	評価不能	重い	平成27年6月23日	軽快

※複数の製造販売業者から重複して報告されている症例が含まれている可能性がある。

乾燥弱毒生水痘ワクチン 非重篤症例一覧
(平成26年11月1日から平成27年6月30日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	3	男	平成26年11月14日	水痘	VZ125	阪大微研	なし		体調が悪かったり食べ物がでんじまんがよく出る	じんましん	平成26年11月15日	評価不能	重くない	平成26年11月16日	回復
2	2	女	平成26年11月20日	水痘	VZ115	阪大微研	なし		不明	発熱	平成26年11月20日	関連あり	重くない	平成26年11月22日	回復
3	1	男	平成26年11月26日	テトラビック	4K07B	阪大微研	あり	水痘 阪大微研 VZ115	2014年7月に複雑型熱性けいれんの既往あり。2014年3月に単純型熱性けいれん。	けいれん	平成26年11月27日	評価不能	重くない	平成26年11月28日	回復
4	1	女	平成26年11月26日	水痘	VZ125	阪大微研	なし		なし	嘔吐	平成26年11月	評価不能	重くない	平成26年11月28日	軽快
5	3	女	平成27年1月16日	水痘	VZ129	阪大微研	なし		なし	顔面に発疹出現し、徐々に全身に広がった。、37.1℃発熱	平成27年1月20日	関連あり	重くない	平成27年1月26日 治療中	不明
6	1	男	平成27年1月30日	水痘	VZ105	阪大微研	なし		1. 平成27年1月8日インフルエンザワクチン(インフル528-Aテンカ)0.25ml皮下接種(第2回目) 2. 平成27年1月13日 38℃発熱 1月15日採尿性発疹と診断 3. 平成27年1月22日4種混合ワクチン(DPT-IPVヒケン4K07C)0.5ml皮下接種	帯状疱疹	平成27年3月31日	関連あり	重くない	平成27年4月8日	回復
7	1	男	平成27年2月9日	プレベナー1 ₃	14C01A	ファイザー	あり	MR 阪大微研 MR223 水痘 阪大微研 VZ131 おたふくかぜ 北里第一三共 LF025A 2015/1/20~1/26 肺炎 ちゆ		発熱	平成27年2月9日	記載なし	重くない	平成27年2月16日	軽快

No	年齢	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
8	1	女	平成27年2月9日	水痘	VZ133	阪大微研	あり	MR 北里第一三共 HF054A おたふくか ぜ 北里第一三共 LF027A	なし	発熱、発疹、下痢	平成27年2月9日	関連なし	重くない	平成27年2月23日	回復
9	1	女	平成27年2月17日	MR	HF054A	北里第一三共	あり	プレバナー13 ファイ ザー 14C02A アクト ヒブ サノファイ K1416 水痘 阪大微研 VZ134 おたふくかぜ 武田薬品工業 G514	なし	両側腋窩リンパ節腫 大 右肩径リンパ節腫大	平成27年2月24日	関連あり	重くない	不明	不明
10	1	女	平成27年2月18日	水痘	VZ133	阪大微研	なし	卵アレルギー H27.1/21 MRワクチ ン接種	なし	発熱	平成27年2月19日	関連あり	重くない	不明	不明
11	1	女	平成27年2月24日	水痘	VZ126	阪大微研	あり	おたふくかぜ 武田薬 品工業 G514 MR 武 田薬品工業 Y185 ク アトロバック 化血研 A018B	なし	水痘	平成27年3月4日	関連あり	重くない	平成27年3月16日	回復
12	4	男	平成27年3月12日	プレバナー1 3	14C02A	ファイザー	あり	アクトヒブ サノファイ K1473 水痘 阪大微 研 VZ136	なし	右上腕に腫脹(特に 下側)	平成27年3月13日	関連あり	重くない	平成27年3月14日	軽快
13	35	女	平成27年4月14日	水痘	VZ123	阪大微研	なし	卵巣腫瘍	なし	浮遊感、発熱(40°C)	平成27年4月15日 平成27年4月20日	関連あり	重くない	平成27年4月25日 平成27年4月21日	回復
14	1	女	平成27年5月13日	MR	HF055A	北里第一三共	あり	水痘 阪大微研 VZ140	なし	体幹に小発赤疹が広 範囲に認められた	平成27年5月13日	関連あり	重くない	不明	不明
15	1	女	平成27年6月1日	水痘	VZ143	阪大微研	なし	なし	なし	発熱	平成27年6月1日	関連あり	重くない	平成27年6月2日	回復
16	1	男	平成27年6月18日	水痘	VZ147	阪大微研	あり	クアトロバック 化血 研 A022B	6/12 37.4°C、目や に、充血あり近医眼 科受診。6/17 鼻汁 少しみられた。これ までのじんましんの 既往や、基礎疾患、 ワクチン副反応はな し。	全身性じんましん(ア ナフィラキシー疑い)	平成27年6月18日	関連あり	重くない	平成27年6月18日	軽快

乾燥弱毒生水痘ワクチン接種後のアナフィラキシー※が疑われる副反応症例まとめ(重篤症例)

※【選択基準】
副反応名が、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例。

報告期間	症例数	専門家の評価によりアナフィラキシー のフライトン分類評価が3以上とされ た症例	推定接種人数
平成25年4月～平成25年6月	0	0	27万人
平成25年7月～平成25年12月	0	0	45万人
平成26年1月～平成26年7月	0	0	56万人
平成26年8月～平成26年10月	0	0	93万人
平成26年11月～平成27年6月	0	0	200万人

水痘ワクチンに関する死亡報告一覧

平成27年11月13日現在

<2種類以上のワクチンが同時接種された症例>

No	ワクチン（ロット）	年齢・性別・基礎疾患等（持病）	接種日・経過	報告医評価	調査の結果	死亡症例として報告を受けた日付 調査会評価
① 医重 No 7	インフルエンザHAワクチン（379C） イモバックスポリオ（J0235） 乾燥弱毒生水痘ワクチン（岡株）* 阪大微研（VZ125）	10歳未満・女 気管支喘息	平成26年12月11日接種 接種18日後、発熱、嘔吐、悪寒、けいれんが出現し、急性脳症と診断された。21日後、死亡確認。死因は出血性シヨック脳症候群とされた。剖検は実施されなかった。	評価不能	急性脳症により死亡した可能性が考えられたが、ワクチン接種との因果関係は不明である。	平成27年3月11日 平成27年11月27日 調査会

※○の付いた症例：平成26年11月1日から平成27年6月30日の間に報告された死亡症例

<ワクチンが単独接種された症例>

No	ワクチン（ロット）	年齢・性別・基礎疾患等（持病）	接種日・経過	報告医評価	調査の結果	死亡症例として報告を受けた日付 調査会評価
① 医重 No 8	乾燥弱毒生水痘ワクチン（岡株）* 阪大微研（VZ129）	10歳未満・女性 新生児仮死、低酸素性虚血性脳症、脳性麻痺、発育遅延、呼吸不全	平成26年12月15日接種 接種25日後、水疱が出現。 接種32日後、播種性血管内凝固症候群（DIC）を発症し、 接種36日後、死亡。水疱液からワクチン株由来のウイ	関連あり	患者の水疱液からワクチン株由来のウイルスが検出されており、剖検の結果、水痘ワクチンに誘発されたSIRSから間質性肺炎による呼吸不	平成27年2月5日 平成27年11月27日 調査会

			ルスが検出された。剖検の結果、死因は水痘ワクチン誘発全身性炎症反応症候群（SIRS）による呼吸不全及びDICとされた。		全及びDICを来し、死亡したと考えられた。ワクチン接種との因果関係は否定できない。	
--	--	--	---	--	---	--

※〇の付いた症例：平成26年11月1日から平成27年6月30日の間に報告された死亡症例

委員限り 公表不可症例

委員限り 公表不可症例

委員限り 公表不可症例

委員限り 公表不可症例

(単独接種・症例 No.1)

1. 報告内容

(1) 事例

10歳未満の女性。

原疾患として、新生児仮死による低酸素性虚血性脳症、脳性麻痺、呼吸不全、発育遅延を有し、A病院へ入院中。人工呼吸器が装着されており、胃瘻が造設されていた。身長82cm、体重14.3kg。

平成26年12月15日午後4時45分、A病院にて乾燥弱毒生水痘ワクチン1回目を単独で皮下接種。接種前体温36.0℃。

平成27年1月9日午前9時00分、入浴後、右大腿部に米粒大の水疱が1個認められ、その後拡大。

1月10日、両下肢及び体幹の胸部から腹部にかけて、水疱が点在。

1月11日、背中に発疹が認められた。

1月12日、大腿部の水疱は一部痂皮化した。

1月13日午前9時00分、水疱が増えてきており、Tzanck試験で水疱に巨細胞が認められ、水痘と診断された。アシクロビル内服及びフェノール・亜鉛華リニメントの塗布を開始。皮疹以外の症状はなく、粘膜症状や発熱は認められなかった。病原体の同定検査のため、水疱液が採取された。

1月14日、血液検査の結果はIgG978mg/dL、IgM221mg/dL、IgA56mg/dLと年齢相当であり、免疫低下状態とは考えられなかった。

1月16日午前1時30分、体温35.8℃。午前6時00分、皮疹はほぼ痂皮化し、フェノール・亜鉛華リニメントの塗布を終了。頻脈、チアノーゼが発現し、SpO₂低下、四肢冷感が認められた。午前9時00分、人工呼吸器の設定変更等が試みられたが、呼吸状態は改善しなかった。午前11時00分、骨髄輸液が開始された。午後1時00分、中心静脈カテーテルが挿入され、重症感染症も考慮し、メロペネム水和物、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、アルブミン補充等の薬物療法が開始された。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、ドパミン塩酸塩、ファモチジン、ミダゾラム、人血清アルブミンの投与開始。WBC8940/μL、PLT14.1×10⁴/μL、PT15.2sec、PT-INR1.38、PT活性43.8%、D-dimer9.5μg/mL、CRP8.22mg/dL。播種性血管内凝固症候群(DIC)が発症したと考えられた。体温は午後5時00分に38.8℃、午後11時30分に36.9℃と推移。

1月17日、血圧低下し、尿量減少。ドパミン塩酸塩を投与。

1月18日、乏尿が持続。DICに対する抗凝固療法及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの投与が開始された。

1月19日、無尿となった。WBC30400/μL、PLT6.6×10⁴/μL、FIB64mg/dL、D-dimer23.1μg/mL、CRP6.39mg/dL。ファモチジン、ミダゾラム、人血清アルブ

ミン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの投与は終了とされ、プレドニゾロンの投与開始。

1月20日、WBC33640/ μ L、PLT 5.2×10^4 / μ L、FIB78mg/dL、D-dimer17.3 μ g/mL、CRP7.58mg/dL。ヘパリンナトリウムが持続投与され、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、メロペネム水和物、ドパミン塩酸塩等にて治療がなされていたが回復せず、午後7時00分、死亡確認。

1月23日、PCR法による同定検査の結果、患者の水疱液には水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス（VZV）DNAが含まれており、このVZV DNAはワクチン株由来であると考えられた。

3月13日、全血を用いた同定検査においても、同様の結果が得られた。

剖検の結果、主診断は水痘ワクチン誘発全身性炎症反応症候群（SIRS）とされた。剖検所見は以下のとおりであった。

(ア) 水痘ワクチン誘発 SIRS

- ① 水痘ワクチン接種後状態：肺、肝臓、脾臓に抗 VZV 抗体陽性形質細胞あり。
- ② ワクチン接種後の体表水疱形成
- ③ 急性間質性肺炎及び肺うっ血・肺水腫：左肺 30g、右肺 40g であり、含気が乏しく、肺胞隔壁はリンパ球主体の炎症細胞浸潤により肥厚していた。肺うっ血・肺水腫、軽度の出血を伴っていたが、細菌等による実質性の肺炎はなく、水痘肺炎を疑う巣状の出血壊死巣も認められなかった。急性間質性肺炎であり、水痘ワクチン接種後の非特異的な炎症反応として矛盾しない。ウイルス感染症を示唆する封入体も認められなかった。
- ④ DIC：左腎 18g、右腎 18g であり、腎糸球体内に多数の微小血栓が認められ、DIC を示唆する所見であった。
- ⑤ 消化管出血：小腸内にかなりの量の出血が見られたが、びらんや潰瘍等の出血源はなく、DIC に伴ってじわじわとにじみ出るように出血したと思われた。
- ⑥ 出血性膀胱炎
- ⑦ 急性膵炎：膵臓 40g。

(イ) 腔水症：腹水 200mL、両側胸水（右側 100mL）。

(ウ) 高度な肝線維症：肝臓 260g、軽度の脂肪化を伴っていた。

(エ) 脾腫：脾臓 50g。

(オ) 胃びらん

(カ) 腸腰筋の神経原性萎縮

急性膵炎の所見が認められたが、アミラーゼの値は正常であり、生化学検査

のデータとは一致しなかった。

死因は水痘ワクチン誘発 SIRS による呼吸不全及び DIC とされた。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥弱毒生水痘ワクチン（阪大微研 VZ129）

(3) 接種時までの治療等の状況

副作用歴として、イオヘキソールによる蕁麻疹を有していた。既往歴、副反応歴はなく、免疫不全等の家族歴もなかった。

平成 26 年 4 月 15 日、イオヘキソール投与後、蕁麻疹が発現。

4 月 21 日、低カルニチン血症に対し、レボカルニチン塩化物 200mg/日の投与開始。

5 月 7 日、てんかんに対し、フェノバルビタール 30mg/日の投与開始。

7 月 10 日、痰貯留に対し、カルボシステイン 0.8g/日の投与開始。

7 月 21 日、慢性気管支炎に対し、ツロブテロール塩酸塩 0.5g/日の投与開始。

8 月 11 日、慢性気管支炎に対し、スルファメトキサゾール・トリメトプリム 0.5g/日の投与開始。

11 月 26 日、リンパ球高値が認められたが、原因は不明。CRP 高値については、寝たきりで呼吸器感染を繰り返している患者であるため、通常の状態であったと考えられた。

これまでのワクチン接種は以下のとおり。

- 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）3 回接種。
- 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）3 回接種。
- 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン 3 回接種。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

A 病院担当医：水痘の発症に関しては、同時期に病棟内、面会者、スタッフ等に水痘発症者がいなかったこと、接種したワクチン株と本人の水痘由来のウイルス株とが DNA 解析で一致したことから、水痘ワクチン接種により発症したと言える。

水痘感染が引き金となって、二次感染あるいは高サイトカイン血症となり、DIC、多臓器不全となり死亡に至ったと考えられる。二次感染は可能性としては考え得るが、それを示唆する病理所見は得られておらず、はっきりとは言えない。ただし、CRP の値から敗血症になっていたとは考えにくく、二次感染より

は水痘感染による高サイトカイン血症により DIC に至った可能性が高いと考える。

剖検結果からは、水痘ワクチン接種に誘発された SIRS から間質性肺炎及び DIC を来し、死亡したと考えられた。

3. 専門家の意見

○A 医師：

新生児仮死による低酸素性虚血性脳症、脳性麻痺、呼吸不全、発育遅延を有し、人工呼吸器による呼吸管理と胃瘻からの人工栄養を受けていた 10 歳未満女児。

乾燥弱毒生水痘ワクチン 1 回目を単独で皮下接種後約 25 日後に水痘疹が出現し、その後 SIRS にて約 10 日間の経過で急性間質性肺炎や DIC などを発症し死亡された。接種した乾燥弱毒生水痘ワクチン株と患者本人の水痘疹から得た水疱液中の水痘ウイルス株とが DNA 解析にて一致しており、本患者が死亡に至る経過を辿ったのは水痘ワクチン接種が原因となった可能性が極めて高いと思われる。

一般に乾燥弱毒生水痘ワクチンを接種すると約 2% が軽度の水痘を発症する。本患者の様に重篤な全身性水痘感染症をきたすことは大変に不幸な、そして、極めて珍しい有害事象である。一般に、基礎疾患として免疫不全症を有する患者に乾燥弱毒生水痘ワクチンを接種すると、この様な重篤な全身性水痘感染症が起きることが知られている。本患者は普段から人工呼吸器にて呼吸管理を受け、胃瘻からの人工栄養をされ、血清 IgG 値はどちらかというところ正常上限にあり、血清 IgM 値は正常上限を超え、本症発症前の血清 CRP 値も軽度陽性であった。これらのことから、患者は以前から呼吸器感染症等を繰り返し、血清免疫グロブリンのサブタイプについては不明ではあるが血清 IgG 値や IgM 値を上昇させる機能を有していた事が推測される。しかしながら、一般の患者では検査を実施することのない細胞性免疫機能に異常がなかった事を示す検査結果は示されていない。一方、免疫不全状態の患者では乾燥弱毒生水痘ワクチン接種から水痘発症までの期間が通常の水痘感染症の潜伏期間である 2 週間を超えることが知られている。本患者では乾燥弱毒生水痘ワクチン接種から水痘疹の出現までの期間が 25 日間であり、本患者が何らかの免疫機能の低下状態あるいは免疫不全状態がベースにあった可能性は否定できない。

○B 医師：

症例

原疾患として新生児仮死、低酸素性虚血性脳症、脳性麻痺、呼吸不全、発育

遅延があり、現在入院の上、人工呼吸器装着+胃瘻造設という重篤な基礎疾患を有する症例。

上記疾患治療としてレボカルニチン塩化物、フェノバルビタール、カルボシステイン、ツロブテロール塩酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与中。寝たきりで呼吸器感染を繰り返していた。

また乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、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）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン各々 3 回接種済。経過

平成 26 年 12 月 15 日乾燥弱毒生水痘ワクチン 1 回目。

平成 27 年 1 月 9 日に水疱出現（添付文書のワクチン接種後 1~3 週間目に水疱性発疹出現に一致）。水疱が増加し Tzanck 試験で水痘と確認。1 月 23 日 PCR で水痘ウイルスはワクチン株と一致。水痘ワクチンによる症状と判明。

免疫機能の低下は無かったが、1 月 16 日頻脈、チアノーゼが出現し、SpO₂ 低下、四肢冷感と循環障害の様相を示し骨髄輸血、中心静脈カテーテル挿入の後、重症感染に対応すべくメロペネム水和物、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、人血清アルブミン投与など救命処置を試みるも、DIC に進展、抗凝固療法、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム等投与使用するも尿量減少し死亡する。

剖検検査では水痘ワクチンによる各臓器に VZV 抗体陽性形質細胞・水疱・間質性肺炎・腎に DIC を示唆する所見・消化管出血・出血性膀胱炎・急性膵炎の所見があり、死因を水痘ワクチン誘発 SIRS による呼吸不全としている。

コメント

主治医は水痘感染が引き金になって二次感染あるいは高サイトカイン血症となり、DIC、多臓器不全となり死にいたったと考えておられるが、これも一因と考えるが、本症例は多くの基礎疾患を有し、低栄養状態、寝たきりで呼吸器感染症を繰り返しており、水痘の発疹→痂皮からの細菌の侵入→敗血症も考えられ、DIC による凝固系の検査結果より、私は細菌感染の存在も否定出来ないと考えている。

水痘発症が死亡の原因ならワクチンの副作用、細菌感染→DIC が死亡原因であるのならワクチンとは無関係と考えられ、私にはいずれかの判断に悩む症例と考える。

○C 医師：

基礎疾患のある 10 歳未満女兒が、水痘ワクチン接種 36 日後に死亡している。

接種 25 日後以降に、水疱性発疹など水痘様症状が認められている。

その後、発熱、頻脈や白血球増加などが認められ、死亡されている。水疱にはワクチン株由来の VZV DNA が認められ、症状などと併せて担当医により、水痘ワクチン誘発の SIRS と判断されている。

死因は、水痘ワクチンにより誘発された SIRS によるものとするに合理性があるとしてもよいと考えられる。得られた情報からは、このように説明することに矛盾はないものと思われる。

死因とワクチンとの因果関係は否定できないとすることに違いはなく、このように考えることは、臨床上も自然だと思われる。

検査	単位	正常 範囲 低値	正常 範囲 高値	14/11/26	14/12/15	15/1/13	15/1/14	15/1/16	15/1/19	15/1/20
体温	℃			36.0	36.0				35.0	35.0
HR	回/分			80				160	100	90~100
RR (人工呼吸器)	回/分			22				35	34	
収縮期血圧	mmHg			86				120	80	80
拡張期血圧	mmHg			54				60	40	40
TP	g/dL	6.7	8.3	5.5				4.3	5.6	5.7
ALB	g/dL	4.0	5.0	3.1				2.1	3.7	3.9
A/G 比		1.32	2.49	1.29				0.95	1.95	2.17
T-Bil	mg/dL	0.30	1.20							0.26
ALP	U/L	115	359	396						
AST	U/L	13	33	181				255	138	117
ALT	U/L	6	27	68				71	39	28
LDH	U/L	119	229	296				667	2235	1704
γ-GTP	U/L	10	47	20						11
Na	mEq/L	138	146	141				149	138	132
K	mEq/L	3.6	4.9	4.1				4.0	5.8	7.5
Cl	mEq/L	99	109	109				121	103	100
BUN	mg/dL	8.0	22.0	2.5				4.3	34.9	39.4
Cr	mg/dL	0.40	0.70	0.24				0.39	0.80	1.18
eGFR	mL/min/1.73 m ²			683.1				329.2	150.0	98.0
Ca	mg/dL	8.7	10.3	10.2				7.1		8.2
補正 Ca	mg/dL	8.7	10.3	11.1				9.0		8.3
P	mg/dL	2.5	4.7	4.0				4.9		8.9
T-Cho	mg/dL	128	219							84
TG	mg/dL	30	149							257
混濁		0	2	1						
溶血		0	2	0						
黄疸		0	3	0						
WBC	×10 ² /μL	35.0	85.0	69.6				89.4	304.0	336.4
RBC	×10 ⁴ /μL	370	490	573				492	460	364
Hb	g/dL	11.5	15.0	16.2				14.0	13.1	10.7
Ht	%	35.0	45.0	47.1				42.2	41.2	33.6
MCV	fL	83.0	100.0	82.2				85.8	89.6	92.3
MCH	pg	28.0	34.0	28.3				28.5	28.5	29.4
MCHC	g/dL	32.0	36.0	34.4				33.2	31.8	31.8
PLT	×10 ⁴ /μL	15.0	35.0	19.4				14.1	6.6	5.2

2014/11/26

血液検査の結果、リンパ球、CRP が高値となっているが、寝たきりで呼吸器感染を繰り返している患者であるため、本患者にとっては通常の状態であった。

2015/1/13

Tzanck Test で水疱に巨細胞(+)

2015/1/16

午前6時00分

SpO₂低下。

午前1時30分

体温 35.8℃

午後5時00分

体温 38.8℃

午後11時30分

体温 36.9℃

2015/1/17

血圧低下、尿量低下。

2015/1/19

無尿。

2015/1/23

同定検査の結果、検体（水疱液）には VZV DNA が含まれており、この VZV DNA はワクチン株由来であると考えられた。

2015/3/13

同定検査の結果、検体（全血）には VZV DNA が含まれており、この VZV DNA はワクチン株由来であると考えられた。

乾燥弱毒生水痘ワクチンの副反応報告状況

平成25年4月1日から平成27年6月30日までに報告された副反応例数及び副反応種類別報告件数は以下のとおり。医療機関からの報告については、報告医が「重篤」としたものを集計した。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告
副反応症例数	35	23
副反応件数	53	37
副反応の種類	副反応の種類別件数	
一般・全身障害および投与部位の状態		
高熱	1	
* 多臓器不全	1	
注射部位腫脹	1	
発熱	5	7
感染症および寄生虫症		
* ジアノッティ・クロスティ症候群		2
* ワクチン接種部位蜂巣炎	1	
水痘	2	2
带状疱疹	1	3
* 脳炎	2	
播種性带状疱疹	1	1
* 肺炎球菌性菌血症	1	
* 蜂巣炎	1	
* 麻疹	1	
* 無菌性髄膜炎	2	
肝胆道系障害		
* 肝機能異常		2
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	1	
血小板減少性紫斑病	5	1
* 播種性血管内凝固	3	
免疫性血小板減少性紫斑病	4	
血管障害		
* 川崎病	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
* 急性呼吸窮迫症候群	1	
* 呼吸不全	1	
心臓障害		
* 心肺停止	1	
神経系障害		
* 起立不耐性		2
* 小脳性運動失調	3	
* 第7脳神経麻痺	1	1
* 低酸素性虚血性脳症	1	
* 頭痛		2
* 熱性痙攣	2	2
* 脳症	4	
* 痙攣発作	1	5
腎および尿路障害		
* ネフローゼ症候群	2	
皮膚および皮下組織障害		
丘疹		1
紫斑		1
小水疱性皮疹		1
* 多形紅斑		2
発疹	1	1
免疫系障害		
アナフィラキシー反応	1	
臨床検査		
血小板数減少		1

*未知の事象