

**日本脳炎ワクチンの
副反応疑い報告状況について**

○乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

商 品 名 : ①エンセバック皮下注用
 ②ジェービックV
製造販売業者 : ①一般財団法人化学及血清療法研究所
 ②一般財団法人阪大微生物病研究会
販 売 開 始 : ①平成23年4月
 ②平成21年6月
効 能 ・ 効 果 : 日本脳炎の予防

**副反応疑い報告数
(平成29年11月1日から平成30年2月28日報告分まで：報告日での集計)**

平成29年11月1日から平成30年2月28日までの医療機関への納入数量を接種可能なべ人数とし、副反応疑い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))

	接種可能なべ人数 (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29年11月1日 ～平成30年2月28日	1,144,572	5 (1) 0.0004% (0.0001%)	21 (18) 0.002% (0.002%)	10 (8) 0.0009% (0.0007%)
(参考) 平成24年11月1日 ～平成30年2月28日 までの累計	22,166,980	119 0.0005%	461 0.002%	171 0.001%

※1人あたり0.5mL接種されたと仮定した。

平成29年11月1日から平成30年2月28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	3	2	0	0	0	5	7	0	1	1	1	10
うち同時接種あり	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3

(注意点)

※ 副反応疑い報告については、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。

※ 非重篤症例には、重篤度が不明の症例も含まれている。

※ 製造販売業者からの報告は、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。

日本脳炎ワクチンの副反応疑い報告状況

平成25年4月1日から平成30年2月28日までの報告数及び症状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	平成25年4月～平成29年10月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年11月～平成30年2月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
報告数	156	61	217	10	5	15
症状別総件数	248	109	357	16	11	26
症状名の種類	症状の種類別件数					
胃腸障害						
* アセトン血性嘔吐症		1		1		
悪心	3	2		5		
下痢	3			3		
* 口腔粘膜疹	1			1		
腹痛	1	4		5		
嘔吐	8	3		11		
嚥下痛	1			1		
* 肛門失禁	1			1		
一般・全身障害および投与部位の状態						
異常感	1			1		
* 胸痛	1			1		
倦怠感	1	1		2		
* 疾患再発					1	1
* 状態悪化						1
注射部位硬結	1			1		
注射部位紅斑	1			1		
注射部位腫脹	1			1		
注射部位疼痛	2			2		
発熱	24	15		39	2	3
* 歩行障害	2	2		4		5
* 末梢腫脹	2	1		3		
* 漿膜炎	1			1		
* 疼痛		1		1		
感染症および寄生虫症						
* ワクチン接種部位蜂巣炎	1			1		
* 上咽頭炎		1		1		
* 髄膜炎	1	1		2		
脳炎	3			3		
脳脊髄炎		1		1		
* 蜂巣炎	1			1		
* 無菌性髄膜炎	3	1		4		
肝胆道系障害						
* 肝機能異常	2	2		4		
眼障害						
* 眼運動障害		1		1		
* 眼痛	1			1		
* 眼瞼浮腫		1		1		
* 注視麻痺	1			1		
* 羞明		1		1		
筋骨格系および結合組織障害						
* スチル病		1		1		
* 開口障害		1		1		
* 筋骨格硬直		1		1		1
* 筋力低下	3			3		
* 頸部痛	1			1		
四肢痛	1			1		
* 全身性エリテマトーデス		1		1		
血液およびリンパ系障害						
リンパ節症	1			1		
* 血球減少症	1			1		
血小板減少性紫斑病	6	3		9	1	1
* 播種性血管内凝固	1			1	1	1
* 汎血球減少症	1	1		2		
免疫性血小板減少性紫斑病	11	2		13	2	2
* 脾腫	1			1		
血管障害						
ショック	1			1		
* レイノー現象	1			1		
* 高安静脈炎	1			1		
* 川崎病	2			2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咽頭紅斑	2			2		
咳嗽		1		1		
口腔咽頭痛	1	1		2		
鼻漏	1			1		
喘鳴	1			1		
社会環境						
* 寝たきり	1			1		
心臓障害						
* チアノーゼ	1			1		
* 徐脈	1			1		1
* 心筋炎					1	1
* 心肺停止	1			1		
神経系障害						
* ギラン・バレー症候群	2	1		3		
* シスキネジア	1	1		2		
* てんかん	3			3		
* てんかん重積状態	1			1		
* ミオクローヌス	1			1		
* 意識レベルの低下	2	1		3		
* 意識変容状態	1			1		1
* 運動障害	1			1		
* 過眠症		1		1		
感覚鈍麻	2	1		3		
* 顔面麻痺					1	1
* 記憶障害	1			1		
* 起立障害	1			1		
急性散在性脳脊髄炎	11	5		16		
* 筋緊張低下		1		1		
* 群発発作	1			1		
* 四肢麻痺		1		1		
* 視神経炎	1	2		3		
* 視神経脊髄炎スペクトラム障害	1			1		
失神	1			1		
失神寸前の状態	8			8	1	1
* 重症筋無力症	1			1		
* 小脳性運動失調	4	2		6		
* 前頭葉てんかん	1			1		

全身性強直性間代性発作	1		1			
* 多発性硬化症		1	1			
* 体位性めまい	1		1			
頭痛	4	2	6			
熱性痙攣	18	8	26	1	1	2
脳症	5	1	6	1		1
* 浮動性めまい	1	1	2			
* 舞蹈病		1	1			
* 複合性局所疼痛症候群					1	1
* 麻痺					1	1
痙攣発作	16	6	22	1	2	2
腎および尿路障害						
* ネフローゼ症候群	1		1			
* 糸球体腎炎		1	1			
* 尿失禁	1		1			
生殖系および乳房障害						
* 月経障害	1		1			
精神障害						
* 退行行動	1		1			
先天性、家族性および遺伝性障害						
* 脊髄空洞症	1		1			
代謝および栄養障害						
* 高アミラーゼ血症		1	1			
* 高フェリチン血症				1		1
食欲減退	1		1			
内分泌障害						
* 尿崩症	1		1			
皮膚および皮下組織障害						
* スティーヴンス・ジョンソン症候群	1		1			
* ヘンッホ・シエンライン紫斑病	1	3	4			
丘疹	1	1	1			
紅斑	1	1	2			
全身性皮疹	2		2	1		1
* 多形紅斑	2	5	7			
* 膿疱性乾癬	1		1			
* 皮膚炎	1		1			
痒疹		1	1			
蕁麻疹	6	4	10			
免疫系障害						
アナフィラキシーショック	9	1	10			
アナフィラキシー反応	11	2	13			
アナフィラキシー様反応	1		1			
過敏症	1		1			
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)						
新生物	1		1			
臨床検査						
握力低下	1		1			
活性化部分トロンボラスチン時間延長		1	1			
凝固検査異常		1	1			
血小板数減少	1		1			
血清フェリチン増加	1		1			

*未知の事象

日本脳炎ワクチンの副反応疑い報告状況

予防接種後副反応疑い報告書の別紙様式1の報告基準に記載のある症状(「その他の反応」は除く)について、報告状況をもとに集計を行った。

	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成25年4月～平成29年10月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	平成29年11月～平成30年2月までの企業報告と医療機関重篤症例の総計数
アナフィラキシー*1	21	3	24			
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)*2	11	5	16			
脳炎・脳症*3	8	1	9	1		1
けいれん*4	35	14	49	1	3	4
血小板減少性紫斑病*5	17	5	22	3		3

*1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応

*2 急性散在性脳脊髄炎

*3 脳炎、脳症

*4 熱性痙攣、痙攣発作、全身性強直性間代性発作

*5 血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病

日本脳炎ワクチン 重篤症例一覧
(平成29年11月1日から平成30年2月28日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No	年齢 (発生時)	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	症状名	発生日	接種から症 状発生まで の日数	企業 重篤度	転帰日	転帰内容
1	4歳	女	平成29年8月17日	ジェービックV (JR303)	なし		なし	筋骨格硬直、状態悪化、意識変容状 態、麻痺	平成29年8月30日	13	重篤	平成29年10月19日	未回復 (報告日:平成 30年2月20日)
2	3歳	男	平成29年9月30日	ジェービックV (JR303)	なし		熱性痙攣、痙攣発作	発熱、痙攣発作	平成29年9月30日	0	重篤	平成29年10月1日	回復
3	3歳	不明	不明	ジェービックV	なし		なし	発熱、痙攣発作	不明	不明	重篤	不明	回復
4	10代	女	不明	エンセバック	なし		身体症状症、過敏性腸症候 群、起立不耐性、歩行障害	複合性局所疼痛症候群	不明	1日	重篤	不明	回復
5	3歳	女	平成29年12月9日 平成30年1月6日	ジェービックV (JR318、JR324)	なし		なし	発熱、熱性痙攣	平成30年1月15日	9	重篤	平成30年1月	未回復 (報告日:平成 30年1月31日)

※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。

日本脳炎ワクチン 重篤症例一覧
(平成29年11月1日から平成30年2月28日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造販売業者名	同時接種	同時接種 ワクチン	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状 発生までの日 数	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	6歳	男	平成28年8月31日	エンセバック	E064A	化血研	なし		脳性麻痺、重症低酸素虚血脳症。内服 ギャバロン、カルボシステイン、イーケブラ、ダントリウム、チザニジン、ガスター、ロゼレム、トリクロリール、ラクツロース。	高フェリチン血症、DIC	平成28年9月4日	4	関連あり	重い	平成28年9月4日	死亡
2	3歳	男	平成29年9月16日	ジェービックV	JR120	阪大微研	なし		低出生体重児	血小板減少性紫斑病	平成29年10月11日	25	関連あり	重い	不明	回復
3	3歳	女	平成29年11月10日	エンセバック	E070A	化血研	なし		免疫性血小板減少性紫斑病	免疫性血小板減少性紫斑病	平成29年11月16日	6	関連あり	重い	平成29年12月15日	軽快
4	5歳	女	平成29年11月15日	ジェービックV	JR326	阪大微研	あり	インフルエンザ(北里第一三共、FB099D)	なし	失神寸前の状態、徐脈	平成29年11月15日	0	関連あり	重い	平成29年11月15日	軽快
5	3歳	女	平成29年11月27日	ジェービックV	JR322	阪大微研	なし		なし	熱性痙攣	平成29年11月27日	0	関連あり	重い	平成29年11月28日	軽快
6	1歳	男	平成29年12月1日	ジェービックV	JR327	阪大微研	あり	インフルエンザ(阪大微研、HA173E)	食物アレルギー	脳症、痙攣発作	平成29年12月1日	0	評価不能	重い	不明	後遺症
7	3歳	女	平成29年12月4日	ジェービックV	JR324	阪大微研	なし		免疫性血小板減少性紫斑病	免疫性血小板減少性紫斑病、疾患再発、発熱	平成29年12月	不明	関連あり	重い	平成29年12月15日	軽快
8	3歳	男	平成29年11月14日 平成29年12月5日	ジェービックV	JR326	阪大微研	なし		熱性痙攣	顔面麻痺	平成29年12月12日	7	評価不能	重い	平成29年12月20日	軽快
9	3歳	女	平成29年12月12日	ジェービックV	JR326	阪大微研	なし		なし	全身性皮疹、発熱	平成29年12月14日	2	評価不能	重い	平成29年12月23日	軽快
10	14歳	女	平成29年11月17日	インフルエンザ	591-B	デンカ	あり	ジェービックV(阪大微研、JR325)	なし	心筋炎	平成29年11月21日	4	評価不能	重い	不明	不明

日本脳炎ワクチン 非重篤症例一覧
 (平成29年11月1日から平成30年2月28日までの報告分)

医療機関からの報告

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造販売業者名	同時接種	同時接種 ワクチン	基礎疾患等	症状名	発生日	接種から症状発生までの 日数	因果関係 (報告医評価)	重篤度	転帰日	転帰内容
1	10歳	男	平成29年10月21日	ジェービックV	JR324	阪大微研	なし		なし	手を挙げた時に、右肩痛	平成29年11月中旬頃	不明	評価不能	重くない	不明	不明
2	15歳	男	平成29年11月18日	ジェービックV	JR327	阪大微研	なし		なし	血管迷走神経反射	平成29年11月18日	0	関連あり	重くない	平成29年11月18日	回復
3	3歳	女	平成29年11月29日	ジェービックV	JR323	阪大微研	なし		H28.12月 いちごがりのあと、じんましん	発疹(遠心状)	平成29年11月30日	1	関連あり	重くない	平成29年12月12日	不明
4	3歳	女	平成29年12月6日	ジェービックV	JR321	阪大微研	なし		なし	39℃の発熱	平成29年12月6日	0	関連あり	重くない	平成29年12月7日	回復
5	4歳	女	平成29年12月9日	ジェービックV	JR320	阪大微研	なし		アレルギー性鼻炎にて、アレロック、シングレア細粒内服中。	アナフィラキシー	平成29年12月9日	0	関連あり	重くない	平成29年12月11日	回復
6	9歳	女	平成29年12月22日	ジェービックV	JR330	阪大微研	なし		3歳時に(無熱性)けいれん 2回あり	けいれん	平成29年12月22日	0	評価不能	重くない	平成29年12月23日	回復
7	13歳	男	平成29年12月22日	ジェービックV	JR328	阪大微研	なし		なし	上腕部の注射部位のびまん性発赤、腫脹、疼痛	平成29年12月24日頃	不明	関連あり	重くない	平成30年1月22日	軽快
8	3歳	男	平成30年1月6日	ジェービックV	JR326	阪大微研	なし		この時点で両親から熱性けいれんの報告なかったが、1才時に熱性けいれんあったと、後日判明。	全身間代性けいれん	平成30年1月6日	0	評価不能	重くない	平成30年1月10日	回復
9	9歳	女	平成30年1月13日	ジェービックV	JR326	阪大微研	なし		なし	血管迷走神経反射	平成30年1月13日	0	関連あり	重くない	平成30年1月13日	回復
10	4歳	男	平成30年1月17日	ジェービックV	JR320	阪大微研	なし		卵アレルギー	じんましん	平成30年1月18日	1	評価不能	重くない	平成30年1月19日	未回復
11	3歳	男	平成30年2月2日	ジェービックV	JR329	阪大微研	なし		鶏卵アレルギー、ただし、加工品摂取可能、加熱全卵少量摂取可能。	関節炎の疑い	平成30年2月4日	2	評価不能	重くない	平成30年2月26日	回復

ワクチン接種後の後遺症症例

平成29年11月1日～平成30年2月28日入手分

評価	No.	ワクチン名	年齢・性別	基礎疾患等	経過	症状名	重篤/非重篤	転帰	専門家の意見
対象期間内	1 医 重 No.6	ジェービックV (JR327) ビケンHA (HA173E)	1歳・男性	食物アレルギー	<p>接種当日 接種前の体温36.9℃。A医院にて乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン1期1回目とインフルエンザHAワクチン2回目を同時接種。</p> <p>接種10時間後過ぎ 突然嘔吐が発現。発熱を認めた。</p> <p>接種10時間50分後 痙攣が発現し、B病院へ救急搬送。</p> <p>痙攣重積のプロトコルに則り、末梢静脈路よりミダゾラム、ホスフェニトインナトリウム、チオペンタールナトリウムを順に投与し、約1時間半で頓挫。</p> <p>C病院に転送。搬送時、痙攣は頓挫していたが、意識清明とは言えない状態。</p> <p>脳炎・脳症等の鑑別目的でMRI含めた精査を行い、その時点では否定的と判断。熱性痙攣(複雑型)と暫定診断し、経過観察目的で入院。</p> <p>1分未満の痙攣が1度発現。チオペンタールナトリウムを投与し、頓挫。</p> <p>接種翌日 D-マンニトール、アシクロビル300mg/日の静注投与を開始。</p> <p>覚醒を確認。発熱は持続。血液検査等の各種検査を実施したが、熱源として明確なもの認めず。WBC、CRPは高値。</p> <p>接種2日後 自然解熱し、痙攣もなく経過。</p> <p>接種3日後 MRI検査の結果、所見のないことを確認。</p> <p>接種4日後 1分程度の痙攣が発現。ジアゼパムを投与し、痙攣は速やかに頓挫。経過から二相性脳症が疑われ、再度MRI検査を実施し、脳症所見を認めた。二相性脳症と診断。</p> <p>接種5日後 アシクロビル300mg/日の静注投与を終了。ICUにて脳低温療法(34℃、48時間)を施行。脳低温療法に伴い、ナファモスタットメシル酸塩、フェンタニルエン酸塩、ミダゾラム、ペクロニウム臭化物を静注投与。</p> <p>またメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム300mg/日、シクロスポリン20mg/日、エダラボン12mg/日、セフォタキシムナトリウム 900mg/日の静注投与を開始。デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物20mg/日、ピリドキサルリン酸エステル水和物10mg/日の経口投与を開始。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン10gを静注投与。</p> <p>接種7日後 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム300mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種10日後 シクロスポリン20mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種11日後 デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物20mg/日の経口投与を終了。</p> <p>接種14日後 ピリドキサルリン酸エステル水和物10mg/日の経口投与を終了。</p> <p>接種15日後 D-マンニトールの経口投与終了、セフォタキシムナトリウム 900mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種18日後 エダラボン12mg/日の静注投与を終了。</p> <p>日付不明 原因となりうるウイルス等は検出されず。</p> <p>後遺症：発達障害(退行)(接種43日後)</p>	脳症(具体的な症状：発達障害(退行)) 痙攣発作(具体的な症状：発達障害(退行))	重篤	後遺症あり 後遺症あり	<p>○A委員：ADEMとしては発症が早すぎるし、症状、画像が一致しない。否定的。ワクチン接種による脳症の可能性大。</p> <p>○B委員：接種当日夜からの発熱、痙攣はADEMの発症としては早過ぎるが、可能性はある。</p> <p>接種4日後からの痙攣と脳症状はADEMの可能性があるが、臨床徴候とMRI所見の記載が乏しく、この情報からは確定できない。</p> <p>○C委員：ワクチン接種との因果関係については、接種当日に発症しており、感染症等、他に原因として疑われるものがないことから、否定することはできない。脳症の鑑別に関しては、経過、画像所見より二相性脳症が最も疑われるが、ADEMの可能性を完全に否定できるものではないと考える。</p>

日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の可能性のある症例まとめ

2017年11月1日～2018年2月28日入手分まで

※【選択基準】

○ADEMまたは脳症の症状名で報告された症例

○経過からADEMが疑われる症例

報告元	症例数	専門家の評価によりADEMとして否定できないとされた症例
医療機関	1	0
製造販売業者	0	0

ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 及び脳症の可能性のある症例一覧

平成29年11月1日～平成30年2月28日入手分まで

評価	No.	ワクチン名	年齢・性別	基礎疾患等	経過	症状名	重篤/非重篤	転帰	専門家の意見	ワクチンと副反応との因果関係評価 (事務局評価)
対象期間内	1 医重 No.6	ジェービックV (JR327) ビケンHA (HA173E)	1歳・男性	食物アレルギー	<p>接種当日 接種前の体温36.9℃。A医院にて乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン1期1回目とインフルエンザHAワクチン2回目を同時接種。</p> <p>接種10時間後過ぎ 突然嘔吐が発現。発熱を認めた。</p> <p>接種10時間50分後 痙攣が発現し、B病院へ救急搬送。</p> <p>痙攣重症のプロトコールに則り、末梢静脈路よりミダゾラム、ホスフェニトインナトリウム、チオペンタールナトリウムを順に投与し、約1時間半で頓挫。</p> <p>O病院に転送。搬送時、痙攣は頓挫していたが、意識清明とは言えない状態。</p> <p>脳炎・脳症等の鑑別目的でMRI含めた精査を行い、その時点では否定的と判断。熱性痙攣(複雑型)と暫定診断し、経過観察目的で入院。</p> <p>1分未満の痙攣が1度発現。チオペンタールナトリウムを投与し、頓挫。</p> <p>接種翌日 D-マンニトール、アシクロビル300mg/日の静注投与を開始。</p> <p>覚醒を確認。発熱は持続。血液検査等の各種検査を実施したが、熱源として明確なものは認めず。WBC、CRPは高値。</p> <p>接種2日後 自然解熱し、痙攣もなく経過。</p> <p>接種3日後 MRI検査の結果、所見のないことを確認。</p> <p>接種4日後 1分程度の痙攣が発現。ジアゼパムを投与し、痙攣は速やかに頓挫。経過から二相性脳症が疑われ、再度MRI検査を実施し、脳症所見を認めた。二相性脳症と診断。</p> <p>接種5日後 アシクロビル300mg/日の静注投与を終了。ICUにて脳低温療法(34℃、48時間)を施行。脳低温療法に伴い、ナファモスタットメシル酸塩、フェンタニルケエン酸塩、ミダゾラム、ベクロニウム臭化物を静注投与。</p> <p>またメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム300mg/日、シクロスポリン20mg/日、エダラポン12mg/日、セフォタキシムナトリウム 900mg/日の静注投与を開始。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物20mg/日、ピリドキサルリン酸エステル水和物10mg/日の経口投与を開始。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン10gを静注投与。</p> <p>接種7日後 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム300mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種10日後 シクロスポリン20mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種11日後 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物20mg/日の経口投与を終了。</p> <p>接種14日後 ピリドキサルリン酸エステル水和物10mg/日の経口投与を終了。</p> <p>接種15日後 D-マンニトールの経口投与終了、セフォタキシムナトリウム 900mg/日の静注投与を終了。</p> <p>接種18日後 エダラポン12mg/日の静注投与を終了。</p> <p>日付不明 原因となりうるウイルス等は検出されず。</p> <p>後遺症・発達障害(退行)(接種43日後)</p>	脳症 痙攣発作	重篤	後遺症あり 後遺症あり	<p>OA委員: ADEMとしては発症が早すぎるし、症状、画像が一致しない。否定的。ワクチン接種による脳症の可能性大。</p> <p>OB委員: 接種当日夜からの発熱、痙攣はADEMの発症としては早過ぎるが、可能性はある。接種4日後からの痙攣と脳症状はADEMの可能性があるが、臨床徴候とMRI所見の記載が乏しく、この情報からは確定できない。</p> <p>OC委員: ワクチン接種との因果関係については、接種当日に発症しており、感染症等、他に原因として疑われるものがないことから、否定することはできない。脳症の鑑別に関しては、経過、画像所見より二相性脳症が最も疑われるが、ADEMの可能性を完全に否定できるものではないと考える。</p>	ADEMとは情報不足で評価できない。 ワクチン接種との因果関係は否定できない。

日本脳炎ワクチン接種後のアナフィラキシー※が疑われる症例まとめ(重篤症例)

※【選択基準】

症状名が、「アナフィラキシー」、「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」、「アナフィラキシー様ショック」として報告された症例。

※報告日での集計のため、以下の症例数には対応する報告期間より以前に接種又は発生した症例も含まれる。

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プ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7月	4	1	187万人
平成25年7月～平成26年2月	1	0	260万人
平成26年3月～平成26年9月	3	3	372万人
平成26年10月～平成26年12月	2	1	89万人
平成27年1月～平成27年10月	6	2	209万人
平成27年11月～平成28年2月	0	0	98万人
平成28年3月～平成28年6月	1	0	160万人
平成28年7月～平成28年10月	2	0	170万人
平成28年11月～平成29年2月	2	1	115万人
平成29年3月～平成29年6月	1	0	179万人
平成29年7月～平成29年10月	1	1	150万人
平成29年11月～平成30年2月	0	0	114万人

日本脳炎ワクチンに関する死亡報告一覧

平成30年5月14日現在

評価	No	ワクチン(ロット)	年齢・性別・ 基礎疾患等	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
対象 期間 内	1 医 重 No 1	エンセバック (E064A)	6歳(接種時)・男 脳性麻痺、低酸素性 虚血性脳症	平成28年8月31日接種 接種3日後、発熱が認めら れた。接種4日後、心肺停 止状態で発見され、搬送先 にて死亡確認。死因は高サ イトカイン血症とされた。 剖検の結果、直接死因は脱 水及び播種性血管内凝固に よる多臓器不全とされた。	関連あり	剖検の結果、直接死因は 脱水及び播種性血管内 凝固による多臓器不全 とされた。栄養性心筋症 の疑いや副腎皮質の萎 縮の影響も考えられ、ワ クチン接種との因果関 係は不明である。	平成30年1月10日 平成30年2月19日調査 会(報告) 平成30年5月28日調査 会

(単独接種・症例No.1)

1. 報告内容

(1) 事例

6歳（接種時）の男性。

平成28年8月31日午後8時頃、A診療所にて左上腕に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが単独接種された。接種前体温36.5℃。ワクチン接種前後に異常は認められなかった。

9月3日、B療育園に短期入所した。熱感を認めたが、嘔吐及び感冒症状は認められなかった。午後6時、体温39.3℃の発熱が認められ、午後7時、体温40.8℃に上昇した。アセトアミノフェンを使用した。解熱しなかった。

9月4日午前3時30分、呼吸が荒く、痰が認められたため、痰の吸引が実施された。午前3時45分、心肺停止状態で発見された。体位は仰臥位であった。気管カニューレは抜けておらず、嘔吐、喀痰による気道閉塞は認められなかった。当直医による心肺蘇生術が実施された。午前4時13分、午前4時20分、午前4時33分及び午前4時49分、アドレナリンが投与されたが、反応は認められず、心電図波形より心停止が確認された。午前5時30分頃、C病院に救急要請。午前5時57分、救急隊到着。午前6時10分、C病院に搬送された。顔色不良、瞳孔3~4 mm大であった。心臓マッサージ、酸素10 L/分送与下での用手換気が実施された。午前6時16分、動脈血液ガス検査の結果、pH 6.661、pCO₂ 83.7 mmHg、pO₂ 19.4 mmHg、BE -32.3 mmol/L、HCO₃⁻ 8.9 mmol/Lであった。午前6時23分及び午前6時27分、アドレナリンが投与された。午前6時36分、アトロピン硫酸塩水和物が静注された。午前6時49分及び午前6時53分、炭酸水素ナトリウムが投与された。午前6時54分、動脈血液ガス検査の結果、pH 6.661、pCO₂ 89.1 mmHg、pO₂ 14.4 mmHg、BE -31.7 mmol/L、HCO₃⁻ 9.5 mmol/Lであった。髄液検査の結果、髄液細胞数18 /mm³、髄液多核球比率11.1%、髄液TP 48 mg/dL、髄液糖58 mg/dLであった。午前7時29分、蘇生に反応無く、死亡が確認された。死因は高サイトカイン血症とされた。

剖検が実施され、心臓は重量及び大きさに変化はなく、右室拡大、左室肥大、並びに陳旧性心筋梗塞では説明しがたい心筋の萎縮、線維化及び脂肪浸潤が認められた。剖検時のセレンは11.4 µg/dLと正常であった。脚気心や低栄養心に特徴的な心筋線維の大小不同、心筋細胞の空胞化、横紋の消失及び間質の浮腫が心筋だけでなく全身の横紋筋や平滑筋にも認められることから、特発性心筋症よりは栄養性心筋症が疑われた。心筋の萎縮の程度から、ある程度の右心不全は存在したと考えられた。

肝臓、腎臓、心筋、消化管平滑筋等の変性は、膵腺房細胞に先行しており、肝組織及び心筋ではグリコーゲン全く認められず枯渇していた。また副腎皮

質ホルモン剤の副作用と考えられる副腎皮質の球状層の萎縮及び線維化が認められた。

血液の凝固は認められず、凝固線溶の亢進が認められた。肺及び腎臓に赤血球の連銭形成を伴った微小血栓が認められた。肺、肝臓、腎臓、心臓、食道、胃、小腸及び大腸に出血が認められた。急性尿細管壊死、うっ血肝、中心静脈周辺の肝細胞壊死及びうっ血性脾腫が認められ、脱水を伴った播種性血管内凝固（DIC）として矛盾しなかった。また、血球貪食がリンパ節、脾臓、胸腺、骨髄等の網内系に認められた。熱発の原因になるようなウイルス、細菌及び真菌感染は認められなかった。髄液細胞数増加は認められなかった。髄液の浸透圧は299 mOsmであった。

高サイトカイン血症の原因は不明であった。

副病変として、肺動脈及び肝動脈の内弾性板の断裂及び石灰化、冠動脈の蛇行、肺胞の弾性線維の減少並びに膀胱憩室が認められ、弾性線維の代謝異常が疑われた。血清セルロプラスミン値は高値であり、オクシピタル・ホーン症候群/メンケス病は否定的であった。

以上の所見より、発熱及び高サイトカイン血症により解糖系が亢進したが、副腎皮質ホルモン産生能が低く、グリコーゲンの貯蔵も多くなかったため、解糖系が適切に行われず、脱水及びDICによる末梢循環不全も複雑に関連し代謝が破綻したものと考えられた。

直接死因は脱水及びDICによる多臓器不全とされた。

(2) 接種されたワクチンについて

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（化血研 E064A）

(3) 接種時までの治療等の状況

アレルギー歴、副作用歴、副反応歴及び家族歴なし。

基礎疾患として低酸素性虚血性脳症及び脳性麻痺を有しており、自宅にて療養していた。内服用電解質剤32 g/日、バクロフェン30 mg/日、レベチラセタム360 mg/日、バルプロ酸ナトリウム450 mg/日、モサプリドクエン酸塩4 mg/日、ダントロレンナトリウム水和物30 mg/日、チザニジン塩酸塩0.6 mg/日、ファモチジン8 mg/日、L-カルボシステイン500 mg/日、ラメルテオン8 mg/日、トリクロホスナトリウム1 g/日、ラクツロース12.6 g/日、筋緊張時の頓服としてジアゼパム1回2 mgが処方されていた。

在胎39週にて出生。出生体重3412 g。重症仮死状態で出生し、低酸素性虚血性脳症が認められた。出生後から睡眠中も常に脈拍120 /min程度であり、洞性頻脈と診断された。3歳頃には安静時及び睡眠時には脈拍90 /min程度になっていた。

生後6カ月、脳性麻痺と診断された。

1歳6カ月、胃食道逆流症に対し、噴門形成術、胃瘻造設術及び喉頭気管分離術が実施された。胃食道逆流症の改善が認められ、嘔吐することはなくなった。その後、気管カニューレを用いた在宅酸素療法が実施された。

2歳6カ月、てんかん発作（偏向発作）が認められた。

4歳5カ月、シリーズ形成スパズムが認められ、約1カ月間ACTH療法が実施された。発作は薬物療法でコントロールされ、重積に至ることはなかった。痰の吸引は1時間に1回以下の程度で実施されていた。起き上がり及び意思の伝達は不可能であり、移動は全介助であった。体温調節ができず、筋緊張の亢進があった。

平成26年6月24日、血液生化学検査の結果、血清フェリチン値は63.0 ng/mLであった。

平成28年3月2日、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン及び乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンが同時接種された。

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

報告医：高サイトカイン血症を引き起こす感染症を疑う所見が認められず、ワクチンとの因果関係は否定しきれない。

3. 専門家の意見

○A 医師：

低酸素性虚血性脳症及び脳性麻痺を基礎疾患として有する6歳男児。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの単独接種3日後に高熱を呈し、翌日心肺停止となり、死亡した。剖検がされており、高サイトカイン血症、脱水、DICを伴う多臓器不全が死因と推定された。

日本脳炎ワクチン接種による免疫惹起作用がサイトカインの誘導をきたす可能性はあり、栄養性心筋症などの重篤な基礎疾患がある場合には、それが心筋障害を増悪した可能性を否定できない。ただし、ワクチン接種3日後から高サイトカイン血症に伴う発熱が生じたことは、時間的経緯からワクチン接種による反応としては少し遅いのではないかとの印象を持つ。ワクチン接種後に何らかのウイルス感染症を合併し、高サイトカイン血症を呈した可能性も否定できない。

以上から、日本脳炎ワクチンと死亡との関係については、直接的な因果関係があるかどうかについては結論を出すことができない。

○B委員：

基礎疾患に低酸素性虚血性脳症と脳性麻痺を持ち、気管カニューレを用いた在宅酸素療法が実施されている6歳男児が、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン単独接種3日と約8時間後に心肺停止状態で発見された。心配蘇生術が施されたが、その約4時間後に死亡している。死因は高サイトカイン血症、あるいは剖検後に脱水とDICによる多臓器不全とされている。ワクチン接種と死亡との因果関係の可能性については、時間的要素からは否定できないと言えるかと思われるが、現時点では基礎疾患を考慮しても、合理的な可能性のある尤もらしい説明は付かないと考える。

○C委員：

出生時の低酸素性脳症に伴う脳性麻痺、てんかん等の基礎疾患がある患児で、しかも剖検で副腎皮質の委縮（提供されている情報からは、ステロイド剤は連用されていないようで、4歳5カ月時にACTHが1カ月間投与されているのみであり、原因は不明と言わざるを得ない）が確認されていることから、感染やストレスに対する宿主側の反応に問題があったと推測される。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後3日目の発熱で、明らかな感染の兆候はなかったということであり、死因となった高サイトカイン血症に伴うDICとワクチン接種との因果関係は否定できないと判断する。

臨床検査結果

血液生化学検査

		2016/7/19	2016/9/4 午前 6 時 7 分
AST	U/L	18	1140
ALT	U/L	13	462
LDH	U/L	206	2034
ALP	U/L	259	545
T-Bil	mg/dL	0.2	0.4
TP	g/dL	6.5	7.4
ALB	g/dL	3.4	4.2
Glu	mg/dL		48
BUN	mg/dL	9.2	20.2
Cr	mg/dL	0.10	0.46
Amy	U/L	36	83
CRP	mg/dL	1.32	0.10>
Na	mEq/L	137	136
K	mEq/L	3.9	6.3
Cl	mEq/L	102	99
Ca	mg/dL	8.4	10.5
P	mg/dL	3.9	7.9
フェリチン	ng/mL		1000.0<
CK	U/L	16	1637
WBC	/ μ L	6100	9800
RBC	/ μ L	408×10^4	470×10^4
Hb	g/dL	11.9	14.6
Ht	%	35.8	50.5
MCV	fL	88	107.4
MCH	pg	29.2	31.1
MCHC	g/dL	33.2	28.9
PLT	/ μ L	23.7×10^4	6.3×10^4
Neu	%	20.7	52.7
Lym	%	62.8	38.6
Mono	%	15.0	8.4

動脈血液ガス検査

		2016/9/4 午前 6 時 16 分	2016/9/4 午前 6 時 54 分
Glu	mg/dL	65	73
Lac	mg/dL	164	179
Na	mEq/L	138	138
K	mEq/L	6.1	6.2
Cl	mEq/L	105	107
Ca ²⁺	mmol/L	1.35	1.40
Hb	g/dL	14.6	14.4