



報告対象期間内	5	アクトヒブ(R1F93) プレベナー13(DP2407) ビームゲン(Y119N) テトラビック(4K35C)	3ヶ月・女性	なし	<p>本症例は自発報告からの情報。 3ヶ月、女性で乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)と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)混合ワクチンと沈降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)と組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)投与中にアナフィラキシー疑いが発現した症例である。</p> <p>家族歴:なし、父:気管支喘息、アトピー性皮膚炎 予診票の留意点:有: 2021年4月20日:ヒブ、肺炎球菌、HB、ロタリックス接種、副反応なし。 5月12日:体重6500g、発育良好、他既往歴なし 出生体重:3692g ワクチン、薬剤の過去の投与に対する副反応歴:なし。 2021年04月20日 予防ワクチン接種のため、アクトヒブ(投与量不明、ロット番号:不明)、プレベナー13(投与量不明、ロット番号:不明)、ビームゲン投与量不明、ロット番号:不明)、ロタリックス接種、副反応なし。 2021年05月18日 11:00頃、アクトヒブ(Hib)(2回目)(投与量不明、ロット番号:R1F93、右上腕)、テトラビック(DPT-IPV)(1回目)(0.5ml、ロット番号:4K35C)、プレベナー13(PCV-13)(2回目)(0.5ml、ロット番号:DP2407)、ビームゲン(HB)(2回目)(0.25ml、ロット番号:Y119N)を接種。 接種前、体温36.8℃。かぜ症状なし、活気あり、いつもと変わらない、診察所見異常なし。 接種後10分ぐらいで、顔面蒼白となり(全身反応)、意識レベル低下(全身反応)、反応なし、ぐったりして体動なし、けいれん発作なし(-)。 11:10頃:アナフィラキシー疑いが発現。 11:20、SPO2 99-100%、P:115/分、BP:86/50、不整なし、O2投与。ボスミン0.05ml皮下注。点滴開始。 11:50、ぐっすり眠っている、BP:75/38。じんましん(-)。血圧低下が発現。 12:23、覚醒。抱きおこすと嘔吐あり、再び顔面蒼白となる。入院依頼。救急車にて搬送。 頻脈(136回/分)が発現。 入院時、活気もどり、バイタル異常なし、プレドニン、アタラックスP投与にて、様子観察。 意識低下の転帰:回復、顔面蒼白の転帰:回復 2021年05月19日 昼、異常なし退院。頻脈の転帰:回復、アナフィラキシー疑いの転帰:回復、血圧低下の転帰:回復、嘔吐の転帰:回復 アナフィラキシー調査票 1症状の経過 突然の発症であった。 2臨床症状 皮膚症状/粘膜症状:その他 循環器系症状:測定された血圧低下(75/38mmHg)、頻脈(136回/分)、意識レベルの低下もしくは意識消失 呼吸器系症状:その他(顔面蒼白、意識レベル低下) 消化器系症状:嘔吐 臨床検査値:その他 アナフィラキシーの分類評価(ブライトン分類) ステップ1随伴症状のチェック Major基準 循環器系症状: 測定された血圧低下(75/38) 非代償性ショックの臨床的な診断(少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される):頻脈(136/分)、意識レベルの低下もしくは意識消失 Minor基準 循環器系症状:末梢性循環の減少(少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される):頻脈、意識レベルの低下 消化器系症状:嘔吐</p>	2021/4/20 接種28日前 2021/4/20 接種28日前 2021/5/18 接種当日 2021/5/19 接種翌日	アナフィラキシー反応	回復	4	γ	臨床症状の情報からはアナフィラキシーとは診断できない。
報告対象期間内	6	アクトヒブ	3ヶ月・女性	なし	<p>本症例は自発報告からの情報。 3ヶ月、女性で乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)投与中にアナフィラキシーショックの疑いが発現した症例である。</p> <p>治療歴に関して報告なし</p> <p>日付不明 予防ワクチン接種のため、アクトヒブ(投与量不明、ロット番号:不明)を接種した人がアナフィラキシーショックの疑いで入院されてきた。 日付不明 次のアクトヒブ接種スケジュールが1カ月後なので、それまでにアレルギー検査をしたい。 好塩基球活性化試験と、場合によってはブリック試験を検討している。 日付不明 アナフィラキシーショックの疑いの転帰:不明</p>		アナフィラキシーショック	不明	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。
報告対象期間内	7	アクトヒブ	3ヶ月・	なし	<p>本症例は自発報告からの情報。 3ヶ月、性別不明で乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)投与中に急性反応アナフィラキシーショックが発現した症例である。</p> <p>治療歴に関して報告なし</p> <p>日付不明 予防ワクチン接種のため、生後3か月の患者がアクトヒブ(ロット番号:不明、投与量不明)を投与した。 急性反応アナフィラキシーショックを起こして、近くから紹介されてきた。 それに関してワクチンが4種類ある。 日付不明 急性反応アナフィラキシーショックの転帰:不明</p>		アナフィラキシーショック	不明	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。
報告対象期間内	8	プレベナー13(DX5112) アクトヒブ ロタリックス 四種混合ワクチン ビームゲン	3ヶ月・	なし	<p>本症例は、メディカルインフォメーションを介して連絡可能な医師より入手した自発報告である。</p> <p>年齢3ヶ月、性別不明の患者が以下の薬剤を使用した。 予防接種として13価肺炎球菌結合型ワクチン(ジフテリアcrm197タンパク質)(プレベナー13、ロット番号:DX5112、使用期限:2023/02/28)単回量、投与日と投与経路は不明、 予防接種として結合型ヒブワクチン(破傷風トキソイド)(アクトヒブ、ロット番号は未提供)1DF、単回量、投与日と投与経路は不明、 予防として経口弱毒生ヒトタウウイルス(ロタリックス、パッチ/ロット番号は未提供)を経口にて単回量、投与日は不明、 予防接種としてジフテリアワクチントキソイド、百日咳ワクチン、不活化ポリオワクチン、破傷風ワクチントキソイド(ジフテリア・百日せき・破傷風・ポリオ混合ワクチン、パッチ/ロット番号は未提供)1DF、単回量、投与日と投与経路は不明、 予防接種としてB型肝炎ワクチン(B型肝炎ワクチン、パッチ/ロット番号は未提供)1DF、単回量、投与日と投与経路は不明。</p> <p>既往歴ならびに併用薬は報告されなかった。 上記のワクチン接種後に、アナフィラキシーと思われる症状が発現した。 事象の転帰は不明である。事象の重篤性分類ならびに因果関係評価は提供されていない。 再調査は不可である。追加情報の入手予定はない。</p>		アナフィラキシー様反応	不明	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。

報告対象期間内		9	ビームゲン(Y120M) アクトヒブ プレベナー13 テトラビックス ロタリックス	乳幼児・女性	なし	2021/06/07* 14:40 Aクリニックにて、3ヶ月の予防接種でビームゲン注(ロット番号Y120M)、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン、4種混合ワクチン(他社品)、ロタリックス同時接種。 接種後10分から15分で、アナフィラキシーが疑われる症状起こってB病院入院された。 2021/06/08 過明けに退院後の診察に患者さんが来られる。	2021/6/7 接種当日 2021/6/8 接種1日後	アナフィラキシー反応	不明	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。
報告対象期間内		10	おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」(ZVA027A) クアトロバックス(A056C)	1歳・女性	低出生体重児 動脈管閉存症 新生児呼吸窮迫症候群	1歳2か月、女児。 2021年4月30日(接種当日) 夕方 近医にてクアトロバックス、おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」を接種。 同日不明時(接種10分後) 前胸部、頸部、顔面に発疹出現。発赤拡大もあり。 報告者病院へ救急搬送。 同日16:48(接種不明分後) 救急隊到着、収容。 同日17:14(接種不明分後) 病院到着。 同日不明時(接種不明分後) 軽度の咳嗽あり。 アナフィラキシーとしてボスミン 0.01mL/kgを左大腿外側に筋注。 アナフィラキシー分類評価(プライトン分類):カテゴリー 2 発疹改善傾向あり。アナフィラキシーは回復。 入院にて経過観察。その後も特に異常はなく経過良好。 事象「アナフィラキシー」の転帰:回復 2021年5月1日 9:00(接種1日後) 症状改善を確認し退院。		アナフィラキシー反応	回復	2	α	接種直後に皮膚症状と軽度であるが呼吸器症状を呈した。
報告対象期間内		11	プレベナー13(DK2843) アクトヒブ	3歳・男性	ネフローゼ症候群	これは医薬品医療機器総合機構(PMDA)から入手した連絡可能な医師からの自発報告である。規制当局報告番号は、v21100270である。 3歳男児患者(ワクチン接種時の年齢:3歳)は、18Mar2021 16:00に予防接種のために沈降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)(プレベナー13、ロット番号:DK2843、使用期限:31Oct2022、単回量、投与経路不明)の4回目の接種を受けた。 18Mar2021 15:30に予防接種のためにヒブワクチン(トキソイド結合体)(アクトヒブ、ロット番号、使用期限:未報告、単回量、投与経路不明)の接種を受けた。 病歴には01Jul2019から罹患中のネフローゼがあった。 患者はアクトヒブの1回目、2回目、3回目の投与を受け、プレベナー13の1回目、2回目、3回目の投与を受けた(全て不明日)。 併用薬にはネフローゼ症候群に対してプレドニゾロン(プレドニン)、ミゾリピン(開始日、中止日未報告)、セチリジン塩酸塩(ジルテック、開始日、中止日未報告、投与理由不明)、モンテルカストナトリウム(シングレア、開始日、中止日未報告、投与理由不明)があった。 患者はアナフィラキシーを経験し、18Mar2021 17:20に入院した。アナフィラキシーは、医療機関、医師だけでなく救急救命室受診を要した。 患者は18Mar2021から23Mar2021まで入院した(6日間とも報告された)。 小児科医はアナフィラキシーを重篤(入院を要する)と分類し、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(ジフテリアCRM197タンパク質)との因果関係を可能性大、および乾燥ヘモフィルス(b型)ワクチン(破傷風トキソイド結合体)との因果関係を可能性小と評価した。他要因(他の疾患等)の可能性はなかった。 18May2021時点、小児科医は、患者はネフローゼのためプレドニゾロン3mg隔日、およびミゾリピン150mgを内服しているとコメントした。 18Mar2021、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)、および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(ジフテリアCRM197タンパク質)が投与された。 全身性発疹、発熱、および嘔吐は、ワクチン接種の1時間半後に認められた。アナフィラキシーと診断された。 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(ジフテリアCRM197タンパク質)のワクチン接種部位には著明な発赤と腫脹が見られたため、ワクチンと事象の因果関係の可能性は高いと考えられた。 事象の経過は次の通りであった:ワクチン接種後1時間以内に体のかゆみと発疹が発現した。症状は全身に広がり、顔色不良と1回の嘔吐があった。救急車で病院に搬送された。アナフィラキシーと診断された。 臨床検査を実施、体温:摂氏37.1(18Mar2021 ワクチン接種前)。 報告者は次の通り結論付けた:沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(ジフテリアCRM197タンパク質)のワクチン接種部位に発疹著明であり、因果関係が疑われた。ネフローゼに対する内服薬は予防接種に問題ないと判断した。 ステロイド輸液による治療により23Mar2021、患者はアナフィラキシーから回復した。その他事象の転帰は不明であった。 追加情報(18May2021):同小児科医より入手した新情報:患者情報、病歴詳細、ワクチン接種情報、併用薬詳細、事象詳細、および臨床経過。 追跡調査は完了した。これ以上の情報は期待できない。		アナフィラキシー反応	回復	4	γ	
報告対象期間前	再評価	12	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(鳥居株)*武田薬品(G916) 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)(Y114L) 日本脳炎ワクチン(北京株)*阪大微研(JR492)	11歳・男性	なし	本例は、医薬品医療機器総合機構を通じて入手した医師による副反応報告症例(厚生労働省受付番号:v20101734)である。 過去2回の日本脳炎ワクチン接種で副反応なしであった患者。 日付不明 接種前の体温:36度5分。 2021/03/09 この日の体調は良好。午後4時30分、小児キャッチアップワクチン希望あり、おたふくワクチン(第1期1回目)、B型肝炎ワクチン(第1期1回目)、日本脳炎ワクチン(第1期3回目)同時任意接種施行(上腕左におたふくワクチンと日本脳炎ワクチン、接種部位は2.5cm以上確保、右にB型肝炎ワクチン)。全種を接種終了直後より顔面の血色不良、両耳の耳閉感と嘔気、立てない程のふらつきと血圧低下、呼吸困難を生じアドレナリン0.3mgを筋注。その後、速やかに症状改善したが、反復性アナフィラキシー反応が懸念され救急車で他院に搬送。再燃予防のステロイド静注し、再燃もなく症状安定。 2021/03/10 アナフィラキシーショック回復。退院となった。 日付不明 両耳の耳閉感転帰不明。	2021/3/9 接種当日 2021/3/10 接種1日後	アナフィラキシーショック	回復	4	γ	
報告対象期間内		13	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。 子宮頸がん予防のため、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(製品名不明)を接種した(接種日、接種量、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。 日付不明(14歳時)、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)を接種した際、息が出来ない程の呼吸困難があり、アナフィラキシーを発症した(アナフィラキシーが発現)。 日付不明(26歳時)、患者は新型コロナワクチンを打ち、結局問題なく経過した。 報告時点で、アナフィラキシーの転帰は不明。		アナフィラキシー反応	不明	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。

報告対象期間内		14	ガーダシル	14歳・女性	なし	<p>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価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(ガーダシル水性懸濁筋注)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)。</p> <p>その他の併用薬は報告されていない。</p> <p>2021/05/25、17:30 組換え沈降4価ヒトパピローマ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)。</p> <p>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/mm3、ALY#:1.1%、BAS#:0.13×1000/mm3、BAS#:1.9%、CRP:0.0、EOS#:0.10×1000/mm3、EOS#:1.5%、HCT:36.2、HGB:12.7、LIC#:0.01×1000/mm3、LIC#:0.2%、LYM#:3.38×1000/mm3、LYM#:50.7%、MCH:31.9、MCHC:35.0、MCV:91.2、MON#:0.25×1000/mm3、MON#:3.7%、MPV:8.4、NEU#:2.81×1000/mm3、NEU#:42.2%、PCT:0.134、PDW:13.4、P-LCC:30.7×1000/mm3、P-LCR:19.4、PLT:158、RBC:3.97、RDW-CV:10.9、RDW-SD:32.0、WBC:6.7。</p> <p>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。</p> <p>2021/05/25、17:40 BP:84/49 P49。顔色不良、下眼瞼色不良。起立不可が発現、脱力あり、嘔気(+)(嘔気が発現)。</p> <p>2021/05/25、17:45 顔色やや改善、輸液用電解質液(T1)を200ml/30分DIV投与開始、レベルクリア。下肢挙上。</p> <p>2021/05/25、17:55 BP:98/61 P55(整)、顔色良好、体調改善へ(意識消失、脱力、face pale顔色不良、起立不可、嘔気は軽快)。</p> <p>2021/05/25、18:10 BP:102/62 P49。</p> <p>2021/05/25、18:20 抜針、BP:94/64 P63。</p> <p>2021/05/26報告時点で、アナフィラキシー疑い、迷走神経反射疑いの転帰は不明。</p>	<p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/25 接種当日</p> <p>2021/5/26 接種1日後</p>	アナフィラキシー反応 意識消失	不明 軽快	4	γ	アナフィラキシーよりも血管迷走神経反応による症状である可能性が高いと考える。
報告対象期間内		15	ガーダシル	14歳・女性	なし	<p>医師より14歳女性患者の情報を入手。</p> <p>予防のため、組換え沈降4価ヒトパピローマ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筋注シリンジ)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)。</p> <p>その他の併用薬は報告されていない。</p> <p>2021/06/19、朝、組換え沈降4価ヒトパピローマ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、10分以内に「しんどい」との訴えて、ベッドに横になっていたが、嘔吐(1回)。心拍が30近くまで低下(心拍低下、迷走神経反射の疑い、アナフィラキシーの疑いが発現)、アドレナリン(ボスミン)注射。救急車にて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。</p> <p>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)。退院予定との連絡あった。</p> <p>報告時点で、しんどい、嘔吐の転帰は不明。</p>	<p>2021/6/19 接種当日</p> <p>2021/6/21 接種2日後</p>	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	アナフィラキシーよりも血管迷走神経反応による症状である可能性が高いと考える。
報告対象期間前	再評価	16	ガーダシル	18歳・女性	処置に対する不安 注射恐怖 緊張	<p>医師より18歳女性患者の情報を入手。</p> <p>患者には、血管迷走神経性失神素因(注射に対する恐怖感、不安感、緊張感)の原疾患・合併症があった。</p> <p>患者には、心疾患、てんかん、代謝異常(例:糖尿病)、アレルギー(例:ワクチン、ワクチンの成分、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、湿疹、喘息等)、意識消失の既往歴はなかった。</p> <p>予防のため、1回目の組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ)、2020/12/24にて接種した(投与量、接種部位、ロット番号は報告されていない)。</p> <p>予防のため、2回目の組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)(ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ)、2021/02/18にて右三角筋に接種した(投与量、ロット番号は報告されていない)。</p> <p>その他の併用薬は報告されていない。</p> <p>2020/12/24、1回目の組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)を接種した。迷走神経反射(1回目)が発現(軽度)。迷走神経反射(1回目)は回復。</p> <p>2021/02/18、18時20分、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)を右三角筋に接種した。診察室から待合室に独歩で移動し、背もたれのあるイスで座位約1分後、しんどいと訴えあり、母、看護師が付き添い、処置室に独歩で移動。迷走神経反射(重症)(2回目)が発現。アナフィラキシーの可能性あり(アナフィラキシーの可能性が発現)。</p> <p>18時21分、前兆なく意識レベルなし(意識喪失が発現)、完全に意識消失した。</p> <p>18時22分、移動途中で意識消失し、処置室のベッドに倒れ込む。血圧測定不能。脈拍:20。意識喪失発現時は、患者は座位。意識喪失の程度(Japan Coma Scale ICS区分)はJCS300(痛み刺激に対して全く反応しない)。心音はほとんど聴取せず。大人が患者をささえてベッドにながれこむ。治療としてアドレナリン(アドレナリン)0.5mgを左大腿中央外側に筋注。自発呼吸あり。皮膚蒼白、呼吸パターンは、リズムの異常、呼吸回数、換気量の異常、その他の異常、特徴的な呼吸パターンの出現は無。咬舌は無。</p> <p>18時30分、JCS:300、血圧測定不能、脈拍:40。アドレナリン0.5mgを左三角筋に筋注。</p> <p>18時40分、収縮期/拡張期血圧:109/64、脈拍:60。目覚める。意識戻る。</p> <p>18時45分、救急車で、A病院に救急運ばれ、病院に到着した際には、意識回復(意識喪失は回復(仰臥位))。後送病院でバイタル安定を、経過観察入院。その後、A病院で1日入院された。迷走神経反射(重症)(2回目)は回復。</p> <p>2021/02/19、全身状態良好にて退院。</p> <p>2021/03/18報告時点で、アナフィラキシーの可能性、迷走神経反射(1回目)の転帰は不明。特別な検査の実施、脳波、頭部MRI、心電図、CT、MRIの測定なし。意識喪失発現に影響を与える薬剤を直前に服用していなかった。血糖値、カルシウム、ナトリウム、カリウム、アンモニア、エタノール、その他の薬物は測定なし。意識喪失から回復後、症状が発現しなかった。意識喪失の再発は無。転倒による処置を要する怪我は無。</p> <p>2021/04/01報告時点で、アナフィラキシーの可能性、迷走神経反射(1回目)は回復。</p>	<p>2020/12/24 接種56日前</p> <p>2021/2/18 接種当日</p> <p>2021/2/19 接種1日後</p> <p>2021/3/18 接種28日後</p> <p>2021/4/1 接種42日後</p>	アナフィラキシー反応 失神 意識消失	回復 回復 回復	4	γ	アナフィラキシーよりも血管迷走神経反応による症状である可能性が高いと考える。

報告対象期間内		17	ラビビュール (ARBA091A、ARBA091A) ビームゲン (Y116N)	28歳・女性	なし	<p>本例は医師からの報告。</p> <p>患者: 28歳、女性</p> <p>被疑製品: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン (ラビビュール筋注用) 注射用(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)(使用理由: 免疫)</p> <p>併用製品: ビームゲン (HEPATITIS B VACCINE)および破傷風トキソイド</p> <p>2021年04月15日 ラビビュール筋注用(筋肉内)1ml(1回目)接種。</p> <p>2021年4月 左肩痛(重篤性: 非重篤)、倦怠感(重篤性: 非重篤)を発現。</p> <p>2021年04月22日 ラビビュール筋注用(筋肉内)1ml(2回目)接種。</p> <p>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、企業重篤およびその他: その他の医学的に重要な状態)を発現。</p> <p>接種20分経過後、帰宅途中に電話連絡あり、アレルギー症状を訴える。再来院指示し、接種50分後に来院。尋麻疹、顔面紅潮、舌・口唇腫脹、咽頭喉頭違和感を認めた。意識清明。喘鳴なし。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。</p> <p>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。</p> <p>2021年05月14日 抗ヒスタミン剤の静脈投与等にて治療し退院した。</p> <p>年月日不明 アナフィラキシーショックの転帰は回復、関節痛の転帰は不明、倦怠感の転帰は不明。治療製品: 生食 (塩化ナトリウム)、強力ネオミノファーゲンシー (L-システイン塩酸塩 + グリシン + グリチルリチン酸-アンモニウム)、酸素およびアドレナリン</p> <p>アナフィラキシーショックについて 被疑薬投与から発症までの時間: 10分 発症から最終転記までの時間: 1日 発症時の器官系症状 Major基準 (皮膚症状/粘膜症状) 全身性尋麻疹、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、咽頭閉塞感 (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、皮疹</p>	2021/4/15 接種28日前	2021/4/22 接種21日前	2021/5/13 接種当日	2021/5/14 接種1日後	アナフィラキシーショック	回復	1	α					
報告対象期間前	再評価	18	エイムゲン (HAV04) ラビビュール (ARBA091A) 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン (鳥居株) * 武田薬品 (G916) 乾燥弱毒生水痘ワクチン (岡株) * 阪大微研 (VZ301)	30歳・男性	なし	<p>2021/03/02* 接種前体温: 35.8℃、予診票での留意点: あり(前回(2021/2/16、ラビビュール、腸チフスワクチン)接種後に倦怠感あり。)</p> <p>9:45 2回目エイムゲン(ロット番号HAV04)、3回目ラビビュール、1回目おたふくかぜワクチン、2回目水痘ワクチン同時接種。</p> <p>5分後、両上肢しびれ、倦怠感あり。</p> <p>10:00 Vitals: BP:116/77、HR:98、SpO2:99%、顔面紅潮あり。口腔粘膜疹なし。</p> <p>10:10 顔面発赤増強、口腔粘膜・陰部(亀頭部)発赤あり。BP:60/30。アナフィラキシーショックが発現。アドレナリン0.3mg筋注。</p> <p>10:16 2回目アドレナリン筋注。意識clear。</p> <p>アナフィラキシーショックは軽快。</p> <p>経過観察のため入院。</p> <p>2021/03/03 翌日退院。</p>	2021/3/2 接種当日				2021/3/3 接種1日後	アナフィラキシーショック	軽快	1	α				
報告対象期間前	再評価	19	ラビビュール (ARBA091A) おたふくかぜワクチン (G916) 水痘ワクチン (VZ301)	30歳・男性	なし	<p>本例は医師からの報告。情報入手経路は規制当局。</p> <p>患者: 30歳、男性</p> <p>被疑製品: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン (ラビビュール筋注用) 注射用(水溶液)(バッチ番号ARBA091A/有効期限2022年03月28日、使用理由: 予防)、おたふくかぜワクチン (MUMPS VACCINE (LIVE ATTENUATED))(使用理由: 免疫)、水痘ワクチン (LIVE VARICELLA VIRUS VACCINE)(使用理由: 予防)、TYPHOID VACCINE(使用理由: 免疫)、エイムゲン (HEPATITIS A VACCINE)(使用理由: A型肝炎)</p> <p>2021年02月16日 ラビビュール筋注用(筋肉内)1 ml(1回目)投与開始、TYPHOID VACCINE(筋肉内)0.5 ml投与開始。 ラビビュール筋注用投与開始1日未滿後、倦怠感(重篤性: 非重篤)を発現。</p> <p>年月日不明 ラビビュール筋注用(筋肉内)1 ml(2回目)投与開始、エイムゲン0.5 ml投与開始。</p> <p>2021年03月02日 ラビビュール筋注用(筋肉内)1 ml(3回目)投与開始、おたふくかぜワクチン0.5 ml投与開始、水痘ワクチン0.5 ml投与開始。 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、企業重篤および生命を脅かすもの)を発現。</p> <p>2021年03月03日 アナフィラキシーショックの転帰は軽快。</p> <p>年月日不明 倦怠感の転帰は不明。</p>					2021/3/2 接種当日			2021/3/3 接種1日後	アナフィラキシーショック	軽快	4	γ	症状などに関する情報が不十分である。

報告対象期間内	20	乾燥弱毒生風しんワクチン(TO-336株) * 武田薬品(E603)	33歳・女性	ヘノッホ・シェーンライ ン紫斑病	<p>本例は、医薬品医療機器総合機構を通じて入手した内科医による副反応報告症例(厚生労働省受付番号:v21104777)であり、その後、同医師により報告された。</p> <p>日付不明 接種前体温 36度3分。 2021/04/21 AM11:15、風疹ワクチン(任意接種)0.5mLをアルコール綿で消毒した左上肢に皮下注射をして待合室に移動。AM11:23、患者本人より接種部位が赤くなってきたと訴えあり(アナフィラキシーショック)。自力で処置室へ移動→臥床。接種部位直上にφ1cm楕円形の発赤が5-6個出現。呼吸が苦しいと訴えあり。患部にかゆみあり。BP 138/50、P 114、SAT 98%(RA)、RR 12回/分。数分の経過で発赤はすぐ首下まで広がった。AM11:30、ヘキジン消毒し左大腿外側にアドレナリン0.3mg筋注、上肢にルートをとりNS 500mL全開で点滴投与スタート。AM11:34、BP 125/76、P 121、SAT 99%(RA)。救急隊到着。AM11:48、発赤はうすくなりはじめる。呼吸苦軽減、BT 36.9℃。NS 500mL 2本目スタート。AM11:55、両大腿に軽度の振戦あり。PM12:20、救急車で他院へ搬送。他院に入院。 2021/04/23 回復。</p> <p>&lt;家族歴&gt; 母:アルコール綿アレルギー 名称:アルコール 症状:皮疹</p>	2021/4/21 接種当日	アナフィラキシーショック	回復	2	α	
					2021/4/23 接種2日後						

注1:平成29年9月22日合同部会にて審議済みであったものの、文献化に伴い、アナフィラキシーの考察がなされたことから追加報告が提出され、今般アナフィラキシー症例として今回審議対象となった症例

注2:平成25年9月12日合同部会にて審議済みであったものの、文献化に伴い、アナフィラキシーの考察がなされたことから追加報告が提出され、今般アナフィラキシー症例として今回審議対象となった症例

※1 プライオン分類レベルは、以下の事象について評価している。

・アナフィラキシー(PT アナフィラキシー、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ショック、アナフィラキシー様反応)

※2 専門家の因果関係評価

α:「ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因となったことが否定できない症例

β:「ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因とは認められない症例

γ:「情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの」

情報が十分でない、使用目的又は方法が適正でない等のためワクチン接種と事象発現との因果関係の評価ができない症例

別紙 1

本例は医師からの報告。情報入手経路は医薬情報担当者。

患者：8週、女性

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(バッチ番号 RT011/有効期限 2021 年 09 月 30 日、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)) 注射剤(水溶液)(バッチ番号 R1B39/有効期限 2021 年 03 月 16 日、使用理由：予防)、  
プレベナー13 (PNEUMOCOCCAL 13 VALENT CONJUGATE VACCINE) 注射剤(水溶液)(バッチ番号 AK8730/有効期限 2021 年 09 月 30 日、使用理由：予防)、  
ビームゲン（HEPATITIS B VACCINE）注射剤(水溶液)(バッチ番号 Y111M/有効期限 2021 年 09 月 04 日、使用理由：予防)

現病：泣き

家族歴：特になし

予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近 1 か月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)：無

体重：4.9 kg、身長：55.4 cm

2020 年 05 月 25 日

A 病院にて、午後 2 時 5 分 Hib 0.5 ml、小児肺炎球菌 0.5 ml、HBV 0.25 ml を両上腕に接種後泣いていたが 1 分後よりロタリックス内用液(経口)1.5 ml(1 回目)接種を始めた。

午後 2 時 10 分、ロタリックスをゆっくり内服中、まだ終了前にアナフィラキシー(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)を発症。

なかなか飲めず少量ずつでやっと 80%ぐらいとなった接種開始後約 3 分後に突然啼泣をやめ全身の皮膚色不良(重篤性：非重篤)認めた。

上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難(重篤性：非重篤)および中枢血管(大腿動脈、頸動脈等)の脈拍微弱(重篤性：非重篤)を発現。

迷走神経反射を疑い(重篤性：非重篤)刺激するも改善なく悪化傾向あり処置室に連れて行き酸素投与を始めた。

刺激を続けるも改善ないため、急激な意識障害(重篤性：企業重篤)、末梢循環不全(重篤性：非重篤)といったアナフィラキシーの循環器症状と診断。酸素投与なしでは SpO<sub>2</sub> 低下のシ

ショック症状(重篤性：企業重篤)。ボスミンの筋注を行った(発症 10 分後)。  
ボスミン投与まで聴診、ベッドサイドモニターでの ECG でも徐脈は認めなかったが、投与後は 150 以上となった。  
投与後も啼泣なく四肢顔面の末梢不全症状改善なく B 病院(2 次病院)への依頼のため救急車を要請した。  
啼泣なく意識は傾眠(重篤性：非重篤)が続くもののモニター上は HR150、SpO2 もほぼ 100 をキープできていた(酸素投与下)。  
発症 30 分頃、ボスミン投与から 20 分ほどで救急隊到着しそのころより意識改善傾向あり、啼泣みられ全身蒼白も軽快傾向認め搬送中も悪化は認めなかった。  
そのまま 40 分(発症より)後に搬送(B 病院へ)。  
B 病院に搬送されて、到着時も状態安定していたようだがアナフィラキシー疑いにて入院となった。

2020 年 05 月 26 日

退院。

アナフィラキシーショック、意識障害、意識消失、ショック症状、全身蒼白、血管迷走神経性反応、末梢循環不全、傾眠、呼吸困難および脈拍微弱の転帰は回復。

患者は完全に回復した。

今後のワクチンについては予防接種センターでもある B 病院にて注意して接種する予定になっている。

ジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎、破傷風

症状：アナフィラキシー

Hib 感染症、小児の肺炎球菌感染症

症状：アナフィラキシー

B 型肝炎

症状：アナフィラキシー

診断に関連する検査及び処置の結果

検査年月日不明

出生体重：2723 グラム

検査年月日不明

体温(接種前)：37 度 3 分

2020 年 5 月 25 日

S p O<sub>2</sub>：酸素投与なしでは SpO<sub>2</sub> 低下のショック症状

S p O<sub>2</sub>：ほぼ 100(酸素投与下)



HR：150 以上(ボスミン投与後)

毛細血管再還流時間：3 秒より長い

脈拍：中枢血管(大腿動脈、頸動脈等)の脈拍微弱

血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間：3 秒より長い

治療製品：ボスミン外 (アドレナリン)

[過敏症/アナフィラキシーに関する情報]

1. 発現事象は以下に該当するか

発症は突然でしたか：はい

被疑薬投与～発症までの時間：3 分(投与中)

徴候及び症状は急速な進行でしたか：はい

発症～最終転帰までの時間：40 分

以下の器官系症状を含むか：

[Major 基準] 循環器症状

非代償性ショックの臨床的な診断

-毛細血管再還流時間：3 秒より長い

-中枢血管(大腿動脈、頸動脈等)の脈拍微弱

-意識レベル低下(JCS:3 桁)

-意識消失

[Minor 基準] 循環器系症状

-血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間：3 秒より長い

-意識レベル低下(JCS:3 桁)

呼吸器系症状

-上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難

2. 既往歴

他の薬剤でのアレルギー反応発現の有無：無

3. 診断検査の有無：無

4. 症例転帰

患者は完全に回復されましたか：はい

## 別紙 2

### 症例 2

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

被験者：3 ヶ月、男性

試験詳細：NON-GSK Study with Rotarix

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 pathology2019 : 1-6

試験医薬品：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）

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)、  
プレベナー13 (PNEUMOCOCCAL 13 VALENT CONJUGATE VACCINE)(使用理由：予防)、

クアトロバック（ジフテリアトキソイド + ポリオワクチン + 百日咳トキソイド + 破傷風トキソ）(使用理由：予防)、

ヘプタバックス (HEPATITIS B VACCINE)(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 110 日の男児に関するものである。男児は、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)、13 価肺炎球菌(PCV13)ワクチン(詳細不明)、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(DPT-IPV)ワクチン(詳細不明)及び B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン(詳細不明)の接種を受けた(いずれも製造業者不明)。本症例は、本文献で報告されている症例 2 に該当する。

男児は、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。

原疾患：なし

基礎疾患なし。

妊娠分娩歴や既往歴に特記事項なし。

出生時に異常はなく、在胎 40 週にて出生。出生時体重：3600g。同胞なし。

家族歴：特に無し

発育及び発達の異常は認められなかった。

2017 年 05 月 26 日(生後 63 日目)

予防として、ロタリックス内用液(経口) 1.5 ml(1 回目)(ロット番号：AROLB604AA)、アクトヒブ(Hib ワクチン)(皮下注、ロット番号：M1189)、プレベナー13(PCV13 ワクチン)(皮下注、ロット番号：16F01A)及びヘプタバックス(HBV ワクチン)(皮下注、ロット番号：9KT13R)を初回接種した。

特に異常なし。副反応は認められなかった。体重は 5600g であった。

2017 年 06 月 29 日(生後 107 日目)

15：50 接種前の体温：36.6°C。予診票上の留意点はなし。接種前後、特に異常は認められなかった。

ロタリックス内用液(経口) 1.5mL(2 回目、ロット番号：AROLB604AA)、アクトヒブ(皮下) 0.5mL(2 回目、ロット番号：M1308)、プレベナー13 (皮下) 0.5mL(2 回目、ロット番号：16F01A)(接種部位：左大腿部)、クアトロバックス(皮下) 0.5mL(初回、ロット番号：A036A)、ヘプタバックス(皮下) 0.25mL(2 回目、ロット番号：9KT16R)(接種部位：右大腿部)接種。同日がアクトヒブの最終接種日であった。

5 種類のワクチンを同時接種し、最終のワクチン接種後、同日に感冒症状(上気道感染症状)(重篤性：死に至るもの)を認めた。

2017 年 06 月 30 日

咳(重篤性：死に至るもの)、鼻水(重篤性：死に至るもの)、風邪症状(重篤性：その他医学的に重要な状態/介助を要するもの)あり。

RS ウイルス感染症疑い(重篤性：死に至るもの、その他医学的に重要な状態/介助を要するもの)あり。

2017 年 06 月

接種以降(詳細不明)、咳嗽や鼻水、くしゃみ(重篤性：死に至るもの)が軽度認められていたが、発熱はなく自宅で経過観察していた。

2017年07月02日(生後110日目)

午前0時頃 最終生存確認。ダブルベッドで両親に添い寝されていた。仰臥位。

午前2:07 呼吸停止状態(重篤性:企業重篤、その他医学的に重要な状態/介助を要するもの)発現。

午前2:50 左側臥位で呼吸停止状態に母親が気づき、救急要請となった。救急隊着時、既に心肺停止状態(重篤性:企業重篤)であり、蘇生術施行するも自己心拍再開なかった。

午前3:08 Tセンター到着後、意識レベルJCS 300、心肺停止状態であった。気管挿管、昇圧剤投与等を行ったが反応なく、心拍も再開されなかった。単純X線検査で異常は認められなかった。

午前4:11 死亡が確認された(報告された死因:乳児突然死(報告された死因:肺炎、突然死(RSウイルス感染症疑い)/乳児突然死、急性気管・気管支炎、咳/咳嗽、鼻水およびくしゃみ、剖検の実施:はい、剖検の結果:上気道感染)。

乳児突然死(重篤性:死に至るものおよび企業重篤)を発現。

肺炎の転帰は死亡、突然死(RSウイルス感染症疑い)/乳児突然死の転帰は死亡、感冒症状(上気道感染症状)/上気道感染の転帰は死亡、急性気管・気管支炎の転帰は死亡、咳/咳嗽の転帰は死亡、鼻水の転帰は死亡、くしゃみの転帰は死亡。

2017年07月04日

解剖。肺内気管支周囲に所見あり(何かは不明)。急性上気道炎から下気道炎に至った可能性(重篤性:非重篤)が考えられ、ウイルス関与の突然死の疑いとされた。

上気道(とくにRSVなど)による無呼吸発作(重篤性:企業重篤)の可能性もあり。

剖検が実施された。肺間質に炎症細胞浸潤(重篤性:非重篤、並びにリンパ節及び脾臓の腫大(重篤性:非重篤)が認められた。

膀胱洗浄液について、薬物中毒検出用キットにより検査した結果、いずれの項目も陰性であった。

病理組織学検査の結果は以下のとおりであった。

心臓において、心筋繊維の走行は正常で、細胞質及び核の大きさは小さく、未成熟であったが、炎症細胞浸潤は認められず、全般に異常は認められなかった。

肺全体において、広範に多数の球菌の菌塊(重篤性:非重篤)が認められた。また、巣状に肺胞や肺胞道の崩壊(重篤性:非重篤)が認められた。赤血球が認められ、その半数が溶血状のゴースト(重篤性:非重篤)であり、多数のマクロファージ及び単核細胞(リンパ球・単球)が、びまん性に広がり、マクロファージの貪食像が認められた。また、毛細血管において、溶血状のゴースト(重篤性:非重篤)が多数認められた。

気管、細気管支及び終末気管支の粘膜上皮細胞は、菌塊、粘液(重篤性:非重篤)、一部溶血を含む血液成分及びマクロファージが認められた。肺臓間質はやや肥厚し、一部で繊維化を

伴い肺炎像を呈していた。

肝臓において、肝小葉構造は保たれているが、グリソン鞘に軽度のリンパ球浸潤(重篤性：非重篤)が認められた。類洞は拡張し、著明にうっ血状(重篤性：企業重篤)であった。腎臓において、うっ血(重篤性：企業重篤)は認められたが、糸球体の上皮細胞、基底膜及び内皮細胞の構造及び数は正常であり、尿細管、腎盂等に異常は認められなかった。脾臓において、うっ血(重篤性：企業重篤)が認められたが、その他異常は認められなかった。膵臓において、腺房細胞、導管及びランゲルハンス島に異常は認められなかった。口蓋扁桃において、上皮、リンパ小節及び固有層に異常は認められなかった。胸腺において、うっ血(重篤性：企業重篤)が認められたが、上皮細胞成分及びリンパ球成分が種々の割合で混在し、分葉状構造を呈し、異常は認められなかった。

甲状腺において、濾胞は大小なくコロイドが充満し、異常は認められなかったが、ややうっ血(重篤性：企業重篤)が認められた。副腎において、うっ血(重篤性：企業重篤)が認められたが、皮質及び髓質の正常構造は保たれており、異常は認められなかった。下垂体において、前葉、中間部及び後葉に異常は認められなかったが、うっ血(重篤性：企業重篤)は認められた。胃において、粘膜上皮、胃底腺、粘膜筋板及び粘膜下層に異常は認められなかった。脳全体は、やや浮腫状(重篤性：企業重篤)を呈していた。また、大脳、海馬、小脳、橋及び延髄に異常は認められなかった。

死因は肺炎(重篤性：死に至るものおよび企業重篤)とされた。

当大学病院法医学にて司法解剖となった。

解剖所見：発育は月齢相当で、損傷なし、重大な疾病や奇形等なし。胸腺及び肺表面に溢血点多数。心臓内血液に凝血あり。肺うっ血高度。肺割面で気管支周囲に白濁あり。脾腫大(27g)あり。

解剖時検査所見：血清ウイルス抗体価：コクサッキーウイルス B 群 3 型が 4 倍、B 群 4 型が 8 倍。サイトメガロウイルス IgM(+), IgG(+)。体重：6306g、身長：66cm

主要組織所見：急性気管・気管支炎、肺うっ血水腫、大脳皮質下の白質軟化巣、急性脾炎、血球貪食像、リンパ節等リンパ組織におけるリンパ球の脱落、アポトーシス像。

[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。患児のリンパ節切片の 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。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。リンパ節および気管支関連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。

剖検にて致命的な感染の徴候は認められなかった。剖検時の生化学検査で C-反応性蛋白の増加は認められなかった。剖検にて死因は肺炎もしくは上気道感染と判断された。剖検時、トリプターゼを測定したところ、5.8mcg/L と、SID 症例と関連している可能性のあるアナフィラキシー反応は認められなかった。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、血中に  $\alpha$ -溶血連鎖球菌が検出された。

年月日不明

呼吸停止状態、上気道(とくに RSV など)による無呼吸発作の可能性、心肺停止、アナフィラキシー反応の可能性、うっ血(肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、甲状腺、副腎、下垂体)、脳全体がやや浮腫状、風邪症状、発熱(接種直後)、急性上気道炎から下気道炎に至った可能性、肺全体の障害(肺間質に炎症細胞浸潤、球菌の菌塊、肺胞や肺胞道の崩壊)、グリソン鞘(肝臓)のリンパ球浸潤、溶血状のゴースト(肺、毛細血管)、菌塊、粘液、一部溶血あり(気管、細気管支、終末気管支)、リンパ節腫大、脾臓の腫大、高サイトカイン血症、血球貪食性リンパ組織球症/マクロファージ活性化症候群、急性脾炎、肺うっ血水腫、免疫学的反応異常、心臓内血液に凝血、大脳皮質下の白質軟化巣および扁桃炎の転帰は不明。

治療製品：昇圧剤

【家族歴】 母親および父親に関する情報

既婚

[年齢] 母親：不明、父親：30 歳(と思われる)(当院受診歴あり)

[職業] 母親：不明、父親：就業

[兄弟の人数] 0 人、[姉妹の人数] 0 人

[家族歴]

-代謝障害/先天性代謝異常症：不明

-心臓障害：不明

-家族が知っている SIDS/SUD または未然型 SIDS/SUD：不明

-乳児死亡/その他の理由：不明

-てんかんおよび痙攣：不明

-子供も非事故性損傷：不明

-兄弟姉妹の非事故性損傷：不明

[家庭環境]

- 喫煙 母親：不明、父親：不明  
(元喫煙者の場合、禁煙開始日)：未記載
- アルコール乱用 母親：未記載、父親：未記載
- 薬物乱用 母親：未記載、父親：未記載
- 居住地：地方

【妊娠および分娩歴】

[過去の妊娠]

- 妊娠回数：不明、分娩回数：不明、死産回数：不明、流産回数：不明

[今回の妊娠]

- 妊娠中の母親の疾患または合併症：不明
- 妊娠中の喫煙：不明
- 妊娠中の薬剤：不明
- 授乳中の薬剤：不明

[分娩]正常

[新生児の状態]

- 出生時在胎期間：40 週/日、早産児：無、多子出産：無
- 出生時体重：3600kg、身長：未記載、頭囲：未記載、アプガールスコア：未記載
- 先天性欠損：なし
- 胎児ジストレス：なし
- 母乳による授乳：不明
- 出生時の成長度および体重：生後 2 ヶ月(5 月 26 日)5600kg、正常と思われる。

【患児の病歴】

[既往歴]

- 既知のアレルギー：不明
- 既知の代謝異常症/酵素異常：不明
- チアノーゼ、呼吸停止、無呼吸：不明
- 胃食道逆流：不明
- 痙攣：不明
- 睡眠障害：不明
- ソーシャルワーカーとの面会前での虐待：不明
- 手術歴：不明
- その他の病歴：不明

[過去 2 週間以内の疾患(ワクチン接種日含む)]

- 疾患名および日付を記載：ワクチン以外当院受診なし(電話での問い合わせもなし)。
- 救急科来院：不明
- 伝染性疾患への曝露：不明
- 感染症：不明
- 発熱：不明
- 睡眠時過剰発汗：不明
- 睡眠時の大きな呼吸またはいびき：不明
- 嘔吐：不明
- 食欲変化：不明
- 下痢または便の変化：不明
- 呼吸困難：不明
- 異常な泣き：不明
- 嗜眠：不明
- その他：不明
- [最近の生活の変化(母子の離別、授乳に関する変化)]：不明

#### 【死亡時の状況】

##### [発見時]

- 発見時の状況：呼吸停止のようだ(警察よりの情報のみ)
- 最後の食事の日時：不明、最後の食事の内容：不明
- 実施した蘇生法および実施継続時間：不明(発見後救急車でTセンターを受診したようだ)
- 発見場所：(折り畳み式)ベッド(親子で川の字で寝ていたようだ(警察情報))
- 発見に至った経緯：不明(午前2時50分母親が異常に気付く)

[一緒に寝ていた人はいたか]誰と：両親、どこで：(折り畳み式)ベッド

##### [睡眠時の体位]

- 寝かせた時の体位：不明
- 発見時の体位：不明
- 何の上で寝ていたか：不明
- 乳児に持たせていたものまたは周囲の環境(テディベアなど)：不明
- 乳児に掛けていた布団/毛布の枚数：不明
- 発見時の体温：不明
- 室温：不明、暖房の種類：不明
- 付き添っていた人：母親、父親

【ワクチン接種】(薬剤名、バッチ(ロット)番号、初回/追加免疫、接種日、接種経路、接種部位の順)



ロタリックス、AROLB604AA、2回目追加、2017年6月29日、経口  
肺炎球菌(プレベナー)、16F01A、2回目追加、2017年6月29日、皮下、左大腿  
ヒブワクチン、M1308、2回目追加、2017年6月29日、皮下、左大腿  
4種混合ワクチン(クアトロバックス)、A036A、2回目追加、2017年6月29日、皮下、右大腿  
B型肝炎ワクチン(ヘプタバックス)、9KT16R、2回目追加、2017年6月29日、皮下、右大腿

[ワクチン接種時の解熱薬]なし

[ワクチン接種から死亡までの時間]59時間(死亡確認では60時間11分)

6月29日、15時50分接種。

7月2日2時50分発見。死亡確認は4時11分)

[最終ワクチン接種時後の有害事象]

-泣き：なし

-発熱：なし

-けいれん：なし

-その他の神経学的事象：なし

-アレルギー反応：なし

-その他：なし

[ワクチン接種前の有害事象]なし

[併用薬]なし

#### 【剖検】

-剖検実施：有

-剖検報告書の入手可能：無

-剖検により死因を特定：警察情報によると、剖検では肺内気管支周囲に所見あり。ウイルス関連(急性上気道炎から下気道炎か)の突然死の疑いとのことであった。警察情報では接種翌日よりカゼ症状あったとのこと。

-その他の観察所見：未記載

[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時間程(推定))

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時間程(推定))

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】：既に死亡していたが、診療情報より  
くしゃみ、鼻汁：有  
【消化器系症状】：不明

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：未記載

## 4. 症例転帰

患者は完全に回復したか：いいえ(死亡)

## 関連する検査結果

アデノウイルス検査

2017年07月02日：negativeunknown

アデノウイルス検査

2017年07月02日：Stool adenovirus antigen negativeunknown

アラニンアミノトランスフェラーゼ

2017年07月02日：10IU/L (基準値：-35)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

2017年07月02日：22IU/L (基準値：-30)

血中ビリルビン

2017年07月02日：0.0mg/dL (基準値：0.2-1.1)

血中クロール

2017年07月02日：76mEq/L (基準値：98-108)

血中クレアチンホスホキナーゼ

2017年07月02日：400IU/L (基準値：40-190)

血中クレアチンホスホキナーゼMB

2017年07月02日：218IU/L (基準値：-25)

血中クレアチニン

2017年07月02日：0.09mg/dL (基準値：0.5-1.1)

血中ブドウ糖

2017年07月02日：1820mg/dL (基準値：70-110)

血中カリウム

2017年07月02日：3.3mEq/L (基準値：3.5-4.8)

血中ナトリウム

2017年07月02日：108mEq/L (基準値：136-145)

血中尿素

2017年07月02日：2mg/dL (基準値：8-20)

C-反応性蛋白

2017年07月02日：less than 0.09mg/dL (基準値：-0.30)

胸部X線

2017年07月02日：no abnormalitiesunknown

ヘマトクリット

2017年07月02日：13.4% (基準値：40.0-48.0)

ヘモグロビン

2017年07月02日：3.0g/dL (基準値：13.5-17.5)

ヒトメタニューモウイルス検査

2017年07月02日：negativeunknown

A型インフルエンザウイルス検査

2017年07月02日：negativeunknown

B型インフルエンザウイルス検査

2017年07月02日：negativeunknown

平均赤血球ヘモグロビン

2017年07月02日：27.8pg (基準値：27.0-32.0)

平均赤血球ヘモグロビン

2017年07月02日：22.4pg (基準値：27.0-32.0)

平均赤血球容積

2017年07月02日：124.1fL (基準値：84.0-99.0)

平均血小板容積

2017年07月02日：12.4fL (基準値：8.9-12.6)

平均血小板容積

2017年07月02日：14fL (基準値：8.9-12.6)

平均血小板容積

2017年07月02日：45.4fL (基準値：8.9-12.6)

マイコプラズマ検査

2017年07月02日：negativeunknown

血小板数

2017年07月02日：126000/mcL (基準値：140000-400000)

血小板分布幅

2017年07月02日：0.7unknown

赤血球数

2017年07月02日：1080000/mcL (基準値：4100000-5300000)

赤血球分布幅

2017年07月02日：61.4fL (基準値：38.5-48.7)

赤血球分布幅

2017年07月02日：14.2% (基準値：11.5-14.5)

R S ウイルス検査

2017年07月02日：negativeunknown

ロタウイルス検査

2017年07月02日：Stool rotavirus antigen negativeunknown

白血球数

2017年07月02日：5100/mcL (基準値：4000-8000)

アデノウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

アデノウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

血中非抱合ビリルビン

2017年07月04日：0.5mg/dL (基準値：-0.8)

血中コリンエステラーゼ

2017年07月04日：341IU/L (基準値：242-495)

血中クレアチニン

2017年07月04日：1.44mg/dL (基準値：0.5-1.1)

血中尿素

2017年07月04日：5.3mg/dL (基準値：8-20)

C-反応性蛋白

2017年07月04日：0.45mg/dL (基準値：-0.30)

C S F 蛋白

2017年07月04日：670mg/dL (基準値：15-45)

クロストリジウム検査

2017年07月04日：positive 1 plusunknown

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：8unknown (基準値：-4)

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：4unknown (基準値：-4)

コクサッキーウイルス検査

2017年07月04日：less than 4unknown (基準値：-4)

サイトメガロウイルス検査

2017年07月04日：3.93/positiveunknown (基準値：-2.0)

サイトメガロウイルス検査

2017年07月04日：14.5/positiveunknown (基準値：-0.80)

エンテロコッカス検査

2017年07月04日：positive 1 plusunknown

インフルエンザウイルス検査

2017年07月04日：2unknown

インターロイキン濃度

2017年07月04日：52.8pg/mL (基準値：-4.0)

プロカルシトニン

2017年07月04日：less than or equal to 0.02ng/dL (基準値：-0.05)

総蛋白

2017年07月04日：7.8unknown

R S ウイルス検査

2017年07月04日：2unknown

滑液中細胞数

2017年07月04日：2048/mcL (基準値：-5)

チモール混濁反応

2017年07月04日：4.2unknown (基準値：-4.0)

トリプターゼ

2017年07月04日：5.8mcg/L

(意見の続き)

明らかな感染巣は気管・気管支炎のみだが、急性脾炎や血球貪食像からは、何らかの免疫反応を引き起こす病態が契機となり、異常な高サイトカイン状態に陥っていることが推測さ

れた。全身のリンパ組織におけるアポトーシス像も何らかの免疫学的反応異常を反映しているのではないかと考えられたが、ワクチン接種との直接の因果関係は不明である。

#### [接種医の意見]

詳しい検査所見など不明で私見であるが、ワクチン関連は完全には否定できないが上気道(とくにRSVなど)による無呼吸発作の可能性もありと考える。

剖検の結果、呼吸器感染症の疑い所見が得ているが、近隣でRSウイルス感染症が流行しており、ワクチンの可能性は否定出来ないものの極めて低く、私見ではあるがRSウイルス感染症による突然死の可能性が高いのではと考えている。

#### [解剖医の意見]

病理組織検査にて肺炎像を認め、CRP、IL-6が上昇し、死亡に何らかの感染症が関連している可能性がある。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)等の他のワクチン接種は2回目なのでアナフィラキシー反応も含めて、ワクチン接種と死亡との因果関係を否定はできないと思う。しかし、因果関係は不明である。

肺炎の発現有無：発現なし、肺はうっ血水腫が高度であり、肺炎の存在も否定できないが、作製標本内では明らかな肺実質の炎症は確認されなかった。

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。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。

アナフィラキシーの可能性：死後診察ではあるが、アナフィラキシーを示唆する様な皮膚粘膜病変はない。組織学的にも気道の浮腫や好酸球浸潤も認めない。血清トリプターゼ値の上昇もない。また接種から3日後の死亡というのはアナフィラキシーでの死亡としてはいささか経過が長過ぎると思われる。従ってアナフィラキシーは鑑別の1つとして挙げられるが、可能性は低いと考えられる。

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、脾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/HLM 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。症例2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。症例1および症例2における2回目の接種、症例3における4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。

著者による結論：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、報告書では、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。

著者の見解：生後3ヵ月の患児2例については、ワクチンと突然死とに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、脾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/HLM 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。

JP2019JPN117166(B-19124707)は JP2017JPN106052(B- 17018475)の重複症例である。すべての情報は JP2017JPN106052(B- 17018475)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: DTP-IPV VACCINE (DIPHTHERIA TOXOID + PERTUSSIS TOXOID  
ACELLULAR + POLIOMYELITIS VACCINE + TETANUS TOXOID)(使用理由: 予防)、  
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)、  
沈降 B 型肝炎ワクチン (HEPATITIS B VACCINE)(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

感冒様前駆症状(重篤性: 非重篤)あり。

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

感冒症状の転帰は不明。

年月日不明

剖検所見は、頸部、腹膜リンパ節腫大、脾臓腫大を伴う気管支肺炎を呈していた。

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、脾臓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。

JP2020JPN214986(AB-21020116)は JP2017JPN106052(AB- 17018475)の重複症例である。

すべての情報は JP2017JPN106052(AB- 17018475)に含める。

別紙 3

症例 No 3

本例は医師からの報告。情報入手経路はライセンシー。

患者：3ヶ月、女性

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)、  
プレベナー13 (PNEUMOCOCCAL 13 VALENT CONJUGATE VACCINE)(使用理由：予防)、

スクエアキッズ（ジフテリアトキソイド + ポリオワクチン + 百日咳トキソイド + 破傷風トキソ)(使用理由：予防)

併用製品：沈降 B 型肝炎ワクチン (HEPATITIS B VACCINE)

現病：アトピー性皮膚炎(前胸部、背部、顔面部)

合併症、既往歴、アレルギー歴、過去の医薬品の副反応歴：無

併用療法：無

予診票での留意点：無

年月日不明

アクトヒブ(1回目)、プレベナー13(1回目)、B型肝炎ワクチン(1回目)は他院で単独接種をしていた。

2018年03月09日

接種前の体温：36.7度

接種前には前胸部、背部、顔面部にアトピー性皮膚炎をみとめていた。

14時40分、ロタリックス内用液(経口)(1回目、ロット番号：RT003)、アクトヒブ(皮下)(2回目)、プレベナー13(皮下)(2回目)、スクエアキッズ(皮下)(1回目)を同時接種。

14時55分、同時接種をした15分後より、四肢末梢から体幹にかけ膨疹(重篤性：非重篤)を認めた。Spo2 100、HR 150。

15時05分、アナフィラキシー(重篤性：企業重篤)を発現。消化器症状、呼吸器症状は認めなかった。

接種から約20分後に抗ヒスタミン剤(ケトチフェンフマル酸塩)内服をし、その後、経口哺乳もしたが、全身状態は良好であった。

膨疹はみとめたまま、全身状態は良好であったため接種後1時間後に帰宅。

膨疹の転帰は軽快。

2018年03月14日

接種後5日後に経過をみたが、じんましんは出現、消失をくり返し、抗ヒスタミン剤の続けて内服を必要とした。

2018年03月16日

接種後7日後に経過をみたが、じんましんは出現、消失をくり返し、抗ヒスタミン剤の続けて内服を必要とした。

2018年03月19日

ほとんど消失をみとめ終了とした。

アナフィラキシーの転帰は軽快。

年月日不明

全身性紅斑の転帰は軽快、接種局所の蕁麻疹の転帰は軽快、顔面浮腫の転帰は軽快。

2018年04月24日

ロタリックス内用液(経口)1.5ml(2回目)接種。

ロット番号：RT003

副反応等の発現なし。

年月日不明

アクトヒブ、プレベナー13、スクエアキッズ接種。

副反応等の発現なし。

治療製品：ケトチフェンフマル酸塩

ロタリックス内用液

取られた処置：非該当  
投与中止後改善：該当せず  
再投与後再発：いいえ

アクトヒブ

取られた処置：非該当  
投与中止後改善：該当せず  
再投与後再発：いいえ

プレベナー13

取られた処置：非該当  
投与中止後改善：該当せず  
再投与後再発：いいえ

スクエアキッズ

取られた処置：非該当  
投与中止後改善：該当せず  
再投与後再発：いいえ

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(10分)

-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(10日)

以下の器官系症状を含むか

[Major 基準]

【皮膚症状/粘膜症状】

全身性蕁麻疹、全身性紅斑：有

局所血管浮腫(遺伝性のものを除く)、全身性血管浮腫、発疹を伴う全身性そう痒感：無

【循環器系症状】

血圧低下：無

非代償性ショックの臨床的な診断(以下の症状3つ以上を呈する)：無

-頻脈

-毛細血管再還流時間(3秒より長い)

-中枢血管(大腿動脈、頸動脈等)の脈拍微弱

-意識レベル低下、意識消失

【呼吸器系症状】

両側性の喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)：無

呼吸窮迫(以下の症状2つ以上を呈する):無

-頻呼吸

-補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)

-陥没呼吸

-チアノーゼ

-喉頭音(がらがら声、しわがれ声)発生

[Minor 基準]

【皮膚症状/粘膜症状】

接種局所の蕁麻疹:有

発疹を伴わない全身性そう痒感、全身がちくちくと痛む感覚、有痛性眼充血:無

【循環器系症状】

末梢性循環の減少(頻脈を含む症状2つ以上を呈する):無

-頻脈 and

-血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)

-意識レベルの低下

【呼吸器系症状】

持続性乾性咳嗽、嘔声、喘鳴、上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難、咽喉頭閉塞感、くしゃみ、鼻汁:無

【消化器系症状】

下痢、腹痛、悪心、嘔吐:無

【臨床検査値】

通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇:無

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:顔面浮腫

2.十分な情報が得られておらずアナフィラキシー症例定義に合致すると判断できない。

### 3. 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

別紙 4

症例 No4

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 (肺炎球菌ワクチン)(使用理由：予防)、

プレベナー (肺炎球菌ワクチン)(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(PCV7)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°C、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、SpO<sub>2</sub>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)、足を動かすなどしていた。

血液検査の結果、白血球15800/ $\mu$ L、Hb12.5g/dL、血小板53.1万/ $\mu$ L、CRP0.21mg/dL、TP5.9g/dL、ALB4.1g/dL、AST46U/L、ALT35U/L、LDH317U/L、 $\gamma$ -GTP53U/L、CPK92U/L、総ビリルビン0.8mg/dL、BUN13.4mg/dL、Cr0.28mg/dL、Na140mEq/L、K5.1mEq/L、Cl103mEq/L、Ca10.0mg/dL、アンモニア53 $\mu$ g/dLであった。

静脈血による血液ガス検査の結果は、pH7.298、PvCO<sub>2</sub>27.4mmHg、PvO<sub>2</sub>36.0mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>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、Cl108mEq/L、Ca<sup>2+</sup>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/ $\mu$ L、アンモニア 232 $\mu$ 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、全身性強直性痙攣/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  $\alpha$ -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/ $\mu$ L、CRP0.21mg/dL、AST46U/L、ALT35U/L、CPK92U/L、Na140mEq/L、K5.1mEq/L、アンモニア 53 $\mu$ 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、 $\alpha$ 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。

PvCO<sub>2</sub>: 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  $\alpha$ -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、具合が悪いために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される。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  $\mu$ g/dL と、心肺停止後であることを考慮するとそれほどは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、脾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/HLM 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。