

## ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンに関する死亡報告一覧

【前回合同検討会で報告し詳細調査中であった症例（同時接種 No17, 18）及び前回合同会議以降に報告された症例（同時接種 No19, 20, 21 単独接種 No6, 7）】

平成25年3月7日現在

## &lt;2種類以上のワクチンが同時接種された症例&gt;

No.	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・ 基礎疾患（持病）	接種日・経過	調査の結果	報告日 調査会評価
17	プレベナー	アクトヒブ		6ヶ月以上1歳未 満・男 基礎疾患有	公表不可	解剖所見からは死因は乳幼児突然死症 候群とされている。	平成24年10月23日 平成24年10月29日調査会 報告 平成25年3月11日調査会
18	プレベナー 12C03A	アクトヒブ H1043	DTP（武田） V088A	6ヶ月以上1歳未 満・男	接種翌日の深夜、反応がない状 態を発見。搬送先で死亡確認。	詳細調査中。	平成24年10月25日 平成24年10月29日調査会 報告 平成25年3月11日調査会
19	プレベナー	アクトヒブ		6ヶ月未満・男	接種1ヵ月後、自己免疫性溶血 性貧血のため入院。入院10ヵ 月後に死亡。	死因は自己免疫性溶血性貧血の劇症化が 疑われる。ワクチン接種との因果関係は不 明。	平成24年12月27日 平成25年3月11日調査会

No.	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・ 基礎疾患（持病）	接種日・経過	調査の結果	報告日 調査会評価
20	アクトヒブ H1496	プレベナー 12F01A	4種混合ワ クチン4K01B ロタワクチ ンAROLA535AA	6ヶ月未満・男	調査中（突然死）	調査中	平成25年3月6日 平成25年3月11日調査会 （報告）
21	DPT K003 A	アクトヒブ H1400	プレベナー 12E02 A 不活化ポリ オ J0084	6ヶ月以上1歳未 満・女	調査中（乳幼児突然死症候群）	調査中	平成25年3月7日 平成25年3月11日調査会 （報告）

※ No. は以前に報告された症例から継続して付している。

### <ワクチンが単独接種された症例>

No.	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・ 基礎疾患（持病）	接種日・経過	調査の結果	報告日 調査会評価
6	アクトヒブ H1232			6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	平成24年11月30日 接種2日後、仰向けの状態で心 肺停止状態を発見。搬送先にて 死亡確認。	死因は肺炎とされているが、ワクチン接 種との因果関係は不明。	平成24年12月6日 平成25年3月11日調査会
7	アクトヒブ H1024	（プレベナ ー）		6ヶ月未満・男 基礎疾患なし	平成24年12月17日 接種翌日、仰向けの状態で呼吸 停止状態を発見。搬送先にて死 亡確認。	死因は乳幼児突然死症候群とされてい るが、解剖は行われておらず、死亡とワク チン接種との因果関係は不明。	平成24年12月18日 平成25年3月11日調査会

※ No. は以前に報告された症例から継続して付している。

※ No. 7はプレベナーとアクトヒブが別の日に接種されている。

(同時接種・症例 17)

## 委員限り資料

(同時接種・症例 17)

## 委員限り資料

(同時接種・症例 17)

## 委員限り資料

(同時接種・症例 18)

## 委員限り資料

(同時接種・症例 18)

## 委員限り資料

(同時接種・症例 18)

## 委員限り資料

## (同時接種・症例 19)

### 1. 報告内容

本報告は文献に掲載されていた症例である。

#### (1) 事例

6ヶ月未満の男性。

先行感染はなし。発症1ヶ月前に沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンと乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを同時接種。転院2日前に皮膚黄染に気づき、顔色不良を主訴に近医を受診。血液検査の結果、ヘモグロビン 7.8 g/dLであり、直接Coombs試験陽性により自己免疫性溶血性貧血と診断された。活気不良、貧血と黄疸の進行が認められ、A病院に転院。

入院時、眼球結膜・皮膚黄染があり、季肋部に肝臓1 cmと脾臓2 cmの触知。血液検査の結果、ヘモグロビン 4.3 g/dL、赤血球 150 万/ $\mu$ L、ヘマトクリット 12.6 %、総ビリルビン 9.1 mg/dL、LDH 430 IU/L、ハプトグロビン < 18 mg/dL、直接Coombs陽性 (C3b3d (+)) であった。

入院後、初発時には赤血球輸血とプレドニゾロン (以下、「PSL」という) の内服が開始された。

入院2日後、急激な溶血の進行によりヘモグロビン 1.6 g/dLとなり、心原性ショックを来した。蘇生後、mPSLパルス、交換輸血、大量 $\gamma$ グロブリンが投与され、PSL (6 mg/kg/day)、シクロスポリン併用により病勢が落ちた。

入院98日後、輸血離脱し、PSL減量が進められた。

入院130日後、再燃が認められた (1回目)。激しい溶血のため交換輸血が計14回施行された。リツキシマブ導入 (週1回投与、計6回)、シクロスポリン持続静注、PSLの増量にて、溶血の軽減が認められた。

入院196日後、輸血離脱し、PSLの減量が開始された。

入院229日後、再燃が認められた (2回目)。交換輸血が計22回施行された。

入院289日後、溶血の勢いがやや緩やかになったと思われたが、呼吸不全が急激に進行した。

入院291日後、死亡が確認された。死因として、敗血症、鉄沈着による臓器障害、誤嚥等が疑われた。

#### (2) 接種されたワクチンについて

沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (ファイザー ロット番号不明)

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (サノフィパスツール ロット番号不明)

#### (3) 接種時までの治療等の状況

不明

## 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：比較的予後良好とされる小児期自己免疫性溶血性貧血において、一部の症例で劇症化と難治性を示す場合がある。本症例においてもステロイド依存性が非常に強く、ステロイドの長期使用に伴う成長・発達障害や骨粗鬆症などの合併症も出現してきていたことから、シクロスポリン、リツキシマブ等を併用したが、いずれも効果は乏しかった。近年、ワクチン接種との関連の報告がされてきているが、検索した限りでは Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンによる報告はなく、劇症化や治療抵抗性であったことを含め本症例との因果関係は不明である。過去に他ワクチン（沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン等）で同様の症例が発症した報告がある。今回の事象と Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンとの因果関係は不明である。

## 3. 専門家の意見

### ○A 医師：

Hib と肺炎球菌に対するワクチンを同時接種を実施し、約1ヶ月後に自己免疫性溶血性貧血を発症し、それが重篤化して強力な治療を行ったにもかかわらず改善せず、入院291日目に死亡した発症時生後6ヶ月未満の乳児。ワクチン接種後に自己免疫性溶血性貧血が発症した。

しかしながら、両者に因果関係があるかどうかについては肯定も否定もできない。

### ○B 医師：

3ヶ月の男児が乾燥ヘモフィルス b 型ワクチンと沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン同時接種後（10～11ヶ月）に死亡確認されている。

死因には、ワクチン接種後約1ヶ月に診断された、自己免疫性溶血性貧血の劇症化（が関連する敗血症や臓器障害など）の関与が考えられるようにも思われる。

自己免疫性溶血性貧血の病因・病態の成立には、複数の要因が関与するとされていることから、発症1ヶ月前に接種されたワクチンがその要因でないとは言えないと思われる。2000年以降、小児でこれらについて記載されている文献もいくつかあり、大まかながら、それらではワクチンとして、DPT<sup>1),2)</sup>、MMR<sup>3)</sup> や Hib を含む DPT、経口ポリオ、B 型肝炎ワクチンの同時接種<sup>2)</sup> などが挙げられていた。

ワクチン接種後の自己免疫性溶血性貧血発症という観点から言えば、自己免疫性溶血性貧血とワクチンとの因果関係は否定できないと思われる。

死因は自己免疫性溶血性貧血の劇症化の関与も考えられるように思われる。

死亡とワクチンとの因果関係は不明(否定できない)と言えるのではないか。

総合すると、推測の域を出ないが、説明を十分に尽くすことはできないものの、現時点では、死亡とワクチンとの因果関係は不明(否定できない)の症例と言えるのではないかと思われる。

1) *Transfusion*, 42 (5): 567-571, 2002

2) *Clin Pediatr*, 40 (6): 355-358, 2001

3) *Transfusion*, 40 (8): 907-909, 2000

#### ○C 医師：

プレベナー+ヒブ同時接種 1 カ月後に自己免疫性溶血性貧血を発症、治療により一時期軽快したが、再度病状は進行し、治療抵抗性となり死亡。

自己免疫性溶血性貧血の発症と感染症の関わりは言われてきたが、ワクチンとの関わりの報告は見られない。

感染症に続発する場合には一過性で予後も良いと言われているが、今回の症例は難治性であり、ステロイドにて軽快の後再燃をきたしている。

本症例とワクチンの因果関係は肯定も否定もする根拠は無く、不明と言わざるをえない。

#### ○D 医師：

両ワクチンとも、自己免疫性溶血性貧血に関して重篤および死亡例の報告があり、本症例ではどちらのワクチンが原因か特定できないものの、ワクチン接種との関連があると考えられる。

既報告でも、基礎疾患なしで、軽度な自己免疫性溶血性貧血を発症した症例も認められていることから、本症例も関連性を否定できない死亡例に該当すると考える。

(単独接種・症例6)

## 委員限り資料

(単独接種・症例6)

## 委員限り資料

(単独接種・症例6)

## 委員限り資料

## (単独接種・症例7)

### 1. 報告内容

#### (1) 事例

6ヶ月未満の男性。

平成24年12月17日11時15分、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン3回目を単独接種。接種前体温は36.6度であり、予診票及び診察で異常なし。接種後30分観察したが、異常なく帰宅。同日夜も異常なし。翌日午前1時に180mlのミルクを飲み、元気だった。風邪症状、発熱、鼻閉いずれもなかった。

12月18日午前6時00分、母が呼吸停止に気づき119番。異常発見時の体位はあおむけで、添い寝あり。心肺蘇生法を開始したが心停止状態であり、瞳孔散大。午前6時33分に病院着。外表の外傷、鼻出血、窒息物は認められなかった。心肺蘇生法が継続され、ルート確保、アドレナリン注射液が投与された。午前6時44分に挿管され、アドレナリン注射液投与と心肺蘇生法続けられるも心停止のまま心拍再開しなかった。挿管時気管内にミルク、血液いずれもなし。胃内チューブ吸引物なし。血液検査結果は赤血球 675万 / $\mu$ L、ヘモグロビン 17.1 g/dL、ヘマトクリット 59.1%、白血球数 37900 / $\mu$ L、好中球数 6800 / $\mu$ L、かん状核球 0%、分葉核球 18%、好酸球数 1%、好塩基球 0%、リンパ球 77.0%、単球 2%、血小板数 47.5万 / $\mu$ L、AST 1184 IU/L、ALT 845 IU/L、Na 139 mEq/L、K 16.4 mEq/Lであった。午前7時38分、心肺停止状態変わらず、死亡が確認された。

剖検は行われていない。全身CTでは異常なし。肉付きよく、目立った外傷はなかった。奇形や顔ぼうの異常もなし。死因は乳幼児突然死症候群とされた。

代謝系検査を実施しているが結果は異常なし。

#### (2) 接種されたワクチンについて

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (サノフィパスツール H1024)

#### (3) 接種時までの治療等の状況

36週で出生した早産児。出生時の体重は2450g。平成24年12月14日において身長61.4cm、体重6kgであり成長に問題なく、基礎疾患はなかった。

平成24年10月18日に1回目の乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを接種し、同日に39度以上の発熱があったが、翌日解熱したので受診しなかった。11月15日の2回目接種では異常なし。10月26日及び11月27日には沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンを接種したが異常なかった。

母親の喫煙あり(20本/日)。普段の就寝時体位はあおむけで、寝返りは出来なかった。ミルクと母乳の混合栄養であった。

## 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

接種医：因果関係については不明である。アクトヒブ接種との因果関係は低いと考えるが、接種後24時間以内の死亡であり、専門家の判断をお願いしたい。

搬送先担当医：死亡と本剤との因果関係は不明である。今回予防接種をしてから1日経過して死亡しており、アナフィラキシーは考えにくい。外傷の死亡でもない。予防接種が原因の可能性も否定はできないが、病理解剖も拒否されたため明確な原因はわからない。ヒブの可能性もあるが特定できない。

## 3. 専門家の意見

### ○A 医師：

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン接種後 1 日で死亡した乳児。剖検が行われていないので確定診断はできない。おそらく呼吸停止後に病院を受診した時の臨床検査と推定するが、白血球増多（リンパ球増加）、多血症が認められており、脱水があった可能性がある。また、死後の影響によるためか否か詳細は不明であるが、肝機能障害と高 K 血症も認められる。経過と限られた検査結果とを総合的に考えると、ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるが、両者にはっきりとした因果関係は認められない。

### ○B 医師：

6 ヶ月未満男児が乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（3 回目単独）接種後（24 時間以内）に死亡確認されている。

時間的要素からは、死亡とワクチンとの因果関係を積極的に否定する特段の理由はないと思われる。

睡眠中の死亡と考えられる。接種医は死因を乳幼児突然死症候群とされているが、資料からは、乳幼児突然死症候群の定義には合わないと思われる。死亡状況調査内容が不明であることや剖検がなされなかったことから、死因の推論は難しいが、資料内容から受ける印象では、乳幼児突然死（症候群）の可能性もあったかもしれないようには思われた。（日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会の解剖による診断分類の、IVb. 分類不能の乳幼児突然死剖検非施行例—剖検が実施されず臨床経過や死亡状況調査からも死因を推定できない、という項目に当てはまる可能性はある）

総合すると、推測の域を出ないが、説明を十分に尽くすことはできないものの、現時点では、死亡とワクチンとの因果関係は否定できない、乳幼

児突然死（症候群）の可能性もあったかもしれないといった印象を受ける症例と言えるのではないかと思われる。

○C 医師：

早産・低出生体重(36W 2450g)であったが、その後の発育に問題はなかったようである。

ワクチンはヒブ3回目 前2回のうち1回目に接種日のみ 39°Cの発熱。2回接種した肺炎球菌ワクチンでは異常なし。「ワクチンによる過敏反応の既往は無い」

今回のワクチン接種前は発熱他異常所見はなし。

接種翌日呼吸停止に気づく。外傷・窒息を疑わせる所見はない。

剖検は出来なかったが、全身CTや外見から特に問題は無かったようだ。

以上の経緯からヒブワクチンの可能性を完全に否定する根拠はないが、乳幼児突然死症候群が最も可能性が高いと判断する。