

小児用肺炎球菌ワクチンおよび三種混合ワクチン同時接種後の急死例

キーワード：小児用肺炎球菌ワクチン、三種混合ワクチン、同時接種

1. 対象者について

10歳未満 女児

小児用肺炎球菌ワクチンと三種混合ワクチンの同時接種を受けた約10時間後より39度の発熱があり、急性咽頭炎と診断され一旦帰宅した。その後自宅で昼寝をはじめ、ワクチン接種の約20時間後に呼吸をしていないことに母親が気づき救急搬送されたが、死亡が確認された。

2. 結論

1) 経過

死亡前日、17時ごろA医院で初回の小児用肺炎球菌ワクチンと4回目（I期追加）の三種混合ワクチンの同時接種を受けた。約10時間経過した死亡当日未明より39度の発熱があり、A医院を受診した。発熱は続いており、かかりつけ医は軽度の咽頭発赤を認め、急性咽頭炎と診断した。抗菌薬、整腸剤と鎮痛解熱薬を処方され、一旦帰宅した。処方された薬剤を服用することなく11時ごろから昼寝をはじめ、13時40分ごろ、呼吸をしていないことに母親が気づき、救急車を要請する。B病院へ搬送されたが、蘇生術に反応せず、14時53分死亡確認された。ワクチン接種から呼吸停止に気付くまで20時間あまりであった。

2) 解剖結果

(1) 肉眼的所見

身長83cm、体重10.1kg

骨格は中等、体型は中間、栄養は良好の女児。外表奇形は認められなかった。

皮膚は蒼白で黄疸は認められなかった。

出血斑、浮腫、褥瘡は認められなかった。

手術痕は認められなかったが、左右上腕上部に一箇所ずつ注射痕が認められた。

腹水は認められなかった。

腸間膜には約1cm大のリンパ節が累々と腫大していた。

腸管相互の癒着は認められず、漿膜面は滑沢であった。

諸臓器の位置は正常であった。

胸腺は著変なし。

重量25.9g、大きさ8×5×1cm、位置は正常、形態も正常、色は灰白色で硬度は正常、断面は髓様。

胸水は左右ともなく、胸膜癒着も認められなかった。

扁桃は示指頭大、左右に認められた。

食道は著変なし。

内容物は認められなかった。粘膜は上部～中部は灰白色、下部は黄白色。病巣は認められなかった。

気管は著変なし。

内容物は認められなかった。傍気管リンパ節の腫大はみられなかった。

心臓は著変なし。

重量は44.9g。大きさは手拳大。位置、形態は正常。心外膜下脂肪織は少量、出血斑はなし。右心房は暗赤色流動血、腔の大きさは正常。右心室暗赤色流動血、腔の大きさは正常、筋肉の色は褐色、筋肉の厚さは2mmであった。左心房暗赤色流動血、腔の大きさは正常。左心室暗赤色流動血、腔の大きさは正常、筋肉の色は褐色で厚さは6mm。内膜いずれも滑沢。肉柱、乳頭筋の発育は正常。筋肉の硬度は正常で、病巣や癒着は認められず、肉眼的には心筋炎の所見は認められなかった。三尖弁、肺動脈弁、僧帽弁、大動脈弁には著変は認められなかった。肺動脈は大動脈の前面にみられ、血管奇形は認められなかった。卵円孔はスリット状に開存していたが、心房中隔欠損や心室中隔欠損はみられなかった。冠状動脈瘤は認められなかった。

肺臓は左右ともうっ血・出血、水腫。

重量は左108.3g、右114.4g、大きさは左13×7×3cm（長さ×幅×高）、右は12×7×3cm。形態は左右共に正常。胸膜面は左右共に平滑。

左：上葉背側は暗赤紫色、縦隔側は淡赤褐色、下葉はほぼ全面暗赤紫色、硬度は全葉弾性軟。触知する硬結物は認められなかった。断面は平滑で色は上葉では暗赤紫色、含気泡沫液は少量。下葉も暗赤紫色、含気泡沫液は少量～中等量であった。うっ血・出血・水腫と診断した。肺炎の所見は認められなかった。

右：上葉背側は暗赤紫褐色、縦隔側は淡赤褐色、中葉は暗赤紫褐色、下葉も暗赤紫褐色であった。下葉には小葉間胸膜又はリンパ管と思われる線状物が明瞭にみられた。硬度は弾性軟、触知する硬結物は認められなかった。肺門リンパ節は認められなかった。断面は上葉では平滑で暗赤紫色、含気泡沫液は中等量。中葉は淡褐色で含気泡沫液は少量。下葉は暗赤紫色、含気泡沫液は少量であった。うっ血・出血・水腫と診断した。肺炎の像は認められなかった。

胃は著変なし。

形態、大きさは正常、色は黄白色、粘液付着は中等、粘膜ひだの像は正常。点状出血、びらん、潰瘍など限局病巣は認められなかった。幽門輪の肥厚もみられなかった。内容物は暗緑色、泥状物が少量認められた。

空腸は著変なし。

粘膜の形成は正常、リンパ装置は不明瞭。

回腸は著変なし。

粘膜の形成は正常、リンパ装置は不明瞭。

大腸は著変なし。

粘膜の形成は正常、リンパ装置は不明瞭。

虫垂は著変なし。

肝臓は著変なし～軽度のうっ血。

重量 396 g、長さ 15×右葉の幅 10×右葉の高さ 4 cm、左葉の幅 9×左葉の高さ 3 cm。形態は正常で腫大は認められなかった。表面の性状は平滑、硬度は正常であった。断面は平滑で色は淡褐色、小葉は不明瞭。胆管の拡張や胆汁のうっ滞、血管の拡張はみられなかった。

膵臓は著変なし。

重量は 20.0 g、大きさは 10×3×1 cm（長さ×幅×高）。

色は灰白色、硬度は正常、断面の性状は小葉像明瞭。膵炎の像、出血や壊死は認められなかった。

腎臓は著変なし。

重量は左 33.2 g、右 30.9 g。大きさは左で 7×4×1.5 cm、右 6×4×1.5 cm。形態は正常、硬度も正常、被膜の剥離は容易、表面は平滑、色は淡赤褐色、癒痕形成やのう胞形成は認められなかった。断面は平滑、色は淡赤褐色、皮質・髓質の境界は明瞭、皮質の厚さは左右とも 3 mm。

副腎は著変なし。

重量は左 2.1 g、右 1.9 g。厚さは約 1 mm。皮質の色は黄色、髓質の色は灰白色。

脾臓は白脾髄の腫大。

重量は 53.6 g、大きさは 9×5×1.5 cm。形態は正常、表面は平滑、皺襞の像（表面のしわ）は不明瞭で、色は暗赤褐色、硬度は正常、脾切痕は認められた。断面は平滑で脾材の像は不明瞭であったが、約 1 mm 大の白色結節が多数明瞭にみられた。白脾髄（リンパ濾胞）の腫大と診断した。

腸腰筋は著変なし。

脳は著変なし～軽度の脳浮腫。

重量は 1143 g。硬膜の癒着はなかった。軟膜の混濁は穹隆部、脳底部共になし。脳回はやや浮腫状、脳溝は正常。ヘルニアも認められなかった。脳実質では皮質の巾は正常、出血、軟化巣や脳室の拡張は認められなかった。中脳、延髄は著変なし。

その他

尿、心筋（左心室心尖部）、肺、リンパ節、脳の一部は-80度で凍結保存した。

（2）組織学的所見

【概要】

主たる陽性所見は急性肺うっ血・水腫と肺出血、腸間膜リンパ節の著明な腫大、結節状を示す白脾髄の腫大、扁桃の過形成、胃および小腸のカタル性炎症であった。

陰性所見は肉眼所見を含めて脳出血・軟化、脳ヘルニア、著明な脳浮腫、髄膜炎（結核性も含めて）、肺梗塞、急性気管支肺炎、間質性肺炎、心房中隔欠損、心室中隔欠損、卵円孔開存（ただしゾンデは通る）、心筋炎、心外膜炎、冠状動脈瘤、心タンポナーデ、食道閉鎖、胃幽門狭窄、乳児肝炎、胆道閉塞、胆汁性肝硬変、肝の脂肪変性、急性出血性膵炎、播種性血管内凝固症候群を示す糸球体内のフィブリン血栓、多房性腎のう胞、急性・慢性腎盂腎炎、水腎症、尿管狭窄、膀胱炎、卵巣腫瘍、腸間膜リンパ節以外のリンパ節腫大であった。

【詳細】

胸腺は著変なし。

小葉構造、皮質、髓質は明瞭に認められた。皮質、髓質共に脂肪細胞は認められなかった。皮質は殆どが小リンパ球より成り、一部にマクロファージがみられ、starry sky 像を示していたが著変は認められなかった。髓質にはハッサル小体が認められたが大部分は石灰化していた。ハッサル小体の大きさはほぼ均一で異常に大きなものは認められなかった。免疫染色では L-26 陽性の B

細胞は髄質に、UCHL-1 陽性の T 細胞は皮質に分布していた。B 細胞と T 細胞との分布には異常は認められなかった。CD 68 染色では内部コントロールとしてのマクロファージが陰性～弱陽性であることより死後変化であると判断し評価より除外した。以下の扁桃、脾臓、リンパ節の CD 68 染色の結果も同様であった。

扁桃は過形成。

重層扁平上皮で覆われ、上皮下には胚中心の出現を伴ったリンパ濾胞の増生が多数認められた。陰窩上皮内にはリンパ球および好中球浸潤が多くみられた。陰窩は空の部分、角化物を入れた部分、リンパ球や好中球を入れた部分、細菌塊を入れた部分等が混在してみられた。リンパ濾胞は腫大した胚中心が大部分で、その周囲を狭いマントル帯が取り囲んでいた。胚中心にはマクロファージが散在してみられた。免疫染色ではリンパ濾胞に一致して L 26 が陽性を示し、大部分はこの B 細胞が占めていた。また、上皮内リンパ球も殆どが L 26 陽性の B 細胞であった。UCHL-1 陽性の T 細胞は少数～中等数で大部分は胚中心内に分布していた。この細胞は濾胞間には少数認められたが、上皮内には殆ど認められなかった。全体に T 細胞領域と表現されるような T 細胞の集簇巣は認められなかった。CD 68 染色の評価は困難であった。

脾臓はリンパ濾胞（白脾髄）過形成。

胚中心の出現を伴ったリンパ濾胞（白脾髄）の増生が認められた。リンパ濾胞は胚中心が大部分を占め、その周囲を狭いマントル帯が取り囲んでいた。辺縁帯は概して不明瞭であったが、一部やや明瞭な部分も見られた。リンパ濾胞の構成細胞は胚中心のマクロファージを省いて殆どがリンパ球系で、形質細胞が増生している像は認められなかった。赤脾髄には赤血球、リンパ球系の細胞が主で、脾炎や敗血症を示すような好中球の増生は認められなかった。また、髄外造血を示すような赤芽球や巨核球は認められなかった。免疫染色では L 26 がリンパ濾胞に一致して陽性を示していた。赤脾髄内にも中等数の陽性細胞がみられた。リンパ濾胞の一部には L 26 染色陰性の集簇巣がみられた。これは動脈周囲リンパ球鞘（peri-arterial lymphatic sheath PALS）で T 細胞領域である。この動脈周囲リンパ球鞘は少数で、脾臓は B 細胞優位を示していた。UCHL-1 陽性細胞は胚中心内に中等数、マントル帯に少数みられた。赤脾髄内には僅少見られるのみであった。上記の動脈周囲リンパ球鞘に相当する L 26 染色陰性部分は UCHL-1 染色でも大部分は陰性であった。CD 68 染色は上記の如く評価困難であった。

腸間膜リンパ節は反応性腫大。

胚中心の出現を伴うリンパ濾胞の増生が認められた。リンパ濾胞の大部分は胚中心で、その周囲を狭いマントル帯が取り囲んでいた。リンパ濾胞内、外のマクロファージを省いて大部分はリンパ球系の細胞が占め、形質細胞の増生は認められなかった。髄質も同様にリンパ球系の細胞が主で、形質細胞は殆ど認められなかった。免疫染色では L 26 陽性 B 細胞が優位を占めていた。UCHL-1 は反応性が弱く、胚中心内と濾胞間に散在性に陽性細胞が見られるのみであった（死後変化による影響と考えた）。CD 68 の免疫染色は上記の如く評価困難であった。

心臓は著変なし。

両心室の前壁と後壁共に心外膜には少量の心外膜下脂肪組織がみられたが、心外膜には炎症細胞浸潤や線維化などの心外膜炎を示す像は認められなかった。心筋には萎縮や肥大は認められず、心筋炎を示すような炎症細胞浸潤や巨細胞はみられなかった。Leukocyte common antigen (LCA) 陽性リンパ球を免疫染色で確認したが、僅少のリンパ球浸潤はみられたが、心筋炎と診断しうる像ではなかった。心内膜線維弾性症を示すような心内膜の弾性線維の増生も見られなかった。弾力線維染色でも確認したが弾性線維の増生は認められなかった。

肺、右上葉は出血および水腫。

胸膜には胸膜炎と診断しうる程の炎症細胞浸潤や線維化は見られなかった。肺実質は線維結合組織により区画された小葉が明瞭に認められ、出血と水腫が強く認められた。肺泡マクロファージは少数散在性に認められた。鉄染色では僅少のマクロファージに陽性像がみられたが、心不全細胞と断定しうるほどの像ではなかった。出血・水腫は強弱に差があり、胸膜下の部分は軽度であった。肺泡内には急性気管支肺炎と診断し得るほどの好中球浸潤はみられなかった。細菌塊が散在性に見られたが、炎症反応が認められなかったことより、剖検後に附着した広義の死後変化と判断した。肺泡壁には間質性肺炎と診断しうるような肥厚、炎症細胞浸潤や巨細胞は認められなかった。肺泡壁、肺泡内共にサイトメガロウイルス封入体、真菌はみられなかった。肺内気管支には内容物は認められなかった。壁に炎症細胞浸潤はみられなかった。少数の気管支壁にリンパ濾胞～リンパ球の集簇巣がみられたが、傍気管支関連リンパ組織（bronchus associated lymphoid tissue BALT）と判断した。肺梗塞、肺動脈血栓、塞栓はみられなかった。肺の血管系には著変は認められなかった。

右中葉は出血・水腫、軽度、中等度の無気肺。

所見は上記とほぼ同様。

右下葉は出血・水腫、軽度。

所見は上記とほぼ同様。出血・水腫の病変部と非病変部とが混在していた。

左上葉は出血・水腫、著明。

所見は上記とほぼ同様。

左下葉は出血・水腫、著明。

所見は上記とほぼ同様。

肝臓は著変なし。

軽度のうっ血がみられたが肝細胞は索状配列を示し、肝細胞壊死や脂肪変性は認められなかった。類洞内にクッパー細胞がみられたが、実質内、グリソン鞘内には肝炎を示すような炎症細胞浸潤はみられなかった。また、乳児肝炎を示すような巨細胞もみられなかった。胆汁うっ滞は認められなかった。敗血症を示すような好中球の集簇巣もみられなかった。

脾臓は（脾頭部と脾尾部）著変なし。

外分泌部、内分泌部共に明瞭にみられた。急性出血性脾炎や脂肪壊死の像はみられなかった。脾頭部リンパ節に反応性肥大の像がみられた。

腎臓は著変なし。

軽度のうっ血をみる以外には著変は認められなかった。糸球体には上皮細胞が毛細血管網の表面に残存しているが、年齢相応の乳幼児固有の変化と判断した。急性糸球体腎炎を示すような好中球浸潤や富核はみられなかった。また、播種性血管内凝固症候群を示すような糸球体内のフィブリン血栓もみられなかった。敗血症性塞栓もみられなかった。皮質、髓質共に尿細管には著変はなく、急性尿細管壊死や急性腎盂腎炎の像は認められなかった。動脈に血管炎を示すようなフィブリノイド壊死はみられなかった。

食道は著変なし。

重層扁平上皮の肥厚、びらん、潰瘍、炎症細胞浸潤は認められなかった。

胃はカタル性胃炎。

多数の剥離上皮を混じた粘液分泌の亢進がみられた。強い炎症細胞浸潤やびらん、潰瘍などの粘膜固有層の破壊は見られなかった。筋層間のアウエルバッハ神経叢は明瞭に認められた。

小腸はカタル性小腸炎。

二片中一片は、胃と同様に多数の剥離上皮を混じた粘液分泌の亢進がみられた。強い炎症細胞浸潤やびらん、潰瘍はみられなかった。リンパ濾胞は明瞭ではなかった。アウエルバッハ神経叢はみられた。他片は同様に多数の剥離上皮を混じた粘液分泌の亢進がみられた。びらん、潰瘍はみられなかった。リンパ濾胞がみられた。小型で一次濾胞のものから胚中心の出現を伴う二次濾胞までが認められた。アウエルバッハ神経叢は明瞭にみられた。腸間膜に小型のリンパ節が認められた。

結腸は著変なし。

カタル性病変は認められなかった。リンパ濾胞はみられた。アウエルバッハ神経叢は認められた。全体に死後変化が加わっていた。L26でも陽性を示す濾胞が認められた。UCHL-1とCD68の免疫染色は評価困難であった。（死後変化のため）

虫垂はリンパ反応性腫大。

殆どがリンパ球で腺上皮は少数であった。目視で約10:1であった。リンパ濾胞の反応性腫大はみられるが、胚中心はやや不明瞭であった。L26は濾胞に一致して陽性、UCHL-1は反応性が弱く、濾胞内に散在性に陽性細胞が認められた。CD68は評価が困難であった。

副腎は著変なし。

皮質のリピッド（脂肪）含量はやや減少も著変は認められなかった。ウォーターハウス・フリーデリックセン症候群を示すような出血、壊死（えし）はみられなかった。

甲状腺は著変なし。

甲状腺濾胞はやや大小不同があるが、コロイドはエオジン好性で著変は認められなかった。

子宮・卵巣は著変なし。

子宮内膜は認められた。卵巣には原始卵胞が多数みられた。

骨髄は著変なし。

正形性～やや過形成（脂肪細胞：造血細胞＝1:1～1:2）。巨核球、赤芽球はほぼ正常に認められた。腫瘍細胞は認められなかった。

筋肉、腸腰筋は著変なし。

変性、壊死や萎縮、炎症細胞浸潤は認められなかった。

大動脈は著変なし。

中膜の変性、壊死は認められなかった。

中枢神経系

頭頂葉は著変なし。

くも膜に僅少の炎症細胞浸潤を認めるも、髄膜炎と診断しうる像ではなかった。脳実質には出

血や壊死は認められなかった。脳炎を示すような血管周囲性のリンパ球浸潤もみられなかった。強い浮腫も認められなかった。グリア線維 (glial fibrillary acidic protein ; GFAP) の免疫染色を行なったが、脳症を示すような線維の破壊は認められなかった。

基底核は著変なし。

側脳室にはほぼ正常に脈絡叢がみられた。出血、炎症像や浮腫は認められなかった。

基底核～島は著変なし。

出血、炎症や浮腫は認められなかった。

橋は著変なし。

中心管や黒質はみられたが著変は認められなかった。

海馬は著変なし。

出血、炎症や浮腫は認められなかった。

小脳は著変なし。

髄膜炎の所見はみられなかった。分子層、顆粒層の層構造は明瞭にみられた。プルキンエ細胞はやや円形化していたが脱落はなかった。

延髄は著変なし。

髄膜には炎症細胞浸潤は認められなかった。中心管も見られたが著変は認められなかった。

(3) 組織を用いた特殊検査

①解剖時に摘出した組織 (肺、脳、心筋、腸間膜リンパ節) および尿を用い、死亡時の咽頭ぬぐい液で陽性であったヒト・メタニューモウイルス、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌の PCR 検査を実施した。

結果：肺と尿においてヒト・メタニューモウイルスが陽性であった。脳、心筋、腸間膜リンパ節においては、ヒト・メタニューモウイルスは検出されなかった。肺、脳、心筋、腸間膜リンパ節および尿のすべての試料において、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌は陰性であった。

②解剖時に膀胱内より採取した尿を試料に GC/MS 法による尿中有機酸分析、および心腔内血液より得た血清を試料にタンデムマス法による血中アシルカルニチン分析を依頼し、突然死の原因と成りうる先天性代謝異常症のスクリーニング検査を実施した。

結果：先天性代謝異常症は確認できなかった。

3) 死因

肺出血を伴う呼吸不全。

4) 医学的評価

死因となった肺出血を伴う呼吸不全を説明できる解剖検査所見は見い出せなかった。PCR 検査の結果、ヒト・メタニューモウイルスが肺に存在していた。しかし、もともと同ウイルス感染症による呼吸器症状が重篤となることは稀であり、本事例においても臨床症状は発熱のみで咳嗽も認められておらず、肺出血を起こすことは考え難い。急性左心不全は解剖検査からは所見が得られなかったが、発熱による頻脈性致死性不整脈などは完全には否定できない。凝固異常症、肺内血管腫などによる肺出血は否定できる。

次に、何らかの原因で呼吸停止 (無呼吸) がまず生じ、その結果として肺出血を惹起した可能性が考えられる。気道閉塞による窒息、RS ウイルスや百日咳による無呼吸、脳炎、脳症、頭蓋内出血、脳腫瘍による脳幹ヘルニアなどは否定可能である。原因を特定できない無呼吸は確かに存在し、その頻度も不明である。しかし、同様に頻度は非常に少ないが、確かに事例として報告されているのがワクチンの副反応としての無呼吸である。本事例で接種された肺炎球菌ワクチン (プレベナー) の添付文章にも頻度不明副反応としての無呼吸が掲載され、注意を喚起されている。本事例において、呼吸停止にて発見された状況が午睡中であったことを勘案すると、ワクチン接種に関連した無呼吸から肺出血、呼吸不全死へと至ったことを合理的に否定できる材料はない。

3. ワクチン行政への要望

平成 23 年 4 月 1 日厚生労働省は、死亡事例が続出したために実施を控えていたワクチン接種を再開した。その際の厚生労働省の見解は、諸外国でのワクチン接種による死亡事例の発生率と日本での死亡事例発生率に差がないことが前提となっている。しかし、平成 23 年 2 月から 3 月にかけての 2 カ月間に 6 例の死亡事例が集中したことを説明するには至っていない。

本件事例のみでは調査に限界があるので、今後の不幸な死亡、あるいは重篤な副反応事例を救済するためには、死亡事例の症例集積、解剖検査の徹底に努め、その情報公開を進めていく必要がある。また、接種後 48 時間以内の死亡あるいは重篤な後遺症を残した例には、他原因が明らかにされない場合は全て補償対象と認定し、現行の 5 種類ある健康被害救済制度を最も手厚い一類疾病の救済制度に一元化し、その救済策とすることが重要である。

(参 考)

○地域評価委員会委員（8名）

評価委員長	日本小児科学会
病理評価医	日本病理学会
解剖担当医 / 総合調整医	日本法医学会
解剖担当医	日本病理学会
臨床立会医	日本小児科学会
法律関係者	都道府県弁護士会
法律関係者	都道府県弁護士会
調整看護師	モデル事業地域事務局

○評価の経緯

地域評価委員会を4回開催し、その他適宜意見交換を行った。