



P274

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	発生日 (死亡日)	ロット番号	接種回数	基礎疾患等	死因等 (報告者による見解・考察等)		報告医が 死因等の判断に 至った検査	因果関係 (報告医評価)	他要因の可能 性の有無 (報告医評価)	専門家による評価【令和5年4月28日時点】		専門家による評価【令和5年7月28日時点】			
								報告書上の記載	対応するMedDRA PT				ワクチンと死亡との 因果関係評価 (評価記号*)	コメント	ワクチンと死亡との 因果関係評価 (評価記号*)	コメント	評価に用いた報告内容 ¹²⁾	
																	資料番号	症例No
1809	14歳	女	2022年8月10日	2022年8月12日	FP9654	3回目	(報告医1からの報告) 2022/08/12 11:45頃、実母が仕事先から昼休憩のため自宅に帰り、子供の様子を確認するため2階の子供部屋へ行くと、マットレス上に仰臥位で呼吸をしていない患者を発見し、119番通報した。病院へ搬送されたが、死亡が確認された。 報告医意見：心筋炎、心外膜炎を認め、アデノウイルス、インフルエンザウイルス(A/B)、RSウイルス、エンテロウイルス(70型)、サイトメガロウイルス、EBウイルスの抗体価は陰性であった。コロナ抗原は陰性であった。	心筋心膜炎、不整脈、心不全、心房性不整脈、心筋炎、心膜炎 心不全 不整脈	剖検	関連あり	無	-	-	α	心筋炎が生じている。患者の基礎情報や接種から症状の発現時期等を総合的に踏まえると、ワクチン接種により心筋心膜炎が生じたと考えて矛盾しない。本症例は、心臓における炎症所見は心房領域が中心と報告され、論文においては、心房由来の不整脈が死亡の原因として想定されたと報告されているが、心筋炎では致死性経過をたどることもあり、心室性の致死性不整脈が生じた可能性も否定できない。本症例が基礎疾患がなく、健康な若年者であることも踏まえると、心筋炎から不整脈を生じ、死亡に至ったと考えたとしても得られている情報と矛盾しない。	資料1-2-2-1	22285	

詳細

詳細

①

(文献情報に基づく製造販売業者からの報告)
基礎疾患等:起立性調節障害
剖検による死因:肺水腫、肺うっ血、心筋炎、心膜炎
 2022/08/10、患者はBNT1262b2 mRNA COVID-19ワクチン/ファイザー(コミナティ)の3回目接種を受けた。起立性調節障害の既往歴はあるものの、患者は元々健康で、中学校の運動部で活躍していた。ワクチン接種の翌日、患者は、摂氏37.9度の発熱があったが、同日夕方には回復した。患者の姉妹(その夜、患者と一緒に就寝した)は、患者は呼吸困難のため一時的に目を覚まし、姉妹と話をしてすぐに寝たと報告した。翌朝、患者の母は、患者に呼吸がなく顔色が悪いことに気がつき、すぐに救急車を呼んだ。救急隊が患者宅に到着したとき、患者は心肺停止状態であり、二次救命処置を行う試みは失敗した。患者は、3回目ワクチン接種の45時間後に死亡した。
 剖検は、突然死の原因を評価するため翌日に実施された。剖検所見:死亡患者は身長154cm、体重43Kg。患者の身体は、年齢に比して正常な発育と栄養状態を示していた。救急処置による注射痕を除き、表面的な傷は確認されなかった。結膜に点状出血は認められなかった。心臓の重さは192g(正常重量、241.92±/− 42.88g)で、暗赤色の液体血液(左側21g、右側110g)を含んだ。心臓は、肉眼的に表層部や断面に変性や瘢痕を認めなかった。左肺424g(正常重量、349.78±/− 143.69g)だが、右肺は471g(正常重量、396.28±/− 190.63g)であった。横断面では、両肺とも重度の肺水腫とうっ血が見られた。
 剖検前に採取した鼻咽頭ぬぐい液を用いて実施されたCOVID-19抗原定量検査では、陰性であった。剖検で採取された血清は、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス(A、B)、RSウイルス、エプスタインバーウイルス、エンテロウイルス(70、71)、パルボウイルスとヒト免疫不全ウイルスに対して陰性であった。鼻咽頭ぬぐい液によるCOVID-19抗原の定量検査は、陰性であった。また、ホルマリン固定後の肺、心臓、肝臓、腎臓、胃、十二指腸、横隔膜、大脳から綿棒を用いてCOVID-19のポリマーゼ連鎖反応検査を行った結果も陰性であった。剖検時の血液は、LCMS/MSを用いて薬物毒性検査を行ったが、結果は陰性であった。

②

組織学的調査結果:
 解剖された臓器は、切除された心臓、左右の心房と心室の前壁と後壁、心房中隔、心室中隔、洞房結節、房室結節を中心に組織学的に検査された。
 組織標本は、リン酸緩衝ホルマリンで固定し、パラフィンに包埋した。その後、厚さ5 umのパラフィン切片をヘマトキシリンとエオシンで染色した。肺、両心房の心臓と隣接する心筋、肝臓、腎臓、胃、十二指腸、横隔膜に好酸球を含むリンパ球の細胞浸潤が観察され、右心室の心臓にも軽い細胞浸潤が観察された。脳にはうっ血が見られた。海馬ではわずかなリンパ球の浸潤が観察された。抗CD3抗体(Dako 1:200)と抗CD68抗体(Dako 1:200)による免疫染色で、浸潤細胞のほとんどがT細胞とマクロファージであることが判明した。
 生化学的分析:臨床検査では、SARS-CoV-2抗体の上昇(43600U/mL、正常値:0.80以下)、IL-6の上昇(226pg/mL、正常値:4.0以下)、C-反応性蛋白のわずかな上昇(0.910mg/mL)が認められた。IgE(30.8IU/mL、正常値170以下)、C3(126mg/dL、正常値86-160)は正常範囲内であった。
診断:ワクチン関連の多臓器炎症の診断は、細菌またはウイルス感染がないこと、自己免疫疾患を示唆する過去の病歴がないこと、アレルギー反応がないこと、ワクチン以外の薬物曝露がないことに基づいて実施された。
 心筋心膜炎は、多臓器炎症の一形態である。肺炎も含まれるが、肺炎だけで突然死の原因となることは少なく、組織学的に赤血球を含むマクロファージの存在や肺のうっ血性浮腫は、前日から心不全の兆候を示唆していた。炎症の範囲は比較的狭かったが、心房を中心とした病巣の存在と息苦しさは、死亡の数時間前に心不全を疑わせる所見である。このため、死因はワクチン関連の心筋心膜炎との診断に至り、これが重度の不整脈と心不全を引き起こした。

③

(報告医1からの報告)
 2022/08/12 11:45頃、実母が仕事先から昼休憩のため自宅に帰り、子供の様子を確認するため2階の子供部屋へ行くと、マットレス上に仰臥位で呼吸をしていない患者を発見し、119番通報した。病院へ搬送されたが、死亡が確認された。
報告医意見:心筋炎、心外膜炎を認め、アデノウイルス、インフルエンザウイルス(A/B)、RSウイルス、エンテロウイルス(70型)、サイトメガロウイルス、EBウイルスの抗体価は陰性であった。コロナ抗原は陰性であった。
【心筋炎調査票】
 2022/12/14、病理組織学的検査(検査の種類:剖検)を実施した。心筋組織の炎症所見があった。左右心房の心筋内にCD3抗体陽性のリンパ球浸潤を認めた。
【心膜炎調査票】
 2022/12/14、病理組織学的検査(検査の種類:剖検)を実施した。心臓組織の炎症所見があった。左右心房および右心室の心外膜に抗CD3抗体陽性のリンパ球浸潤を認めた。

本症例では、アレルギー、薬物曝露、先行する感染症が否定されており、接種後短期間のうちに心臓を含む多臓器に炎症が生じている。患者の基礎情報や接種から症状の発現時期等を総合的に踏まえると、ワクチン接種により心筋心膜炎が生じたと考えて矛盾しない。本症例は、心臓における炎症所見は心房領域が中心と報告され、論文においては、心房由来の不整脈が死亡の原因として想定されたと報告されているが、心筋炎では致死性経過をたどることもあり、心室性の致死性不整脈が生じた可能性も否定できない。本症例が基礎疾患がなく、健康な若年者であることも踏まえると、心筋炎から不整脈を生じ、死亡に至ったと考えたとしても得られている情報と矛盾しない。なお、心臓以外の複数の臓器における炎症が死因に寄与している可能性については、他臓器における炎症所見の詳細が得られておらず、影響の程度は不明である。

P275

No	年齢 (接種時)	性別	接種日	発生日 (死亡日)	ロット番号	接種回数	基礎疾患等	死因等 (報告者による見解・考察等)		報告医が 死因等の判断に 至った検査	因果関係 (報告医評価)	他要因の可能 性の有無 (報告医評価)	専門家による評価【令和5年4月28日時点】		専門家による評価【令和5年7月28日時点】			
								報告書上の記載	対応するMedDRA PT				ワクチンと死亡との 因果関係評価 (評価記号*)	コメント	ワクチンと死亡との 因果関係評価 (評価記号*)	コメント	評価に用いた報告内容 ^{1,2}	
																	資料番号	症例No
							<p>(報告医1からの情報に基づく製造販売業者からの報告) 心室の心筋での細胞浸潤について：著明ではなかった。 全身においてmacrophageのactivationのような組織像について、 活性化のマーカについては、組織学的な検討を行っていないが、 macrophageの組織内における存在によって判断したものである。 ワクチン関連の多臓器炎症は、細菌やウイルス感染がないこと、 自己免疫疾患を示唆する病歴がないこと、アレルギー反応 AT(アレルギー)反応、心筋の炎症が認められなかった。</p>	<p>上室性不整脈 心筋炎 心膜炎</p>										



詳細

①

(報告医1からの情報に基づく製造販売業者からの報告)
心室の心筋での細胞浸潤について：著明ではなかった。
全身においてmacrophageのactivationのような組織像について：
活性化のマーカについては、組織学的な検討を行っていないが、
macrophageの組織内における存在によって判断したものである。
ワクチン関連の多臓器炎症は、細菌やウイルス感染がないこと、
自己免疫疾患を示唆する病歴がないこと、アレルギー反応
がないこと、ワクチン以外の薬物暴露がないことから診断した。
多臓器炎症の一種である心筋心膜炎が死因と考えられた。他の
原因は、このプロセスの間に除外された。
心房に由来する不整脈は、心房細動や心房粗動でなく、完全房
室ブロックなどの刺激伝導系の直接的な炎症によるものである。
たこつぼ心筋症、心筋梗塞、心室細動は、左室または右室に組
織学的線維化や心筋壊死がなかったため、除外された。
剖検では、冠動脈硬化症、狭窄、閉塞または肺動脈塞栓は認め
られなかった。
救急病院での血液検査では、軽度炎症所見のみを認め、活動
性心不全の所見は認められなかった：CRP = 0.94mg/dL、プロ
カルシトニン = 0.13ng/ml、BNP = 7.5pg/ml。
救助隊到着以降、心拍の回復はなく、心電図の確認もなかつた。

②

髄膜炎と脳炎に関しては、脳脊髄液(CSF)は視覚的に明らかに
水っぽく、組織学的には、くも膜下腔または軟膜下組織にリンパ
球や他の炎症細胞浸潤はなく、海馬に軽度のリンパ球浸潤の
み認められた(文献に記載のとおり)；そのため、致命的な髄
膜炎または脳炎は、除外された。さらに、脳の炎症所見は、他の
臓器の炎症所見と比較して、非常に軽度であった；したがって、
てんかん病巣を疑う理由はほとんどなかった。
ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)に関しては、
救急病院で血球計算を実施できなかったため、血小板数は
入手できなかった。しかし、剖検では、上矢状静脈洞、横静脈
洞、門脈、肺静脈、腎静脈に血栓は認められず、組織学的には
いずれの臓器にも微小血栓は認められなかった。
このため、抗PF-4抗体は測定されず、VITTも陰性であった。本
症例の病態生理は小児多系統炎症性症候群(MIS-C)と同様の
全身性炎症であったが、MIS-CはCOVID-19後の感染である。
MIS-CのCDC定義によると、発熱は持続的であり、我々の症例
では、検死で炎症所見が全身にみられ、それほど重篤でないこ
とが明らかになった。我々の患者が死亡せずに疾患の臨床経
過をたどることができたならば、それはMIS-Cの定義に当ては
まった可能性がある。
我々は、本症例はCOVID-19ワクチンが全身性炎症を引き起こ
す可能性があることを組織学的に示すものであり、有用であると
考えている。

③

(報告医2からの報告)
予診票での留意点：無(先行感染なし 基礎疾患なし)