

症例報告

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した急性好酸球性肺炎の1例

澤井 健之* 鶴田 亮** 畠山 拓*
 田中 那保* 四十坊直貴* 山添 雅己*

A Case of Acute Eosinophilic Pneumonia Associated with SARS-CoV-2 Vaccine

Takeyuki SAWAI, Ryo TSURUTA, Taku HATAKEYAMA
 Nao TANAKA, Naoki SHIJUBOU, Masami YAMAZOE

Key words : eosinophilic pneumonia — SARS-CoV-2 vaccine

要 旨

症例は60歳代男性。2回目の新型コロナウイルスワクチン接種翌日より発熱がつづいた。接種9日後に近医を受診しワクチンによる副反応と診断され解熱剤を処方された。その後も発熱がつづくため接種16日後に近医を再受診し肺炎を指摘され当科入院となった。気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率の上昇を認め、臨床経過より新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した急性好酸球性肺炎と診断した。ステロイド薬を投与し症状の軽快、酸素飽和度 (SpO₂) の上昇および画像所見の改善を認めた。

はじめに

2022年4月時点において、本邦で使用されている新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 : SARS-CoV-2) ワクチンは、mRNA ワクチン (コミナティ筋注® : Pfizer-BioNTech 社, スパイクバックス筋注™ : Moderna 社) およびウイルスベクターワクチン (バキスゼブリア筋注™ : AstraZeneca 社) の3種類である¹⁾。

コミナティ筋注®に対する副反応については、局所性副反応として注射部位の疼痛・腫脹, 全身性副反応として発熱, 頭痛, 疲労, 筋肉痛, 関節痛などが多く, アナフィラキシー, 心筋炎・心膜炎がまれに発症すると報告されている²⁾。

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia : AEP) の報告は国外における3報のみであり^{3)~5)}, 今回, コミナ

ティ筋注®接種後に発症した AEP の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 60歳代, 男性。
 主 訴 : 発熱。
 既往歴 : 脂質異常症 (50歳)。
 常用薬 : アトルバスタチンカルシウム水和物 (atorvastatin calcium hydrate)。漢方薬・サプリメントの服用なし。
 喫煙歴 : 60本/日 (20~45歳)。以後, 禁煙を継続している。
 職業歴 : 元会社員。粉塵暴露歴なし。
 アレルギー歴 : なし。
 生活歴 : 直近の海外渡航歴・転居歴・温泉利用なし。動物飼育歴なし。
 現病歴 : 20XX年8月中旬に新型コロナウイルスワクチン (コミナティ筋注®) を接種し明らかな副反応は認めなかった。初回接種より3週間後に2回目のコミナティ筋注®を接種し, 接種翌日より37度から38度台の発熱がつづくため接種9日後に近医を受診した。コミナティ筋注®による副反応と診断され, アセトアミノフェン (acetaminophen)

*市立函館病院 呼吸器内科

**市立函館病院 初期研修医

〒041-8680 函館市港町1-10-1 澤井 健之

受付日 : 2022年5月12日 受理日 : 2022年6月13日

を処方された。その後も発熱がつづくため接種16日後に近医を再受診し、胸部X線写真で左肺野の浸潤影を指摘され、精査加療目的に同日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長175cm、体重77.1kg、血圧138/84mmHg、脈拍90回/分、体温38.3℃、SpO₂ 94% (室内気)、意識清明、聴診上心音・呼吸音異常なし。

入院時検査所見 (表1)：血液検査では白血球数12200/ μ LおよびCRP値36.17mg/dLと炎症反応が高値であり、LDH値、SP-A値およびSP-D値も軽度上昇していた。NEAR (nicking enzyme amplification reaction) 法によるSARS-Cov-2核酸増幅法検査は陰性であった。また、血液培養を2セット採取したが陰性であった。

入院時胸部X線写真 (図1)：左肺野に浸潤影、右中肺野にすりガラス影を認めた。

入院時胸部単純CT (図2)：左上葉に気管支透亮像を伴う浸潤影とその周囲にすりガラス影を認めたほか、右上葉、右S⁶および左下葉にすりガラス影を認めた。少量の左胸水も認めた。

臨床経過：喀痰細菌培養では有意な細菌は検出されなかったが、血液検査で炎症反応が高値であり、胸部画像上両側性のすりガラス影・浸潤影を認めたため、細菌性肺炎のほか、非定型肺炎、器質性肺炎などを疑った。タゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC) 静脈内投与およびアジスロマイシン水和物

(azithromycin hydrate：AZM) 3日間内服を開始し、第2病日に気管支鏡検査を施行した。気管支内腔に特記すべき異常所見を認めなかった。左B⁵において生理食塩水50mL、3回で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage：BAL) を施行し、回収率62%、BAL液 (BAL fluid：BALF) は2回目の回収以降に淡黄色調を呈した。総細胞数は 4.9×10^5 /mLと増加しており、細胞分画ではリン



図1 入院時胸部X線写真
左肺野に浸潤影、右中肺野にすりガラス影を認めた。

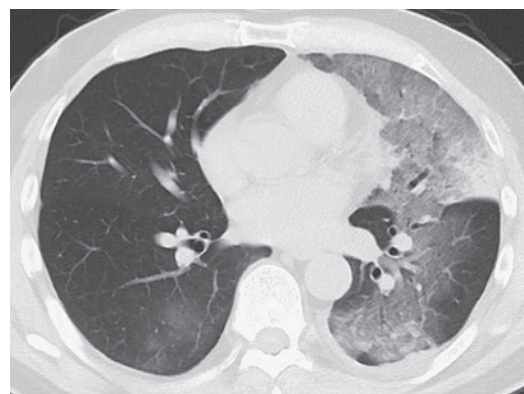
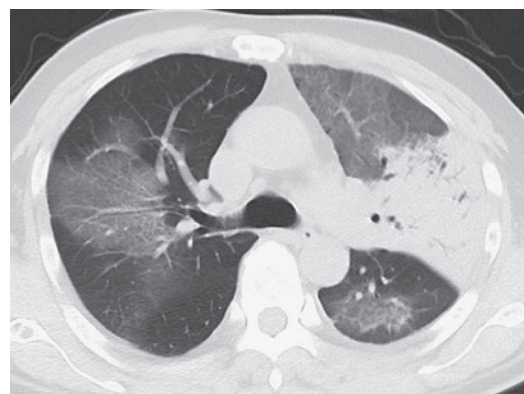


図2 入院時胸部単純CT
左上葉に気管支透亮像を伴う浸潤影とその周囲にすりガラス影を認めたほか、右上葉、右S⁶および左下葉にすりガラス影を認めた。少量の左胸水も認めた。

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Sputum	
WBC	12200 / μ L	TP	7.0 g/dL	Culture	(-)
Neut	77.6 %	Alb	3.3 g/dL	(bacteria, fungus, acid-fast bacilli)	
Lym	13.6 %	AST	30 U/L	Urinalysis	
Mono	4.8 %	ALT	36 U/L	Protein	(1+)
Eos	3.8 %	LDH	291 U/L	Glucose	(-)
Baso	0.2 %	BUN	16.5 mg/dL	White blood cell	(-)
RBC	426×10^3 / μ L	Cr	0.76 mg/dL	Occult blood	(-)
Hb	13.2 g/dL	Na	143 mEq/L	<i>S. pneumoniae</i> Ag	(-)
Plt	33.4×10^3 / μ L	K	4.8 mEq/L	<i>Legionella</i> Ag	(-)
		Cl	103 mEq/L	Culture	(-)
Serology		T-cho	138 mg/dL	(bacteria, fungus)	
CRP	36.17 mg/dL	TG	135 mg/dL		
β -D glucan	<6 pg/mL	Glu	117 mg/dL		
SP-A	82.7 ng/mL	HbA1c	6.3 %	Bronchoalveolar lavage fluid	
SP-D	304 ng/mL			Location	lt, B ⁵
KL-6	173 U/mL	Immunology		Recovery rate	62 %
ANA	<40 \times	IgG	964 mg/dL	Total cell counts	4.9×10^5 /mL
PR3-ANCA	<1.0 U/mL	IgA	187 mg/dL	Macro	28.4 %
MPO-ANCA	<1.0 U/mL	IgM	75 mg/dL	Neut	8.8 %
		IgE	37.6 IU/mL	Lym	29.2 %
		<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	Eos	33.6 %
		<i>Mycoplasma</i> -PA	<40	CD4/CD8	5.02
		<i>C. pneumoniae</i> IgM	(-)	Cytology	class I
		<i>C. pneumoniae</i> IgG	(-)	<i>P. jirovecii</i> DNA	(-)
				Culture	(-)
				(bacteria, fungus, acid-fast bacilli)	

パ球比率 (29.2%), 好中球比率 (8.8%) および好酸球比率 (33.6%) の上昇を認めた. 細胞診では悪性細胞を認めず, 細菌・抗酸菌培養はともに陰性であった. 現病歴, 症状, 検査所見および画像所見よりコミナティ筋注®接種後に発症した AEP と診断した. 気管支鏡検査後に SpO₂ 94% (鼻カニユラ 2 L/分) と SpO₂ の低下がみられ, 第 4 病日には SpO₂ 94% (鼻カニユラ 3 L/分) と SpO₂ の低下が進行したため, プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日の投与を開始した. 第 5 病日より解熱し, 第 6 病日には SpO₂ 96% (室内気) と SpO₂ は上昇した. 第 9 病日に TAZ/PIPC の静脈内投与を中止し, 第 14 病日の胸部 X 線写真では両側肺野の陰影の消退を認めたため退院となった. 第 15 病日より PSL 25mg/日, 第 29 病日より PSL 20mg/日に減量した. 第 50 病日の胸部 X 線検査 (図 3) および胸部単純 CT (図 4) で両側性のすりガラス影・浸潤影は改善し, 左胸水も消失した. 以後, ステロイド薬は漸減を行い, ステロイド薬開始後 4 ヶ月で中止したが再発を認めなかった.

考 察

AEP は, ①発熱を伴う急性発症 (1 ヶ月以内, 多くは 7 日以内), ②胸部 X 線写真上の両側びまん性浸潤影, ③室内気で PaO₂ 60Torr 以下, ④ BALF 中の好酸球比率が 25% 以上, または肺組織で著明な好酸球浸潤, ⑤寄生虫や真菌などの感染症, 薬剤による好酸球性肺炎の除外, ⑥ステロイド薬に対する反応が良好である, を特徴とする疾患である^{6),7)}. AEP の病因は不明であるが, 喫煙, 薬剤, 寄生虫・真菌などの関与も知られており, 本邦では喫煙との関連を示唆する報告が多い⁷⁾. 本症例ではコミナティ筋注®接種翌日より発熱がつづき, 胸部画像上両側性のすりガラス影・浸潤影を呈しており, BALF 中の好酸球比率が 33.6% と高く, 気管支鏡検査後に呼吸不全を来したがステロイド薬開始 2 日後に呼吸不全は改善した. 10 年以上禁煙しており, 漢方薬・サプリメントの服用はなく, 入院中に施行した寄生虫卵検査・抗寄生虫抗体検査はともに陰性であった. また, 直近の海外渡航, 転居, 動物飼育はなく, 煙やスプレーの吸引もなかった. コミナティ筋注®による発熱などの全身性副反応は 1 回目より 2 回目の接種後に多く認めるが, 数日以内に軽快することがほとんどであり¹⁾, 本症例ではコミナティ筋注®接種 9 日後にアセトアミノフェンを処方され, その後も発熱がつづいた経過よりアセトアミノフェンではなくコミナティ筋注®接種後に発症した AEP と診断した.

われわれが医学中央雑誌と PubMed を利用して検索した限りにおいて, 本邦における新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した AEP の報告はなく, 国外の報告も



図 3 第 50 病日胸部 X 線写真
両側性のすりガラス影・浸潤影は改善した.

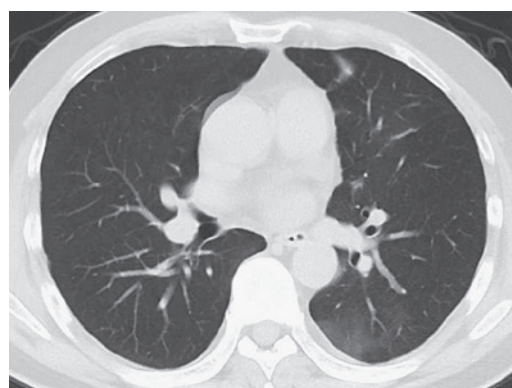
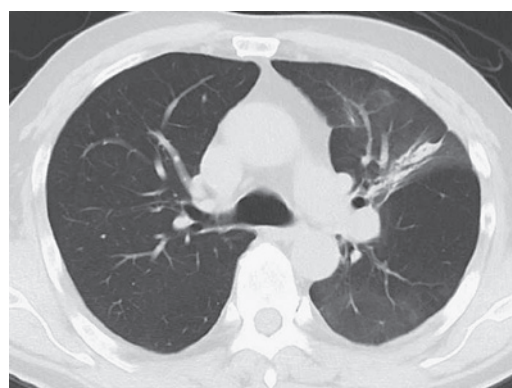


図 4 第 50 病日胸部単純 CT
両側性のすりガラス影・浸潤影は改善し, 左胸水も消失した.

AstraZeneca 社製ウイルスベクターワクチン (AZD1222) 1 例³⁾, 新型コロナウイルスワクチン名不詳 2 例⁴⁾ および Sinovac 社製不活化ウイルスワクチン (CoronaVac) 1 例⁵⁾ の 3 報 (4 例) のみで, 自験例が 5 例目であった (表 2). 発熱, 呼吸困難, 咳嗽などの症状を呈しており, ワクチン接種から AEP 発症までの期間は 5 時間~2 週であった. いずれの症例もステロイド薬により改善を認めており, ステロイド薬の投与期間は 3 ヶ月であった. AEP の治療については, 無治療で自然軽快した報

表2 新型コロナウイルスワクチン接種後に AEP を発症した5例のまとめ

症例	報告年	年齢	性別	ワクチン	症状	接種回数	AEP発症までの期間	末梢血中好酸球数 (比率)	BALF中好酸球比率	治療	治療期間	引用
1	2021	66	男	AZD1222	発熱, 呼吸困難, 喘鳴, 筋力低下	1回目	5時間	3960/ μ L (20%)	未実施	メチルプレドニゾロン	3ヶ月	3)
2	2021	35	女	不詳	発熱, 呼吸困難, 胸痛, 咳嗽	不詳	2週	3250/ μ L (23.8%)	13%	デフラザコート	不詳	4)
3	2021	57	女	不詳	倦怠感, 咳嗽	不詳	1週	820/ μ L (10.1%)	11%	プレドニゾロン	不詳	4)
4	2022	73	女	CoronaVac	呼吸困難, 咳嗽, 発疹	2回目	4日	不詳	36%	メチルプレドニゾロン	3ヶ月予定	5)
5 (自験例)	2022	60代	男	コミナティ筋注 [®]	発熱	2回目	1日	464/ μ L (3.8%)	33.6%	プレドニゾロン	4ヶ月	

告もあるが⁸⁾, 呼吸不全を伴う場合にはステロイド薬が使用されることが多い⁷⁾. ステロイド薬の用量や減量法についての明確な基準はなく, PSL0.5~1 mg/kg/日で開始するのが一般的とされるが⁹⁾, ステロイドパルスあるいはセミパルス療法を施行した後, 1~2ヶ月間かけて漸減する報告もみられる¹⁰⁾. 本症例では気管支鏡検査後に呼吸不全を来したためPSL30mg/日で治療を開始し, ステロイド薬を4ヶ月間で漸減・中止したが再発を認めなかった.

本邦で使用されている新型コロナウイルスワクチンによりアナフィラキシーなど重篤なアレルギー反応が誘導される原因として, ポリエチエングリコール (polyethylene glycol: PEG), ポリソルベート (polysorbates) が示唆されている¹¹⁾. PEGやポリソルベートは様々な医薬品の添加剤として用いられており, mRNAワクチンにはPEGが含まれ, ウイルスベクターワクチンにはPEGとの交差反応が懸念されるポリソルベートが含まれている. AEPの発症機序は明らかではないが, アレルゲン・感染性病原体・喫煙などの刺激物質による気道上皮障害や薬剤による血管内皮障害を来すことで, グループ2自然リンパ球やT-helper cell type 2 (Th2) 細胞の活性化を介して好酸球の分化・成熟, 好酸球の肺局所への遊走が起こると推察されている¹²⁾. また, ポリソルベートによるnaive T細胞のTh2細胞への分化を示唆する報告もあり¹³⁾, さらなる症例の蓄積や研究により新型コロナウイルスワクチン接種後にAEPが発症する機序の解明が望まれる.

ま と め

コミナティ筋注[®]接種後に発症したAEPの1例を経験した. 今後, 新型コロナウイルスワクチン接種の普及に伴いAEPを呈する症例を診療する機会が増えると思われるため報告した.

文 献

- 1) 氏家無限. 新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性と接種後の有害事象報告. 日医師会誌. 2022; 150: 1760-1768.
- 2) 厚生労働省: ファイザー社の新型コロナウイルスワクチンについて. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_pfizer.html (閲覧日: 2022年4月12日)
- 3) Miqdadi A, Herrag M. Acute Eosinophilic Pneumonia Associated With the Anti-COVID-19 Vaccine AZD1222. *Cureus*. 2021 Oct 21; 13(10): e18959. doi: 10.7759/cureus.18959. eCollection 2021 Oct.
- 4) Costa e Silva M, Sá Marques M, João D, et al. Eosinophilic Pneumonia Associated to SARS-CoV-2 Vaccine. *Arch Bronconeumol*. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.10.008>
- 5) Ozturk AB, Çağlayan B, Kapmaz M, et al. Hypersensitivity reactions to COVID-19 vaccines: A case of Eosinophilic pneumonia following Sinovac/CoronaVac vaccination. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb 11. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489. 247. Online ahead of print.
- 6) Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic Acute Eosinophilic Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1235-1239.
- 7) 鈴木慎太郎, 相良博典. 急性好酸球性肺炎. 昭和学会誌. 2015; 75: 414-420.
- 8) Jhun BW, Kim SJ, Son RC, et al. Clinical Outcomes in Patients with Acute Eosinophilic Pneumonia Not Treated with Corticosteroids. *Lung*. 2015; 193: 361-367.
- 9) 佐野正彦, 若松真央, 高橋雄介ほか. 高齢者の急性好酸球性肺炎: SARS-CoV-2との鑑別. 日病総合診療医会誌. 2021; 17: 49-55.

- 10) Janz DR, O'Neal HR Jr, Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia : A case report and review of the literature. *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 1470-1474.
- 11) Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 : 643-649.
- 12) Giacomi FD, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 197 : 728-736.
- 13) Kozutsumi D, Tsunematsu M, Yamaji T, et al. PS80 interferes with the antiallergic effect of Cry-consensus peptide, a novel recombinant peptide for immunotherapy of Japanese cedar pollinosis, at very low concentration through modulation of Th1/Th2 balance. *Immunology.* 2006 ; 118 : 392-401.