

●症 例

季節性インフルエンザワクチン接種後に発症した間質性肺炎の1例

金光 禎寛 北 英夫 伏屋 芳紀 谷村 和哉
片山 優子 千葉 渉 管 理晴

要旨：症例：74歳男性。2009年10月に近医で季節性インフルエンザワクチンを接種した。翌朝から発熱、咳嗽が出現し、接種後5日目に近医を再診し、胸部単純X線撮影で両側下肺野に浸潤影を認めて当院に紹介された。入院後、スルバクタム/アンピシリン (Sulbactam/Ampicillin; SBT/ABPC)、ロキシシロマイシン (Roxithromycin; RXM) 投与を行ったが発熱、咳嗽は軽快しなかった。接種後8日目に気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavege fluid; BALF) 中のCD4/8比6.8、細胞数 109×10^4 /ml、分画はリンパ球39%、好酸球16%と増加していた。経気管支肺生検では器質化肺炎像を認めた。BALFで季節性インフルエンザワクチンに対する薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) を施行したところS.I.210%と陽性で、過敏反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準から間質性肺炎の原因は季節性インフルエンザワクチン接種によるものと考えた。

キーワード：季節性インフルエンザワクチン、薬剤リンパ球刺激試験、薬剤性肺障害

Seasonal influenza vaccine, Drug-induced lymphocyte stimulation test,
Drug-induced lung injury

諸 言

季節性インフルエンザワクチン接種後の副反応としては、局所反応では接種部位の発赤、疼痛、腫脹が多く、全身性反応では発熱、ギランバレー症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM) が報告されているが、厚生労働省医薬食品局から発表される医薬品・医療機器等安全性情報や厚生労働省健康局から発表される接種後副反応報告書、接種後健康状況調査には間質性肺炎と確定した例は掲載されておらず、米国のVaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) にも報告されていない。今回我々は、季節性インフルエンザワクチン接種後から抗生剤不応性の肺炎を発症し、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavege fluid; BALF) 細胞を用いた薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) が陽性となり、季節性インフルエンザワクチン接種後に発症した間質性肺炎と考えた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳、男性。
主訴：発熱、咳嗽。
既往歴：食道胃逆流 (Gastroesophageal Reflux Disease; GERD) の指摘を受けたことがある。
内服薬：なし。
家族歴：気管支喘息などのアレルギー疾患なし。
ワクチン接種歴：60歳から1年に1度季節性インフルエンザワクチンを接種している。肺炎球菌ワクチン、新型インフルエンザワクチンの接種歴なし。
喫煙歴：20本/日×3年 (51年前に禁煙)。
現病歴：2009年10月に近医で季節性インフルエンザワクチン (ビケン HA ワクチン ロット番号092C) を夕方方に接種した。翌朝から発熱、咳嗽が出現し、改善しなため接種後5日目に近医を再診し、胸部単純X線撮影で両側下肺野に浸潤影を認めた。肺炎が疑われて当院に紹介され、加療目的で入院となった。
入院時現症：身長171cm、体重62kg、体温37.8℃、血圧102/66mmHg、SpO₂ 97% (room air)。時折乾性咳嗽を認めていたが、胸部聴診では明らかなラ音は聴取しなかった。検査所見では白血球5,500/mm³ (好中球73%) と増多はなかったが、CRP 19.4mg/dl と上昇を認め、赤血球沈降速度も1時間値で112/mm³ と上昇していた。KL-6 308U/ml、SP-D 108.1ng/ml と正常範囲内で、

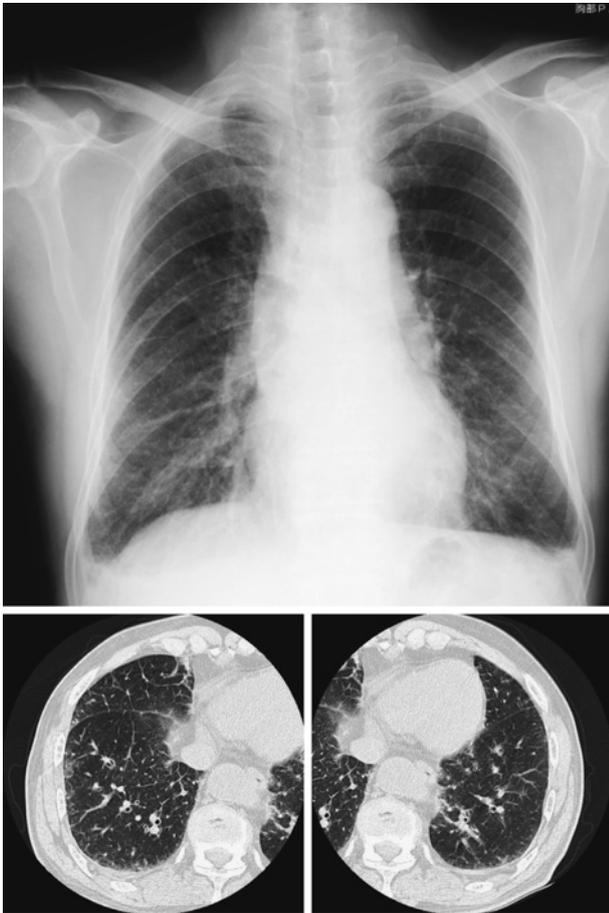


Fig. 1 Bilateral pulmonary infiltration can be seen on a chest X-ray film. HRCT shows mainly peripheral patchy ground-glass opacities with some interlobular septal thickening.

非特異的 IgE は測定していなかったが、卵白に対する特異的 IgE < 0.34 Ua/ml で陰性だった。喀痰塗抹検査は、Gram 染色では細菌を認めず、好酸菌塗抹検査も陰性だった。インフルエンザ簡易検査（エスプライン）は A 型、B 型ともに陰性で、尿中肺炎球菌抗原（Binax）、尿中レジオネラ抗原（Bianx）ともに陰性だった。血清検査ではマイコプラズマ抗体（CF 法）< 40 倍、寒冷凝集素反応 < 4 倍、抗クラミジア IgM 抗体 陰性、クオンティフェロン TB-2G は ESAT-6、CFP-10 とも < 0.05 IU/ml で陰性だった。画像所見は、胸部単純 X 線写真で両側下肺野に浸潤影を認め、胸部 CT では両側下葉末梢優位のすりガラス陰影に一部小葉間隔壁の肥厚を伴っていた（Fig. 1）。呼吸機能検査では DLco は測定していなかったため、拡散障害の有無は不明だが、FVC 1.43 L、%FVC 43.2%、FEV_{1.0} 1.15L、FEV_{1.0}/FVC (FEV_{1.0}% (G)) 80.4% と拘束性障害を認めた。季節性インフルエンザワクチン接種後から発熱、咳嗽を来し、胸部単純 X 線写真で両側に肺炎像を認めることから季節性インフル

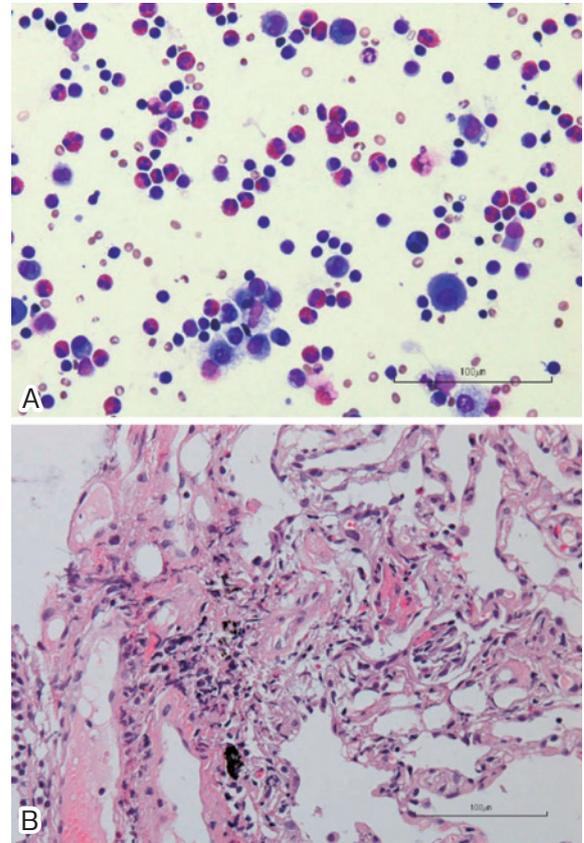


Fig. 2 The bronchoalveolar lavage fluid obtained by bronchoscopy revealed increases in lymphocyte and eosinophil fractions. A transbronchial lung biopsy specimen obtained by bronchoscopy shows organizing pneumonia.

エンザワクチン接種による間質性肺炎を考慮していたが、クラミジア肺炎などの異型肺炎や GERD の既往から嚥下性肺炎を起こした可能性も考えてスルバクタム/アンピシリン（Sulbactam/Ampicillin；SBT/ABPC）、ロキシシロマイシン（roxithromycin；RXM）投与を開始した。しかし、発熱、咳嗽、胸部単純 X 線所見の改善はみられなかったので接種後 8 日目に気管支鏡検査を行った。気管支肺胞洗浄は右 B5b から行い、150cc のうち 75cc 回収した。回収された BALF は無色透明で、CD 4/CD8 比 6.8 と上昇し、細胞数は 109×10^4 /ml と増多していた。細胞分画はリンパ球 39%、好酸球 16% と増加していた（Fig. 2A）。この時得た BALF 細胞と患者が接種したビケン HA ワクチンと同一のロット番号の季節性インフルエンザワクチンを薬剤リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test；DLST）に提出した。右 B8b からの経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy；TBLB）では器質性肺炎（organizing pneumonia；OP）像を認めた（Fig. 2B）。以上から OP pattern を呈する間質性肺炎と診断してメチルプレドニ

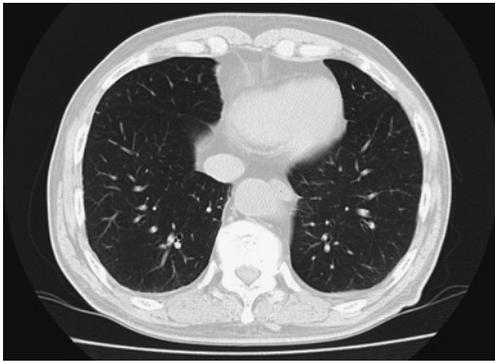


Fig. 3 No peripheral ground-glass opacities or interlobular septal thickening were seen on chest CT.

ゾロン (methylprednisolone ; mPSL) 16mg 内服を開始したところ、解熱、乾性咳嗽の消失、胸部単純 X 線所見の改善を認め、接種後 23 日目に退院となった。退院日当日に DSLT の S.I. 210% (基準値 ; 180% 以上) と陽性が判明して、過敏反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準から今回の間質性肺炎の原因は季節性インフルエンザワクチン接種によるものと考えた。mPSL は徐々に漸減して接種後 46 日目で投薬を終了したが、接種後 57 日目に施行した胸部 CT で肺炎の再燃は認めなかった (Fig. 3)。また呼吸機能も、FVC 2.89L, %FVC 87.8%, FEV_{1.0} 2.46L, FEV_{1.0} % (G) 85.1% と著明に改善を認めた。血液検査は KL-6 355U/ml とほぼ横ばいで、SP-D < 17.3ng/ml と感度以下となっていた。マイコプラズマ抗体 (CF 法) < 40 倍、寒冷凝集素反応 < 4 倍と上昇はなく、抗クラミジア IgM 抗体 陰性と陽転していなかった。

考 察

我が国において、季節性インフルエンザワクチンは高齢者の死亡を抑制するという理由から定期接種化された。季節性インフルエンザワクチンの副反応は、我が国では厚生労働省健康局から公表される接種後副反応報告書、接種後健康状況調査に平成 13 年度から平成 19 年度分まで、厚生労働省医薬食品局から公表される医薬品・医療機器等安全性情報に平成 15 年度分から平成 20 年度分まで掲載され、インターネットから閲覧可能となっている。報告されている副作用の多くが、局所性反応では接種部位の発赤、疼痛、腫脹が多く、全身性反応では発熱、ギランバレー症候群 (Guillain-Barré syndrome ; GBS)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis ; ADEM) などが報告されている。その中で、医薬品・医療機器等安全性情報には数例間質性肺炎による死亡例の報告が掲載されているが、ワクチン副反応検討会は、因果関係ははっきりしない、または評価できな

いとの見解を示している。また、VAERS に報告されている副反応¹⁾や韓国における季節性インフルエンザワクチンの副反応²⁾の検討でもほぼ我が国での報告と同様で、間質性肺炎の報告はなかった。本例は季節性インフルエンザワクチン接種後 24 時間以内に発熱、乾性咳嗽を伴う抗生剤不応性の肺炎をきたし、ステロイド開始後に解熱と肺炎像の消失を認めた。BALF 細胞を用いた DLST が陽性で病理組織からも OP の所見を得ているため、過敏反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準³⁾から間質性肺炎の原因は季節性インフルエンザワクチン接種によるものと考えられる。過敏反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準では DLST が重要視されているが、現在行われている DLST の方法や判定基準に関する信頼性は確認されておらず、偽陽性、偽陰性、ステロイド投与が検査に及ぼす影響などが問題と考えられている⁴⁾。我々が調べた範囲では季節性インフルエンザワクチンでの DLST が陽性となった症例は 2 例のみで⁵⁾⁶⁾、偽陽性率、偽陰性率を検討した報告はなかった。海外で 1 例のみ季節性インフルエンザワクチンによる間質性肺炎の報告が文献でなされているが、DLST や気管支鏡検査はされておらず、臨床経過から診断されている⁷⁾。我が国の季節性インフルエンザワクチンの製法は、孵化鶏卵にウイルスを接種後にウイルス液を採取し、シヨ糖密度勾配超遠心法によりウイルスを生成し、エーテル処理後 HA 分画を採取し、ホルマリンを添加して不活化する製造工程で製法されている。組成は 1ml 中に有効成分として A ソ連型、A 香港型、B 型株の HA 含有量がそれぞれ 1 株あたり 30 μg 以上、緩衝剤としてリン酸水素ナトリウム水和物 3.53 mg、リン酸二水素ナトリウム 0.54mg、等張化剤として塩化ナトリウム 8.50mg、保存剤としてチメロサル 0.008mg を含有する。1 年に 1 度のワクチン接種後に数時間の経過で肺障害が惹起され、BALF 細胞中の好酸球が増多していたことから、本例における間質性肺炎の発症機序は細胞障害性機序ではなく、免疫系細胞の賦活化による機序と考える。VAERS にはチロメサルによる過敏症 (投与部位の局所性反応や視覚障害) の報告がある⁸⁾。毎年ワクチン接種を行っていたことでチロメサルを含む有効成分以外のいずれかの成分に感作されて間質性肺炎を発症した可能性や、同一のワクチン株を過去に接種している可能性も高く、またインフルエンザワクチンの有効成分自体に感作されて間質性肺炎を発症した可能性も考えられる。本例において、季節性インフルエンザワクチンのどの成分によって間質性肺炎が引き起こされたかを証明することは困難である。この患者に対してのインフルエンザワクチン接種は再び間質性肺炎を惹起する可能性もあり、原則として再投与は禁忌と考える。

引用文献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 896—897.
- 2) Lee CS, Lee KH, Jung MH, et al. Rate of Influenza Vaccination and Its Adverse Reactions Seen in Health Care Personnel in a single Tertiary Hospital in Korea. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 457—460.
- 3) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 川上一郎編. 間質性肺疾患とその周辺. 1983; 262—270.
- 4) 久保恵嗣, 金澤 實, 河野修興, 他. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン—呼吸器専門医, 一般臨床医家に向けた情報提供と適切な対応を期待して—. 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会編. 2006.
- 5) Sakai Y, Tsutsumi H. A DLST positive state to influenza HA vaccine in a little child. *Vaccine* 2003; 21: 4118.
- 6) 底田辰之, 澤井俊宏, 岩井 勝, 他. インフルエンザワクチンの関与が疑われた急性尿細管間質性腎炎の1例. *日児腎誌* 2007; 20: 55—59.
- 7) Johnston SD, Kempston A, Robinson TJ. Pneumonitis secondary to the influenza vaccine. *Postgrad Med J* 1998; 74: 541—542.
- 8) Kirkland LR. Ocular sensitivity to thimerosal: a problem with hepatitis B vaccine? *South Med J* 1990; 83: 497—499.

Abstract

Interstitial pneumonitis caused by seasonal influenza vaccine

Yoshihiro Kanemitsu, Hideo Kita, Yoshinori Fuseya, Kazuya Tanimura, Yuko Katayama,
Wataru Chiba and Michiharu Suga

Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital

A 74-year-old man who received seasonal influenza vaccination at a clinic developed fever and cough the following morning. He was referred to our hospital on the 5th day after vaccination because of bilateral pulmonary infiltration shadows on a chest X-ray film. Despite the administration of sulbactam/ampicillin and roxithromycin after admission, his symptoms did not improve. His bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained by bronchoscopy on the 8th hospital day revealed a CD4/CD8 ratio of 6.8, $109 \times 10^4/\text{ml}$, and 39% and 16% increases in lymphocyte fractions and eosinophil levels, respectively. Transbronchial lung biopsy showed organizing pneumonia. A drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) for seasonal influenza vaccine with BALF showed 210% of seasonal influenza (S.I). These results indicate that this vaccine caused pneumonitis with a hypersensitive reaction, according to drug-induced lung injury criteria.