

●症 例

肺炎球菌ワクチン接種後に発症した間質性肺炎の1例

角 俊行^{a,b} 田部 裕哉^a 本庄 統^c
 本間 裕敏^a 猪股慎一郎^a 森 雅樹^a

要旨：症例は84歳，男性。2回目の23価肺炎球菌ワクチンを接種した3日後から発熱，呼吸困難が出現した。胸部単純X線写真で浸潤影を認め，抗菌薬治療を行ったが呼吸不全が増悪した。気管挿管を行い，気管支鏡検査を施行したところ，気管支肺胞洗浄液中の総細胞数とリンパ球分画が増加していた。ステロイド治療を行い浸潤影は消退した。ステロイド治療終了後に肺炎球菌ワクチンに対する薬剤リンパ球刺激試験を施行し，陽性であることを確認した。薬剤性肺障害の診断・治療の手引きの診断基準より，間質性肺炎の原因は肺炎球菌ワクチン接種によると考えられた。

キーワード：肺炎球菌ワクチン，薬剤リンパ球刺激試験，薬剤性肺障害，気管支肺胞洗浄

Pneumococcal vaccine, Drug-induced lymphocyte stimulation test, Drug-induced lung injury, Bronchoalveolar lavage

緒 言

23価肺炎球菌ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV23)接種後の副反応は，局所反応では注射部位疼痛，発赤，腫脹が多い。全身性反応では倦怠感，発熱などがある。副作用による間質性肺炎は添付文書情報には記載されておらず，国内では医薬品医療機器総合機構から発表されるデータベース¹⁾で，因果関係が不明なものも含めて13例の報告がある。本症例はPPV23接種後から抗菌薬不応性の肺炎を発症し，ステロイド治療終了後の薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)が陽性だった。肺炎球菌ワクチン接種後に発症した間質性肺炎を経験したので報告する。

症 例

症例：84歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：狭心症，紅皮症，高血圧。

内服薬：最近開始された薬剤はなし。

家族歴：なし。

ワクチン接種歴：79歳時にPPV23の接種歴がある。

喫煙歴：20本/日×50年。

現病歴：20XX年1回目の接種5年後にPPV23を接種し，3日後から発熱，呼吸困難が出現した。次第に増悪するため接種後14日目に当科を受診した。胸部X線写真で両側肺野に淡い浸潤影を認め(図1a)精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長165cm，体重50kg，体温36.9°C，血圧102/50mmHg，脈拍98/min，SpO₂90%(室内気)。乾性咳嗽を認めたが，胸部聴診でラ音は聴取しなかった。ワクチン接種部位に局所反応はみられなかった。検査所見は白血球9,200/μl(好中球82.6%)，C反応性蛋白(CRP)12.89mg/dlと上昇を認めた。KL-62399U/ml，SP-D451ng/mlと上昇しており，非特異的IgEは23,834U/mlと高値で，特異的IgEはカンジダ，マクロ，エビ，牛肉がclass2で陽性だった(表1)。喀痰はグラム染色で細菌を認めず，抗酸菌塗沫検査は陰性だった。また各種感染症検査も陰性だった。画像所見は胸部CTで気腫性変化を背景に両側の上葉から下葉背側の末梢優位にすりガラス陰影と一部に小葉間隔壁の肥厚を認めた(図1b)。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は142.0pg/mlと高値だったが，心エコー検査は壁運動に異常はなく，左室駆出率も正常だったため心原性肺水腫は否定的だった。

PPV23接種後から発熱，呼吸困難をきたし胸部X線写

連絡先：角 俊行

〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東8-5

^aJA北海道厚生連札幌厚生病院呼吸器内科

^b札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

^c手稲溪仁会病院呼吸器内科

(E-mail: tsh715@gmail.com)

(Received 15 Jul 2015/Accepted 16 Nov 2015)

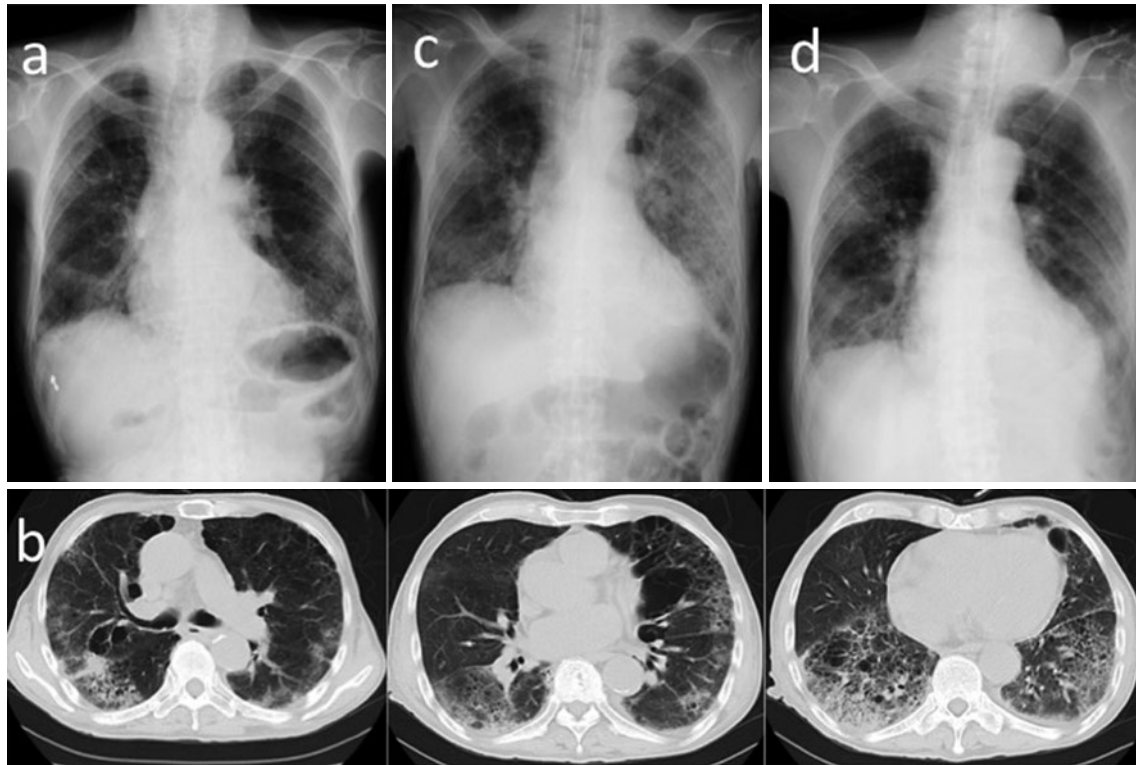


図1 (a) 入院時胸部X線写真. 両側の下肺野を中心に淡い浸潤影を認めた. (b) 入院時胸部単純CT. 気腫性変化を背景に両側の上葉から下葉背側の末梢優位にすりガラス陰影と一部に小葉間隔壁の肥厚を認めた. (c, d) 入院3日目およびステロイド治療開始4日目の胸部X線写真. 入院3日目には両側の浸潤影は拡大し悪化した, ステロイド治療開始後4日目には両側の浸潤影は消退し酸素化は改善した.

表1 入院時検査所見

血算		生化学		凝固	
WBC	$9.2 \times 10^9 / \mu\text{l}$	TP	5.6 g/dl	APTT	48 sec
Neu.	82.6%	Alb	1.9 g/dl	PT-INR	1.53
Ly.	13.2%	AST	59 IU	Fib	264 mg/dl
Eo.	1.2%	ALT	16 IU	FDP	42.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Ba.	0.2%	LDH	425 IU	D-dimer	20.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Mo.	2.8%	ALP	131 IU		
RBC	$3.94 \times 10^6 / \mu\text{l}$	γ -GTP	7 IU	免疫学	
Hb	10.4 g/dl	BUN	73.5 mg/dl	KL-6	2399 U/ml
Hct	32.5%	Cr	1.77 mg/dl	SP-D	451 ng/ml
Plt	$72 \times 10^3 / \mu\text{l}$	Na	144 mEq/L	P-ANCA	<1.0未満
喀痰培養	正常細菌叢	K	3.8 mEq/L	C-ANCA	<1.0未満
		Cl	112 mEq/L	ANA	40未満
BALF		CRP	12.89 mg/dl	抗 dsDNA	5.8 U/ml
回収率	31%	非特異的 IgE	23,834 U/ml	抗 SS-A 抗体	5 U/ml
総細胞数	$80.5 \times 10^4 / \text{ml}$	カンジダ	class 2	抗 SS-B 抗体	5 U/ml
マクロファージ	4%	マグロ	class 2	抗 Jo-1 抗体	8倍
リンパ球	72%	エビ	class 2	抗 Scl-70 抗体	陰性
好中球	22%	牛肉	class 2	抗 CCP 抗体	0.5 U/ml
好酸球	2%				

真で両側に肺炎像を認めることからPPV23による間質性肺炎も考慮したが、好中球優位の白血球上昇からまずは細菌性肺炎を考え、セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX), レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) で治療した。しかし低酸血症が増悪し、胸部X線写真で両側の浸潤影が増悪した (図1c)。入院3日後に気管挿管を行い、人工呼吸器管理下に気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄は左B³から行い、150 ml中47 mlを回収した。回収した気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) は淡黄色透明で総細胞数は $80.4 \times 10^4/\text{ml}$ と増多していた。細胞分画はリンパ球72%、好中球22%と増加し、マクロファージ4%、好酸球2%だった。経気管支肺生検は病態が不安定であり行わなかった。抗菌薬治療に反応しないこと、BALFのリンパ球分画が上昇していることより間質性肺炎と診断し、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日のステロイドパルス治療を行った。治療開始4日目には胸部X線写真で両側の浸潤影は消退し、酸素化も改善しFiO₂は30%まで減量できた (図1d)。人工呼吸器管理下での呼吸状態は安定していたが、意識状態が悪く気道閉塞のおそれがあったため、気管切開し人工呼吸管理を継続した。ステロイドは漸減、中止し、その後PPV23に対するDLSTを行ったところstimulation index (S.I.) 290% (基準値: 180%以上)と陽性が判明した。臨床経過と合わせて間質性肺炎の原因はPPV23接種によると考えた。経過中に敗血症をきたし、入院56日後に死亡した。

考 察

PPV23を接種することにより肺炎球菌莢膜血清型ポリサッカライドに対する抗体価が上昇し、感染防御能を増強すると考えられている²⁾。我が国では高齢者に対するPPV23の肺炎に対する予防効果、医療費削減効果が明らかになっており^{3,4)}、2014年10月1日から高齢者を対象としたPPV23の定期接種が開始されている。2004年度以降のPPV23の副反応が医薬品医療機器総合機構に掲載されている。医薬品医療機器総合機構のデータベース¹⁾および本症例の計14症例の臨床データをまとめた (表2)。男性10名、女性4名と男性に多く、80歳代が7名と後期高齢者以降が多かった。既往に間質性肺疾患を有する者は2名だった。死亡した4例については70歳代1名、80歳代2名、90歳代1名だった。その他は未回復1例、軽快5例、回復2例、不明2例であった。全14例のワクチン接種から症状発現までの期間の中央値は16.5日であった。転帰と発現までの期間は一様ではなく、症例によって異なる免疫機序が関わっている可能性がある。

本症例は薬剤性肺障害の診断・治療の手引き⁵⁾にあるCamusらの薬剤性肺障害の診断基準⁶⁾では再投与の評価

以外の4項目を満たしていた。血液検査でKL-6、SP-Dが高値、BALFでリンパ球分画が高値だったことも、これを支持する所見と考えられた。また田村らは過敏性反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準⁷⁾で、①薬剤投与開始後の肺障害、②初発症状として発熱・咳嗽・呼吸困難・発疹 (2項目以上を陽性)、③末梢血液像に好酸球増多または白血球増多、④薬剤感受性テスト (DLST、パッチテスト) 陽性、⑤偶然の再投与による肺障害の再現、の5項目を挙げ①と④あるいは①と⑤を満たすものを確診としている。本症例は①~④を満たしており、肺炎球菌ワクチンによる薬剤性肺障害と診断した。

田村らの診断基準⁷⁾ではDLSTが重視されているが、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されている⁵⁾。永尾らはBML社に2005~2008年の間に提出された各薬剤のDLST結果の集計について解説している⁸⁾。全薬剤の平均陽性率は28.8%だが、ワクチンではインフルエンザワクチンは88.4%、B型肝炎ワクチンでは50%と陽性率が高い。ワクチンは本来免疫反応を起こすものであり、臨床を反映していないことが想起される。

花田らは葛根湯による薬剤性肺障害に対して好塩基球刺激検査 (basophil activating test : BAT) が有用であったと報告している⁹⁾。BATは特定のアレルゲンと患者末梢血を反応させ、数時間後に活性化好塩基球の割合をフローサイトメトリーで計測する試験であり、食物アレルギーや薬疹などで研究が進行している。薬剤性肺障害をきたす薬剤はそれ自体がリンパ球機能に影響を与えるものがあるため、DLSTだけでなく今後はBATなどの新規検査の適用が望まれる。

PPV23の添付文書には、過去5年以内にPPV23を接種した者では、接種により注射部位の局所反応の程度が強く発現すると報告されている^{10,11)}。この副反応の増強は、全身を循環している抗体と局所に再接種された抗原が、接種部位で起こす抗原抗体反応に由来すると推測されており¹⁰⁾、初回接種、再接種ともに、接種前の抗体価の高さと局所反応のリスクが関連することが報告されている¹²⁾。PPV23は莢膜多糖体を抗原成分としている。莢膜多糖体抗原は、B細胞に直接働きかけてT細胞に非依存的に抗体を産生する¹³⁾。一方、13価肺炎球菌ワクチンは莢膜多糖体をキャリア蛋白と結合させることにより、T細胞依存的に抗原性や免疫原性を高め抗体を産生することができ¹³⁾、投与する抗原量も減らすことができる。PPV23は、抗原量575 μgと他の不活化ワクチン (13価肺炎球菌ワクチンは30.8 μg) よりも多く含有している。抗原量が多いことが薬剤性肺障害をきたした一因になった可能性がある。PPV23は理論上T細胞に非依存的であ

表2 肺炎球菌ワクチンにより間質性肺疾患の有害事象が生じた14例の臨床データのまとめ

症例	報告 年度	性別	年齢	転帰	基礎疾患	経路	その他の有害事象	間質性肺疾患 発現までの期間
1	2005	女	80歳代	軽快	肺炎腫, 卵巣良性腫瘍, 変形性脊椎症, 胃食道逆流症, 狭心症, 膀胱炎, 老人性難聴, アレルギー性皮膚炎, 骨粗鬆症	皮下	間質性肺疾患	19日
2	2008	男	80歳代	軽快	高血圧, 気管支喘息, 腰部脊柱管狭窄症, 振戦, 胃潰瘍, 便秘	皮下	間質性肺疾患, 腎機能障害	0日
3	2009	男	60歳代	軽快	関節リウマチ, 脂質異常症	皮下	間質性肺疾患, 注射部位紅斑, 腫脹, 熱感	0日
4	2010	男	70歳代	死亡	間質性肺疾患, 心不全, 糖尿病, 高血圧, 肺高血圧症	皮下	間質性肺疾患	20日
5	2010	男	90歳代	死亡	慢性閉塞性肺疾患, 高血圧, 神経因性膀胱, アルトハイマー型認知症, 脊椎圧迫骨折, 椎間板突出, 深部静脈血栓症	皮下	間質性肺疾患, 深部静脈血栓症	1日
6	2012	男	80歳代	死亡	不明	皮下	間質性肺疾患	約20日
7	2012	男	80歳代	回復	不明	皮下	間質性肺疾患	67日
8	2012	男	80歳代	未回復	膀胱癌, 大脳動脈狭窄, 脂質異常症, 高血圧, 前立腺癌	筋肉内	間質性肺疾患	0日
9	2013	男	70歳代	不明	不明	非経口	間質性肺疾患	不明
10	2013	女	70歳代	不明	不明	皮下	間質性肺疾患, 注射部位紅斑, 腫脹, 四肢の運動低下	約30日
11	2014	女	60歳代	回復	アレルギー性鼻炎	非経口	間質性肺疾患, 呼吸不全	49日
12	2014	女	70歳代	軽快	慢性閉塞性肺疾患, 慢性C型肝炎, 便秘症, 骨粗鬆症, 腰部脊柱管狭窄症	筋肉内	間質性肺疾患	不明
13	2015	男	80歳代	軽快	前立腺癌, 間質性肺疾患	皮下	間質性肺疾患	1日
14 (自験例)	2015	男	80歳代	死亡	狭心症, 紅皮症, 高血圧, 肺気腫	皮下	間質性肺疾患	14日

るため、DLST が陽性であったことは抗原成分に対して通常とは異なる免疫反応を惹起した可能性や鼻腔に常在する肺炎球菌に対しての不顕性感染が考えられる。

本症例では入院時の総 IgE が高値であり 2014 年 8 月より紅皮症で皮膚科に通院していた。薬剤や消化管腫瘍、血液腫瘍の検索がなされたが、紅皮症の原因は不明だった。入院時には全身の皮膚剥離が著明だったが、ステロイドパルス治療後は改善し、総 IgE 値は 7,816 U/ml と低下した。本症例の薬剤性肺障害の発症はワクチン投与数日後であり、DLST が陽性であった点からは、肺組織の肉芽腫の証明はできていないが IV 型アレルギーの関与が推察される。また PPV23 は抗原量が多いため、体内の抗体との免疫複合体が肺局所で組織障害を呈した可能性も考えられる。本症例の発症および病因に I 型アレルギーや紅皮症が関与したとは断言できないが、総 IgE 値が高値であったことは何らかの T 細胞の機能異常が背景に存在した可能性がある。

本症例は牛肉に対する特異 IgE 抗体を有していた。PPV23 は菌種を調製する前段階で牛由来成分（ヘミン）が使用され、製造工程で用いられる酵素を製造する際に牛の乳由来成分（カザミノ酸）が使用されている¹⁴⁾。市販後調査では牛肉アレルギーを有する患者に対しての副作用やアナフィラキシーの報告はないが、PPV23 に対しての交差反応性を有した可能性がある。

本症例は PPV23 接種後に薬剤性肺障害をきたした。背景因子にアレルギー素因を有しており、PPV23 への過敏反応や異常な免疫応答の関与が考えられた。PPV23 が定期接種化され今後 PPV23 接種が増加するなかで、薬剤性肺障害には注意および早急な対応が必要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/index.html>
- 2) Austrian R. The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes. New York: Raven Press. 1976; 79-89.

- 3) Maruyama T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
- 4) Kawakami K, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; 28: 7063-9.
- 5) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 12-8.
- 6) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 7) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 間質性肺疾患とその周辺. 内科 Mook No22. 東京: 金原出版. 1983; 262-70.
- 8) 永尾圭介. 薬疹の今, 薬疹の検査法. 薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST) の原理と読み方. *Derma*. 2012; 198: 29-34.
- 9) 花田豪郎, 他. 好塩基球活性化試験が原因薬剤の同定に有用であった葛根湯による薬剤性肺障害の 1 例. *日呼吸誌* 2012; 1: 135-40.
- 10) Borgoño JM, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 157: 148-54.
- 11) Musher DM, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201: 516-24.
- 12) Jackson LA, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
- 13) Pollard AJ, et al. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213-20.
- 14) MSD 株式会社. ニューモバックス NP 医薬品インタビューフォーム. 2013; 4.

Abstract**Interstitial pneumonitis caused by pneumococcal vaccine**

Toshiyuki Sumi^{a,b}, Hiroya Tanabe^a, Osamu Honjo^c, Hirotochi Homma^a,
Shinichiro Inomata^a and Masaki Mori^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Hokkaido P.W.F.A.C., Sapporo-Kosei General Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine and Allergy, Sapporo Medical University School of Medicine

^cDepartment of Pulmonary Medicine, Teine Keijinkai Hospital

An 84-year-old man received a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the second time, and he developed fever and shortness of breath three days later. He was admitted to our hospital because of bilateral pulmonary infiltration shadows on a chest radiograph. Despite the administration of antibiotics, his symptoms did not improve, and he was placed on ventilator support. His bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained by bronchoscopy revealed increased total cell counts and lymphocyte fraction. Steroid pulse therapy was initiated, which was successful, and bilateral infiltration shadows disappeared. After completion of therapy, a drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) for PPV23 was performed, which had positive results. These results indicate that PPV23 caused pneumonitis, according to the consensus statement for the diagnosis and treatment.