

●症 例

新型コロナウイルス感染症ワクチン（コミナティ®）による 薬剤性肺障害が疑われた1例

貫井 義久 河原 達雄 榛沢 理

要旨：75歳男性。リハビリ病院入院中。X-8日、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）ワクチン（コミナティ®）1回目を接種。X-2日に発熱、翌日の胸部CTで両側びまん性すりガラス陰影を認めた。呼吸不全を認めX日に当院紹介となった。COVID-19ワクチンによる薬剤性肺障害を疑った。気管支肺胞洗浄でリンパ球増多、経気管支肺生検にてリンパ球性胞隔炎を認め、薬剤性肺障害に矛盾しない所見を得た。CTで陰影は自然消退の経過をたどったことから、最終的にCOVID-19ワクチンによる薬剤性肺障害の可能性を最も考えた。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、ワクチン、薬剤性肺障害

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Vaccine, Drug-induced lung injury

緒 言

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）に対するワクチンは2021年2月より医療関係者を対象とした接種が始まり、その後一般市民への接種も開始されている。COVID-19ワクチンの一つであるコミナティ®はmRNAワクチンであり従来のワクチンとは異なる技術を用いて開発されており、副反応に関する情報の集積が必要である。今回、コミナティ®による薬剤性肺障害が疑われた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：左視床出血・高血圧・脂質異常症・高尿酸血症・便秘症（いずれも75歳）、前立腺肥大（75歳以前より指摘）。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴10本/日（20～73歳）。機会飲酒程度。粉塵吸入歴なし。漢方薬および健康食品の使用なし。

職業歴：溶接工（20～50歳）、ゴム工場勤務（50～60歳）。現在は無職。

ワクチン接種歴：過去にインフルエンザワクチンの接種歴はあるが副作用なし。

常用薬：アムロジピン（amlodipine）、ピタバスタチン（pitavastatin）、アロプリノール（allopurinol）、ピコスルファート（picosulfate）、タムスロシン（tamsulosin）、デュタステリド（dutasteride）。

薬剤アレルギー歴：なし。

現病歴：X-51日、左視床出血にて当院に入院した。入院時の胸部CTでは異常は認めなかった。ニカルジピン（nicardipine）注射液による降圧療法が開始され状態は安定し、X-47日よりアムロジピンによる内服治療に変更された。X-42日から脂質異常症、高尿酸血症、便秘症に対しピタバスタチン、アロプリノール、ピコスルファートが開始された。保存的治療を行ったが構音障害、高次脳機能障害、右上下肢麻痺の後遺症が残存し、X-26日にリハビリテーションを目的に前医へ転院となった。X-8日、COVID-19ワクチン（コミナティ®）1回目の接種を受けた。接種部の軽度疼痛を認めたが、X-6日には消失した。X-2日より39℃の発熱を認めた。X-1日、発熱が持続したため胸部CTを施行され、両側上葉中心にすりガラス陰影を認めた。細菌性肺炎と考えられタゾバクタム・ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC）が開始された。X日、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）88%（室内気）の低下を認めたため、同日当科紹介となった。

受診時現症：身長160cm、体重45kg、体温38.6℃、血圧137/83mmHg、脈拍98回/分・整、SpO₂93%（1L鼻カヌラ）。意識清明。両側胸部でfine crackles聴取、心雑

連絡先：貫井 義久

〒344-0035 埼玉県春日部市谷原新田1200

秀和総合病院呼吸器内科

(E-mail: nukui.pulm@gmail.com)

(Received 18 Sep 2021/Accepted 2 Dec 2021)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	7,510/ μ L	CRP	6.64mg/dL
Neu	78.6%	BNP	28.4pg/mL
Lym	13.3%	KL-6	581 U/mL
Mon	8.0%	SP-D	179ng/mL
Eos	0.0%	ANA	< \times 40
Bas	0.1%	Anti Jo-1 ab	(-)
RBC	399×10^4 / μ L	MPO-ANCA	(-)
Hb	13.0g/dL	PR3-ANCA	(-)
Plt	36.4×10^4 / μ L	Procalcitonin	0.1ng/mL
		<i>Trichosporon asahii</i> ab	(-)
Biochemistry		Infection	
TP	6.0g/dL	Influenzae (rapid antigen test)	(-)
BUN	12.8mg/dL	SARS-CoV-2 (PCR)	(-)
Cr	0.87mg/dL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ab	< \times 40
Na	125mmol/L	Urine <i>Streptococcus pneumoniae</i> ag	(-)
K	5.2mmol/L	Urine <i>Legionella</i> ag	(-)
Cl	92mmol/L		
AST	30U/L	BALF	
ALT	23U/L	Recovery rate	45%
LDH	223U/L	Total cell count	6.0×10^5 /mL
CK	44U/L	Macrophage	38.0%
		Neu	10.5%
		Lym	44.0%
		Mon	7.5%
		Eos	0.0%
		Bas	0.0%
		CD4/CD8	12.1

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

音なし。皮疹やばち指は認めず。右上下肢に不全麻痺。

検査所見 (Table 1) : CRP, KL-6, SP-Dの軽度上昇を認めた。Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCRは陰性、膠原病に関する自己抗体は陰性であった。

画像所見 : 胸部単純X線写真では両肺野に網状陰影を認め、胸部CT (Fig. 1) では両上下葉を中心に両側びまん性すりガラス陰影を認めた。

臨床経過 : COVID-19ワクチン接種後から出現した発熱、呼吸不全、びまん性すりガラス陰影から、同ワクチンによる薬剤性肺障害を疑った。いずれの常用薬も服用開始時期から薬剤性肺障害の原因とは考えづらく、服用を継続した。SpO₂ 93% (1L鼻カヌラ) と呼吸状態は保たれており、ステロイド治療はせずに経過を観察した。湿性咳嗽や膿性痰は認めず細菌性肺炎を強く疑う状況でなく、またマイコプラズマ抗体、尿中レジオネラ抗原はいずれも陰性であり非定型肺炎を強く疑う状況でもなかったが、タゾバクタム・ピペラシリンで解熱が得られていなかったことから、X日より抗菌薬を広域で非定型

肺炎に対しても治療域をもつレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) に変更した。X+2日、原因検索のため気管支鏡検査を施行した。左B⁴からの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) (Table 1) ではリンパ球増多 (44.0%)、CD4/CD8比上昇 (12.1)、細菌学的検査は陰性、左B^{1+2c}より採取した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) の組織像では肺胞壁の軽度の肥厚とリンパ球浸潤を認め胞隔炎所見であり、薬剤性肺障害に矛盾しない所見であった (Fig. 2)。コミナティ[®]の薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった (stimulation index 137%, 基準値180%以上)。X+4日、薬剤性肺障害の可能性を第一に考えレボフロキサシンを終了し注意深く経過を観察した。X+5日、室内気でSpO₂ 98%と呼吸状態改善、その後炎症所見も改善した。X+18日、CRP 0.08mg/dLまで炎症所見は改善していたが、KL-6 1,665 U/mLと高値が遷延していた。X+20日、胸部CTでは両肺のすりガラス陰影は消退していた (Fig. 1) ことから、X+27日に退院した。X+37日、

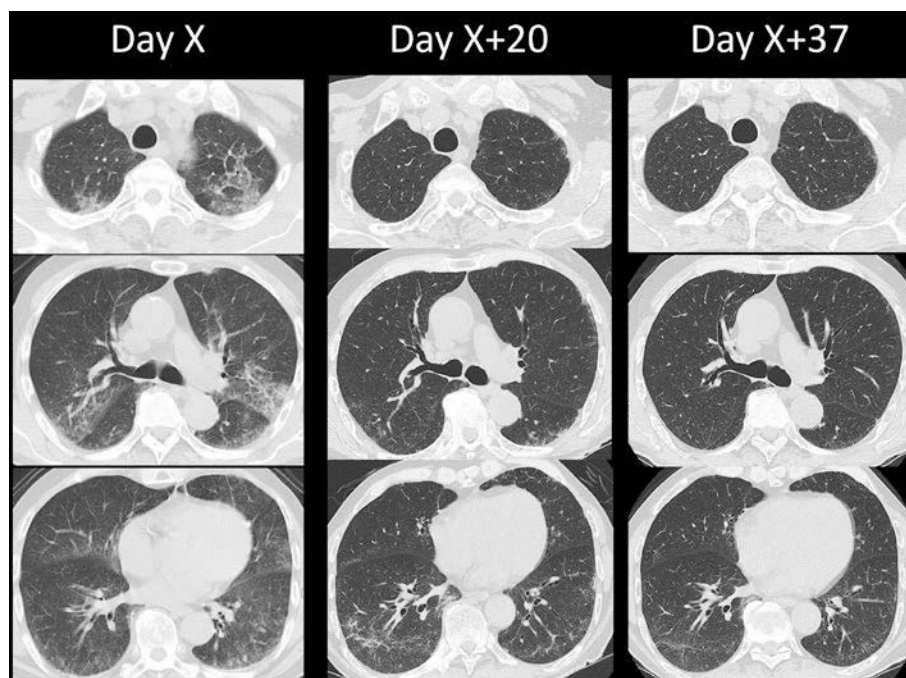


Fig. 1 Chest CT findings. Chest CT showing ground-glass opacities in both lung lobes on day X: the shadows improved on day X+20. The shadows further improved on day X+37.

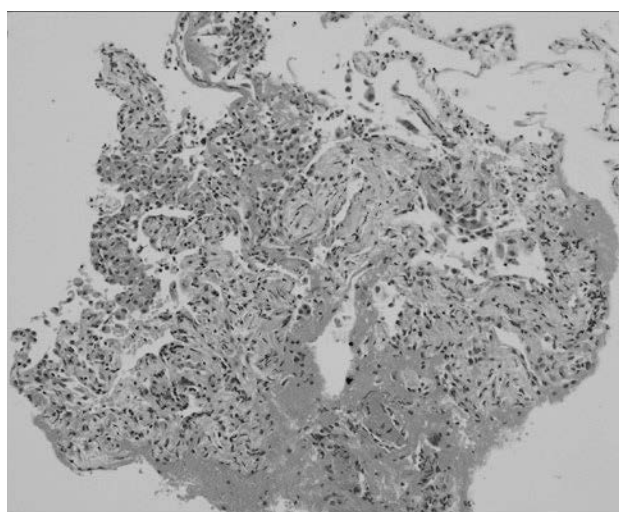


Fig. 2 A transbronchial lung biopsy specimen showing lymphocytic alveolitis with partial thickening of the alveolar wall (hematoxylin-eosin stain: $\times 100$).

胸部CTでは両肺のすりガラス陰影はさらに消退し、KL-6 1,164 U/mLと改善していた。身体所見や膠原病に関する自己抗体は陰性であることから膠原病関連間質性肺炎は否定的であった。リハビリテーション病院入院中という生活環境および退院後に陰影の再燃を認めていないことから過敏性肺炎は否定的であった。視床出血入院時の胸部CTで異常は認めておらず、既存の間質性肺炎の増悪は否定的であった。心エコー検査は異常なく心原性肺水

腫は否定的であった。SARS-CoV-2 PCRは入院後複数回施行したがいずれも陰性でありCOVID-19肺炎は否定的であった。なお、細菌性肺炎および非定型肺炎の可能性に関してはBALFにてリンパ球分画が上昇、有意菌が検出されていない点、TBLB所見、マイコプラズマ抗体はペラ血清でも上昇がないことから最終的に否定的と考えた。常用薬は内服を継続したが陰影の再燃は認めておらず、コミナティ[®]以外に新規の薬剤投与歴はないことから、コミナティ[®]による薬剤性肺障害が最も疑われた。

考 察

薬剤性肺障害の診断は、①原因薬剤の摂取歴、②薬剤に起因する臨床病型の報告、③他の原因疾患の否定、④薬剤中止による病態の改善、⑤再投与による増悪などの診断基準に従う¹⁾。本例は①に関してはCOVID-19ワクチン接種後に発症しており合致していた。②は検索した限りではCOVID-19ワクチンによる薬剤性肺障害の論文報告はないが、肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチンによる薬剤性肺障害の報告はあり^{2)~5)}、COVID-19ワクチンでも起こり得ると考えられた。コミナティ[®]市販後調査の副反応疑い報告として間質性肺炎28例、器質化肺炎4例と報告されている⁶⁾。ただしこれらが薬剤性肺障害であるかは詳細不明である(2021年7月25日時点 推定接種者数: 74,137,348回)。③に関しては他の原因疾患は前述のとおり否定的であった。本例はリハビリテー

ション病院入院中に発症しており市中肺炎や過敏性肺炎の可能性は非常に低く、薬剤性肺障害の可能性が高いと考えた。④に関しては短期間の抗菌薬投与は行ったが自然軽快という経過をたどった。⑤に関しては薬剤の再投与試験は重症化や死亡の危険性があり施行困難なことが多い。本例も2回目の接種は施行していない。以上よりCOVID-19ワクチンによる薬剤性肺障害が疑われた。DLSTは陽性率55~70%程度と低く、偽陽性や偽陰性の問題も少なからず指摘されている¹⁾。COVID-19ワクチンのDLSTは陰性であったが、この結果のみで薬剤性肺障害を否定できない。

本例は接種6日後に発熱で発症した。発症時期については肺炎球菌ワクチンでは3日後という症例報告²⁾や16.5日(中央値)との報告がある⁷⁾。インフルエンザワクチンでは約半数が接種後1~2日目に、残りの半数が6~10日目に発症したとの報告がある⁵⁾。発症時期は一樣ではなく症例やワクチンの種類によりさまざまな免疫機序関わっている可能性がある。

薬剤性肺障害の発生機序は、①細胞障害薬剤によるII型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性、②免疫細胞の活性化の2つの機序が考えられている。初回投与や少量にもかかわらず肺障害を誘発するのは免疫細胞の賦活化が示唆されており¹⁾、本例も免疫細胞の活性化が関与しているかもしれない。コミナティ[®]はmRNAワクチンである。mRNAワクチンの作用機序は細胞の蛋白質合成プロセスによりウイルスの一部(抗原)を産生し免疫応答を引き起こすように設計されている。ウイルス抗原の鋳型であるmRNAが脂質の膜に包まれて標的細胞へ運ばれ、細胞内へ取り込まれる。mRNAは細胞内で細胞質へ放出され、リボソームがmRNAを設計図としてウイルス抗原を産生する。ウイルス抗原は細胞表面に提示され、液性免疫および細胞性免疫の両方の免疫応答を惹起する。導入されたmRNAは自然に分解される⁸⁾。これらの免疫の賦活化が薬剤性肺障害と関連しているのかもしれない。

COVID-19による肺炎は胸膜直下に多発する斑状のすりガラス陰影で内部に索状影やコンソリデーションが混在するという特徴がある⁹⁾¹⁰⁾。薬剤性肺障害の画像所見は、非特異的であるが両側びまん性、多発性非区域性のすりガラス陰影やコンソリデーションを呈すると言われている¹⁾。COVID-19による肺炎と薬剤性肺障害の鑑別は胸部CT所見のみでは困難と思われた。

インフルエンザワクチンによる薬剤性肺障害の検討にて、既存肺病変の存在、パンデミックインフルエンザ(H1N1)ワクチン、アジア人であることがワクチンによる薬剤性肺障害のリスク因子として推察されている⁵⁾。本例はアジア人という点は合致していた。COVID-19ワクチンの種類により薬剤性肺障害の発生率に違いがあるのか否かは今後の検討課題である。

コミナティ[®]の有効率は90%以上と報告されており、重症化予防効果の可能性も示唆されている¹¹⁾¹²⁾。COVID-19はわが国のレジストリにおいて死亡率7.5%と報告されており、現在(2021年9月)も国内に感染が拡大していることからワクチンによる予防が必要な状況である¹³⁾。すべての薬剤が肺障害を起こし得る可能性があり、ワクチンの接種率が上がれば一定数の発症が予想される。接種後は薬剤性肺障害の出現にも注意する必要がある。

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

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018; 1-46.
- 2) 角 俊行, 他. 肺炎球菌ワクチン接種後に発症した間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2016; 5: 84-9.
- 3) 平澤康孝, 他. インフルエンザワクチン接種の関与が疑われた肺障害の2例. 日内会誌 2015; 104: 1457-9.
- 4) 隈元朋洋, 他. 新型インフルエンザワクチンによる薬剤性肺障害の1例. 日内会誌 2011; 100: 3034-7.
- 5) Watanabe S, et al. Influenza vaccine-induced interstitial lung disease. Eur Respir J 2013; 41: 474-7.
- 6) ファイザー株式会社. コミナティ筋注副反応疑い報告の状況について(市販直後調査第11回中間報告). 2021. <https://www.pfizer-covid19-vaccine.jp/%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7%E6%83%85%E5%A0%B1.pdf> (accessed on December 3, 2021)
- 7) 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> (accessed on December 3, 2021)
- 8) ファイザー株式会社. 適正使用ガイド ウイルスワクチン類生物学的製剤基準コミナティ筋注. 2021. https://www.med.or.jp/dl-med/kansen/novel_corona/sokuho/comirnaty_guide.pdf (accessed on December 3, 2021)
- 9) 日本放射線科専門医会・医会. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する胸部CT検査の指針(Ver. 1.0). 2020. https://jcr.or.jp/covid19_2020/0423_ct_ver_1-0/ (accessed on December 3, 2021)
- 10) Simpson S, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed

- by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA-secondary publication. *J Thorac Imaging* 2020; 35: 219-27.
- 11) Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- 12) Baden LR, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16.
- 13) 厚生労働省 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第5版. 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf> (accessed on December 3, 2021)

Abstract

A suspected case of drug-induced lung injury caused by a COVID-19 vaccine (COMIRNATY®)

Yoshihisa Nukui, Tatsuo Kawahara and Satoshi Hanzawa
 Department of Respiratory Medicine, Shuuwa General Hospital

A 75-year-old male in a rehabilitation hospital received a COVID-19 vaccine (COMIRNATY®) for the first time on day X-8. Fever was observed on day X-2, and chest computed tomography (CT) showed bilateral diffuse ground-glass opacities on day X-1. He was referred to our hospital on day X and was admitted due to respiratory failure. We suspected drug-induced lung injury due to the COVID-19 vaccine. The lymphocyte count in the bronchoalveolar lavage fluid was elevated and histological examination of a transbronchial lung biopsy specimen revealed lymphocytic alveolitis. These findings are consistent with drug-induced lung injury. CT revealed that the findings of ground-glass opacities had improved spontaneously. Based on the above, we concluded that a drug-induced lung injury due to the COVID-19 vaccine was the most probable cause of the patient's presentation.