

●症 例

SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発症した間質性肺炎の1例

矢澤 克昭 藤井 伸哉 佐藤謙二郎
日下 祐 大場 岳彦 磯貝 進

要旨：SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後数日経過して発熱，呼吸困難を自覚し間質性肺炎と診断された症例を経験した。間質性肺炎の既往がなく，ワクチン接種を契機に新規に発症した。ステロイドで改善したが，漸減中に再燃がみられた。mRNA ワクチン接種後に間質性肺炎が新規に出現する可能性を示唆するものであり，ステロイド漸減中に再燃した点，発症後の比較的長期の経過を報告したものはないため重要な知見と考え報告する。

キーワード：間質性肺炎，mRNA ワクチン，新型コロナウイルス

Interstitial pneumonitis, mRNA vaccine,
Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

緒 言

2019年以降世界中で新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) 感染が猛威を振るい続けている。治療薬も開発されるなか，新規発症・重症化予防のためにSARS-CoV-2に対するワクチン開発が進んだ。mRNA ワクチン，DNA ワクチン，不活化ワクチン，アデノウイルスベクターワクチン，組み換え蛋白ワクチンなどさまざまなワクチンが開発されているが，わが国ではmRNA ワクチンが2021年に承認され広く接種されている。間質性肺炎の有害事象報告はきわめて稀であるが，当院でmRNA ワクチン接種が関連したと思われる症例を経験した。ステロイド治療に対する反応は良好であったが，経過中に再燃した。ワクチン接種が間質性肺炎の誘因になりうることで，治療後の経過に重要な知見があると考え報告する。

症 例

患者：71歳，女性。

主訴：発熱，労作時呼吸困難。

既往歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

アレルギー歴：なし。インフルエンザワクチン接種に伴う有害事象なし。

生活歴：鳥類曝露なし，カビ曝露なし，加湿器使用なし，健康食品・市販薬・サプリメントの使用なし。Coronavirus disease 19 (COVID-19) 罹患歴なし。

現病歴：元来健康であった。20XX年6月26日，1回目のmRNA ワクチン (BNT162b2) 接種を受けた。28日に発熱を自覚。30日に呼吸困難，咳嗽，喀痰，食欲不振が出現。7月1日に近医受診。上気道炎として去痰薬を処方された。その後も症状悪化したため7月8日に近医再受診。室内気で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) が80%と低値であったため同日当院紹介受診。急性呼吸不全のため緊急入院となった。

入院時現症：身長160cm，体重55kg。意識清明，体温37.2℃，血圧119/79mmHg，脈拍118回/分・整，呼吸数20回/分，SpO₂ 96% (O₂ 5L/分，マスク)。眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし。両側胸部で乾性ラ音を聴取。心雑音なし。腹部に異常所見なし。下腿浮腫なし。皮膚所見なし。その他膠原病を示唆する所見はなかった。

入院時検査所見：血液検査所見をTable 1に示す。白血球，CRP，LDH，KL-6，肺サーファクタント蛋白D (SP-D) の上昇を認めた。動脈血液ガス分析では呼吸性アルカローシスを認めた。抗核抗体は細胞質型が陽性であった。心電図は正常であった。喀痰培養，尿中肺炎球菌抗原，尿中レジオネラ抗原，マイコプラズマloop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法は陰性であった。

連絡先：矢澤 克昭

〒198-0042 東京都青梅市東青梅4-16-5

青梅市立総合病院呼吸器科

(E-mail: kat_arrow@yahoo.co.jp)

(Received 14 Jan 2022/Accepted 25 Feb 2022)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	19,180/μL	T-bil	0.7 mg/dL
Neutro	82%	AST	48 U/L
Lympho	11.8%	ALT	23 U/L
Mono	5.8%	LDH	636 U/L
Eosino	0.1%	Alb	2.3 g/dL
Baso	0.3%	CPK	69 U/L
RBC	4.27 × 10 ⁶ /μL	BUN	10.6 mg/dL
Hb	13 g/dL	Cr	0.44 mg/dL
Ht	37.9%	Na	133 mmol/L
Plt	41 × 10 ⁴ /μL	K	3.9 mmol/L
		Cl	98 mmol/L
Serology		KL-6	1,686 U/mL
CRP	21.3 mg/dL	SP-D	683.6 ng/mL
Blood gas analysis (reservoir mask O ₂ 10L/min)		Anti-nuclear antibody	< 40 times
pH	7.481	Cytoplasmic pattern	(+)
PaCO ₂	30.5 Torr	Anti CCP antibody	0.5 U/mL
PaO ₂	116 Torr	Anti SS-A antibody	(-)
HCO ₃ ⁻	22.5 mmol/L	Anti Scl-70 antibody	(-)
		Anti ARS antibody	(-)
		Anti RNP antibody	(-)
COVID-19 PCR	(-)	MPO-ANCA	(-)
		PR3-ANCA	(-)
		Anti MDA5 antibody	(-)
		Anti Jo-1 antibody	(-)

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1A) で右全肺野と左下肺野に浸潤影を認めた。胸部単純CT (Fig. 2) では全肺野に小葉間隔壁の肥厚を伴う非区域性のすりガラス陰影と牽引性気管支拡張を認めた。縦隔リンパ節腫脹も認めた。

入院後経過：明らかな既往や併存症はなく、mRNA ワクチン以外に薬剤の使用もないため、ワクチン接種を契機に発症した間質性肺炎と考えた。7月8日からメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500mg投与、細菌感染の関与が否定できないことからレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500mgの投与も開始した。治療開始後から徐々に酸素需要は軽減した。7月11日からプレドニゾロン (prednisolone) 40mgに減量し、7月15日にはLVFX投与を終了した。その後プレドニゾロン25mgまで減量したところで酸素需要もなくなり、7月27日に胸部単純X線写真 (Fig. 1B) でも両側の浸潤影が改善したことを確認し自宅退院とした。

退院後プレドニゾロンを2週間ごとに5mgずつ漸減した。8月18日から7.5mgに減量したところ、労作時呼吸困難が出現。9月7日の胸部単純X線写真 (Fig. 1C) で両側に浸潤影が再度出現し、間質性肺炎の再燃と考えた。同日より15mgに増量し、その後は再燃なく経過 (Fig. 1D) し、12月時点でプレドニゾロン10mg投与中である。

考 察

mRNA ワクチン接種後に間質性肺炎を発症した報告は検索範囲内で6症例であった^{1)~4)}。いずれもアジアからの報告であった。それぞれの臨床的特徴をTable 2に示す。初発症状が発熱や呼吸困難、CTで両側のすりガラス陰影、ステロイドに対する反応性が良好、といった特徴がみられる。国内の副作用報告では74,137,348接種中の28例 (0.01%未満) の報告⁵⁾であり、きわめて稀な有害事象と思われる。

本症例はSARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発症した間質性肺炎である。間質性肺炎の鑑別として細胞質型の抗核抗体が陽性であることから皮膚筋炎・多発性筋炎がもともと存在していた可能性が考慮されたが、来院時の身体所見でも膠原病を示唆するものは認めず否定的と考えた。本症例の胸部CTは両肺野に小葉間隔壁の肥厚を伴う非区域性のすりガラス陰影であり、既報告例^{1)~4)}とも類似している。ステロイド投与に対する反応性も既報告例と類似している。以上よりワクチン接種後であること、他疾患が否定的であること、既報告例と画像およびステロイドに対する反応性に類似がみられることから、ワクチン接種による間質性肺炎と診断した。今回の症状出現まで呼吸器症状を自覚したことはないため、新規に

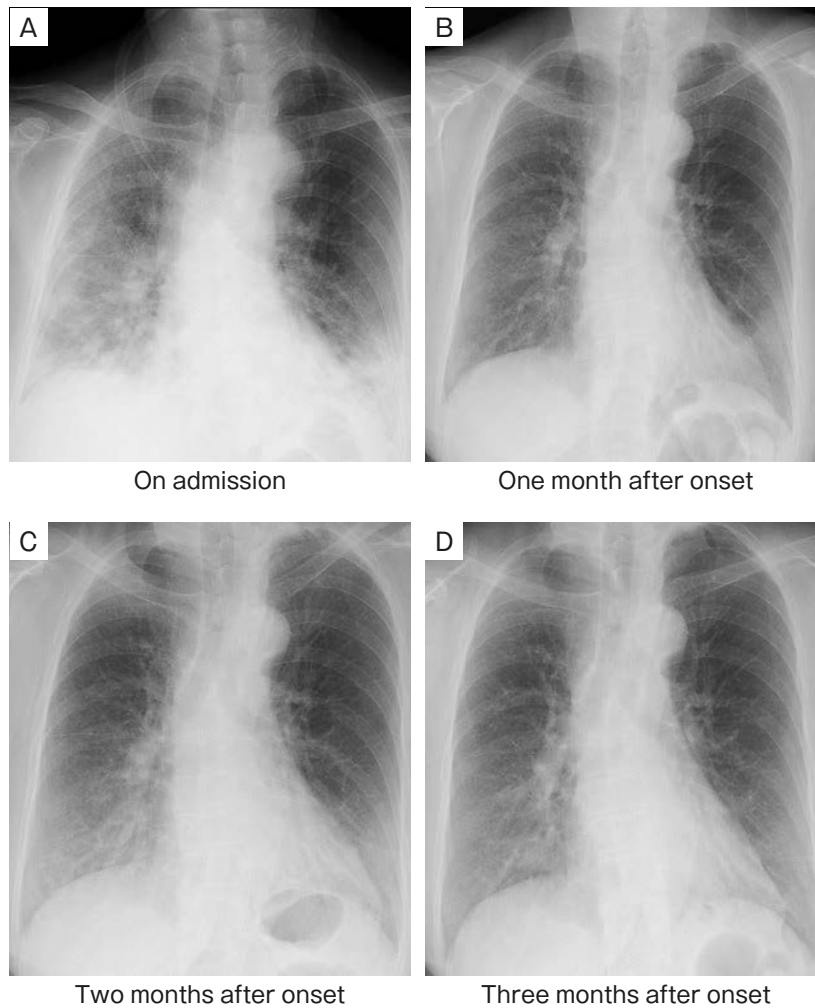


Fig. 1 Chest X-ray findings. (A) Chest X-ray on admission revealed bilateral lung infiltration. (B) Chest X-ray 1 month after onset. Resolution of bilateral lung infiltration. (C) Chest X-ray 2 months after onset. Recurrence of bilateral lung infiltration. (D) Chest X-ray 3 months after onset. Bilateral lung infiltration had resolved once again.

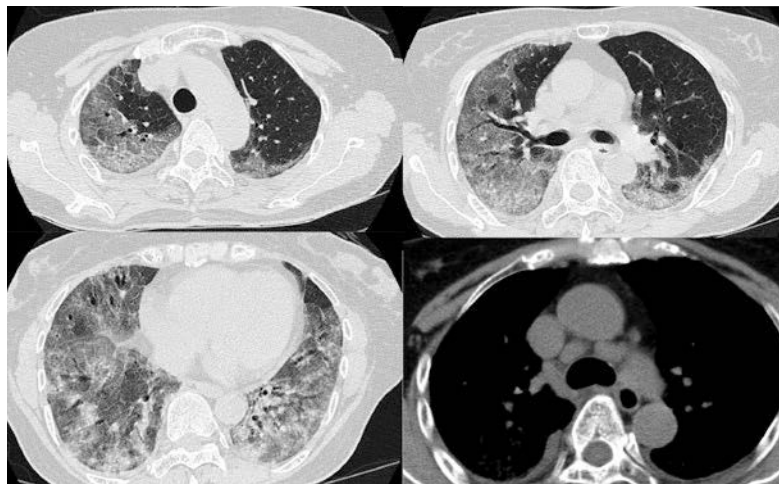


Fig. 2 Unenhanced chest computed tomography (CT) on admission. CT image on admission revealed ground glass opacities, traction bronchiectasis, and interlobar septal wall thickening in both lungs, and mediastinal lymphadenopathy.

Table 2 Characteristics of reported patients

	Age	Gender	Onset since vaccination	Symptom	CT scan	Treatment	Outcome
Case 1 ¹⁾	86	Male	1 day after 1st vaccination	Fever Dyspnea	Diffuse GGO	MPD Prednisolone	Improve
Case 2 ²⁾	60	Male	4 days after 2nd vaccination	Fever	GGO	MPD Prednisolone	Improve
Case 3 ³⁾	66	Male	1 day after 1st vaccination	Fever	GGO	None	Improve
Case 4 ³⁾	85	Male	3-5 days after 2nd vaccination	Dyspnea	GGO Reticular opacities	MPD Prednisolone	Improve
Case 5 ³⁾	62	Male	2 days after 2nd vaccination	Fever	Consolidation	Prednisolone	Improve
Case 6 ⁴⁾	66	Male	13 days after 2nd vaccination	Fever Dyspnea	Diffuse GGO DAD	MPD Prednisolone	Improve
Our Case	71	Female	2 days after 1st vaccination	Fever Dyspnea	GGO	MPD Prednisolone	Improve

GGO: ground glass opacities, DAD: diffuse alveolar damage, MPD: methylprednisolone.

発症した間質性肺炎と考えた。

その後ステロイドを漸減していくなかで間質性肺炎の病勢悪化がみられた。ステロイドの増量で再び病勢は改善傾向を示したものの、今後漸減中止できるかは引き続き経過をみていく必要がある。

BNT162b2 mRNA ワクチンは、ウイルスのスパイク蛋白の一部あるいは全部を産生する能力のある mRNA を、脂質の膜で包み込んだ構造である。mRNA が人の細胞内に取り込まれることでウイルスのスパイク蛋白が産生され、抗原提示細胞が抗原の断片を提示することで、CD4 および CD8 陽性細胞を活性化させ免疫を獲得することができる。

一般的にワクチン接種に伴う有害事象は発熱、嘔気、局所の疼痛といったものが知られていて、ワクチン抗原に対する抗体による交差免疫反応が原因とされる⁶⁾。COVID-19 mRNA ワクチンに伴う有害事象も既存のワクチンと同様で、嘔気・倦怠感・発熱のほか、局所の腫脹・疼痛・熱感とされる。免疫関連の有害事象の報告は500万人に投与されたイスラエルで8人に発症し、関節炎・心外膜炎・ぶどう膜炎・心筋炎・不明熱であった⁷⁾。その他自己免疫性肝炎・溶血性貧血・甲状腺機能異常・全身性エリテマトーデスの報告も散見される^{8)~11)}。

mRNA ワクチン接種で免疫関連の有害事象を発症する理由として、以下の3つの関与が考えられている^{12)~14)}。

1番目はワクチンの主成分である mRNA である。mRNA はそれ自身が抗原性を持っており TLR7, TLR8, MDA5 を介して pro-inflammatory cascade を活性化させる。その結果 Type 1 IFN response や NF- κ B が活性化される^{12)~14)}。

2番目は mRNA によって産生されたスパイク蛋白である。TLR7 あるいは TLR8 と結合することで IFN 産生が増強される。その結果 mRNA そのものと同様の機序で有

害事象を発症するものと考えられる。また、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白と肺サーファクタント蛋白は共通の pentapeptide を持つことが知られており、交差免疫反応による肺障害を起こす可能性が考えられる^{12)~14)}。

3番目は mRNA を内包する脂質膜自体である。IFN- γ , IL-2, TNF- α 産生を増加させることが知られている。結果として CD4, CD8 陽性 T 細胞が活性化される^{12)~14)}。

肺の線維化はさまざまな原因で肺損傷が反復されることで、TGF- β , PDGF, VEGF などの増殖因子や TNF- α , 各種 interleukin のような炎症を惹起する因子が増加し、線維芽細胞が収縮性筋線維芽細胞に分化して細胞外マトリックスに集積し異常な線維化応答を引き起こしていくことで進行していくとされる。肺損傷の原因は特発性肺線維症のように明らかな誘因が特定されていない疾病もあるが、進行性線維化を伴う間質性肺疾患に分類されるような疾病では各種 antigen-driver による免疫応答で起こされると考えられている¹⁵⁾。

mRNA ワクチンの有害事象として考えられる機序のうち、mRNA 自体の抗原性に起因する NF- κ B の増加、スパイク蛋白と肺サーファクタント蛋白の交差免疫反応、脂質膜による TNF- α 産生増加は、直接肺の線維化の誘因になると考えられる。また、自己抗体産生を誘発することで既知の間質性肺炎の悪化につながると考えられる。以上のような背景をもとに、ワクチン接種により間質性肺炎が生じたものと考えられる。

本症例ではステロイド漸減後に増悪がみられ、ワクチン接種から4ヶ月経過してもステロイド内服治療を要している。通常の間質性肺炎同様に、長期にわたり病勢を注視していく必要があると考えられる。

本症例の限界として、ワクチン接種後に偶発的に間質性肺炎を発症した可能性が排除しきれない。今後経過をみていくなかで、肺以外の症状が出現して膠原病に関連

した間質性肺炎の診断になる可能性も考えられる。

なお今回の報告はワクチン接種を行わないことを推奨する意図ではないことを明記する。稀ではあるが、間質性肺炎に関連する可能性があることを念頭に置くことで、より安全にワクチン接種を推進するための一助になることを願う。

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) Park JY, et al. COVID-19 vaccine-related interstitial lung disease: a case study. *Thorax* 2022; 77: 102-4.
- 2) Yoshifuji A, et al. COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease. *J Infect Chemother* 2022; 28: 95-8.
- 3) Shimizu T, et al. Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: a report of three cases. *Allergol Int* 2021; S1323-8930 (21) 00138-6.
- 4) Kono A, et al. A case of severe interstitial lung disease after COVID-19 vaccination. *QJM* 2022; 114: 805-6.
- 5) 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 March 1, 2022)
- 6) Segal Y, et al. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol* 2018; 15: 586-94.
- 7) Ishay Y, et al. Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination. *Int Immunopharmacol* 2021; 99: 107970.
- 8) Ghielmetti M, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: a novel clinical entity? *J Autoimmun* 2021; 123: 102706.
- 9) Brito S, et al. A case of autoimmune hemolytic anemia following COVID-19 messenger ribonucleic acid vaccination. *Cureus* 2021; 13: e15035.
- 10) Vera-Lastra O, et al. Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid* 2021; 31: 1436-9.
- 11) Patil S, et al. Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: a case report. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 3103-4.
- 12) Vojdani A, et al. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020; 217: 108480.
- 13) Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol* 2021; 224: 108665.
- 14) Dotan A, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102792.
- 15) Gibson CD, et al. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease. *Lung* 2020; 198: 597-608.

Abstract

A case of interstitial pneumonitis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination

Katsuaki Yazawa, Shinya Fujii, Kenjirou Sato,
Yu Kusaka, Takehiko Oba and Susumu Isogai

Department of Pulmonary Medicine, Ome Municipal General Hospital

A 71-year-old woman with no previous medical history was admitted to our hospital with fever and dyspnea following coronavirus disease 19 (COVID-19) mRNA vaccination. Based on her symptoms, physical examination findings, imaging results, and disease course, the diagnosis of vaccine-induced interstitial pneumonitis was made. Treatment with a glucocorticoid relieved her symptoms. The symptoms recurred after a gradual decrease in glucocorticoid over a period of two months. The glucocorticoid was increased to 15 mg and the symptoms subsided. This is a rare case of interstitial pneumonitis following COVID-19 mRNA vaccination.