

●症 例

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症が疑われた好酸球性細気管支炎の1例

三上 智 田宮裕太郎 岩本 和馬 野田 純也

要旨：77歳男性。4回目の severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ワクチン接種後、咳嗽と労作時呼吸困難が出現し、CTで両側広範に小葉中心性粒状影を認めた。末梢血や気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多、細気管支領域への好酸球浸潤を認め、好酸球性細気管支炎と診断した。ステロイド治療で改善した。SARS-CoV-2 ワクチン接種後、好酸球性疾患の発症に留意する必要があるが、好酸球性細気管支炎に関連した報告は過去になく、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：新型コロナウイルス、ワクチン、好酸球性細気管支炎

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Vaccine,
Eosinophilic bronchiolitis

緒 言

好酸球性細気管支炎は2001年にわが国から報告された疾患概念であり、血液中と気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の好酸球が増加し、画像および病理学的に細気管支炎を呈する疾患である¹⁾。

また、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) に対して世界中で severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ワクチンが使用されているが、接種後に好酸球性疾患を発症した報告が散見される。

今回、SARS-CoV-2 ワクチン接種に関連して好酸球性細気管支炎の発症が疑われた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：77歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧症 (57歳)，糖尿病 (57歳)，慢性腎不全 (糖尿病腎症) (71歳)。過去にアレルギー性疾患の既往なし。COVID-19感染歴なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：Ex-smoker。40本/日 (20~73歳)。

生活歴：ペット飼育なし。

現病歴：20XX-1年6月6日，初回SARS-CoV-2 ワクチン接種 (Pfizer社BNT162b2) を行い，同年6月27日に2回目接種 (Pfizer社BNT162b2)，20XX年2月13日に3回目接種 (Moderna社mRNA-1273) を行った。20XX年7月23日，4回目の接種 (Pfizer社BNT162b2) を行い，その数日後より咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，近医で喘息と判断され吸入ステロイドを開始されたが改善なく，8月12日に当科紹介となった。

来院時身体所見：意識清明，体温36.8℃，血圧127/57 mmHg，脈拍89回/分，呼吸回数22回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)。両側呼吸音の減弱を認めるも，wheezesは聴取せず。鼻閉や嗅覚障害を認めず。体表に皮疹を認めず。その他身体所見上，特記すべき異常なし。

来院時検査所見 (Table 1)：血液検査所見では，好酸球4.066/ μ L (38%)と増多を認め，総IgEも571IU/mLと上昇を認めた。寒冷凝集素価，各種自己抗体，感染性抗原・抗体検査，SARS-CoV-2核酸増幅検査はいずれも陰性であった。呼吸機能検査では，努力肺活量 (forced vital capacity: FVC) 1.78L (%FVC 52.9%)，1秒量 (forced expiratory volume in one second: FEV₁) 1.21L (%FEV₁ 48.0%)と混合性障害を認めた。気管支拡張薬吸入前後での可逆性は認めなかった。呼気一酸化窒素濃度 (fraction of exhaled nitric oxide: FeNO) は74ppbと高値であった。

画像検査 (Fig. 1)：胸部X線写真では両側広範に粒状影を認め，胸部CTでは気管支壁の肥厚，両肺野びまん性に小葉中心性粒状影を認めた。背景肺には軽度の気腫性変化を認めた。

連絡先：三上 智

〒436-8555 静岡県掛川市菖蒲ヶ池1-1

中東遠総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: boa_sorte3104@yahoo.co.jp)

(Received 5 Jul 2023/Accepted 19 Sep 2023)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	10,700/ μ L	CRP	5.6 mg/dL	FVC	1.78 L
Neut	50 %	Total IgE	571 IU/mL	%FVC	52.9 %
Lymp	7 %	MPO-ANCA	0.1 U/mL	FEV ₁	1.21 L
Mono	4 %	PR3-ANCA	0.5 U/mL	%FEV ₁	48.0 %
Eos	38 %	Cold agglutinin	$\times 32$	FEV ₁ /FVC	67.9 %
Baso	1 %	Anti-SS-A antibody	0.9 U/mL	Δ FEV ₁ (post-bronchodilator)	-20 mL
RBC	361×10^4 / μ L	Anti-SS-B antibody	0.8 U/mL	FeNO	74 ppb
Hb	11.2 g/dL	RF	5 IU/mL		
Ht	35.4 %				
Plt	15.0×10^4 / μ L	Infection		BALF (right B ⁵)	
		T-SPOT [®] .TB	(-)	Recovery	37/150 mL
		Anti-GPL-core IgA antibody	(-)	Total cell count	2.5×10^5 /mL
Biochemistry		<i>Mycoplasma</i> antibody	(-)	Macrophage	40.6 %
TP	7.7 g/dL	HTLV-1 antibody	(-)	Neu	30 %
Alb	3.6 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)	Lym	4.6 %
AST	10 U/L	SARS-CoV-2 PCR	(-)	Mono	0 %
ALT	9 U/L			Eos	24.8 %
LDH	239 U/L			Bas	0 %
ALP	65 U/L			CD4/CD8	0.4
γ -GTP	28 U/L				
CPK	145 U/L			Cytology	class II
BUN	25.3 mg/dL			Culture	negative
Cre	6.94 mg/dL				
Na	138 mmol/L				
K	3.9 mmol/L				
Cl	105 mmol/L				
Ca	10.2 mg/dL				

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



Fig. 1 Chest radiography and chest computed tomography (CT) findings at the time of admission. Chest radiography showed bilateral granular shadows. CT showed bronchial wall thickening and diffuse centrilobular, granular shadows with mild emphysematous changes in both lung fields.

臨床経過：末梢血の好酸球増多やCT所見から、好酸球性細気管支炎を疑い気管支鏡検査を施行した。右B⁵で施行した気管支肺胞洗浄では回収率が37/150mLと低かったものの、BALFの細胞分画において好酸球比率は24.8%と高値であった (Table 1)。培養検査は陰性で、細胞診でシャルコー・ライデン結晶が確認された (Fig. 2A)。経気管支肺生検 (右B⁵) の組織像では、採取され

た細気管支領域に好酸球やリンパ球の浸潤を認めた (Fig. 2B)。以上より、好酸球性細気管支炎と判断した。

吸入ステロイドは投与されていたが無効であり、全身ステロイド治療を開始した。プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 60mg/日 (1mg/kg/日) から開始したところ、末梢血好酸球数や血清総IgE値の低下とともに徐々に自覚症状は改善した。画像所見や呼吸機能も改善傾向

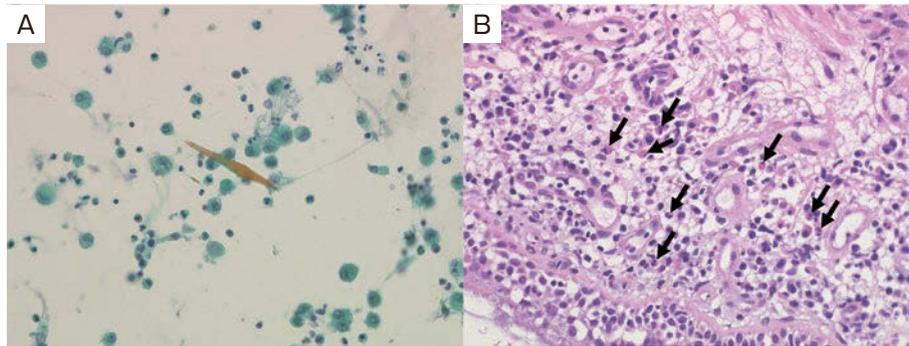


Fig. 2 Cytological analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and histological analysis of the transbronchial lung biopsy (TBLB). Cytological findings of BALF (right B⁵) showed Charcot-Leyden crystals (Papanicolaou staining, $\times 400$) (A). Histological findings of the TBLB (right B⁵) showed infiltration of inflammatory cells such as eosinophils (arrows) and lymphocytes in the bronchiolar region (hematoxylin-eosin staining, $\times 400$) (B).

となった。第32病日にPSL 20mg/日で自宅退院となり、その後もステロイドを漸減し、大きな問題なく経過していた。しかしPSL 12.5mg/日としていた同年11月21日に5回目のワクチン（Pfizer社BNT162b2オミクロン株BA.4/BA.5対応2価ワクチン）を接種し、その数日後より労作時呼吸困難などの症状が再燃し、末梢血好酸球数の軽度増多とともに胸部X線上も粒状影が悪化した。再燃と考えPSLを30mg/日に増量したところ症状は改善した。以後ステロイドを漸減しているが、現在までに再燃は認めていない（Fig. 3）。

考 察

好酸球性細気管支炎はまだ診断基準が確立していないが、近年疾患の認知が広まるとともに報告数は増えている。最初に報告したTakayanagiらの診断に基づき¹⁾、本症例でも末梢血やBALFの好酸球増多、画像および病理学的に好酸球浸潤を伴う細気管支炎が確認されたことから、好酸球性細気管支炎と診断した。

本疾患の病因はまだ明らかになっていない。好酸球性気道病変として喘息との異同は議論のあるところであるが、現時点では異なる疾患とされている²⁾。本症例は過去に喘息などのアレルギー性疾患の既往はないものの、かかりつけ医で施行されていた以前の血液検査では、所見を確認できた5年前（20XX-5年）から末梢血好酸球比率5~15%とやや高値で、初回ワクチン接種から約6ヶ月後より13~24%とさらに上昇していた。よって軽度の好酸球性炎症が背景にあり、後述するワクチン接種により増悪した可能性が考えられた。しかし喘息を特徴づける喘鳴や症状の変動性は過去にも今回も認めず、本症例に関しては喘息を合併した病態とは考えにくいと思われた。本症例では、初回ワクチン接種の約1年前に施行された

CTでは肺野に明らかな細気管支炎を疑う所見は認めておらず、ワクチン接種後に細気管支炎が顕在化したことから、本症例の病態にワクチン接種が関与した可能性が高いと考えた。

治療に関してはステロイド全身投与が有効であるが、減量過程における再燃が多いとされ²⁾、本症例もワクチン接種という修飾が加わったものの、再燃を認めた。近年抗IL-5抗体製剤の有効性も報告されている³⁾。

COVID-19と好酸球との関連に関しては、感染者の28.7%に軽度の好酸球増多（500~1,500/ μ L）を認め、好酸球増多を有する症例では疾患転帰が良好であったとする報告があり⁴⁾、好酸球はSARS-CoV-2に対して保護的役割を担っている可能性がある。

一方で、SARS-CoV-2ワクチン接種後に好酸球性疾患を発症した報告が散見され、好酸球性肺炎⁵⁾、好酸球性心筋炎⁶⁾、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症⁷⁾、薬剤性過敏症候群⁸⁾、好酸球性腸炎⁹⁾などが報告されている。ワクチン接種後の好酸球増多機序としては、ワクチンによるTh2型免疫応答への偏向（skewing効果）が考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。この現象はSARS-CoV-1¹²⁾、呼吸器合胞体ウイルス¹³⁾といった過去のワクチン試験でも確認されており、SARS-CoV-2においてもウイルススパイク蛋白がTh2型免疫応答を誘導し好酸球増多を引き起こす可能性がある¹¹⁾。このような反応を生じうる素因に関してはまだ報告も少なく明確でないが、アトピー素因や好酸球性疾患のある患者は、ワクチンに対してTh2型免疫応答へ偏向しやすい可能性が指摘されている¹⁴⁾。本症例においても、背景に軽度の好酸球性炎症があり、ワクチン接種後に好酸球の著明な増多と細気管支炎を呈したことから、ワクチン接種が好酸球性細気管支炎の顕在化に関与した可能性を考えた。なお、本症例は高度の腎障害を

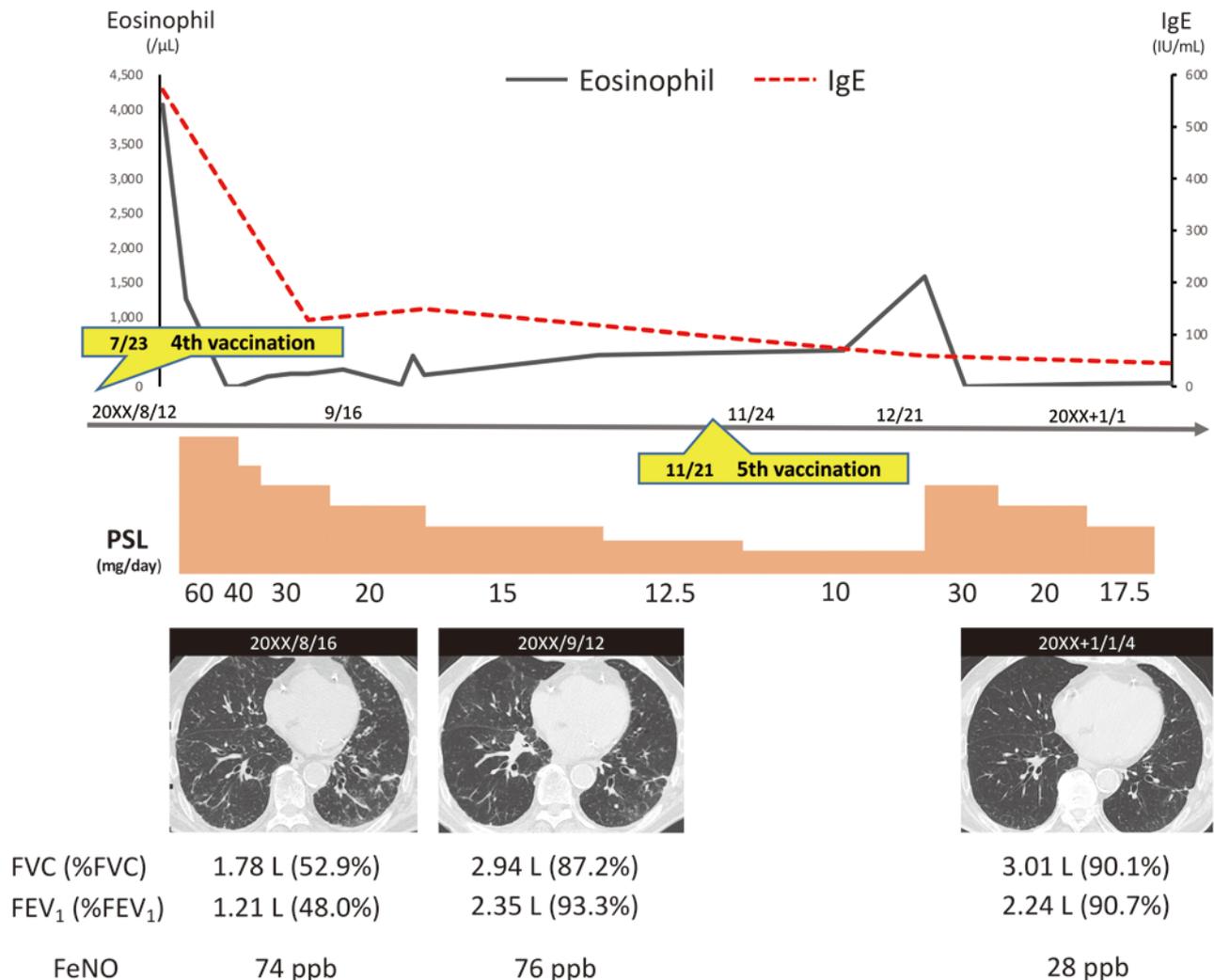


Fig. 3 Clinical course. PSL: prednisolone, FVC: forced vital capacity, FEV₁: forced expiratory volume in one second, FeNO: fractional exhaled nitric oxide.

併存していたが、検索しうる限り、腎不全患者における SARS-CoV-2 ワクチンと好酸球性疾患の関連を指摘した報告はなく、腎障害が好酸球性細気管支炎の発症に関与した可能性は低いと思われた。

SARS-CoV-2 ワクチン接種において、好酸球増多を併存している場合、その後の好酸球性疾患の発症に注意する必要がある。また、末梢血好酸球増多とともに画像上細気管支炎を疑う所見を認めた際は、好酸球性細気管支炎を疑うことが必要である。

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

引用文献

1) Takayanagi N, et al. Chronic bronchiolitis with as-

sociated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001; 68: 319-22.

- 2) 石黒 卓. 好酸球性細気管支炎/好酸球性気管支炎. *内科* 2023 ; 131 : 1149-55.
- 3) Sugino K, et al. Eosinophilic bronchiolitis successfully treated with benralizumab. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e246058.
- 4) Nair AP, et al. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed* 2020; 91: e2020165.
- 5) Barrio Piqueras M, et al. Acute eosinophilic pneumonia following mRNA COVID-19 vaccination: a case report. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 53-4.
- 6) Ameratunga R, et al. First identified case of fatal fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis following the initial dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an ex-

- tremely rare idiosyncratic hypersensitivity reaction. *J Clin Immunol* 2022; 42: 441-7.
- 7) Nappi E, et al. New onset of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis following mRNA-Based COVID-19 vaccine. *Vaccines* 2022; 10: 716.
 - 8) O'Connor T, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep* 2022; 20: 14-6.
 - 9) Doman T, et al. Colitis with hypereosinophilia following the second dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case report with a literature review. *Intern Med* 2023; 62: 865-9.
 - 10) Gartlan C, et al. Vaccine-associated enhanced disease and pathogenic human coronaviruses. *Front Immunol* 2022; 13: 882972.
 - 11) Lindsley AW, et al. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1-7.
 - 12) Tseng CT, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 2012; 7: e35421.
 - 13) Openshaw PJ, et al. Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease. *Vaccine* 2001; 20 (Suppl 1): S27-31.
 - 14) Westreich A, et al. Hypereosinophilia after vaccination with the SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 1564-6.

Abstract

A case of eosinophilic bronchiolitis suspected to have developed after the SARS-CoV-2 vaccination

Satoshi Mikami, Yutaro Tamiya, Kazuma Iwamoto and Junya Noda
Department of Respiratory Medicine, Chutoen General Medical Center

A 77-year-old man presented with cough and dyspnea on exertion after the fourth dose of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine. Computed tomography showed bilateral diffuse, centrilobular, granular shadows. Eosinophils were increased in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid, and histopathology showed eosinophilic infiltration into the bronchiolar region. He was diagnosed with eosinophilic bronchiolitis and improved with systemic corticosteroid therapy. Eosinophilic disease should be noted after SARS-CoV-2 vaccination. This is the first report of eosinophilic bronchiolitis associated with the SARS-CoV-2 vaccination.