

[Korean J Intern Med.](#) 2022 Sep; 37(5): 989–1001.

Published online 2022 Aug 22. doi: [10.3904/kjim.2022.072](https://doi.org/10.3904/kjim.2022.072)

PMCID: PMC9449202

PMID: [35989064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35989064/)

# Clinical characteristics of patients with COVID-19 vaccine-related pneumonitis: a case series and literature review

COVID-19 ワクチン関連肺炎患者の臨床的特徴:症例集積研究と文献レビュー

[Ji Young Park](#),<sup>1</sup> [Joo-Hee Kim](#),<sup>1</sup> [Sunghoon Park](#),<sup>1</sup> [Yong Il Hwang](#),<sup>1</sup> [Hwan Il Kim](#),<sup>1</sup> [Seung Hun Jang](#),<sup>1</sup> [Ki-Suck Jung](#),<sup>1</sup> [Yong Kyun Kim](#),<sup>2</sup> [Hyun Ah Kim](#),<sup>3</sup> and [In Jae Lee](#)<sup>4</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9449202/>

関連データ

[補足資料](#)

## 抄録

### 背景/目的

2019年のコロナウイルス疾患(COVID-19)のワクチン接種による肺毒性は極めてまれである。しかしながら、mRNA ワクチン接種後に報告された症例が数例あり、特にアジア諸国からの報告が多い。この研究の目的は、COVID-19 ワクチン関連肺炎(CV-P)患者の臨床的特徴を報告するとともに、文献で報告された症例をレビューすることであった。

### 方法

前向き観察的症例集積解析を実施した。

### 結果

年齢中央値 80 歳の患者 11 名が登録された。患者 10 人が BNT162b2-mRNA ワクチン接種後に、1 人が ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に CV-P を発症した。CV-P では、一過性の浸潤、生命を脅かす急性呼吸窮迫

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

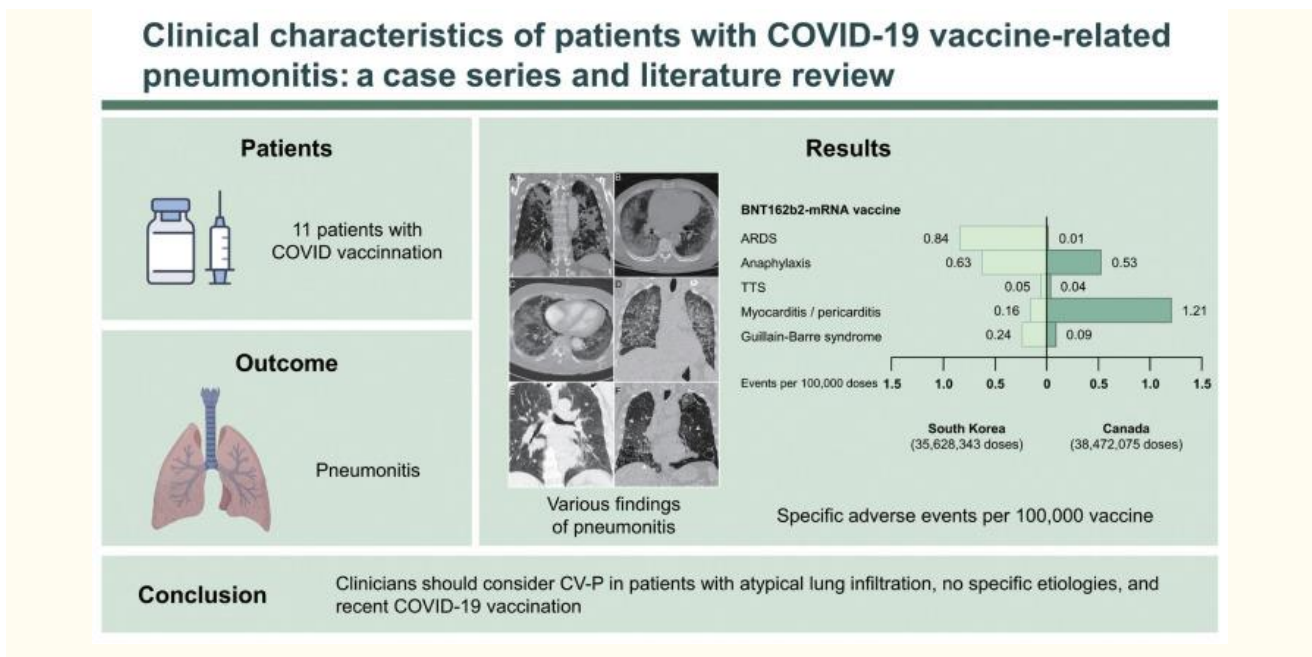
症候群、基礎にある間質性肺疾患の悪化など、様々なパターンが同定された。ほとんどの患者がコルチコステロイド療法に良好な反応を示し、良好な転帰を示した。

## 結論

CV-P の機序を同定するにはさらなる研究が必要であるが、我々の症例シリーズにおける放射線学および臨床検査の所見は、ワクチン接種後の肺実質における炎症性調節異常を支持している。非定型肺浸潤があり、特定の病因がなく、最近 COVID-19 ワクチン接種を受けた患者では、CV-P を考慮すべきである。

**Keywords:** COVID-19, Vaccines, Drug-related side effects and adverse reactions, Pneumonitis, Lung diseases, interstitial

## 概要図



## はじめに

2019 年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する様々なワクチンが開発されており、緊急承認を受けて使用されているものもある。しかしながら、ほとんどの COVID-19 ワクチン試験では、限られた数の高齢被験者および慢性肺疾患患者が登録されていた。したがって、これらの集団におけるワクチン接種の有効性と安全性を確保することは困難である[1].新しいワクチンが世界中で接種されるにつれて、非常にまれではあるが重篤となりうる有害事象(AE)が報告されている。

COVID-19 ワクチン接種後に心筋炎を発症した症例が、安全性サーベイランスと公表文献で継続的に報告されている。大規模な医療データの解析では、BNT162b2-mRNA ワクチンに心筋炎のリスクとの関連が認められた[2,3]。一方、ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症は、アデノウイルスベクターベースのワクチンとの関連性が高く、説得力のある病因が明らかにされている[4-6]。しかし、承認前の試験では、これらのまれな有害事象は特定されていない。組み入れ基準を満たす被験者数が限られている臨床試験では、これらの有害事象を特定するだけの検出力はない[7-9]。数は少ないものの、大量のワクチン接種が行われており、今後も継続される可能性があることから、有害事象の重要性を過小評価することはできない。

ワクチン関連の肺毒性はまれであり、あまり知られていないが、インフルエンザワクチン接種後に肺炎を発症したという報告が主にアジア諸国で公表されている[10]。さらに、疑わしい場合や皮膚の有害事象として容易に特定できない場合を除き、感染性肺炎と誤診されることもある[11]。軽症例では、肺実質病変は胸部単純 X 線では確認できず、CT でのみ確認できた[12]。したがって、有害事象の真の発現率を推定することは困難である。しかし、筆者らは最近、高齢患者(患者#1)に発生した COVID-19 ワクチン関連肺炎(CV-P)の症例を報告した[13]。ここでは、異なる臨床的および放射線学的特徴を有する CV-P の他の韓国の症例について述べ、文献をレビューする。

## 方法

筆者らは、Camus ら[14]が提唱した薬剤性肺炎の臨床基準と Fleischner Society[12,14]が提唱した放射線学的基準を用いて CV-P の診断を行った。CV-P の実用的な定義を表 1 および補足表 1 に示す。間質性肺疾患(ILD)の基礎疾患がない患者は de novo CV-P に分類され、ILD の既往がある患者と区別された。薬物関連肺炎の診断プロセスと同様に、可能性のある様々な鑑別診断を評価することによって他の疾患を除外することによって診断が下された。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)感染を確認するために、鼻咽頭拭い液、喀痰、または気管支肺胞洗浄液(BAL)を用いて COVID-19 のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査(Real-Q 2019-nCoV Detection kit, BioSewoom, ソウル、韓国)が実施された[13]。感染性肺炎を除外するために、通常の培養、呼吸器細菌マルチプレックス PCR 検査(Allplex Seoul Assay, Seegene, PneumoBacter, Korea), および季節性呼吸器ウイルスマルチプレックス PCR 検査(Real-Q RV Detection kit, BioSewoom)を実施した。鑑別診断のために実施される全ての微生物学的検査を補遺表 2 に要約する。気管支鏡検査が推奨され、リスクベネフィット比を考慮した上で患者のインフォームドコンセントを得て実施された。基礎に ILD がない全ての患者に心エコー検査を実施した。

### 表 1

#### COVID-19 ワクチン関連肺炎の暫定的定義

COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した呼吸器症状が以下の基準を全て満たす:

A: 薬剤の特異性と時間的な適格性: 症状の発現と胸部 CT での肺実質陰影は、COVID-19 ワクチン接種のみと時間的に関連している必要がある

B:胸部 CT 上の異常【a】:間質性肺疾患(非特異性肺好酸球増加症、器質化肺炎、過敏性肺炎、単純性間質性肺炎、びまん性肺胞傷害[急性呼吸窮迫症候群パターン])の新規発症又は重症化

C:他の診断の除外:COVID-19,感染性肺炎、塞栓、誤嚥、吸入、心不全または体液過剰、敗血症、外傷、および輸血関連の有害反応。

可能であれば気管支肺胞洗浄が推奨される。肺生検は必須ではないが、他の診断を除外するために実施してもよい。

## 別のウィンドウで開く

COVID-19,coronavirus disease 2019.

【a】COVID-19 ワクチン関連肺炎の CT パターンの定義を補足表 1 に示す。

2021 年 4 月には、高齢者(75 歳以上)を対象とした BNT162b2-mRNA ワクチンプログラムが導入され、短期間に大規模な接種が行われた。それ以来、BNT162b2-mRNA ワクチンと ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの両方を用いたワクチン接種プログラムが拡大され、若年層も接種対象に含まれるようになった。COVID-19 ワクチン関連の有害事象を診断または治療する医師は、ワクチン関連の有害事象に関する全国規模の週間報告書を発行している韓国疾病予防管理センター(Korea Disease Control and Prevention Agency)に報告する義務がある[15]。このデータを、同様のサーベイランスシステムを有し、週 1 回の AE 報告を公表しているカナダ公衆衛生庁(Public Health Agency of Canada)のデータと比較した[16]。

この研究施設は、隣接する 3 都市(安養、軍浦、儀旺:人口 98 万人)をカバーする唯一の第三次紹介病院である。観察された CV-P の発生率は、診断された患者数と最後に診断された患者が来院した日までに 3 都市で接種されたワクチン接種者数を用いて算出された。本研究(HAL-LYM2021-08-006)は Institutional Review Board により承認された。患者の臨床的特徴および放射線画像を公表するために、患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

4

## 結果

### ベースラインの特徴および診断

11 名の CV-P 患者が登録された(年齢中央値 80 歳;男性 5 名および女性 6 名)。10 人の患者が BNT162b2-mRNA ワクチンの接種を受け(初回接種 6 人),1 人が ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種を受けた。過去または受診時に SARS-CoV-2 に感染した患者やワクチン関連の有害事象の既往があった患者はいなかった(表 2 および 3)。胸部 CT パターンによると、de novo CV-P 患者 8 例中 4 例が器質化肺炎に、4 例がびまん性肺胞傷害(DAD)に分類された。健康診断または他の医学的理由で以前に撮影された放射線画像(CT で 3/8;X 線で 8/8)を用いて、基礎にILDがないことを確認した。3 名の患者にはすでにILDが認められた:過敏性肺炎(HP),線維化を伴う気腔拡大、特発性肺線維症(IPF)である。安定した背景ILD所見との比較により、新たに悪化した実質病変(すりガラス陰影の増加または硬化)を特定した。3 人の患者は全員、ワクチン接種前に抗炎症薬または抗線維

化薬を使用しなくても臨床的および放射線学的に安定していた。代表的な症例の X 線所見を図 1 に示す。患者 #1 を除く全患者の CV-P 前後の放射線画像を補足図 1-10 に示す。

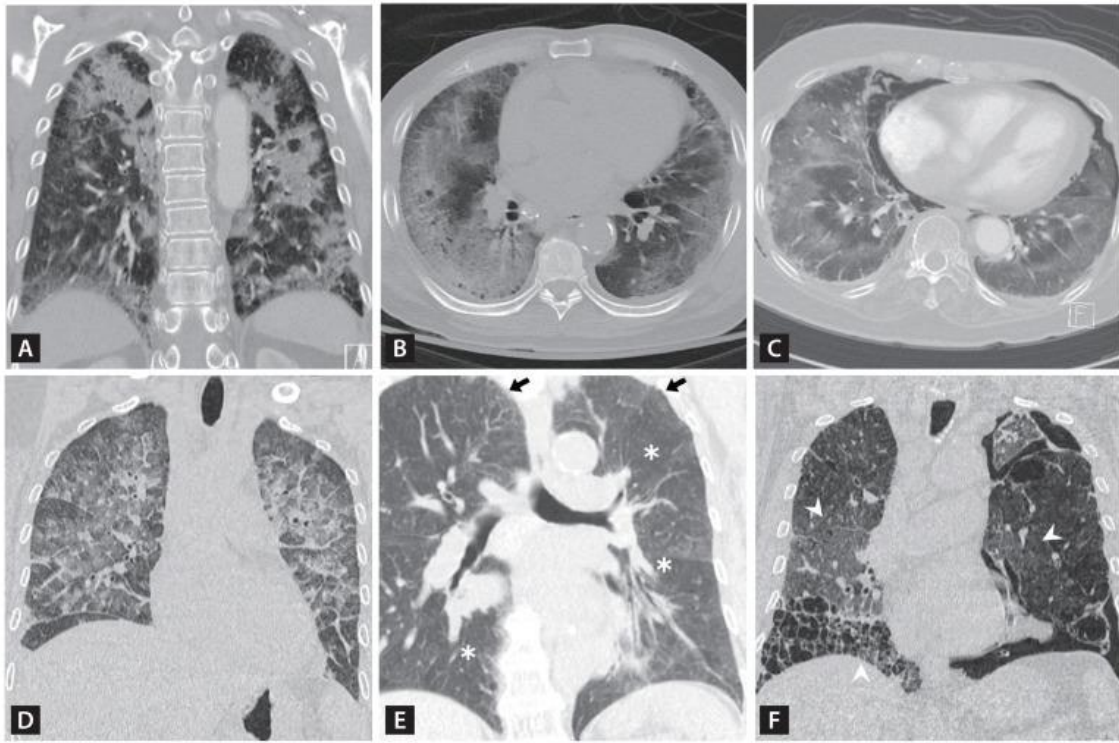


図 1

コロナウイルス疾患 2019(COVID-19)ワクチン関連肺炎(CV-P)患者の CT 所見。(A)患者#2:83 歳女性(BNT162b2-mRNA の 2 回目の接種)(B)患者#6:73 歳男性(ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種)(C)患者#5:82 歳女性(BNT162b2-mRNA ワクチンの 2 回目の接種)CT では、縦隔気腫と気胸を伴う対称性のすりガラス陰影が認められた。(D)患者#7:51 歳女性(BNT162b2-mRNA の初回投与)(E)患者#9:80 歳女性(BNT162b2-mRNA の 2 回目の投与)CT 画像では、小葉中心性結節(矢印),すりガラス陰影(GGO,矢印),およびモザイクパターンの過敏性肺炎(星印)が認められた。(F)患者#11:80 歳男性(BNT162b2-mRNA の初回投与)ワクチン接種後、新たな両側性 GGO(矢印)が網状陰影および自然気胸を伴う蜂巣状像に重なって認められた。

表 2

de novo CV-P および既存の間質性肺疾患の悪化に基づく CV-P 患者の臨床的特徴

特徴	合計(n=11)	de novo CV-P(n=8)	既存の ILD(n=3)
人口統計学			
年齢(歳)	80(51~83)	78(50~84)	80
男性	5(45)	3(38)	2(67)
現在または過去の喫煙者	4(36)	2(25)	2(67)
接種したワクチンの用量[a]	m1:6,m2:4,a1:1	m1:4,m2:3,a1:1	m1:2,m2:1

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

特徴	合計(n=11)	de novo CV-P(n=8)	既存のILD(n=3)
症状出現日[b]	9(4-13)	9(6-13)	7
併存疾患			
結合組織疾患	0	0	0
喘息	0	0	0
糖尿病	6(55)	5(63)	1(33)
慢性腎臓病	1(9)	1(13)	0
高血圧	6(55)	4(50)	2(67)
心血管疾患	1(9)	1(13)	0
症状			
咳嗽	10(91)	7(88)	3(100)
喀痰産生	9(82)	6(75)	3(100)
息切れ	10(91)	8(100)	2(67)
体温>38°C	5(45)	5(63)	0
最初の臨床検査所見			
白血球数>11000/mm <sup>3</sup>	2/11(18)	1/8(13)	1/3(33)
血中好酸球>5%	3/11(27)	2/8(25)	1/3(33)
CRP,mg/dL	7.5(0.6~13.6)	11.4(5.2~13.7)	0.2
プロカルシトニン>0.5 ng/mL	0/9(0)	0/8(0)	0/1(0)
クレアチニン>1.2 mg/dL	2/11(18)	2/8(25)	0/3(0)
ALT>40 IU/L	3/11(27)	3/8(38)	0/3(0)
BNP>100 pg/mL	1/8(13)	1/7(14)	0/1(0)
トロポニン I>15.6 pg/mL	1/8(13)	1/7(14)	0/1(0)
FeNO>25 ppb	0/3(0)	0/1(0)	0/2(0)
気管支肺胞洗浄	5(45)	5(63)	0
自己抗体			
抗核抗体	4/11(36)	3/8(38)	1/3(33)
抗 Ro/SSA 抗体	2/11(18)	2/8(25)	0/3(0)
抗 La/SSB 抗体	0/11(0)	0/8(0)	0/3(0)
リウマトイド因子	1/11(9)	1/8(13)	0/3(0)

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

特徴	合計(n=11)	de novo CV-P(n=8)	既存のILD(n=3)
抗CCP抗体	0/11(0)	0/8(0)	0/3(0)
症例管理			
酸素投与、FiO <sub>2</sub> %	48(21-80)	65(44~80)	21
入院	8(73)	7(88)	1(33)
全身性ステロイド治療	11(100)	8(100)	3(100)
ステロイド投与量、mg/日【c】	32(8-70)	57(28-80)	8
ステロイドの漸減または中止	10/11(91)	7/8(88)	3/3(100)
フォローアップ、月	5.2(3.9~8.0)	4.5(3.2~7.8)	7.4
死亡	1(9)	1(13)	0

[別のウィンドウで開く](#)

数値は中央値(四分位範囲)または数値(%)で示す。

CV-P:COVID-19 ワクチン関連肺炎、ILD:間質性肺疾患、WBC:白血球、CRP:C反応性タンパク、ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、BNP:脳性ナトリウム利尿ペプチド、FeNO:呼気中一酸化窒素濃度(ステロイド全身投与前)抗CCP、抗環状シトルリン化ペプチド抗体

[a]m:BNT162b2-mRNA,a:ChAdOx1 nCoV-19.

【b】直近のワクチン接種から症状発現までの期間。

【c】メチルプレドニゾン換算でのステロイドの初回投与量。

### 表 3

患者 11 人の人口統計学的特性、症状、評価および臨床経過

Characteristic	Pt #1	Pt #2	Pt #3	Pt #4	Pt #5	Pt #6	Pt #7	Pt #8	Pt #9	Pt #10	Pt #11
Age, yr	86	83	85	48	82	73	51	44	80	82	80
Sex	Male	Female	Female	Male	Female	Male	Female	Female	Female	Male	Male
Vaccine (doses) received <sup>a</sup>	m1	m2	m1	a-m1	m2	a1	m1	m2	m2	m1	m1
Time from most recent vaccination to symptom onset, day	1	13	8	9	13	9	4	25	7	12	4
Underlying interstitial lung disease	N	N	N	N	N	N	N	N	HP	AEF	IPF
Radiologic patterns on chest CT	OP	OP	OP	OP	DAD	DAD	DAD	DAD	A/E	A/E	A/E
SARS-CoV-2 PCR test, negative <sup>b</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Current or past smoker	N	N	N	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y
Comorbid disease											
Connective tissue disease	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Asthma	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Diabetes mellitus	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	N
Chronic kidney disease	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hypertension	Y	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	Y
Cardiovascular disease	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N
Symptoms											
Cough	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Sputum production	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shortness of breath	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Temperature > 38°C	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N
Initial laboratory findings											
White cell count, /mm <sup>3</sup>	11.6	10.2	8.4	7.0	9.1	9.7	6.0	8.7	4.7	6.7	16.9
Blood eosinophil, %	4.1	1.9	3.3	7.1	0.4	2.0	8.5	1.6	5.2	1.5	2.3
C-reactive protein, mg/dL	11.4	13.6	2.9	14.9	1.0	11.3	7.5	13.8	0.2	0.0	0.6
Procalcitonin, ng/mL	0.32	0.01	0.06	0.33	0.15	0.22	0.08	0.08	NP	NP	0.03

## 別のウィンドウで開く

Pt=患者;HP=過敏性肺炎;AEF=線維化を伴う気腔の拡大;IPF=特発性肺線維症;CT=コンピュータ断層撮影;OP=器質性肺炎;DAD=びまん性肺胞傷害;A/E=増悪または増悪;SARS-CoV-2=重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2;PCR=ポリメラーゼ連鎖反応;NP=実施せず;FeNO=呼気一酸化窒素分画;MPD=メチルプレドニゾン。

[a]m:BNT162b2-mRNA ワクチン、a:ChAdOx1 nCoV-19.a-m:1 回目の接種は ChAdOx1 nCoV-19,2 回目の接種は BNT162b2-mRNA ワクチンであった。これは韓国で ChAdOx1 nCoV-19 の年齢基準が一時的に変更されたためであり、患者の医学的理由によるものではない。

[b]リアルタイム PCR コロナウイルス疾患 2019(COVID-19)検査が実施された(Real-Q 2019-nCoV Detection kit,BioSewoom,Seoul,Korea)。

[c]初回心電図検査で側胸部誘導に T 波逆転が認められた。心エコー検査では機能および壁運動は正常であった。臨床的には、この症例では浮腫や心原性うっ血の特徴はみられなかった。心臓 MRI は実施されなかった。

[d]患者#3:抗核抗体(ANA)抗体価 1:1,280;患者#5:ANA 抗体価 1:80,抗 Ro/SSA 抗体 30.0 単位/mL(正常は 7 単位/mL 未満);患者 6:細胞質 ANA 価 1:640,ANA 価 1:80,抗 Ro/SSA 抗体 115.0 U/mL;患者 9:ANA,3+(蛍光強度)。

## de novo CV-P および既存の ILD の悪化

ワクチン接種後に de novo 肺炎を発症した患者(n=8)と既存の ILD を有する患者(n=3)の臨床像を比較した(表 2)。直近のワクチン接種から症状発現までの期間の中央値は、de novo CV-P 患者で 9 日、既存の ILD 患者で 7 日であった。de novo CV-P 患者では全例に呼吸困難が認められた。既存の ILD 患者の主な症状は咳嗽と喀痰産生の悪化であった。de novo CV-P 患者 8 例中 5 例で発熱(38°Cを超える)がみられたが、既存の ILD 群で発熱がみられた患者はいなかった。C 反応性蛋白値の中央値は 3.8 mg/dL であり、ほとんどの症例で中等度の上昇

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。



が認められた。プロカルシトニン値が 0.5 ng/mL を超えた患者はいなかった。新たに CV-P を発症した患者 8 人全員の心エコー検査では、左室収縮機能および壁運動は正常であった。de novo 群では 8 例中 3 例で抗核抗体が陽性であり、2 例で抗 SSA/Ro 抗体が陽性であった。

### 管理および予後

診断後に全ての患者にコルチコステロイドが全身投与され、担当医が開始用量を決定した。de novo 患者グループでは、メチルプレドニゾロンの等価用量が中央値 57 mg/日で開始された。ILD の基礎疾患を有する患者には、全例にメチルプレドニゾロン 8 mg/日が投与された。急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の患者 1 名が適切な治療にもかかわらず死亡した(患者#5:DAD パターン)(図 1C)。その他の患者はいずれもコルチコステロイドによく反応し、追跡期間中も後遺症を残すことなく改善が維持された。

### 観察された発生率

CV-P の発生率は 10 万人当たり 1.37 例であった(2021 年 11 月 27 日までに 3 都市で少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受けた 804,318 人中 11 人)。

### 典型的な臨床像と放射線学的特徴

患者#2(図 1A):BNT162b2-mRNA ワクチンの 2 回目の投与を受けた 83 歳の女性が CV-P 型の器質化肺炎を発症した。胸部 CT では、両肺に多病巣性の斑状硬化像、すりガラス陰影(GGO),および軽度の葉間中隔肥厚が認められた(2 回目の投与から 14 日後)。BAL 液分析では、好中球(Np)24%,リンパ球(Lp)32%,好酸球(Eo)32%,マクロファージ(Mq)12%であった(補足表 3)。BAL 検体の微生物学的検査は全て陰性であった。メチルプレドニゾロン 24 mg/日の静脈内投与が開始され、患者は治療に速やかに反応した。

患者#6(図 1B):ARDS(DAD パターン)が ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けた 73 歳の男性に発生した。胸部 CT では、硬化を伴う広範な両側性 GGO が認められた。10 カ月前に実施した胸部 CT では、肺実質に異常所見は認められなかった。BAL 液分析では Np 29%,Lp 32%,Eo 2%,Mq 37%であった。ステロイド治療により間質病変は徐々に改善した。

患者#7(図 1D):51 歳の女性で BNT162b2-mRNA ワクチンの初回接種後に急速進行性の DAD パターンが観察された。胸部 CT では、びまん性の両側 GGO,小葉中心性結節、気管支血管束、小葉間中隔の肥厚が認められたが、心拡大は認められなかった(接種 8 日後)。少量の両側性胸水が認められたが、この図には示していない。BAL 液分析では Np 0%,Lp 92%,Eo 7%,Mq 1%であった。メチルプレドニゾロン 90 mg/日の投与が開始され、臨床的および放射線学的に速やかな改善が認められた。

患者#9(図 1E):80 歳の女性が 2 年前にカビに曝露した後に過敏性肺炎と診断された。生活の場を変え、コルチコステロイド療法を 3 カ月間受けた結果、完全寛解が得られ、ステロイド中止後も再発はみられなかった。BNT162b2-mRNA ワクチン接種の 7 日後に喀痰産生を伴う咳嗽が発生し、胸部 CT で小葉中心性結節の再発、

GGO,および HP のモザイクパターンが認められた。ステロイド治療により改善し、ステロイド中止後も再発はみられない。

患者#11(図 1F):BNT162b2-mRNA ワクチン(1 回目)を投与された 80 歳の男性において、IPF の急性増悪が認められた。この患者は、有害な皮膚反応および食欲不振のため、ワクチン接種の 1 年前にピルフェニドンの投与を中止した。COVID-19 ワクチン接種の 4 日後に胸部 CT を施行したところ、網状陰影に重なって新たな両側性 GGO が認められ、自然気胸を伴って蜂蜜を飲んでいることが判明した。患者はステロイド治療と胸腔チューブの管理により改善し、その後急性増悪もなく退院した。

### 鑑別診断プロセス

鑑別診断とILDの潜在的な他の誘因を評価した。感染性肺疾患を除外するために様々な臨床検査が実施されたが、結果は全て陰性であった(補足表 2)。以下の臨床的特徴は CV-P の診断を支持する。ウイルス感染を示唆する鼻汁や咽頭痛などの上気道症状がみられた患者はいなかった。気管支内視鏡による肉眼的所見では、膿性分泌物やびまん性気管支炎は認められず、感染性の病因が示唆された。5 症例における BAL 液の細胞分画計数は、リンパ球性または好酸球性炎症パターンを示した。プロカルシトニン値は広範な放射線学的病変と比較して低かった。ほとんどの患者はステロイド治療で急速に改善したので、感染ではなく炎症性病変であることが強く示唆された。疫学的な観点から見ると、韓国では COVID-19 のパンデミック中に季節性呼吸器ウイルス感染症の発生率が有意に低下した[17,18]。

リウマチ性疾患を鑑別するために自己抗体検査が実施された(補足表 2)。自己抗体の検査結果が陽性であった患者はリウマチ専門医に相談したが、自己免疫疾患が疑われた患者や自己免疫疾患の診断基準を満たした患者はいなかった。ドライアイ、口腔乾燥、関節炎、レイノー現象を示した患者はいなかった。ステロイド中止後の外来でのフォローアップ中に、リウマチ性疾患に適した他の臨床所見は認められなかった。新たな環境、吸入抗原、または無機粒子状物質に曝露した患者はいなかった。基礎疾患を有する患者は薬剤を服用しており、最近の変化はなかった。患者は CV-P の経過中および終了後もこれらの薬剤を継続した(補足表 4)。さらに、誤嚥や外科的処置など、その他のILD増悪の誘因も認められなかった。

### 考察

全ての患者において、CV-P 発症前に新たに投与された唯一の薬剤は COVID-19 ワクチンであり、このことは明らかな時間的關係を示している。肺浸潤を引き起こす他の疾患は系統的に除外された[10]。軽度の症状を伴う一過性肺浸潤から生命を脅かす ARDS までの範囲の CV-P の様々な症状のほか、基礎にあるILDの悪化が同定された。これらの症例から得られた知見は、以前に報告されたインフルエンザワクチンや新しい癌治療に関連した肺炎の症例から得られた知見と類似しており[8,9]、発症機序には差がある可能性が示唆される。

現在の症例における病態生理は依然として不明であるが、いくつかの注目すべき所見がある。最初に、de novo CV-P 患者 5 例の BAL 液から、純粋なまたは好酸球性炎症(2~32%)に関連したリンパ球性肺炎(32~92%)が

認められた。可能性のある機序として、特異的な免疫遺伝素因を有する個人におけるワクチン成分(例、mRNA)に対する異常な自然免疫応答が考えられる[19]。もう一つの機序は分子擬態であり、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対する抗体がヒト組織抗原と交差反応性を示す[20]。ここで報告されている抗核抗体陽性率は、一般集団で予想される値よりも高かった[21]。この所見は偶発的なものである可能性もあるが、自己免疫素因の可能性のある患者ではワクチン接種後に免疫応答が亢進することが関与している可能性がある。自己抗体は、心筋炎、血小板減少を伴う血栓症症候群、糸球体腎炎など、COVID-19 ワクチン接種後に発生する様々な有害事象の潜在的な機序として評価されている[3,22,23]。

第二に、基礎にILDがある3人の患者がCV-Pを発症した。過去の研究では、免疫チェックポイント阻害薬を含めて、既存のILDが薬剤性肺毒性の危険因子であった[12,24]。既存のILDを伴うCV-Pは、症状、臨床検査所見および放射線学的範囲の点で典型的なILD増悪よりも軽度であった。さらに、これらの患者はde novo CV-P患者よりも低用量のコルチコステロイドで改善した。しかし、ILDの基礎疾患を有する患者では、症状が軽度であっても画像検査を受ける頻度が高くなる可能性があるため、これは選択バイアスによる可能性がある。

図2に、韓国およびカナダにおけるBNT162b2-mRNAワクチン接種後に報告された有害事象の全国データを示す。どちらの報告も受動的サーベイランスに基づいているため、過少報告とバイアスが生じる可能性がかなり高いが、それでも韓国におけるARDSの報告頻度はカナダよりはるかに高い。民族差を考慮すべきであるが、この差は韓国で初めて高齢者にワクチンが接種されたことにも起因している可能性がある。高齢は薬物関連肺炎の危険因子であると報告されている[24]。しかし、これらの仮説と因果関係は、我々の限られた報告では証明できない。したがって、CV-Pの発生率、予後および危険因子を評価するためには、異なる集団の前向きコホートを通じた積極的サーベイランスが必要である。

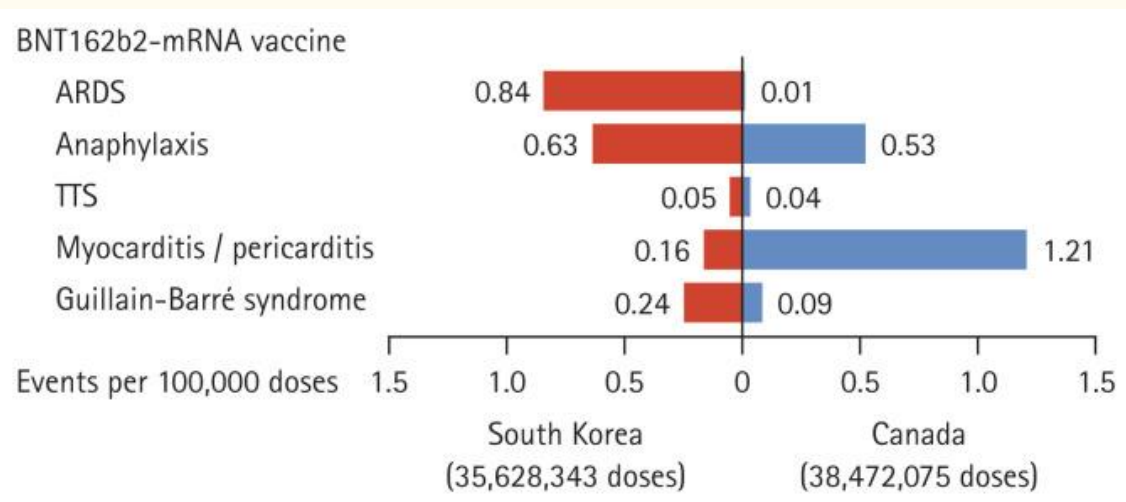


図2

BNT162b2-mRNA ワクチン接種後に韓国(2021年10月3日まで)およびカナダ(2021年10月4日まで)で報告された特定の有害事象の接種100,000回当たりの件数。ARDS,急性呼吸窮迫症候群;TTS,thrombosis with thrombocytosis syndrome。

著者らは、過去に公表された文献のレビューを通じて、12 例の CV-P を発見した(表 4)[25-33].11 人の患者が BNT162b2-mRNA ワクチンの接種後に CV-P を発症し、1 人は Ch-AdOx1 nCoV-19 ワクチンの 1 回目の接種後に CV-P を発症した。これらの患者の年齢中央値は 65 歳であり、11 人が男性であった。症状発現日の中央値は直近のワクチン接種から 2 日後であった。これらの症例のうち 7 例が喫煙者であり、4 例に基礎にILDがあった。発熱と息切れが最もよくみられる症状であった。5 症例で報告された BAL 液の細胞分画計数は、リンパ球性または好酸球性炎症パターンを示した。2 人の患者は投薬なしで自然に改善したが、他の症例は全てコルチコステロイドで治療された。報告された全症例の転帰は良好であった。これらの報告症例に特有の診断所見は認められなかったが、臨床的特徴と画像所見は今回の症例集積研究と類似していた。ほとんどの患者は、小葉間肥厚を伴うまたは伴わない両側性の GGO 浸潤を示す。症状および肺実質病変は抗生物質に反応しなかったが、コルチコステロイドの全身投与には反応した。特に、ほとんどの CV-P 症例が BNT162b2-mRNA ワクチン接種後に発症したことが特徴的である。

表 4

## COVID-19 ワクチン関連肺炎 12 例に関する文献レビュー

Characteristic	Case #1	Case #2	Case #3	Case #4	Case #5	Case #6	Case #7	Case #8	Case #9	Case #10	Case #11	Case #12
Case reporting country	Japan	Japan	Japan	Japan	Japan	Japan	Spain	Australia	Japan	Japan	United States	Morocco
Age, yr	66	85	62	66	65	60	37	55	83	65	40	66
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male
Vaccine (doses) received <sup>a</sup>	m1	m1	m2	m2	m1	m2	m2	m2	m1	m2	m2	a1
Time from most recent vaccination to symptom onset, day	1	4	2	5	3	2	1	4	1	6	1	1
Underlying interstitial lung disease	DIP	ILA	N	N	N	N	Unknown	Unknown	IIP	IIP	Unknown	Unknown
Current or past smoker	Y	Y	N	Unknown	Y	Y	Unknown	Unknown	Y	Y	Y	Unknown
Symptoms												
Cough	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N
Sputum production	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N
Shortness of breath	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Fever	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bronchoalveolar lavage	Y	Y	NA	NA	Y	Y	Y	NA	NA	NA	NA	NA
CT features and lesion distribution												
Radiologic patterns	NSIP	NSIP	OP	DAD	DAD	DAD	DAD	OP	NSIP	DAD	OP	OP
Bilateral distribution	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Diffuse distribution	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N
Multifocal distribution	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y
Subpleural distribution	N	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Consolidation	Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y
Ground-glass opacity	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Interstitial thickening	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N
Case management												
Systemic steroid treatment	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
Steroid dose, mg/day (MPD equivalent)	None	1,000	16	1,000	1,000	1,000	None	20	Pulse <sup>b</sup>	Pulse <sup>b</sup>	40	240
Death	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

別のウィンドウで開く

13

Case#1-#3:Shimizu et al.[25];Case#4:Kono et al.[26];Case#5:Matsuzaki et al.[27];Case#6:吉藤 et al.[28];Case#7:ピケラ et al.[29];Case#8:ストヤノフ et al.[30];Case#9 and#10:Amiya et al.[31];Case#11:Wang et al.[32];Case#12:Miqdadi et al.[33].

COVID-19,coronavirus disease 2019;DIP,剥離性間質性肺炎;ILA,間質性肺異常;IIP,特発性間質性肺炎;NA,利用不可;CT,コンピュータ断層撮影;NSIP,非特異性間質性肺炎;OP,器質化肺炎;DAD,びまん性肺胞傷害;MPD,メチルプレドニゾロン。

[a]m:BNT162b2-mRNA ワクチン、a:ChAdOx1 nCoV-19.

[b]ステロイド療法に対する初期反応は不良であった。両患者とも別のステロイドパルス療法とシクロホスファミド投与を受けた。

本研究の限界は以下の通りである。第一に、CV-P の決定的な病態生理を直接証明することはできなかったが、広範な鑑別診断プロセスと集学的な議論を通じて診断に至った。我々はまた、病理学的機序の仮説を立て、非特異的であるが我々の仮説と一致する治療反応を同定した。第二に、既存のILDの特発性増悪の可能性を完全に除外することはできなかった。一般に、ILDの急性増悪は誘発される場合と特発性の場合がある。特発性に分類された患者では、未発見の内因子があるのか、誘因となった事象(外的因子)がまだ発見されていないのかは不明である[34].他に考えられる誘因を慎重に除外した。全てのCV-P症例が完全なステロイド治療の後に追加の処置なしで安定していることは、ワクチンが誘因であったことの間接的な証拠である可能性がある。de novo CV-P患者では、過去の胸部X線像から基礎疾患としてILDがないことを確認した。第三に、感染症を鑑別する

ためにほとんどの患者に対して広範な評価が行われたが、すべての患者に同じ検査が行われたわけではなく、検査は担当医の判断に従って選択された。特定の検査を受けなかった患者については、他の臨床的パラメータ(症状、臨床検査、放射線学的検査、臨床経過)を評価することによって、対応する感染症の可能性が低いことを明らかにした。

結論として、まれではあるが、新規の COVID-19 ワクチンに関連した肺炎の報告が増え続けており、継続的な安全性モニタリングを伴う「特に注目すべき有害事象」と定義すべきである。ワクチン接種後に特異的な病因がなく非定型肺炎を発症した患者では、強く疑うべきである。しかしながら、期待される便益がリスクをはるかに上回るため、追加接種を含めた COVID-19 ワクチン接種は継続しなければならない。これらのワクチンを安全に投与するためには、これらのワクチンと肺毒性との関連性を解明するためのさらなる研究が必要である。

## 重要なメッセージ

1.COVID-19(coronavirus disease 2019)ワクチン関連肺炎(vaccine-related pneumonitis:CV-P)について、一過性の浸潤、生命を脅かす急性呼吸窮迫症候群、基礎疾患である間質性肺疾患の悪化など、様々なパターンを特定した。

2.CV-P 患者の大半は、コルチコステロイドの全身投与によく反応し、良好な転帰を示した。

COVID-19 ワクチンによる肺毒性の可能性は非常にまれであるが、特異的な病因が認められない非定型肺浸潤の患者では、鑑別診断を考慮すべきである。

## 謝辞

韓国疾病予防管理庁やカナダ公衆衛生庁の意見を代表するものではない。本研究に組み入れられた患者のうち 1 名のデータ解析は、以前に症例報告(患者#1)として公表されていた。データ収集に協力してくださった Sejin Kim 医師、Jiseon Park 医師、Yun Seo Chang 医師(Hallym University Medical Center,韓国),Kyung-hee Kim 医師(Metro hospital,安陽、韓国),Kyu Young Park 医師(University of British Columbia,バンクーバー、カナダ)に感謝の意を表す。

## 脚注

本稿に関連する利益相反の可能性は報告されなかった。

## Supplementary Information

[Click here to view.](#) <sup>(32K, pdf)</sup>

[Click here to view.](#) <sup>(36K, pdf)</sup>

[Click here to view.](#) <sup>(29K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(31K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(477K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(434K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(477K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(414K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(428K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(538K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(450K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(538K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(442K, pdf)</sup>  
[Click here to view.](#) <sup>(504K, pdf)</sup>

## REFERENCES

1. Helfand BK, Webb M, Gartaganis SL, Fuller L, Kwon CS, Inouye SK. The exclusion of older persons from vaccine and treatment trials for coronavirus disease 2019: missing the target. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1546–1549. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385:1078–1090. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation.* 2021;144:471–484. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature.* 2021;596:565–569. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092–2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* 2022;9:e73–e80. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397:99–111. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Miller E. Rapid evaluation of the safety of COVID-19 vaccines: how well have we done? *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:477–478. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Watanabe S, Waseda Y, Takato H, et al. Influenza vaccine-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;41:474–477. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, et al. Cutaneous adverse reactions to COVID-19 vaccines: insights from an

- immuno-dermatological perspective. *Vaccines (Basel)* 2021;9:944. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Chest*. 2021;159:1107–1125. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Park JY, Kim JH, Lee IJ, et al. COVID-19 vaccine-related interstitial lung disease: a case study. *Thorax*. 2022;77:102–104. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71:301–326. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Korea Disease Control and Prevention Agency. *Weekly analysis of adverse reactions after COVID-19 vaccination [Internet]* Cheongju (KR): Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://ncv.kdca.go.kr/board.es?mid=a11707010000&bid=0032>. [[Google Scholar](#)]
16. Public Health Agency of Canada. *Canadian COVID-19 vaccination safety report [Internet]* Ottawa (CA): Public Health Agency of Canada; 2022. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety>. [[Google Scholar](#)]
17. Park JY, Kim HI, Kim JH, et al. Changes in respiratory virus infection trends during the COVID-19 pandemic in South Korea: the effectiveness of public health measures. *Korean J Intern Med*. 2021;36:1157–1168. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax*. 2021;76:939–941. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Cagigi A, Lore K. Immune responses induced by mRNA vaccination in mice, monkeys and humans. *Vaccines (Basel)* 2021;9:61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Vojdani A, Vojdani E, Kharratian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1601–1611. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Rijkers GT, Weterings N, Obregon-Henao A, et al. Antigen presentation of mRNA-based and virus-vectored SARS-CoV-2 vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021;9:848. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Chan AT, Tang SC. De novo and relapsing glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: how much do we know? *Nephrology (Carlton)* 2022;27:5–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2018;7:356. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Shimizu T, Watanabe S, Yoneda T, et al. Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: a report of three cases. *Allergol Int*. 2022;71:251–253. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Kono A, Yoshioka R, Hawk P, et al. A case of severe interstitial lung disease after COVID-19 vaccination. *QJM*. 2022;114:805–806. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Matsuzaki S, Kamiya H, Inoshima I, Hirasawa Y, Tago O, Arai M. COVID-19 mRNA vaccine-induced pneumonitis. *Intern Med*. 2022;61:81–86. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



28. Yoshifuji A, Ishioka K, Masuzawa Y, et al. COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease. *J Infect Chemother*. 2022;28:95–98. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Piqueras MB, Casajus AE, Rodero CF, et al. Acute eosinophilic pneumonia following mRNA COVID-19 vaccination: a case report. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(Suppl 1):53–54. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Stoyanov A, Thompson G, Lee M, Katelaris C. Delayed hypersensitivity to the Comirnaty coronavirus disease 2019 vaccine presenting with pneumonitis and rash. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128:321–322. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Amiya S, Fujimoto J, Matsumoto K, et al. Case report: acute exacerbation of interstitial pneumonia related to messenger RNA COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis*. 2022;116:255–257. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Wang T, Cayetano KS, Parvataneni CK, Paranada K, Sanchez-Metz C, Haws CR. Combined myopericarditis and pneumonitis post–Pfizer vaccine against coronavirus disease 2019 in a healthy Caucasian middle-aged man. *Infect Dis Clin Pract*. 2022;30:e1097. [[Google Scholar](#)]
33. Miqdadi A, Herrag M. Acute eosinophilic pneumonia associated with the anti-COVID-19 vaccine AZD1222. *Cureus*. 2021;13:e18959. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:265–275. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from The Korean Journal of Internal Medicine are provided here courtesy of **Korean Association of Internal Medicine**