

間質性肺炎の増悪の可能性のある副反応報告※(前報告以降の症例はない)

※留意点、経過、副作用名中に間質性肺炎の記載があった症例を選択。

資料1-10

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
1	入手困難(協力得られず)	70代・男性	間質性肺炎、アスペルギルス症肺膿瘍症、慢性呼吸不全、高血圧、高尿酸血症、気胸、慢性閉塞性肺疾患(プレドニゾン、抗真菌剤を服用中。在宅酸素療法を導入し近日退院予定であった。)	ワクチン接種2時間後より、発熱、呼吸苦が出現にて酸素増量、間質性肺炎増悪が出現。ワクチン接種翌日、胸部X線検査にて間質性陰影増悪あり。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、メロベネム水和物、ミカファンギンナトリウム投与開始。ワクチン接種2週間後、発熱、間質性肺炎増悪は軽快。	間質性肺炎増悪、発熱	化血研SL01A	軽快	関連有り	情報不足	○稲松先生： 間質性肺炎PSL18mg、アスペルに抗真菌剤、HOT。 ○永井先生： ワクチンを接種後、短時間で発熱がありますので、発熱についてはワクチンによる副作用で説明がつかず。低肺機能患者では、発熱により呼吸困難になってもおかしくありませんので、呼吸困難も発熱(何度か書いてありませんが)により説明がつかず。しかし、間質性肺炎の増悪がワクチンによるものか、文面だけでは判断は困難です。肺アスペルギルス症を合併しており、なおかつステロイド内服中ですので、いろんなことが起こりうる症例です。胸部X線写真やその後の経過が必要でしょう。インフルエンザワクチンで間質性肺炎の増悪が起こったという報告はあまり聞いたことがありませんので(詳しく文献に当たる必要があります)、慎重な判断が必要かと思えます。 ○埜田先生： もともとの間質性肺炎が本剤により増悪したかどうか、判定は難しい。時間的關係から、因果關係は否定できないと判定する。多くの症例は情報不足のです。だから以下の症例も情報不足ではあるけれど、得られる情報からは因果關係が否定できないとしました。その辺の判断がとても難しい症例です。情報不足という評価でもわたしがまかいません。
2	入手不可の連絡有り ※接種前の胸部X線データ有りとのこと	80代・女性	10/27ニューモバックス接種、間質性肺炎、心不全及び肺性心	間質性肺炎、心不全及び、肺性心を基礎疾患とする患者。基礎疾患のため、在宅で酸素を吸入しながら療法を受けていた。11月10日午後1時に往診にて新型インフルエンザワクチンを接種。同日の深夜0時頃に家族が、在宅酸素チューブが外れ、トイレへ行く途中の廊下で転倒していたところを発見。呼吸が苦しい様子だったので、病院に救急搬送された。呼吸は一旦改善したが、間質性肺炎の悪化により、11月11日午前5時40分、呼吸不全にて死亡した。	間質性肺疾患	デンカS2-A	死亡	関連無し	情報不足	○稲松先生： すでに慢性呼吸不全、在宅酸素療法の患者さんであり、原疾患の増悪による死亡例と思われる。しかし、ワクチン接種14時間後の死亡であり、因果關係を否定することはできない。 ○岸田先生： 間質性肺炎にて酸素療法の患者であり、その悪化が死因の原因らしいとの情報であるが、今後入院先の病院からの情報が必要。現時点では主治医のコメントで対応しては。 ○永井先生： 報告が伝聞のようです。実際に診察された医療機関からの報告が必要かと思えます。 ○埜田先生： もともとの間質性肺炎があり、ワクチン接種で増悪したかどうかは胸部レントゲンやCTもなく判定できない。情報不足であるが因果關係ははっきりとしない。
3	ワクチン接種前後のデータ入手済	80代・男性	肺炎腫、胃がん、糖尿病、肺の繊維化	平成21年10月21日午後4時30分、新型インフルエンザワクチンを接種。10月22日午前8時、体調不良、だるさを訴える。10月24日午前8時、体調不良が持続。午後より38℃以上の発熱が出現。10月26日午前8時20分、体温38.4℃、SpO296%、インフルエンザウイルス簡易テストでは、明らかな赤線は出現しないが、全体的にピンク色を呈した。胸部X線にて右下肺外側に限局性の間質性肺炎像を認める。オセルタミビルリン酸塩、麻黄湯を服用。同日午後1時30分、肺炎治療の目的にて入院。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、ミノサイクリン塩酸塩を投与。10月29日、胸部X線では改善傾向が認められる。SpO297%。11月4日、解熱傾向が認められる。11月5日、37.8℃の発熱が出現。心エコー上両心系の拡大はなく、感染性心内膜炎の所見もなし。アジスロマイシン水和物、タゾバクタムナトリウム・ピペランナトリウムを投与するも37℃～39℃弱の発熱が持続。11月9日、体動時の呼吸苦が増強。安静時O23L/分下SpO295%。発熱持続。11月10日午前10時、O2マスク使用下SpO283%92%。同日午後6時、体温38.6℃。11月11日午前9時30分、SpO277～88%。ベット臥床するも呼吸苦あり。血圧108/58mmHg。呼吸器科にて、間質性肺炎の急性増悪と診断。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、人免疫グロブリンG、メロベネムを投与後、集中治療のため、他医療機関へ転院。11月12日深夜、急激な呼吸状態の悪化、意識レベル低下が出現し、陽圧マスクによる補助呼吸開始。11月13日、O210L/分下SpO290%93%。11月14日午前6時36分、心肺停止にて死亡。	悪寒、発熱	デンカS2-A	死亡	評価不能	増悪との関連は否定できない。	○稲松先生： 間質性肺炎に細菌性肺炎合併か又は間質性肺炎増悪と考える。 ○久保先生： 元々肺線維症兼肺炎腫のある症例でワクチン接種がこれらの増悪を来した可能性は否定できない。死因との関係は評価不能。 胸部X線 写真10月10日左右下肺に線維化を思わせる陰影あり。10月26日左右(右>左)にスリガラス影が出現。11月11日上記の陰影は改善傾向あり。 胸部CT 11月11日スリガラス影ははっきりしない。おそらく10月10日時の所見と同様に思われる。 ○永井先生： 10月26日の胸部X線写真では右下葉に陰影がありますが、細菌性肺炎でも説明のつく陰影です。抗生薬の投与により10月29日の胸部X線写真に改善傾向が見られるとのことですが、写真がなく判断できません。11月4日には解熱傾向があるとのことですが、10月26日から11月4日の間の熱型、炎症反応の経過がわかりません。抗生薬で胸部X線写真が改善し、解熱し、炎症反応の改善がみられるのであれば、最初のエピソードは細菌性肺炎でよいと思います。その後の出来事は11月11日まで胸部X線写真がありませんのでいつから陰影が悪化したのか不明です。しかし、11月11日の胸部CTは間質性肺炎の急性増悪でよいと思います。以上から前半の部分は細菌性肺炎でワクチンとは関係ないかと思えます。後半は間質性肺炎の急性増悪ですが、ワクチンとの関係は判断できません。

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
4	画像データなしとの回答	90代・男性	間質性肺炎、季節性インフルエンザワクチン接種	11月5日、季節性インフルエンザワクチン接種。11月19日午前12時40分頃新型コロナウイルスワクチンを接種。翌20日午前デューサービスで入浴後に倦怠感があり、昼頃帰宅。午後3時頃にベッドサイドに降りて排便した後、呼吸困難が出現。救急搬送されるが、同日午後3時半、心肺停止状態。蘇生するも、死亡。	呼吸不全	微研会 HP02C	死亡	評価不能	情報不足	○稲松先生： 原疾患である間質性肺炎の増悪による死亡と思われませんが、ワクチン接種後27時間目の事であり、ワクチン接種を契機として原疾患が悪化した可能性を否定できない。11月5日の季節性インフルエンザワクチン接種後の異常状態の有無が気になります。追加情報が望まれます。 ○久保先生： 否定はできない。 ○永井先生： この報告書の情報だけでは、判断が困難です。 ○益中先生： 接種前の間質性肺炎の程度、悪化の状態がわからないので、判定不能。
5	ワクチン接種後のデータ入手済み	70代・男	慢性呼吸不全、酸素補充 間質性肺炎に対しステロイド投与、糖尿病はインスリンにてコントロールしていた。高血圧にて通院中であった。	平成21年10月23日、季節性インフルエンザワクチンを接種。この時は特段の問題なし。11月9日、間質性肺炎の定期検診時、画像フォロー等では問題なし。採血検査にて白血球数3,600/mm <sup>3</sup> 、CRP0.06mg/dL。11月19日、新型コロナウイルスワクチン接種。11月20日夕方より、微熱あり。11月26日夜間から39℃の発熱と呼吸困難が出現。11月27日、医療機関を受診し、白血球数45,900/mm <sup>3</sup> (blast 80%)、CRP 10.8mg/dL、呼吸不全が急速に進行。11月29日午後8時48分、急性白血球疑いにて死亡。	発熱	化血研 SL04A	死亡	評価不能	因果関係不明	○稲松先生： 間質性肺炎(ブレドニゾロン)糖尿病(インスリン)。接種翌日微熱、7日目高熱呼吸困難、白血球数45,900/mm <sup>3</sup> (blast80%)、10日目死亡。たまたま急性骨髄性白血病発症と重なったらしい。 ○春日先生： 急性白血球の診断ならびに左下葉の陰影の実体についての情報が不足しており、評価不能である。 ○久保先生： 因果関係ははっきりしない。 ○小林先生： 時間経過からワクチン接種と間質性肺炎の増悪との因果関係は否定できない。
6	ワクチン接種前後のデータ入手済	80代・男性	季節性インフルエンザワクチン接種 慢性間質性肺炎 不安定狭心症:ステント留置有り不安定狭心症にてステント留置しされており、日常生活動作(ADL)は自立し、定期通院可能であった。呼吸困難、ラクナ梗塞、脂質異常症、高血圧、肝障害。慢性型間質性肺炎についてはステロイドや免疫抑制剤等の投与は行っておらず、鎮咳剤等の対症療法にて経過観察としていたが、年々進行する傾向にあった。1日3回検温を主治医から指示されていたが、ワクチン接種まで発熱は認められていなかった。	新型コロナウイルスワクチン接種の14日前に季節性インフルエンザワクチンを接種。新型コロナウイルス接種日、朝は体温が36℃台だったが、ワクチン接種後の夜より37℃台の発熱出現し、持続するようになった。ワクチン接種後、労作時呼吸苦が増悪し、7日後に入院。胸部CT検査にて間質陰影の増強を認め、呼吸不全の状態となり、13日後に死亡された。血液検査ではKL-6の上昇を認めた。DLST提出中である。なお、検死、剖検等は行われていない。	間質性肺疾患、発熱	微研会 HP02D	死亡	評価不能	情報不足	○久保先生： 2009年9月10日の胸部CTでは特異性肺線維症(IPF)に矛盾しない所見。11月27日の胸部CTでは、両側に算財政にスリガラス影あり、KL-6が一且、1832と減少し、BNP309から494と上昇しており、急性増悪の他に左心不全の関与も否定できない。いずれにしても、11月20日から21日頃の胸部X線写真、CTなどのデータがなく、因果関係は否定できないものの、急性増悪あるいは左心不全の進行に関与した可能性はある。 ○小林先生： 胸部CT画像では右側胸水、びまん性線維化に加えてスリガラス陰影が出現しており、必ずしも間質性肺炎急性増悪とは言いがたい所見である。同様に、薬剤性肺炎としては右側胸水が説明できない。ただし、右側胸水が以前からのものとすれば、間質性肺炎急性増悪もしくは急性薬剤性肺炎の所見としても良い。これらの副作用は予測不能であるが、時間経過から新型コロナウイルスワクチン接種との因果関係を否定できない。 ○永井先生： 画像の経過等が不明のため、判断は困難です。
7	ワクチン接種前後のデータ入手済	80代・男性	11月12日:新型コロナウイルスワクチン接種1回目 間質性肺炎(PSL12mg)内服中、慢性閉塞性疾患、肺結核、高血圧、糖尿病、甲状腺機能低下	平成21年11月12日、1回目の新型コロナウイルスワクチン接種。特に変化は認められなかった。11月26日、2回目の新型コロナウイルスワクチン接種。11月28日、38.5℃の発熱、全身倦怠感、咳が出現し、同日救急外来を受診。この時点では、胸部レントゲン上、明らかな異常は認められなかったが、CRPの上昇を認めたため、抗生剤とオセルタミビルリン酸塩を投与した。その後も発熱が続き、呼吸苦が発現した。12月3日、両肺にびまん性の陰影と高度の低酸素血症を認め、間質性肺炎の急性増悪と診断され、緊急入院となった。原病に対する治療を行ったが、呼吸不全が悪化し、12月8日、死亡。なお、剖検等は行われなかった。	発熱	デンカ S2-B	死亡(11月5日副報告反映)	評価不能	増悪との関連は否定できない。	○稲松先生： 元疾患の増悪と思われるが、タイミングからワクチン関与を否定できず。疫学的調査が必要。 ○久保先生： 画像的には肺線維症の急性増悪で矛盾しません。増悪への関与は否定できません。 ○小林先生： ワクチン接種に対するアレルギー反応としては、ワクチン接種1回目で10~14日程度で1度目の過敏反応出現し、2回目接種後数日で過敏反応が再燃する経過が一般的と思う。しかし、2週間の間隔を置いて2回接種の間は全く問題が無く、2回目接種後2日後に発熱、5日後に呼吸苦(間質性肺炎の急性増悪)という経過が不自然であるが、1回目接種にてごく軽度の過敏反応が構築され2回目の接種で過敏反応が加速された可能性も否定できない。発熱は予想できても間質性肺炎の急性増悪によって死亡に至る経過は予想できなかった。

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
8	ワクチン接種前後のデータ入手済	70代・男性	平成15年より気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患のため加療中(フルチカゾン・キシナホ酸サロメテロール合剤吸入)。平成16年より、2型糖尿病(グルメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン内服)、不眠症。平成20年より肝硬変、平成21年、早期胃癌。ワクチン副作用歴なし。	ワクチン接種前、体温36.4℃。ワクチン接種2時間後、全身に掻痒感、両手首に発疹出現。その後、顔面、体幹部全身にじんましん様発疹は拡大し、1週間持続。ワクチン接種6日後、全身倦怠、食欲低下、全身の発疹継続のため内科を受診。グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン-L-システイン配合、ヒドロキシジン塩酸塩を点滴し、発疹は消褪。SpO288～91%、血液ガス分析で、酸素分圧54.2mmHg、二酸化炭素分圧32.5mmHg(室内気)、低酸素血症認められた。胸部X線で両肺スリガラス影あり。胸部CTで両側肺の気管支血管束周囲の肥厚、両肺にスリガラス影、網状影、小葉間隔壁肥厚。薬剤性肺炎を疑い、入院。経鼻酸素吸入2L/分を実施。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、ベボタステンベンル酸塩を投与。その翌日、生食、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムを投与。胸部X線で前日より改善が認められた。ワクチン接種11日後、プレドニゾン投与。酸素投与なし。歩行でSpO292～94%に改善。胸部X線陰影改善にて、ワクチン接種12日後、退院。プレドニゾンの服用継続。ワクチン接種19日後、受診にてSpO295%、胸部X線で陰影ほぼ消褪。ワクチン接種26日後、胸部CTで両側スリガラス影、小葉間隔壁肥厚改善しているが残存が認められた。プレドニゾン投与。ワクチン接種40日後、SpO294～95%(室内気)、胸部X線で両側スリガラス影改善するが残存。ワクチン接種54日後、SpO298%(室内気)、両側の呼吸音は減少するも残存。ワクチン接種68日後、SpO298%(室内気)、胸部X線で上両肺スリガラス影残存。	薬剤性間質性肺炎	化血研SL03B	軽快	関連有り	間質性肺炎との関連は否定できない。	○稲松先生: 主治医判定に異論なし ○久保先生: 両側のスリガラス影であり、ワクチンによる薬剤性肺炎が否定できない。 ○小林先生: 胸部画像(単純X-pおよび単純CT写真)を拝見したが、やはり本症例はワクチン接種に伴う薬剤性肺障害の可能性が極めて高い。しかし、発生時期における当該ワクチンの添付文書の副作用に間質性肺炎の項目は無く、ワクチン接種と薬剤性肺障害との因果関係は否定できないとする。
9	ワクチン接種3か月前の画像所見と1か月前の血液検査所見のみ入手	80代・男性	糖尿病・間質性肺炎、帯状疱疹	ワクチン接種翌日、39.6℃の発熱出現。医療機関を受診し、インフルエンザ・肺炎の可能性を考え、オセロタミビルリン酸塩、アミカシンを投与。接種2日後、解熱し、食事も可能であった。点滴500mL施行。接種3日後、特に変化無かったが接種4日後、急な呼吸不全出現し、救急搬送されたが、死亡された。死因は臨床経過より間質性肺炎と診断された。	発熱、死亡、間質性肺炎	微研会HP03C	死亡	評価不能	増悪との関連は否定できない。	○春日先生: 間質性肺炎増悪とワクチン接種の因果関係は評価不能 ○久保先生: ワクチン接種が間質性肺炎の増悪の誘因になっている可能性は否定できない。 ○小林先生: 時間経過からすると、ワクチン接種時点から発熱までの間に何らかの感染かアレルギー反応が誘発された可能性がある。私は今まで20症例以上の新型コロナウイルスワクチン重篤症例を評価してきたが、突然の高熱や細菌感染を思わせる症例が多く、これはワクチンボトル内感染ではなく、10mLバイアルから20回分のワクチンを吸引操作する過程でシリンジ内細菌感染をきたした可能性を否定できないと考えるようになってきた。本例も、薬剤自体に問題は無いものの、バイアルが大きいためにシリンジ内感染を起こした結果、感染をきたし、その感染によって間質性肺炎の悪化が誘発された可能性を否定できないが、この間の検査データなどの情報が乏しく因果関係の評価は不能と判断する。
10	入手困難	60代・男性	慢性腎不全(透析加療中)、前立腺癌、両下肢閉塞性動脈硬化症、狭心症、心不全、右肺癌術後、痙攣、糖尿病の基礎疾患があり薬物治療中にて安定していた。脳挫傷の既往歴あり。 併用薬剤: 洗降炭酸カルシウム、クニアハファ、ユーロジン、ミカルディス、ノルバスク、ガスター、シグマート、グルファスト、エクセگران、アンブラーグ、エパデールS、ヤリデックス	平成21年11月18日、新型コロナウイルスワクチン接種。接種後発熱が出現。11月25日、両肺野スリガラス影あり。間質性肺炎が発現し、入院。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムを投与、ステロイドパルス療法を実施。11月26日、白血球数6,000/mm3、CRP25.08mg/dL、BNP2,000 pg/dL以上、RF 1、ANA20mg/dL、IgE1,440mg/dL、IL-2 3.080、KL6 874、SP-D533。11月28日、プレドニゾン投与開始。12月1日胸部レントゲンにて透過性改善を認める。12月7日、白血球数8,600/mm3、CRP0.73mg/dL、12月9日、間質性肺炎は軽快。12月20日、呼吸状態悪化 間質性肺炎増悪 ICUにて人工呼吸管理開始。12月28日午前7時10分、呼吸状態増悪。ステロイド投与するも間質性肺炎にて死亡。	間質性肺炎	化血研SL02A	死亡	関連有り	情報不足	○久保先生: ワクチン接種後の間質性肺炎と考えられる。接種後2日目にCRPが12.43と上昇。 ○小林先生: 60歳の慢性透析患者。11月18日に新型コロナウイルスワクチン接種。接種後より発熱が出現して25日には間質性肺炎が発生。ステロイド療法に一時反応するも12月20日に間質性肺炎が再燃し死亡した。間質性肺炎は一度終息したかのように見られても再燃することがあり、本経過にみられる同疾患の増悪寛解も一経過ととらえることができる。ワクチン接種と間質性肺炎から死亡に至る一連の経過との因果関係は、予測不能であっても否定できない。 ○竹中先生: 間質性肺炎発症とインフルエンザワクチン接種とのタイミングからは、インフルエンザワクチンによる間質性肺炎は否定できないと考えられます。しかしながら、患者は肺がん術後に放射線治療を9月9日まで受けています。11月25日が間質性肺炎発症日として、このタイミングで放射線肺炎を発症しても、不思議はありません。医療機関からの報告に不明確な部分があり、「副作用等の発生及び処置等の経過」で、「11/25左肺野(上・中葉)スリガラス象、左肺野一部にスリガラス影あり」と記載されていますが、「右肺野(上・中葉)」の誤りと推測されます。右肺癌で病側を中心に放射線を照射され、右肺からさらに左肺の一部に陰影が拡大した状態と解釈すると、放射線肺炎の可能性の方が高いと考えられます。臨床経過に不明な点があること、ならびに画像の確認が出来ないため推測になりますが、放射線による間質性肺炎発症リスクの高さも踏まえると、放射線肺炎をより強く疑う症例と考えます。
11	入手困難	60代・男性	1型糖尿病、狭心症、心房中隔欠損、慢性腎不全、肺気腫、間質性肺炎(特発性肺線維症)	平成21年11月18日、新型コロナウイルスワクチン接種。11月22日頃より、感冒症状、微熱、呼吸苦、食欲不振が出現。11月25日近医受診すると酸素飽和度低く、16時45分救急車にて当院へ搬送された。レントゲン、CTIによる画像所見、理学検査により間質性肺炎(特発性肺線維症)の急性増悪と診断し、ステロイド治療開始。経過中ステロイドパルス療法も実施するが、効果無く、次第に増悪。12月14日10時20分、呼吸困難増悪のため、塩酸モルヒネにて鎮静開始するも、12月15日、死亡。	間質性肺炎の急性増悪	化血研SL03A	死亡	関連無し	因果関係不明	○稲松先生: 原疾患の肺線維症の増悪との主治医判断。タイミングからワクチン関与を否定しきれない。 ○久保先生: 接種後1週間を経過しており、因果関係は不明。 ○永井先生: 接種後1週間が経過して発症しており、因果関係はなしと判断しました。

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
12	ワクチン接種前後のデータ入手	70代・男性	間質性肺炎にて加療中にニューモシス肺炎を合併し、ワクチン接種9日入院。ST合剤にて改善傾向。特発性肺線維症	本ワクチン接種4日前、季節性インフルエンザワクチンを接種。本ワクチン接種前、体温36.6℃。本ワクチン接種2日後、微熱が出現。その後、39.2℃の発熱が出現。けいれん、意識障害はなし。ワクチン接種3日後、AST87IU/L、ALT116IU/L、血小板17,000/μL。ワクチン接種5日後、AST4,115IU/L、ALT2,855IU/L、総ビリルビン2.25mg/dL、血小板17,000/μLにて著しい肝機能障害を認め、播種性血管内凝固が出現。後日、ニューモシス肺炎再燃を危惧し、ST合剤減量にて再投与したところ、肝機能悪化が出現。ST合剤による薬剤性劇症肝炎と診断。ワクチン接種7日後、発熱は回復	39℃以上の発熱、肝機能異常	化血研SL03B	回復	評価不能	因果関係不明	○久保先生： 胸部X線で両側(左>右)にスリガラス陰影あり。薬剤性肺炎か？ ○竹中先生： ST合剤の再投与により肝機能障害の再発が確認されていることから、副反応とされた39℃以上の発熱と肝機能障害は、ST合剤による劇症肝炎と判断することが妥当と考えます。 ○永井先生： ST合剤の投与量、投与期間と発熱・肝機能障害の経過が不明であり、情報不足である。ST合剤の副反応でも説明がついてしまうかもしれない。11月21日の胸部レントゲン写真は11月16日に比べ増悪しているのは明らかであるが、ニューモシス肺炎の悪化か不明。
13	ワクチン接種前後のデータ入手	70代・女性	左肺扁平上皮癌術後、状態安定にて外来通院中。中等度の慢性閉塞性肺疾患に対して、サルメテロール、テオトロピウム臭化水和物にて維持。排尿障害、慢性肺気腫(平成17年)、良性前立腺肥大症、肩関節周囲炎。ワクチン接種13日前、胸部レントゲンにて、右下肺野末梢に網状影。CTにて右中下葉末梢に網状影が出現。	ワクチン接種前、体温36.6℃。ワクチン接種後、夜、悪寒、体熱感(体温測定せず)、間質性肺炎疑いが出現。腰痛に対してマッサージを施行し、軽快。ワクチン接種翌日、腰痛増悪、右前脚部痛による体動困難が出現。ワクチン接種2日後、外来受診。体温38℃、SpO295%、CRP 13.1mg/dL、白血球9,300/μL、好中球7,420/μLにて炎症所見亢進。X線、CTにて右下葉末梢の網状間質性変化増悪を認め、肺炎、間質性肺炎の診断にて入院。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム投与、ステロイドパルス療法開始。ワクチン接種3日後、腰痛、胸部痛は回復。SpO297%、呼吸困難感消失。解熱。X線上、網状間質性変化軽快。ワクチン接種5日後、胸部X線で、右下肺野末梢の間質影が著明に軽快。ワクチン接種7日後、CTで網状間質影ほぼ消失。ワクチン接種7日後、間質性肺炎疑いは回復。ワクチン接種9日後、退院。	腰痛、胸部痛	化血研SL05A	回復	評価不能	因果関係不明	○稲松先生： 抗がん剤？の影響、肺塞栓の可能性などが気になる。追加の臨床情報が必要。肺がんの抗腫瘍剤有無、経過中の凝固検査などが必要。 ○久保先生： CTでは明らかな間質影はないようです。 ○永井先生： 12月11日のCTでは右下葉に浸潤影を認め、胸痛もあることから、細菌性肺炎、胸膜炎の合併を否定できない。
14	画像入手不可 連絡有り	70代・男性	高血圧症、肺線維症、高尿酸血症、前立腺肥大症、間質性肺炎合併の小細胞肺癌	ワクチン接種翌日、肺癌の治療評価目的で予約してあったCT検査を施行。ワクチン接種2日後、40℃の発熱、呼吸困難が出現。ワクチン接種5日後、近医にてセファペンピボキシル塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム、ドンペリドン処方され、低酸素血症に対して在宅酸素療法を導入された。ワクチン接種7日後、SpO289%(酸素3L/分)、胸部X線にて両肺野に濃度上昇を認め、緊急入院。プレドニゾン、セフェピム塩酸塩を投与。ワクチン接種8日後、CT検査にて、ワクチン接種翌日のCTと比べ、新たに両肺野広範囲に濃度上昇が出現。間質性肺炎の急性増悪と判断し、ステロイドパルス療法。自覚症状の改善あり、以後、ステロイドを漸減した。ワクチン接種29日後、CT検査にて異常陰影の改善を認め、間質性肺炎の急性増悪は軽快。しかし、肺癌、縦隔肺門リンパ節腫大は増悪し、飲食通過障害も出現した。進行が早く、半日毎に症状が増悪。ワクチン接種50日後、抗がん剤治療行っても、ワクチン接種52日後午前、肺癌増悪により死亡。化学療法による死亡でもなく、検死・剖検等は行われていない	関節性肺炎急性増悪	デンカS2-A	死亡	関連無し	因果関係不明	○稲松先生： もともと肺線維症あり。小細胞がんに対し、カルボプラチン、エトポシド、イリノテカン等の肺線維症をおこしうる抗腫瘍剤を繰り返して投与している。また、ワクチン接種直後の発症であり、ワクチンとの因果関係を考えるには早すぎる。したがって、ワクチンとの因果関係は否定的。 ○久保先生： 因果関係は否定できない。 ○永井先生： ワクチン接種29日後の胸部CTでは、病変は両上葉、左下葉に分布します。両上葉は元々の間質性肺炎(IP)の病巣が少ないところであり、IPの増悪とは異なるように思います。画像からは、薬剤性肺障害、ウイルス性肺炎を否定できず、したがってワクチンとの関連も否定できません。
15	入手困難	70代・男性	(特発性)間質性肺炎合併の小細胞肺癌、糖尿病、高血圧症、心房細動	平成21年12月25日午後2時、新型インフルエンザワクチン接種。翌12月26日、息切れ、呼吸困難が出現。12月28日、呼吸困難悪化のため、救急搬送し、入院。SpO275%。胸部CT検査では、両側スリガラス陰影の悪化、牽引性気管支拡張が認められ、間質性肺炎の急性増悪と考えられた。縦隔リンパ節が軽度腫大。右優位の胸水が出現。心拡大、特に右心系の拡張あり。コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、イミベネム水和物を投与。酸素吸入5L/分でSpO260～80%。12月29日午前1時20分、呼吸停止。午前1時55分、死亡。午前2時50分、死亡を確認した。死因は画像所見から間質性肺炎の急性増悪と判断。	間質性肺疾患	化血研SL07B	死亡	評価不能	増悪との関連は否定できない	○稲松先生： 原疾患の増悪の可能性が高いが、タイミングから、ワクチンの影響を完全には否定できない。 ○久保先生： 基礎疾患の悪化(急性増悪)にワクチン接種が関係した可能性は否定できない(評価不能)。 ○小林先生： 時間経過からワクチン接種と間質性肺炎増悪による死亡との因果関係は否定できない。

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
16	ワクチン接種前後のデータ入手	50代・男性	特発性間質性肺炎(Hugh-Jones分類Ⅱ～Ⅲ度、平成20年より)、気管支喘息(平成20年より)、高尿酸血症(平成12年より)、脳血栓症(平成12年より)、肺線維症(薬物治療行わず、経過観察中。呼吸状態安定)。平成21年9月、間質性肺炎に著変なし。腫瘍、気胸なし。縦隔の小さなリンパ節の多発、大動脈、冠動脈石灰化は著変なし。胸水なし。	ワクチン接種2日前頃、呼吸音増強にて救急外来を受診。ワクチン接種前、体温37.2℃。ワクチン接種後、特に異変なし。ワクチン接種2日後、高熱、呼吸困難化にて救急受診。酸素飽和度60%程度。CTにて、重症両側肺炎を認め、間質性肺炎増悪にて入院。胸水なし。右肺有意にスリガラス影が広がり、間質性肺炎増悪よりは感染症肺炎が考えられた。インフルエンザ迅速検査では、A,B共に陰性。経鼻より酸素吸入。メロペム水和物、シプロフロキサシン塩酸塩、抗生剤投与開始するも、呼吸状態増悪、画像増悪。ワクチン接種3日後、人工呼吸器管理。ステロイドパルス療法、シクロスポリン、エンドキシン吸着剤を投与開始。ワクチン接種12日後、肺炎陰影改善傾向も呼吸不全遅延。再燃の可能性にて気管切開を実施。となるが、その後ワクチン接種17日後、人工呼吸器離脱、抜管。ワクチン接種49日後、急性胆嚢炎が出現。経皮胆嚢ドレナージを実施。加療継続中。間質性肺炎増悪(両側肺炎)は軽快。	間質性肺炎急性増悪	化血研SL04A	軽快	評価不能	増悪との関連は否定できない。	○久保先生: 急性増悪と因果関係ありと言わざるを得ない。 ○竹中先生: 副反応とされた「間質性肺炎急性増悪」は、添付の胸部CT所見から妥当であると考えます。間質性肺炎の急性増悪出現とワクチン接種とのタイミングのみから、ワクチンによる間質性肺炎の急性増悪が否定できないこととなりますが、ワクチン接種前の2009年9月2日の胸部CTにて、左下葉、左上葉の一部、右肺胸膜直下の一部にスリガラス様陰影が認められること、ワクチン接種前の体温が37.2℃で微熱が認められたことから、ワクチン接種前に間質性肺炎の活動性が高くなっていたことが否定できず、間質性肺炎の自然経過における急性増悪の方が可能性が高いと考えます。以上よりワクチンとの因果関係は低いと推測しますが、因果関係不明と判定せざるを得ないと考えます。 ○永井先生: 以前から間質性肺炎は左肺優位であり、12月6日のCTでは右肺優位のスリガラス陰影を認める。したがって、インフルエンザを含めたウイルス感染症も否定できず、因果関係不明とする。
17	ワクチン接種前後のデータ入手済	70代・女性	慢性C型肝炎、肝細胞癌、肺線維症、間質性肺炎疾患、肝硬変、輸血、高周波アブレーション	平成21年10月13日、季節性インフルエンザワクチン接種したが、特に変わった症状なし。12月24日午後2時頃、新型インフルエンザワクチン接種。ワクチン接種日夜、39.4℃の発熱が出現し、医療機関受診。アセトアミノフェンを処方。12月25日、熱が下がらないため、家族が薬をとり来院。感染症が疑われたため、ロキソプロフェンナトリウム、スルファメトキサゾールトリメトプリム処方。12月26日、本人来院。検査にて、SpO270%、CRP 3.63mg/dL、白血球数7,800/mm <sup>3</sup> 、血液ガス(PaO <sub>2</sub> 44.8Torr、PaCO <sub>2</sub> 38.5Torr、pH 7.4)となり、急激な低酸素血症と診断。さらにCT検査、レントゲン検査にて、スリガラス様陰影を認め、間質性肺炎と診断。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、抗生剤を3日間投与するも悪化傾向となり、マスク式人工呼吸器を装着。12月31日、CTにて両肺にびまん性スリガラス陰影を認めた。右肺胸水あり、左肺にも若干の胸水が認められた。その後も回復せず、平成22年1月3日午前8時24分、死亡。解剖は実施されておらず、死因は臨床経過と画像変化の経過から間質性肺炎と診断。	間質性肺炎の増悪、発熱	化血研SL03B	死亡	評価不能	増悪との関連は否定できない。	○久保先生: 本例は2009年5月9日の胸部CTにて、両側下葉中心に肺線維症を思わせる所見がある。11月30日のCTの所見はほぼ同様である。12月26日の胸部×線写真およびCTでは両側肺、ほぼびまん性にすりガラス影あり。陰影が両側であること、出現の極めて早いこと、すりガラス影であることより薬剤性肺炎を疑いたい所見である。新型インフルエンザのワクチン接種によるものと考えた。 ○小林先生: まず、2009年5月9日および11月30日の胸部CT画像では、両側下葉に肺の器質化陰影が観察されるが、これは典型的な間質性肺炎というよりも過去の炎症の繊維・器質化所見の印象が強い。12月26日緊急搬入時の胸部CT所見はびまん性に広がるスリガラス状陰影の経過が観察され、31日のCTではこれが両側肺野に広がるが、細菌感染による敗血症性ARDSに特徴的なair bronchogramは観察されず、急性間質性肺炎の進展と考えられる。担当医の報告書から得られる臨床経過と、上記の画像診断の経過から、本死因はウイルス感染もしくは薬剤投与などの何らかの誘因によって発生した急性間質性肺炎と判断できる。時間経過から、新型インフルエンザワクチン接種と急性間質性肺炎との因果関係は否定できないが、インフルエンザなどのウイルス感染や内服した薬剤との因果関係も否定できない。緊急搬入時のインフルエンザ迅速診断キットの判定結果があれば判断に有用である。 ○永井先生: 胸部画像の経過をみますと、ワクチン接種前の11月30日のCTでは両側下葉の末梢に軽度の肺線維症を認めますが、その他の肺野にスリガラス陰性は認めません。入院時の12月26日のCTでは両側上葉にスリガラス陰影を認め、新たな陰影の出現と言います。その分布は気管支血管周囲を中心であり、末梢の病変は少ない状態です。これらの分布から、まず、ベースにある肺線維症の悪化とは考えないと思います。では、原因は何かという点については、画像からは薬剤性間質性肺炎(薬剤の中にワクチンを含んでもよいことが不明だが)を否定できません。しかし、ウイルス性肺炎も鑑別にあがりますので、これを否定できるかどうかことがポイントになるでしょう。インフルエンザ肺炎でも同様な画像を呈します。高熱、その後のARDS様の経過はむしろウイルス性肺炎を示しているような印象があります。インフルエンザの迅速検査をしていますが、 ○与芝先生: (喘息発作が知られているので)既存の肺線維症を悪化させた可能性がある(基礎疾患がなければ死因とはならなかったと思われる)。
18	ワクチン接種前後のデータ入手済	60代・男性	非小細胞肺癌(カルボプラチン、パクリタキセルにて治療するも4ヶ月で再発したため、ドセタキセルにて加療中)、間質性肺炎、Ⅱ型糖尿病(直近HbA1c6.8%)、高血圧、白内障	本ワクチン接種2週間前、季節性インフルエンザワクチンを接種。異常なし。本ワクチン接種前、体温37.5℃。ワクチン接種後、発熱、息苦しさが出現。本ワクチン接種13日後、検査にて、間質性肺炎急性増悪と診断し、入院。肺陰影に対してタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンを投与するも、改善せず。ステロイドパルス療法を実施。ワクチン接種25日後、プレドニゾンを処方。ワクチン接種41日後、肺陰影改善。間質性肺炎急性増悪は軽快。	間質性肺炎急性増悪	微研会HP02A	軽快	関連有り	因果関係不明	○久保先生: CT読影では10月14日肺線維症あり。12月17日増悪あり。12月4日のワクチン接種から17日まで13日間の経過が不明。急性増悪と判断するには2、3日が妥当であり、経過が長すぎる。因果関係の判定は困難。 ○竹中先生: 「副反応」につきまして、CT所見から「間質性肺炎急性増悪」は妥当と思われます(但しドセタキセルによる薬剤性肺障害も否定できませんが、両者の鑑別は不可能です)。「経過」に関しては、11月19日ドセタキセル投与後12月17日間質性肺炎急性増悪と判定されるまでの検査データがないため、情報不足と判断いたしました。12月4日ワクチン接種前の体温が37.5℃であり、既にこの時点で間質性肺炎が増悪していた可能性が否定できないと考えられます。間質性肺炎合併肺腫に化学療法を行う場合、間質性肺炎の急性増悪(あるいは薬剤性肺障害)のリスクが低いことから、通常であれば4週間も検査が行われないことはいはざるのようですが、余談ですが、体温37.5℃の発熱を有する「接種不適当者」にワクチン接種することも臨床的には問題です。「ワクチン接種と因果関係等」に今までに間質性肺炎の急性増悪は経験がないため、ワクチン接種による可能性は高い」とコメントされていますが、そもそも間質性肺炎は自然経過において急性増悪をきたす疾患であり、経験論になりますが、間質性肺炎肺腫合併例においては、間質性肺炎急性増悪が少なからず起こりますので、上記コメントも適切とは言えないと考えます。 ○永井先生: 接種前から37.5℃の発熱があり、接種前からすでに何らかの病状悪化が起こり始めていると考えられます。また、CTをみますと元々肺線維症のない部分にもスリガラス陰影が増えており、しかも小葉単位の分布をしており、間質性肺炎の急性増悪というよりも何らかの感染症の合併を最も疑います。12月17日のXPの陰影が12月24日にはだいぶ改善していますが、タゾバクタム・ピペラシリンが効いたのでしょうか。ステロイドパルスをいつから始めたのかわかりませんので、ステロイドが効いたのかはつきりしません。

No.	画像入手状況	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係(報告医)	ワクチンと副反応との因果関係	専門家の意見
19	ワクチン接種前後のデータ入手	70代・男性	喫煙歴有り。慢性肺気腫(治療なし、経過観察中)、肺癌切除後(3年前)。虚血性心疾患(高血圧に対して降圧剤を服用中)。心筋虚血病態が見られる(心電図波形より。心不全の診断はない)。前立腺肥大症(薬物治療中)。肺炎(平成21年9月20日)。肺炎球菌ワクチン接種(平成21年11月28日)。平成21年9月より息切れも強く、気管支拡張剤を投与(改善時、ワクチン接種直前の画像なし)。アスペルギルス、マイコプラズマは陰性。	本ワクチン接種14日前、季節性インフルエンザワクチン接種。本ワクチン接種6日前、肺炎球菌ワクチン接種。本ワクチン接種前、体温36.8℃。本ワクチン接種後、特に問題なし。ワクチン接種22日後、受診したが異常なし。本ワクチン接種27日後頃から、息切れ増強。本ワクチン接種32日後、受診。胸部X線にて肺に陰影あり。SpO289・90%。間質性肺炎増悪が出現。ワクチン接種33日後、うっ血性心不全の可能性を考え、循環器科を紹介。心機能に問題なし。本ワクチン接種34日後、呼吸器科に入院。急激な症状悪化および白血球数9.650/μL、CRP2.3mg/dLと炎症反応上昇にて、気道感染を契機とした間質性肺炎増悪と診断。バズプロキサシン、メチルプレドニゾロンを投与。その後、呼吸状態安定。LDH低下。炎症反応改善にて加療なく経過観察。本ワクチン接種50日後、退院。在宅酸素療法導入。	間質性肺炎急性増悪	化血研SL05A	後遺症：高度呼吸不全	評価不能	因果関係不明	○久保先生： インフルエンザワクチン接種後より因果関係はないと思われる。1月5日の胸部X線写真はスリガラス影(右>左)であり、間質性肺炎を疑う。原因は不明。 ○竹中先生： 副反応の画像診断につきましては、単純胸部X線写真のみの判定になりますが、間質性肺炎増悪で矛盾しない所見と考えます。間質性肺炎は自然経過で急性増悪を来す疾患であり、インフルエンザワクチン接種後の時期に偶然急性増悪した可能性が高いと考えますが、ワクチン接種のタイミングとの時間的關係から必ずしも因果関係を否定できないため、因果関係不明と判定致します。 ○永井先生： 接種から1カ月後の息切れが初発であり、時間的要因からワクチンとの因果関係ありとするのは無理があると考えます。