

23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種後に蜂巣炎様反応を発症した 1 例

高橋 秀徳^{1,2)}・高坂 美央¹⁾・太田真一郎¹⁾・高野 俊輔²⁾・深澤 鈴子²⁾
朴 桂栄²⁾・矢野 貴彦²⁾・荒川 弘士³⁾・新海 正晴¹⁾

¹⁾ 東京品川病院呼吸器内科*

²⁾ 同 感染対策室

³⁾ 同 皮膚科

受付日：2024 年 2 月 19 日 受理日：2024 年 5 月 8 日

症例は 75 歳女性、気管支拡張症に対してエリスロマイシンによる少量長期維持療法のため通院中。23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）を 2 回目の定期接種として左上腕に皮下注射した。翌々日に発熱、悪寒、接種部位の発赤腫脹があり、ワクチンの副反応を心配し救急要請した。37.4℃の発熱と左上腕外側に手拳大の境界不明瞭な発赤・腫脹を認め、CT では皮下脂肪組織の混濁を呈していた。入院し蜂巣炎の疑いとしてセフトリアキソンの点滴静注と外用ステロイド剤を開始した。入院時陰性であった CRP は入院翌々日に 7.72 mg/dL まで上昇し左上腕の腫脹も拡大したが以降は低下し、腫脹も一週間ほどで改善し退院した。退院一週間後の再診時に腫脹は消失していた。血液培養陰性と臨床経過から感染は否定的で、PPSV23 接種による副反応として健康被害救済制度に申請し認定された。

PPSV23 による蜂巣炎様反応の本態は接種した抗原による III 型アレルギーで遅発性に生じ保存的に軽快しえる。本邦で 300 余例とまれな副反応であるが、感染性の蜂巣炎と所見は類似し、発生の予測は困難である。接種時の説明と発症時の適切な対応が重要となる。

Key words: adverse event, cellulitis, pneumococcal vaccine, vaccination

はじめに

肺炎球菌は市中肺炎の最たる原因菌で、その血清型は莢膜多糖体により規定され 100 種以上にわたる。この中の病原性が高い血清型により生じる重症病態の予防を目的としてワクチンが開発されており、本邦では成人に対して 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23、ニューモバックス[®]NP）、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13、プレベナー 13[®]）のほか、2023 年 4 月から沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV15、バクニュバンス[®]）が使用可能となった。なお、小児に対しては沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、プレベナー 7[®]）

が 2013 年まで使用されていたが現在は PCV13 が定期接種で用いられており、2023 年 6 月からは PCV15 が任意接種の追加適応となっている。PPSV は莢膜多糖体そのものを主成分としているが、PCV は莢膜多糖体をキャリア蛋白と結合させたものを使用することで投与する抗原量を減らしている。これらはいずれも不活化ワクチンであり、現時点で成人に対して定期接種の適応となるものは PPSV23 のみで、60～64 歳で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有するものと、65～100 歳まで 5 年刻みの年齢の高齢者を定期接種の対象としている¹⁾。

今回われわれは PPSV23 の定期接種後に皮下脂肪組織炎（蜂巣炎様反応）を来した 1 例を経験した。

*東京都品川区東大井 6-3-22

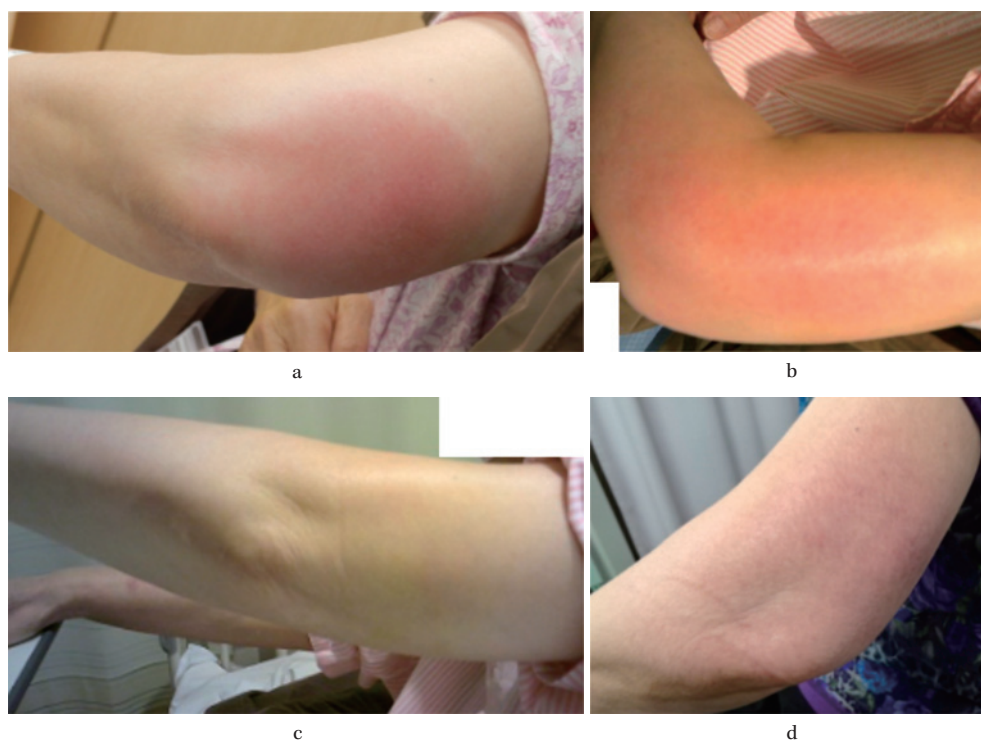


Fig. 1. Photographs showing temporal progression of the local reaction in the patient's left upper arm, (a) 2 days after vaccination, (b) 4 days later, (c) 6 days later, (d) 13 days later.

肺炎球菌ワクチン接種部位における局所の副反応は24%と比較的高頻度に報告されるが、重篤となるものは1%以下とまれである²⁾。本例では患者自身が副反応を疑い受診したことが診断の契機になり、定期接種による副反応として予防接種法の救済対象となった³⁾。

近年、COVID-19 パンデミック、新型コロナウイルスワクチンの浸透をとおりて国民のワクチンに対する関心が増してきた。PPSV23 接種に伴う蜂巣炎様反応の診療に関して、その治療過程の共有と、救済制度へのアクセスを含めた患者ケアの実践につき周知が必要と考えられ報告する。

I. 症例

患者：75 歳，女性。

主訴：発熱，悪寒，ワクチン接種部の発赤・疼痛。

既往歴：気管支拡張症，肺非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* の2菌種)，常用薬；エリスロマイシン 200 mg/day (少量長期維持療法中)。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，アレルギー歴なし，ワクチン歴 70 歳時に PPSV23 を初回接種，新型コロナウイルスワクチンは5回目を3週間前に

接種し，他定期接種ワクチンもすべて接種していた。

家族歴：特記すべき事項はない。

現病歴：X 年 12 月，定期外来を受診時に本人より PPSV23 の定期接種の希望があり，予診票に基づき接種に問題ないことを確認し左上腕に皮下投与した (day 1)。翌々日の夜に発熱悪寒があり，接種部位の腫脹と疼痛もみられたことから副反応を心配し自身で救急要請し当院に搬送された。身体診察および画像所見より感染性の蜂巣炎を否定できず，加療のため入院した (day 3)。

入院時身体所見：身長 150 cm，体重 51 kg。意識は清明，血圧 130/60 mmHg，脈拍 126 回/分，呼吸数 20 回/分，SpO₂ 96% (室内気)，体温 37.4℃。

頭頸部に皮疹を認めない，口唇・口腔に粘膜腫脹はみられない。呼吸音は清で副雑音を聴取しない。心音は純・整。腹部に圧痛はない。体幹に皮疹を認めない。左上腕外側に手拳大の境界不明瞭の鮮紅色発赤を認め，腫脹，熱感を伴うが波動は認めない (Fig. 1a)。

入院時血液検査：Table 1 に示した。

入院時胸腹部単純 CT：既存の気管支拡張部位に変化なく，新規の肺炎像は認めなかった。左上腕の

Table 1. Results of examination of blood and urine at admission, and results of additional tests on day 7

Category	Test	Result	Unit	Category	Test	Result	RR	Unit
Complete blood count	WBC	8,800	/ μ L	Microbiology	Blood culture	Negative		
	Neutrophils	84.1	%	Urinalysis	Urine qualitative/sediment test	No notable findings		
	Lymphocytes	12.3	%					
	Eosinophils	0.5	%	Additional tests (Day 7)	IgG	1,389		U/mL
	RBC	422×10^4	/ μ L		IgA	278		U/mL
	Hemoglobin	13.5	g/dL		IgM	43		U/mL
Serum chemistry	Platelets	15.3×10^4	/ μ L		IgE	7		U/mL
	AST	27	U/L		TARC	95		pg/mL
	ALT	15	U/L		C3	109	80-140	mg/dL
	LDH	242	U/L		C4	28.4	11-34	mg/dL
	BUN	22.1	mg/dL		CH50	36	30-45	U/mL
	Cre	0.68	mg/dL		Antinuclear antibody	$< \times 40$		
Inflammatory markers	CK	128	U/L		Specific IgE antibody (MAST 36)	All class 0		
	CRP	0.44	mg/dL		DLST for PPSV23	Max SI 2.2 (Positive)		
Metabolic panel	D-dimer	0.5	μ g/mL					
	HbA1c	5.6	%					

C: complement; CH50: hemolytic complement activity; CRP: C-reactive protein; DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test; PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; RBC: red blood cell count; RR: reference range; SI: stimulation index; TARC: thymus and activation-regulated chemokine; WBC: white blood cell count

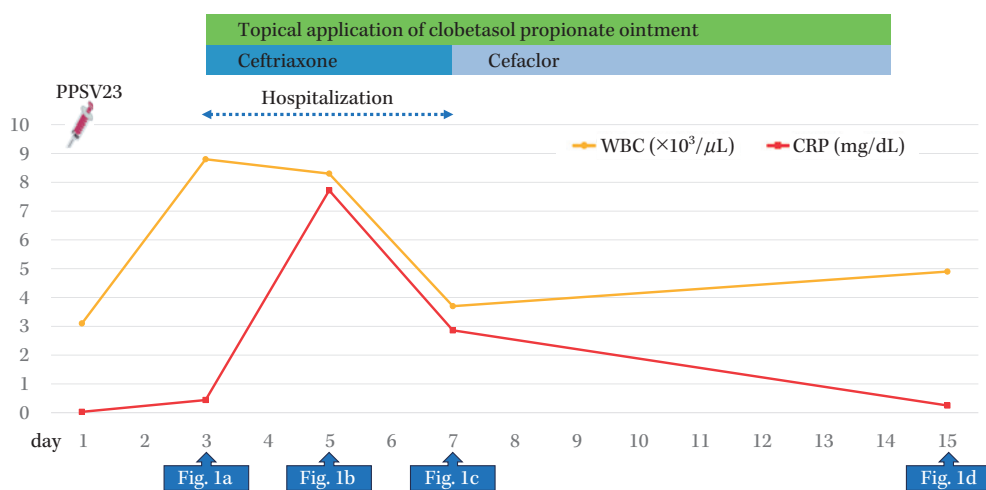


Fig. 2. Clinical course. The patient was admitted 2 days after vaccination and treated with antibiotics and topical steroids. The inflammatory response, as indicated by CRP levels, exhibited a peak 4 days after vaccination and decreased thereafter. Abbreviations: CRP; C-reactive protein, PPSV23; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, WBC; white blood cell count.

脂肪組織に軽度の混濁と周囲の浮腫が認められたが、筋膜は保たれていた。

入院後経過：接種部位の二次感染を否定できなかったことから、セフトリアキソン 2 g/day の点滴静注と、局所炎症が強かったためクロバタゾールプロピオン酸エステル外用剤（デルモベート軟膏[®]）で治療を開始した（Fig. 2）。Day 5 には CRP が 7.72 mg/dL まで上昇し、上腕の腫脹も拡大がみられたが（Fig. 1b）、以降は解熱し、疼痛も改善した。Day

7 までに上腕の発赤と浮腫は消退し（Fig. 1c）、CRP の低下を確認した。同日 PPSV23 に対する drug-induced lymphocyte stimulation test（DLST）を含めた追加の外注検査を提出し、day 8 に退院した。抗菌薬はセファクロル 250 mg 1 日 3 回を外用薬とともに一週間継続とした。追加で提出した抗核抗体は陰性、免疫グロブリンは正常範囲で、補体の低下はなく、PPSV23 に対する DLST は陽性であった（Table 1）。Day 15 に相当する外来再診時に上腕の

所見は消失していた (Fig. 1d)。その後、PPSV23 の定期接種による蜂巣炎様反応として住民票を登録していた区市町村に申請し、給付対象に認定された。PPSV23 再接種による蜂巣炎様反応再発の報告はこれまでにないが、再発時には重篤となる可能性が報告されており⁴⁾、再接種は行わないこととした。退院 5 カ月後に 6 回目の新型コロナウイルスワクチンを接種したが特に副反応は認められなかった。

II. 考察

厚生労働省の報告によると、2013 年から 2022 年までの PPSV23 による蜂巣炎の副反応報告は 311 例で、ブドウ球菌による感染性の蜂巣炎も含まれているが、大半が後述のアレルギー反応によるものである⁵⁾。国内に PPSV23 が年間 200 万本程度出荷されていることを鑑みると頻度としてまれと考えられる。本副反応は接種部位による差異はなく発症する⁴⁾、性差は報告数が少なく不明であるが、一般的にワクチン接種においては女性のほうが男性に比べ強い副反応が出現する傾向があるとされる⁶⁾。

PPSV23 による蜂巣炎様反応は、接種から 2~7 日以内に発熱および接種部位の発赤や腫脹で発症し、血液検査で好中球優位の白血球数上昇と CRP 高値を示し、重症例では CK 上昇も伴う。発症から 3~7 日程度で症状が、2 週間程度で皮膚所見が軽快する^{3,7,8)}。本例はこれに合致する臨床経過を示し、さらに皮膚所見や検査値の推移などを詳細に追跡することができたが、浮腫と CRP の増悪・改善が並行してみられ、抗菌薬治療が奏効したようにみえるなど、同様の経過を辿る軟部組織感染症との鑑別は事前の情報があれば困難になりえると考えられた。

PPSV23 には等張食塩水中に 23 価の抗原各 25 μg (計 575 μg) と防腐剤としての 0.25% フェノール (他のワクチンと共通する) が含まれる。蜂巣炎様反応発症の機序は前者が皮下局所で抗原抗体複合体を形成し、補体を活性化することで好中球性の炎症を来す、III 型アレルギーが提唱されている^{8~10)}。また、本例で陽性となった DLST 反応は通常は IV 型アレルギー反応を示唆する所見であることから、鼻腔や拡張気管支に定着した肺炎球菌に反応し検査が陽性を示した可能性も考えられる¹⁰⁾。PPSV23 は他の肺炎球菌ワクチンに比べ含まれる抗原量が 20 倍近く多い (PCV13 : 計 30.8 μg , PCV15 : 計 32 μg , PCV7 : 計 16 μg) ことから特に副反応を生じやす

い可能性が提唱されている^{9~11)}。他のワクチンにおける蜂巣炎様反応は、麻疹、風疹、ムンプス、ジフテリア、破傷風、B 型肝炎、インフルエンザ、COVID-19 ワクチンなどでも報告されている¹²⁾。

本患者では抗菌薬とステロイド外用剤で治療を行ったが、経過にどの程度影響したかは不明である。接種部位の局所反応に対しては冷湿布、ステロイドや抗ヒスタミン薬の塗布などの保存的治療が一般的に行われ³⁾、蜂巣炎様反応に対しても対症療法のみで軽快する可能性が報告されている一方で⁸⁾、壊死性筋膜炎などの重症軟部組織感染症と鑑別が困難となる例や⁷⁾、敗血症様症状を続発する例¹³⁾もあり、初期に抗菌薬投与を避けられない状況も多い。本例ではセフェム系抗菌薬を合計 2 週間投与したが、経過や検査所見から感染性疾患の可能性は低いと判断し、血液培養の陰性と皮膚所見改善を確認した時点で抗菌薬終了は考慮しえたと考えられる⁸⁾。

蜂巣炎様反応発症のリスクに小児¹⁴⁾、Behçet 病¹⁰⁾、PPSV23 の 3 年以内の頻回な接種^{9,14)}などが報告されているが、本例ではそのような背景はなくまたアレルギー歴も有していなかった。新型コロナウイルスワクチンとの接種間隔が比較的短期であったが、これにより本副反応の発症が修飾されたかは不明である。海外で行われた 20 価肺炎球菌結合型ワクチンと新型コロナウイルスワクチンの同時接種における研究で単独投与群と同時接種群では副反応発生に差がなかったという報告はされているが、今後の報告の蓄積が必要であろう¹⁵⁾。

また本例は 2 回目の接種での発症であったが、初回投与でも本副反応を発症することが報告されている⁸⁾。遅発性に発症することと相まって予測が困難な副反応と考えられた、注意すべき副反応として念頭に置き、発症した際には適切に対応を行うことが重要と考えられた。

本論文の要旨を第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。

本症例報告は患者本人へ文書にて説明および同意取得した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会：65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 第4版, 2023
- 2) Donalisio M R, Rodrigues S M, Mendes E T, Krutman M: Adverse events after pneumococcal vaccination. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 51-6
- 3) 嵯峨知生, 廣川 誠：肺炎球菌ワクチン：接種法, 副反応と対処。日内会誌 2015; 104: 2336-42
- 4) Woo E J, Burwen D R, Gatumu S N M, Ball R: Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 351-8
- 5) 厚生労働省：23 価肺炎球菌ワクチンの副反応疑い報告状況について [cited 2023 Nov 19] <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001126055.pdf>
- 6) Fink A L, Klein S L: Sex and Gender Impact Immune Responses to Vaccines Among the Elderly. *Physiology* 2015; 30: 408-16
- 7) 川崎ゆりか, 林耕太郎, 石川武子, 大西誉光, 多田弥生, 渡辺晋一：肺炎球菌ワクチン接種による蜂窩織炎様反応。皮膚病診療 2017; 39: 471-4
- 8) von Elten K A, Duran L L, Banks T A, Banks T A, Collins L C, Collins L C: Systemic inflammatory reaction after pneumococcal vaccine: a case series. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1767-70
- 9) Mannan S E, Yousef E: Adverse Reactions To Pneumovax Pneumococcal Vaccine-cases Of Hyperimmunization? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (supplement): S96
- 10) Hügler T, Bircher A, Walker U A: Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide Streptococcus pneumoniae vaccine. *Rheumatology* 2012; 51: 761-2
- 11) 角 俊行, 田部裕哉, 本庄 統, 本間裕敏, 猪股慎一郎, 森 雅樹：肺炎球菌ワクチン接種後に発症した間質性肺炎の1例。日呼吸誌 2016; 5: 84-9
- 12) Ramalingam S, Arora H, Lewis S, Gunasekaran K, Muruganandam M, Nagaraju S, et al: COVID-19 vaccine-induced cellulitis and myositis. *Cleve Clin J Med* 2021; 88: 648-50
- 13) 青木 誠, 村田将人, 金子 稔, 澤田悠輔, 神戸将彦, 萩原周一, 他：肺炎球菌ワクチン接種後に難聴と敗血症様反応を呈した一例。日臨救急医学会誌 2014; 17: 699-703
- 14) Han J, Kemiki O, Hsu L L, Rivers A E: Adverse Reactions to Pneumococcal Vaccine in Pediatric and Adolescent Patients with Sickle Cell Disease. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 696-700
- 15) Kenigsberg T A, Hanson K E, Klein N P, Zerbo O, Goddard K, Xu S, et al: Safety of simultaneous vaccination with COVID-19 vaccines in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2023; 41: 4658-65

A case of subcutaneous fat tissue inflammation following vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

Hidehori Takahashi^{1,2)}, Mio Toyama-Kousaka¹⁾, Shinichiro Ota¹⁾,
Syunsuke Takano²⁾, Suzuko Fukasawa²⁾, Kaeyoung Park²⁾,
Takahiko Yano²⁾, Hiroshi Arakawa³⁾ and Masaharu Shinkai¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Tokyo Shinagawa Hospital, 6-3-22 Higashioi, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infection Control, Tokyo Shinagawa Hospital

³⁾ Department of Dermatology, Tokyo Shinagawa Hospital

A 75-year-old woman who was undergoing outpatient treatment with erythromycin for bronchiectasis received her second dose of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) in her left upper arm. Two days after the vaccination, she developed fever, chills, and swelling with redness at the injection site, prompting her to seek emergency care due to concerns about vaccine-related adverse effects. Clinical examination revealed fever (body temperature 37.4°C) and a fist-sized area of indistinct redness and swelling on the outer aspect of the left upper arm. A CT examination showed opacification of the subcutaneous fat, and the patient was hospitalized and treated with intravenous ceftriaxone and topical steroids. Although initially within normal range, her serum C-reactive protein (CRP) level rose to 7.72 mg/dL two days post-admission, along with an increase in the arm swelling size of the induration in the arm, both of which later improved. She was discharged about a week later and showed complete recovery at the follow-up visit one week post-discharge. In view of the negative blood cultures and a clinical course not suggestive of infection, the patient was diagnosed as having developed a vaccine-related cellulitis-like reaction, and her case was recognized recommended for compensation under the health damage relief system.

This reaction, considered as a Type III allergic reaction to the administered antigen, represents a delayed-onset condition reaction that can improve with conservative treatment. Although rare, with over 300 reported cases, the diagnosis can be challenging as it can resemble soft tissue infection. Thus, it is important to explain about the vaccine and its potential adverse effects to patients at the time of vaccination and ensure appropriate management in the event of development of symptoms.