

COVID-19 ワクチンと自己免疫性溶血性障害

マリア・エバ・ミンゴット・カステジャーノ、ノラ・ブッタ、マリアナ・カナロ、マリア・デル・カルメン・ゴメス・デル・カスティージョ・ソラノ、ブランカ・サンチェス・ゴンサレス、レイエス・ヒメネス・バルセナス、クリスティーナ・パスクアル・イスキエルド、ゴンサロ・カバジェロ・ナバロ、ラウラ・エントレナ・ウレーニャ、トマス・ホセ・ゴンサレス・ロベス

概要:SARS-CoV-2 に対する世界的なワクチン接種により、溶血性自己免疫合併症の検出を許すことになった。この種の有害事象(AE)は、以前にも他のワクチンとの関連性の中で観察された。ウイルスと自己抗原の擬態が重要な役割を果たすが、その根本的なメカニズムは完全には解明されていない。これらの AE の発生率は非常に低いものの、治療がすぐに開始されなければ生命を脅かすシナリオに発展するかもしれないことに気づくことは重要である。溶血性自己免疫性 AE は、mRNA およびアデノウイルス・ベクター・ベース SARS-CoV-2 ワクチンと関連している。報告されている主な実態は、二次性免疫性血小板減少症、免疫性血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、エバンス症候群、新たに報告された疾患、いわゆるワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)である。VITT の特徴は、血小板活性化を促し得る抗血小板因子 4 自己抗体の存在である。VITT 患者は、血小板減少症を伴い、脳血管床といった異常な部位で血栓症を発症するかもしれない。溶血性自己免疫性 AE の管理は、ワクチン以外の文脈におけるこれらの疾患の管理と顕著に異なるものではなく、従って自己抗体産生および出血/血栓塞栓リスクに対処するものである。このことは、臨床医が、これらの独特な兆候を認識し、できるだけ早く診断し、治療を開始しなければならないことを意味する。

1. 導入

世界中で突然大流行した SARS-CoV-2 感染により条件づけられる未曾有のシナリオは、大規模な製造が効率的かつ容易であるワクチンの探求を促した。広範な研究により、第Ⅲ相試験を首尾よく合格し、安全と判断された 20 以上の化合物の生産が促された。にも拘らず、臨床試験の検査に首尾よく合格した薬剤の実世界での長期使用は、しばしば有害事象(AE)の出現を伴う。これらは稀であり、製品取り消しの情勢を左右することはないものの、深刻であり得るし、その発生を想定しておかなければならない。実際、この現象は、COVID-19 ワクチンが世界中で接種され始めたときに起こった。AE を記録する報告書が提出され始めた。定期的なアップデートにより、これらのエピソードの大半が軽度かつ一時的なものであることが繰り返し示されているが、稀ではあるものの致命的であるかもしれない深刻な AE(SAE)が折に触れて報告されている。これらの SAE は、特に自己免疫性の性質を有する。このことは、体液性免疫応答は、折に触れ自己抗原を擬態し得る外来抗原に対する抗体の産生を伴うため、予想外のことでない。自己免疫疾患の影響を受けることが多い構造には、

血小板、RBC、血管が含まれる。従って、溶血性自己免疫疾患が、mRNA にせよ、アデノウイルス・ベクター・ベースのものにせよ、SARS-CoV-2 ワクチンと関連しているのは、驚くに当たらない。

ワクチン接種後に溶血性自己免疫疾患が発症した場合、適切な治療を開始し、出血や、時に生命を脅かすかもしれない血栓塞栓性合併症を予防するために、迅速かつ正確な診断が不可欠である。ここでは、SARS-CoV-2 ワクチン接種と連携している血液学的性質の主要な自己免疫疾患について扱う。一般的に使われる治療法や転帰が見直される。提案された場合、ワクチンと自己免疫病理を結び付ける可能性のある関与メカニズムが記載される。最後に、これらの合併症を迅速に認識し、管理するために従うべきガイドラインも示される。

2.方法

その結果が、COVID-19 感染の文脈で報告された溶血性自己免疫性 AE に関する包括的なアップデートとみなされる適格研究を選定するため、著者らは、PubMed レジストリおよび、「医薬品有害事象の疑いに関する報告の欧州データベース(EudraVigilance)」、「英国医薬品・医療製品規制庁(MHRA)」、「カナダの保険インフォベース局」、「ワクチン有害事象報告システム(VAERS)」の定期アップデートを検索した。検索基準は、第Ⅲ相臨床試験およびワクチンの実世界での使用に関する、あらゆる溶血性 AE が発生したことを述べている、すべての報告を考慮することから成る。対象とした最新の検索日は 2022 年 5 月 9 日だった。AE を数え上げるのに制約のある報告もあったが、利用可能な文献の希少性は、たとえ情報が不完全であっても、溶血性 AE の発生に関するすべての記述を検討するよう、私たちを促した。関心のある情報を追跡するために選ばれたキーワードまたは単語の組み合わせは、COVID-19、ワクチン、ITP、VITT、TTP、AIHA、抗リン脂質、エバンス症候群、自己免疫疾患、血小板減少症、貧血である。

3.市販されている COVID-19 ワクチン

世界保健機関(WHO)によると、SARS-CoV-2 に対するワクチンは 100 種類以上開発されており、そのうち 26 種類が第Ⅲ相臨床試験で評価されている。これらは、免疫の生成方法に応じて最大 5 つの異なるカテゴリーに分類することができる。完全不活化ウイルスや弱毒性ウイルスに基づく従来より利用されている手法は、効果的ではあるものの、常に懸念を生じてきた。不完全なウイルス不活化が排除されていないかもしれないし、すべてのバッチを点検する必要がある。非中和性抗体による抗体疾患増強(ADE)症候群の発症は、COVID-19 のシナリオでは、肺病理を増加し得るリスクとなるかもしれない。更に、迅速に入手可能な大量生産のワクチンが必要である。核酸ベース・ワクチンは、魅力的な代替選択肢となった。それらは、製造が容易であり、脂質ナノ粒子ベース・プラットフォームがロバストかつ効率的で、産業規模で迅速に生産することができる。これらの理由から、保存期間を制約し、生体内での活性を損なうかもしれない mRNA ベース製品の低い安定性によって生じる課題が

あるにも拘らず、少なくとも西洋諸国で、これらは広く使用されつつある。

前述のカテゴリーには、不活化ウイルス・ワクチン、mRNA ワクチン、DNA ワクチン、ウイルス・ベクター・ワクチン、タンパク質ベース・ワクチンがある。不活化ウイルス・ワクチンは、細胞に感染も複製もできないすべてのウイルスから成る。ウイルスは、ホルマリン、熱照射、化学処理によって不活化できる。中程度の免疫原性が障害となり得て、アジュバントおよび/またはブースター接種が必要となる。mRNA ワクチンは、細胞に侵入し、対応するタンパク質に翻訳され、免疫応答を誘導する、関心のある抗原の mRNA から成る。DNA ワクチンは、プラスミド DNA ベクターを使って応答を誘導するので、保存が容易であり、接種経路は筋注だけでなく、皮内や経口でもよいかもしれない。ウイルス・ベクター・ワクチンは、関心のある抗原をコードする核酸を含むウイルス運搬システムに基づく。コードされた遺伝子は、ヒト・ゲノムに統合されずにヒト細胞に運搬されるので、よく用いられるアデノウイルスは、遺伝子治療目的で非包絡二本鎖 DNA(dsDNA)としても利用されてきた。最後に、タンパク質ベース・ワクチンは、タンパク質の断片や多糖類から作られる。その源は、タンパク質を精製する標的ウイルスであったり、組換えタンパク質、ウイルス感染細胞、ウイルス様粒子であったりし得る。免疫原性が低いことが欠点の一つとなり得るので、アジュバントが必要になるかもしれない。補足表 S1 は、第Ⅲ相試験に首尾よく合格した 26 種類の COVID-19 ワクチンを一つずつカテゴリーにまとめている。表 1 は、最も広く使われているものの主な特性を示す。

主要概念

- ・ 現在、多くの異なるワクチン製造方法が存在する
- ・ 障害や欠点は、保存、安定性、低い免疫原性であるかもしれない。

4.COVID-19 ワクチンに関連する有害事象の国際報告

COVID-19 ワクチン接種プログラムは世界中で展開されている。にも拘らず、迅速な利用可能性が必要であることから、副作用や有効性に関する研究が必要となるワクチンの承認は、望ましい経過観察期間よりも短いものとなった。時が経つにつれて、実世界で SARS-CoV-2 ワクチンに関連する中等度から重度の有害事象(AE)の症例が記録されつつある。この情報は定期的に分析され、アップデートされており、それらの報告は、「医薬品有害事象の疑いに関する報告の欧州データベース(EudraVigilance)」、「英国医薬品・医療製品規制庁(MHRA)」、「カナダの保険インフォベース局」、「ワクチン有害事象報告システム(VAERS)」といったデータベースや機関を通じて利用可能となっている。AE は、常に「共通毒性基準(CTC)」カテゴリーに応じて分類される。2020 年 12 月～2022 年 3 月の間に、欧州連合、イギリス、カナダで 4 種類の異なる COVID-19 ワクチン —そのうち 2 種類は mRNA ベース、残りの 2 種類はアデノウイルスをベクターとして使用— が 1,114,386,127 回接種された。

表 1. COVID-19 に対するワクチンの特徴、産生メカニズム、保存、効用、有害事象

化合物(取引名)	製造元	メカニズム	必要用量	期間	保存(°C)	効用(%)
BNT162b2(コミナティ)	ファイザー/バイオンテック	mRNA	2	21 日	-70	95
mRNA-1273(スパイクバックス)	モデルナ	mRNA	2	28 日	-20	94.5
ChAdOx1 nCoV-19(バキスゼブリア)	アストラゼネカ/オックスフォード	AdV ベクター	2	4～12 週	2～8	70
Ad26.CoV2.S	ジョンソン・エンド・ジョンソン	AdV ベクター	1	—	2～8	66.3
Gam-COVID-Vac(スプートニク V)	ガマレヤ研究所	AdV ベクター	2	21 日	-18	92
Ad5-nCoV(コンビディシア)	カンシノ	AdV ベクター	1	—	-20	65.7
NVX-CoV2373(コボバックス)	ノババックス	タンパク質サブユニット	2	21 日	-20	89.3
EpiVacCorona(オーロラ-CoV)	ベクトル研究所	タンパク質サブユニット	2	21 日	2～8	n.a.
BBIBP-CorV(コビロ)	シノファーム(北京)	不活化ウイルス	2	21～28 日	2～8	79
WIBP-CorV	シノファーム(武漢)	不活化ウイルス	2	14～21 日	2～8	72.5
Vero cell(コロナバックス)	シノバックス・バイオテック	不活化ウイルス	2	28 日	2～8	50～83.5
BBV152(コバクシン)	バーラト・バイオテック	不活化ウイルス	2	28 日	2～8	81

AdV:アデノウイルス、n.a.:入手不能

表 2. 西洋諸国で最も多く使われているワクチンに関連した有害事象

ワクチン	接種された数	SAE の発生率(%) ^{*, †}	一般的な AE [‡]		SAE [§]
BNT162b2	770,897,374	0.13(0.05～0.21)	局所的な痛み(>80%) 発熱(>10%) 頭痛(>50%) 疲労(>60%)	筋肉痛(>40%) 関節痛(>20%) リンパ節腫脹(3%) 寒気(>30%)	ATE/VTE、ITP、TTS、アナフィラキシーを含むアレルギー反応、 発作性心室性不整脈、失神、MIS、 心筋炎、心膜炎
mRNA-1273	203,315,870	0.18(0.06～0.29)	局所的な痛み(92%) 発熱(16%) 頭痛(65%) 疲労(70%) 筋肉痛(61%)	関節痛(46%) リンパ節腫脹(20%) 寒気(45%) 吐き気/嘔吐(23%)	ATE/VTE、ITP、TTS、アナフィラキシーを含むアレルギー反応、 顔の浮腫み、ペル麻痺、心筋炎、心膜炎
ChAdOx1 nCoV-19	120,953,207	0.42(0.13～0.68)	局所的な痛み (58%) 発熱(8%) 頭痛(53%) 疲労(53%)	筋肉痛(44%) 関節痛(27%) 寒気(32%) 吐き気/嘔吐(22%)	ATE/VTE、TTS、ITP、ギラン・バレー症候群、CLS、血小板減少症のない CVST、毛細血管漏出症候群
Ad26.CoV2.S	19,219,676	0.26(0.23～0.29)	局所的な痛み(49%) 発熱(9%) 頭痛(39%)	疲労(38%) 筋肉痛(33%) 吐き気/嘔吐(14%)	ATE/VTE、TTS、ITP、ギラン・バレー症候群、毛細血管漏出症候群

* 欧州連合、英国、カナダにおいて、2022 年 3 月まで

† 有害事象は中央値(IQR)として示されている

‡ 臨床試験における>16 歳の被験者

§ 承認後の報告から得られた情報

AE:有害事象、ATE:動脈血栓塞栓症、CLS:毛細血管漏出症候群、CVST:脳静脈洞血栓症、ITP:免疫性血小板減少症、MIS:多系統炎症性症候群、SAE:深刻な有害事象、TTS：血小板減少症候群を伴う血栓症、VTE:静脈血栓塞栓症

表 2 は、2022 年 3 月までの接種回数を、ワクチンの各タイプに対応する一般的な AE および重度の AE(SAE)の頻度とタイプを含め、前述のデータベースや臨床試験に関する論文によって明らかになった情報に応じて描写している。一般的な AE の全体的な数は、特に目立ってはいない。一方で、SAE の発生率は、世界規模のキャンペーンで予想されるものと変わらない。これまでに報告された SAE には、とりわけ以下で詳しく述べる血液起源が支配的な自己免疫疾患、静脈または動脈の血栓性事象、発作性不整脈、アナフィラキシー反応が含まれる。Gam-COVID-Vac、Ad5-nCoV、NVX-CoV2373、EpiVacCorona、BBIBP-CorV、 WIBP-CorV、CoronaVac といった西洋諸国であまり使われていない他のワクチンに関する報告では、軽度から中等度の AE で、インフルエンザ様疾患、注射部位の痛み、頭痛、無力症、痛み、ヒリヒリ感、疲労、頭痛、倦怠感、筋肉痛、発熱が特定されている。SAE は、その使用が、腎臓痛、深部静脈血栓症(DVT)、四肢膿瘍の発症、と関連する Gam-COVID-Vac の場合を除き、報告されていない。

主要概念

- ・ AE は一般的に軽度から中等度である。
- ・ 非常に稀ではあるが、注意を払う必要のある SAE が存在し得る。

4.1.COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫性溶血性疾患

SARS-CoV-2 ワクチン接種後の溶血性 AE は稀であり、3 つのタイプ ―自己免疫の増悪、アレルギー反応による二次 AE、補体活性化によって引き起こされる炎症症候群― に分類できる。特に血小板に関わる新規発症の溶血性自己免疫現象は、中でも、より注目されている AE である。COVID-19 ワクチン接種後に、二次性免疫性血小板減少症(ITP)、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)、免疫性血栓性血小板減少性紫斑病(iTTP)、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、エバンス症候群、再生不良性貧血、抗リン脂質症候群(APS)、劇症型 APS(CAPS)、後天性凝固障害、を記録する報告が増えつつある。表 3 は、2022 年 3 月までの、欧州連合、英国、カナダにおけるこれらの実態のいくつかの記録された症例を示す。その発生率が非常に低いため、私たちは、自己免疫の発現が単なる偶然なのか、それともワクチンの有効成分や添加剤によって引き起こされたものなのかを完全には理解できない。COVID-19 ワクチンと自己免疫性溶血性障害との関連性について知られていることを以下でレビューする。

4.2.二次 ITP のリスク

4.2.1.歴史的視点

ワクチンは、防御免疫を誘導する免疫介在メカニズムを活性化するが、感染症と同じく、場合によっては ITP をもたらす自己免疫反応を引き起こすかもしれない。これは、破壊の加

表 3. 2022 年 3 月までの COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫性溶血性 AE の発生率

ワクチン	接種 <i>n</i>	ITP <i>n</i> (inc)	TTP <i>n</i> (inc)	ES <i>n</i> (inc)	AIHA <i>n</i> (inc)
BNT162b2	770,897,374	424 (0.55)	89 (0.11)	10 (0.01)	124 (0.16)
mRNA-1273	203,315,870	24 (0.12)	38 (0.19)	7 (0.03)	46 (0.23)
ChAdOx1 nCoV-19	120,953,207	254 (2.10)	51 (0.42)	5 (0.04)	123 (1.02)
Ad26.CoV2.S	19,219,676	13 (0.68)	14 (0.73)	0 (0)	4 (0.21)

2022 年 3 月までの欧州連合、英国、カナダに対応する自己免疫性溶血性 AE の件数が示されている
AIHA:自己免疫性溶血性貧血、ES:エバンス症候群、inc:100 万回接種あたりの発生率、ITP:免疫性血小板減少症、TTP:血栓性血小板減少性紫斑病

速と産生の低下ゆえに血小板の数の減少を引き起こす自己免疫障害である。A 型肝炎、水痘、ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンを接種した後、ITP 発症のリスクが極めて高いことが分かった。更に、ポリオやインフルエンザ・ワクチンに関連した、そしてヒト・パピローマウイルス(HPV)に対するガーダシル 9 ワクチン接種後の、ITP の症例もいくつか公表されている。はしか、風疹、おたふく風邪ウイルス(MMR)の弱毒株を含む三価ワクチンも ITP に関連しているが、そのリスクは、これらのウイルスの自然感染によって誘発されるリスクより低い。ワクチン接種と自己免疫現象との時間的關係性は、特定のワクチンに依存するようである。

ワクチンはいくつかのメカニズムで ITP を誘発するかもしれない。最も可能性が高いのは、ウイルス誘発による分子擬態を伴うものだが、T 細胞免疫媒介経路に関連するメカニズムといった他のものの関与も排除することはできない。更に、産生物の主成分、すなわち mRNA、ウイルス・ベクター、弱毒性ウイルス、ウイルス・タンパク質だけが、自己免疫経路の活性化に関与しているわけではないかもしれない。酵母タンパク質、アジュバント、防腐希釈剤といった他の構成物質も役割を果たしているかもしれない。それにも拘らず、ワクチン接種後の ITP リスクは、自然感染後にウイルスに曝露された患者のリスクよりも低いことを指摘することが重要である。

ワクチン接種後に ITP を発症した被験者は通常、良性に転帰する。その症状は急性で軽度であり、寛解率も高い。MMR ワクチン接種に続いて ITP を新規発症後 6 ヶ月間で、寛解率は約 95%であると示されており、長期的な後遺症もないが、副腎皮質ステロイドや静注免疫グロブリン(IVIG)による治療が必要になるかもしれない。一方で、すでに ITP を患っている患者でワクチン接種が血小板減少症を悪化させ得るかどうかは、まだ十分に解明されておらず、依然として懸念事項のままである。重要なのは、MMR ワクチンの 1 回目の接種後に ITP を発症した 65 人の子どもが、2 回目の接種をしても再発しなかった点である。それにも拘らず、急性 ITP が解消されるまでワクチン接種を遅らせることが望ましい。

4.2.2.COVID-19、COVID-19 ワクチン接種、ITP

COVID-19 感染症は、自己抗体の生成や、自己免疫疾患 ―その中で ITP が報告されている― の新規発症と関連している。血小板減少症は、通常は軽度であるが、COVID-19 患者の最大 36%で確認されている。重度の血小板減少症の稀な症例のうち、感染して ITP を発症する患者に該当する割合は見過ごせない。

ワクチン認可に至った臨床試験では、COVID-19 ワクチン接種に続発する血小板減少症が、頻繁な AE として報告されることはなかったが、その後間もなく、ワクチンが一般集団で広く使用され始めると、過去に健康だった接種者に、少ない頻度で二次性血小板減少症を発症することがデータベースの定期的な更新で強調されるようになった(表 3)。これらの症例のいくつかは、死亡者を含んだ形で報告された。最大規模のシリーズの一つは、最大 4 つの異なる情報源からデータを収集した。2021 年 3 月で 77 件の ITP 新規症例が報告された。これらの被験者の 37 人と 40 人は、それぞれ BNT162b2 と mRNA-1273 が接種された。全体の発生率は 100 万回接種あたり～1 症例と計算された。これらの被験者のうち 77%が、ワクチンの 1 回目の接種後に ITP を発症し、23%は 2 回目の接種後に発症した。血小板数の中央値(IQR)は、接種の 8 日後の IQR で $3 \times 10^9/L$ だった。それにも拘らず、約 90%の被験者は、通常の一次治療に奏効した。

BNT162b2 または mRNA-1273 の使用と ITP の散発的な発症との関連性は、これらが mRNA ベース・ワクチンであるという事実により説明されるかもしれない。mRNA は自己免疫の強力な活性化因子であることが知られている。mRNA は細胞内の RNA 受容体に取り込まれ、これにより、toll 様受容体(TLR)7 および 8 の上方調節、そしてそれに続く免疫細胞の活性化と成熟、並びにサイトカインやケモカインの分泌が引き起こされる。mRNA ベース COVID-19 ワクチンの脂質ナノ粒子成分は、免疫活性化に更に寄与する。しかしながら、非 mRNA ワクチンも ITP を誘発するかもしれないし、その発症は、アジュバントであれ防腐剤であれ、製造過程から出る残留痕跡によって部分的に寄与され得る。実際、アジュバント(ASIA)によって誘発される新しい症候群、いわゆる自己免疫性/自己炎症性症候群が報告されている。予防接種後の ITP 発症は、そのような存在の副産物であるかもしれないと仮定されている。いずれにせよ、SARS-CoV-2 ワクチン接種と新規発症の ITP との関連性は懸念すべきものではない。米国で行われたある研究では、それぞれ 18,841,309 回の BNT162b2 ワクチンと 16,260,102 回の mRNA-1273 ワクチンの接種後、15 件と 13 件の血小板減少症の症例が確認され、血小板減少症の発生率は両者とも 100 万回あたり 0.80 だった。ITP の年間発生率は、成人 10 万人あたり 3.3 件であるため、mRNA ベース COVID-19 ワクチンを接種した被験者の中で、ITP を含む、観察された血小板減少症の症例数は、予想される ITP 症例数を超えることはない。

最後に、慢性 ITP の患者が SARS-CoV-2 ワクチン接種で悪化するかもしれない懸念が残っている。いくつかの報告書で事例が記録されている。52 人の継続慢性 ITP 患者を対象とした症例シリーズにおいて、そのうちの 12%で、主に接種後 2～5 日以内に、新たな出血症状

を伴って、血小板減少症の悪化が報告された。ITP 増悪は、寛解状態、併発 ITP 治療、そしてこれが重要なことだが、ワクチンのタイプとは独立に発生した。最近では、BNT162b2、mRNA-1273、または ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンのいずれかを接種した、過去に ITP と診断された 200 人以上の患者の分析では、約 14%の症例で ITP の増悪が明らかになり、出血エピソードは 2%の患者で報告されている。ワクチンのタイプは転帰に影響を与えなかったように思えるが、コホートの規模が限られていたため、このトピックに関して確固たる結論は出せなかった。

4.2.3.ITP の管理

COVID-19 感染と同時に起きる、血小板数が著しく低下する ITP 患者は、IVIG を投与すべきである。重度の出血の場合、血小板輸血を行うべきである。一方で、副腎皮質ステロイドを使った早期治療が COVID-19 感染の経過を悪化させることを示唆する証拠はない。重症の COVID-19 症状の場合、デキサメタゾンを使った治療を必要に応じて行うべきである。それにも拘らず、リツキシマブと他の免疫抑制薬は、自身が抗 SARS-CoV2 抗体を生成する患者の能力を損なう可能性がある。このシナリオでは血症板形成薬(TPO-RA)とフォスタマチニブも使用でき、それらの併用投与が検討可能である。最後に、血小板数が $20\sim 30,000/\mu\text{L}$ を超える、または血栓塞栓症のリスクが高い症例で血小板数が少ない入院患者には血栓予防を開始すべきである。

ワクチン接種後の ITP 被験者は、標準的な第一選択療法に適切に奏効する。図 1 は、現在の知識に照らして、従うことを推奨されるかもしれない主なステップを示す。前述の研究の一つで、28 人中 26 人の患者が副腎皮質ステロイドおよび/または IVIG、および/または血小板輸血を使った治療に奏効した。同じコホートで、109 人中 19 人の既往の ITP 患者が SARS-CoV-2 ワクチン接種で増悪した。そのうち 7 人には、継続中の ITP 治療の用量増加と併せて、副腎皮質ステロイド、TPO-RA、IVIG、または IVIG、ステロイド、リツキシマブ、シクロスポリンの組み合わせによる救済療法が行われた。彼らはすべて、適切に奏効し、血小板は 2~4 週間以内に接種前の範囲に戻り、大きな出血イベントは記録されなかった。

主要概念

- ・ SARS-CoV-2 感染に関連する ITP の症例が報告されている。稀ではあるが、これらの被験者の間で重度の血小板減少症が記録されている。
- ・ SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後の ITP 発症が記録されている。全体の発生率は非常に低い。増悪が観察されたのは、過去に診断された ITP 患者のうち、わずかの割合である。
- ・ ワクチン接種後の二次 ITP または ITP 増悪の治療は、原発性 ITP 患者で用いられる治療と本質的に同じである。転帰は通常良好である。

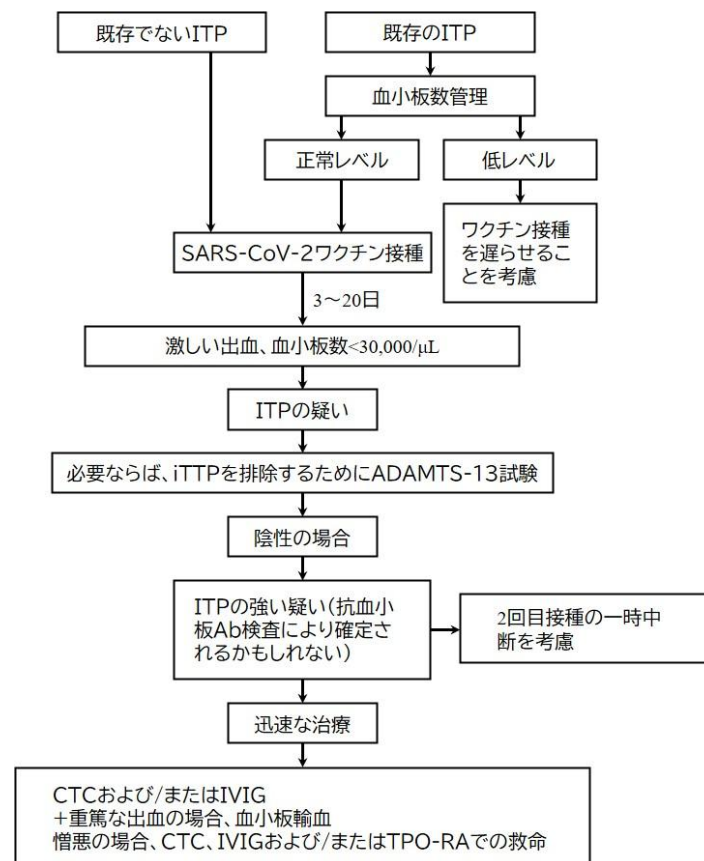


図 1. COVID-19 ワクチン接種の文脈における ITP の管理

Ab:抗体、CTC:副腎皮質ステロイド、iTTP:免疫性血栓性血小板減少性紫斑病、IVIG:静注免疫グロブリン、TPO-RA:トロンボポエチン受容体作動薬

4.3.VITT のリスク

4.3.1.新たに記載された自己免疫疾患

血小板減少症候群を伴う血栓性(TTS)およびワクチン誘発性血栓誘発性自己免疫性血小板減少症(VIPIT)とも呼ばれる VITT(血栓症を伴うワクチン誘発性免疫性血小板減少症)は、SARS-CoV-2 ワクチンの使用と関連した新たに記載された疾患である。異常な血栓性イベントを伴う血小板減少症の症例は、特にアデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンを使ったワクチン接種後 5~20 日で発生することが記載されている。ヨーロッパでの最初の報告では、ドイツとオーストリアで ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した 11 人の患者を確認した。一方、アメリカでは約 700 万回分の投与後に 12 人の症例が記録された。mRNA ベースの BNT162b2 と mRNA-1273 を使った症例も報告されているが、頻度は低い。VITT は Gam-COVID-Vac や Ad5-nCoV といった他のアデノウイルス・ベクターCOVID-19 ワクチンでは報告されていないが、これらの化合物に関する利用可能なデータはより限定的

である。VITT の発症率は、ワクチン接種者 12 万 5 千人に 1 人から、100 万人に 1 人の範囲にある。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後の VITT 発症リスクは、疾患そのものによって引き起こされる血栓性リスクよりも低い点に注意することが必要である。

SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質に対するワクチン誘発性反応は VITT の発症には関与しない。実際、VITT の特徴は、血小板を活性化できる陽イオン性ケモカイン血小板第 4 因子(PF4)を攻撃する高抗体価免疫グロブリン G(IgG)抗体の存在である。血栓は、脳と脾臓の血管床といった非定型部位で形成され、患者はしばしば重度の血小板減少を伴う播種性血管内凝固症候群(DIC)の検査兆候を示す。

4.3.2.VITT とヘパリン誘発性血小板減少症

VITT は、ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)との類似性を示しており、いずれの疾患も PF4 に対する自己抗体、血小板減少症、血栓症の存在と関連する。PF4 は血小板の α 顆粒に確認される正に帯電したタンパク質で、血小板が活性化されると血漿中に放出される。HIT も静脈および動脈の虚血イベントとともに現れるが、それに少し先んじたヘパリン曝露によって引き起こされる点、自己免疫成分が完全に同じではない点、で VITT とは異なる。PF4 がヘパリンに結合すると、PF4 の立体構造変化が起こり、新たな抗原が曝露され、その結果、ヘパリンと PF4 によって形成される複合体に対する IgG 自己抗体の発生をもたらす。ひとたび自己抗体が複合体に組み込まれると、これは、血小板上の $\text{Fc}\gamma\text{RIIa}$ 受容体と架橋し、細胞内シグナル伝達、血小板活性化、凝集を引き起こす。その次に、活性化された血小板が脱顆粒化し、より多くの PF4 分子と向凝固性微小粒子を血漿内に放出することで、トロンビン生成の増加をもたらす。好中球の細胞外トラップ、赤血球、フォン・ヴィレブランド因子、組織因子の導入により、正のフィードバック・ループが生じ、凝固亢進状態をもたらす。

VITT 患者はまた、血小板の活性化を様々な程度に誘導する循環系抗 PF4 抗体も高いレベルとなる。しかし、HIT で起きるのとは異なり、このような活性化は、低分子重量ヘパリンによって阻害されることが示されている。PF4 は、アデノウイルス・ワクチンに存在する未確認のポリアニオンに結合すると仮定されている。PF4 はまた、PF4 と多分子複合体を形成する DNA と RNA の能力が報告されていることから、遊離核酸にも結合するかもしれない。形成された複合体は自己抗体による標的となるだろう。

4.3.3.VITT の管理

基本的に、管理は、自己免疫現象と非ヘパリン抗凝固の調節に取り組むべきである。図 2 は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の VITT の管理を、初期疑いから治療開始まででまとめている。VITT が疑われる、または確定したこれらの患者には、速やかに治療を開始すべきである。国際血栓止血学会血小板免疫学科学小委員会(ISTH SSC)は、これらの患者を認識し、診断し、管理する方法に関する提言を行った。早期の診断と管理は、特に脳静脈洞血栓症

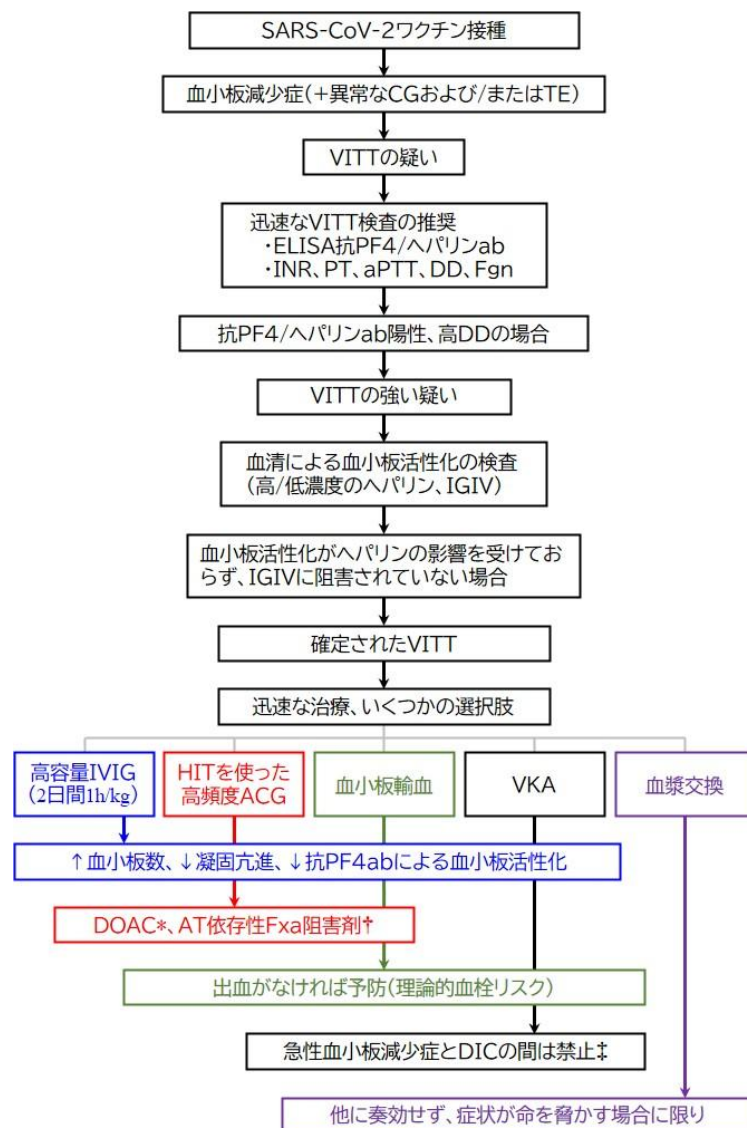


図 2. COVID-19 ワクチン接種後に VITT が疑われる被験者の管理

* 直接 Xa 因子阻害薬(アピキサバン、リバーロキサバン)、直接トロンビン阻害薬(アルガトロバン、ビバリルジン)

† ダナパロイド、フォンダバリヌクス

‡ プロテイン C 欠乏症に関連する微小血栓症のリスク

(CVST)を伴う VITT がある場合、死亡を防ぐために重要である。アデノウイルス・ベクター・ベースの COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う CVST ゆえに、記録された死亡率は、時間とともに著しい減少を経験している。欧州医薬品庁の EudraVigilance データベースにより提供された情報を使って行われた研究では、アデノウイルス・ベクター SARS-CoV-2 ワクチン接種後に起こった血小板減少症を伴う 270 の CVST 症例が対象とな

った。2021 年 3 月 28 日前後に報告された死亡率はそれぞれ 47%と 22%であり、このことは、VITT 転帰に及ぼす早期認識と治療改善の好ましい影響を示唆する。

診断手続きは、被験者がワクチン接種後 4 週間に、血栓症の有無に拘らず、血小板減少症と凝固異常を発症した際に開始すべきである。血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、フィブリノーゲン、D-ダイマー(DD)の決定に加え、以下のガイドラインを考慮すべきである。

- ・ VITT 検査のすべてのサンプルは、あらゆる治療、特に IVIG やダナパロイドの投与前に採取しなければならない。
- ・ 迅速検査や化学発光免疫測定法が偽陰性を生じる可能性があるため、抗 PF4 抗体の評価は酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)で行うべきである。
- ・ 血小板を活性化する患者の血清の能力を検査すべきである。
- ・ 個体の臨床像を考慮すべきである。
- ・ 血小板減少症、出血、正常な凝固パラメータは ITP を示すかもしれない。この症例においては、出血リスクを考慮しなければならない。抗凝固を伴わない高用量 IVIG 検査、並びにモノクローナル抗体血小板抗原固定化(MAIPA)、モノクローナル抗原捕獲 ELISA(MACE)、血小板抗体ビーズ・アレイ法(PABA)、またはフロー・サイトメトリーによる血小板糖タンパク質の抗体検査が推奨される。血小板関連 IgG は、通常利用可能な方法の感度が低いため、あまり測定されない。
- ・ 血小板減少症と血栓症は VITT を示すかもしれない。抗 PF4 抗体を検出する ELISA を実施しなければならない。PF4 結合アッセイが陽性、または取得できなければ、セロトニン放出アッセイ、血小板凝集、P-セレクチン曝露などを用いてサンプルの血小板活性化能力を測定すべきである。適切な臨床文脈での陽性結果は、VITT の診断を強く支持する。
- ・ 出血や血栓を伴わないが、異常な凝固パラメータ(PT、APTT、フィブリノーゲン、DD の少なくとも 1 つ)を伴う血小板減少症は、早期 VITT 症候群を示すかもしれない。

主要概念

- ・ VITT は、COVID-19 ワクチン、特にアデノウイルス・ベクター・ワクチンを接種後に、極めて稀に発症するかもしれない抗 PF4 自己抗体を特徴とする症候群である。
- ・ VITT は、脳および脾臓の血管床といった異常な部位で血小板減少症と血栓症とともに現れる。
- ・ ISTH ガイドラインに応じた早期診断と管理が、死亡を防ぐために極めて重要である。

4.4.iTTP のリスク

4.4.1.歴史的視点

iTTP は、微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少症、臓器障害とともに現れる血栓性微小血管障害症(TMA)である。この特徴は、抗 ADAMTS-13 自己抗体の発症後に、フォン・ヴィレブランド因子切断酵素 ADAMTS-13 の重度の欠損である。パンデミック以前は、ワクチン接種後 2 週間以内に成人被験者で iTTP の発症が報告されたが、頻度 —インフルエンザ・ウイルスのワクチンで 4 症例、狂犬病ウイルスと肺炎肺炎のワクチンでそれぞれ 1 症例— は非常に低かった。すべての患者で、循環系 ADAMTS-13 は正常レベルの 10%未満であり、抗 ADAMTS-13 自己抗体が検出された。これらのワクチンが iTTP を引き起こすかもしれない根本的なメカニズムは現時点では不明である。いずれにせよ、患者の転帰が良好だったことを述べておくことは重要である。

4.4.2.COVID-19、COVID-19 ワクチン接種、iTTP

SARS-CoV-2 感染と併発する iTTP の散発的な症例が、症例シリーズや症例報告で記録されている。治療は主に、血漿交換と副腎皮質ステロイドで構成されたが、リツキシマブやカプラシマブも使用された。一方で、SARS-CoV-2 ワクチン接種に続く iTTP の症例は定期的にデータベースにアップロードされている(表 3)。これらの症例のうち 17 人が記載されている。そのうち 13 人は iTTP の最初の急性エピソードに対応しており、残りは既存の iTTP の再発だった。最初の急性エピソードのうち 10 人と、再発したすべての症例で、BNT162b2 mRNA ワクチンが接種されていた。残りの 3 人の患者は、アデノウイルス・ベクター・ワクチン ChAdOx1 nCoV-19 と Ad26.CoV2.S を接種した。症状は、2 回目の接種後よりも 1 回目のワクチン接種後の、接種後期間の中央値 13 日目(最も早い症例と最も遅い症例は、それぞれ 5 日目と 37 日目)で頻繁に現れた(新規に診断された患者 13 人中 10 人、再発した患者 4 人のうち 3 人)。ADAMTS-13 活性の評価 —常に<10%であった— を行い、抗 ADAMTS-13 自己抗体が存在するすべての症例で、確定診断がなされた。殆どの患者は、無力症とともに出血症状が現れた。

COVID-19 ワクチン接種後の iTTP 発症の根底にある分子メカニズムは、他のワクチン接種後に iTTP を誘発するメカニズムでも起きるため、不明である。このリスクは、BNT162b2 の場合、やや高いように見える。ワクチン接種とその後の iTTP との因果関係は、これらのワクチン中の抗原と ADAMTS-13 との交差反応性エпитープの同定よりも、寧ろイベントのタイミングによって支持される。このようなタイミングは、他のワクチン接種時の iTTP 発症に対応するタイミングと一致する。興味深いことに、BNT162b2 の 1 回目の接種により、中和抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の著しく高い抗体価が誘導された 4 人の被験者において、ADAMTS-13 活性の著しい低下を伴って ADAMTS-13 阻害剤の抗体価の増加が観察された。実際、COVID-19 ワクチン接種と iTTP の関連性の根底にあるメカニズムを明らかにするためには更なる研究が必要である。

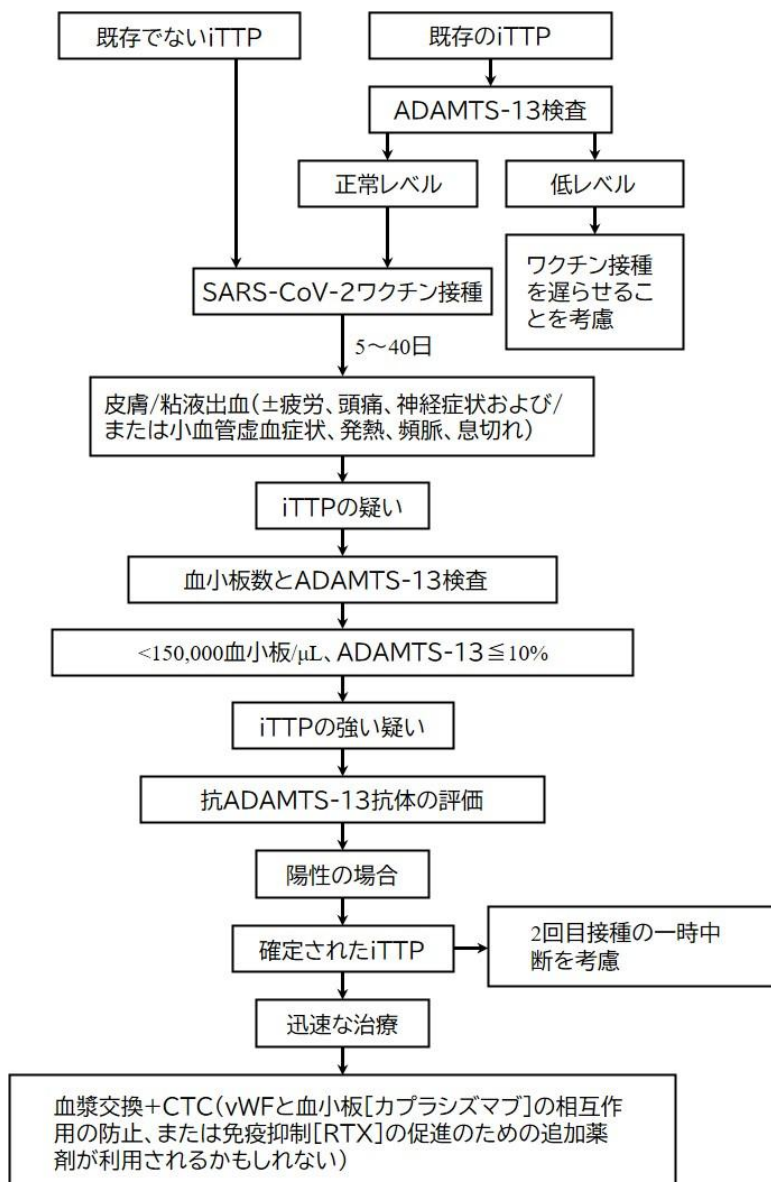


図 3. COVID-19 ワクチン接種の文脈における iTTP の管理

CTC:副腎皮質ステロイド、iTTP:免疫性血栓性血小板減少性紫斑病、RTX:リツキシマブ

4.4.3.iTTP の管理

いずれの症例も、血漿交換と副腎皮質ステロイドを用いた免疫抑制療法が直ちに開始された。更に、血小板数が急速に回復した 8 人の患者にカプラシマブが使用され、免疫抑制を高めるため 8 人の症例にリツキシマブが与えられた。臨床転帰は殆どの患者で良好だった。それにも拘らず、そのうちの 1 人は iTTP と診断されてから 2 日後に、おそらく突然の心血管イベントにより亡くなった。

最後に、これらの症例が提供した経験は限定的だが、COVID-19 ワクチンを接種した、または接種される予定の被験者で iTTP が疑われるシナリオにおいて、従うべき治療アプローチに関するいくつかの推奨事項が許される(図 3 参照)。

- ・ COVID-19 ワクチン接種後に粘膜皮膚出血の兆候や、疲労、頭痛などといった他の臨床症状が現れる患者には、直ちに医療機関を受診し、細胞数分析を受けるよう勧めるべきである。実際、臨床医は iTTP 発症リスクに注意を払うべきである。
- ・すでに iTTP エピソードに罹った患者には、再発リスクに対処するために COVID-19 ワクチン接種前に ADAMTS-13 循環系活動を評価すべきである。
- ・ SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目の接種後に iTTP エピソードを有する患者に、2 回目の接種を行わないことが推奨されるかもしれないが、この決定を支持する証拠は少ない。

主要概念

- ・ COVID-19 ワクチン、特に BNT162b2 の接種後に新規に診断された iTTP の極めて稀な症例が報告されている。再発も記録されている。
- ・ ワクチン接種患者に、出血の兆候、疲労および/またはその他の臨床症状が現れた場合、血小板数と ADAMTS-13 レベルを評価しなければならない。抗 ADAMTS-13 自己抗体が検出されると、確定診断が達成される。
- ・ 管理は他のシナリオでの iTTP の管理と大きくは変わらない。血漿交換と副腎皮質ステロイドが絶対的基準治療である。転帰は通常良好である。

4.5.AIHA とエバンス症候群のリスク

4.5.1.歴史的視点

AIHA は赤血球(RBC)膜の抗原に対する自己抗体の生成によって引き起こされる貧血性疾患である。AIHA は、抗体が RBC と相互作用する温度に応じて、温式自己免疫性溶血性貧血(WAHA)と寒冷凝集素症(CAD)に分類される。AIHA の起源は特発性のこともあるし、CAD の症例に見られるような免疫増殖性疾患に関連することもある。臨床的特徴は大きく異なり、慢性溶血に関連する軽度の症状から、急性像での黄疸兆候、発熱、ショック、腰痛、または褐色尿まで多岐にわたる。エバンス症候群は稀な疾患であり、AIHA、ITP、そして時には免疫好中球減少症の併発的または連続的な関連性により定義される。エバンス症候群は通常、他の免疫疾患、免疫不全、リンパ球増殖症候群、または感染症と関連する。口腔ポリオ、破傷風、ジフテリア、百日咳、インフルエンザ、肺炎球菌ワクチンとの関連性において、AIHA の症例が時折報告されている。ワクチン接種とエバンス症候群との関連性は議論の的であり、報告されている症例はごくわずかしかない。

4.5.2.COVID-19、COVID-19 ワクチン接種、AIHA またはエバンス症候群

COVID-19 感染後の AIHA 症例が記載されている。WAHA と CAD の 7 症例が、SARS-CoV-2 起因のサイトカイン・ストームの症例と一致する期間内に報告された。興味深いことに、7 人中 4 人の患者が低悪性度 B 細胞リンパ腫を患っていた。最近 COVID-19 と診断された後、WAHA の既往歴のある患者で増悪が記録された。最近のレビューでは、COVID-19 診断後に AIHA(寒冷、温式、その他のサブタイプ)を発症した最大 50 人の患者が確認された。一方で、COVID-19 の文脈で新規に診断されたエバンス症候群の症例を記載する報告もいくつかある。これらは極めて稀だが、2 件の頭蓋内出血エピソードと 2 件の静脈血栓塞栓症イベントが記録されているので、その結果は深刻かもしれない。

AIHA は SARS-CoV-2 ワクチンに関連する AE とは見なされていない。しかし、VAERS データベースはすでに、ワクチン接種後の AIHA エピソードに関する 200 以上の声明を収集している(表 3)。その症例のいくつかは文献に報告されている。4 人の患者は mRNA ベースの SARS-CoV-2 ワクチン接種後に新たに AIHA を発症した。これらの症例のうち 3 人は、1 回目の接種から中央値 5 日で症状が始まった。mRNA-1273 の 1 回目の接種、mRNA-1273 の 2 回目の接種、BNT162b2 の 3 回目の接種後に症状が出た 3 人の患者の新規症例が最近報告された。この関連性の根底にあるメカニズムは解明されていないが、赤血球膜タンパク質アンキリン-1 と SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質との分子擬態が役割を演じているかもしれない。一方で、COVID-19 ワクチンとエバンス症候群との関連性を証明する声明の数は著しく少ない(表 3)。私たちの知る限り、これらの症例の内、文献に記載されているのは、BNT162b2 ワクチン接種後に全身性エリテマトーデス(SLE)も発症した女性患者に対応した 1 症例しかない。

既往歴のある患者に限ると、利用可能な情報は非常に少ない。一方で、そのうちの 10 人の患者が、関連する AIHA を発症したあるコホートにおいて、ITP のワクチン接種後の増悪に取り組んだ前向き観察研究が存在する。しかし、このサブグループに関する結果は示されていない。一方、AIHA の既往がある 56 人の患者コホートのうち、4 人の高齢患者は、mRNA ベースのワクチン BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した後に、治療調整を必要とする臨床的に有意なヘモグロビン減少を経験した。同じ報告書には、mRNA ベースのワクチン接種後に増悪のなかった自己免疫性好中球減少症の患者 7 人が記載されている。

4.5.3.AIHA とエバンス症候群の管理

図 4 は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の文脈で AIHA を管理するために取られたかもしれない措置をまとめている。COVID-19 感染後に AIHA に罹患した、報告された患者の治療は、それぞれ 5 症例で副腎皮質コステロイド投与、2 症例で RBC 輸血から成る。一人の患者で副腎皮質ステロイド治療が失敗したため、追加でリツキシマブ治療となった。最後の経過観察時点で、この患者と残りの患者は生存しており、少なくとも部分的に COVID-19 から回復した。AIHA 増悪は当初、副腎皮質ステロイドと葉酸を使って治療されたが、ヘモグロビ

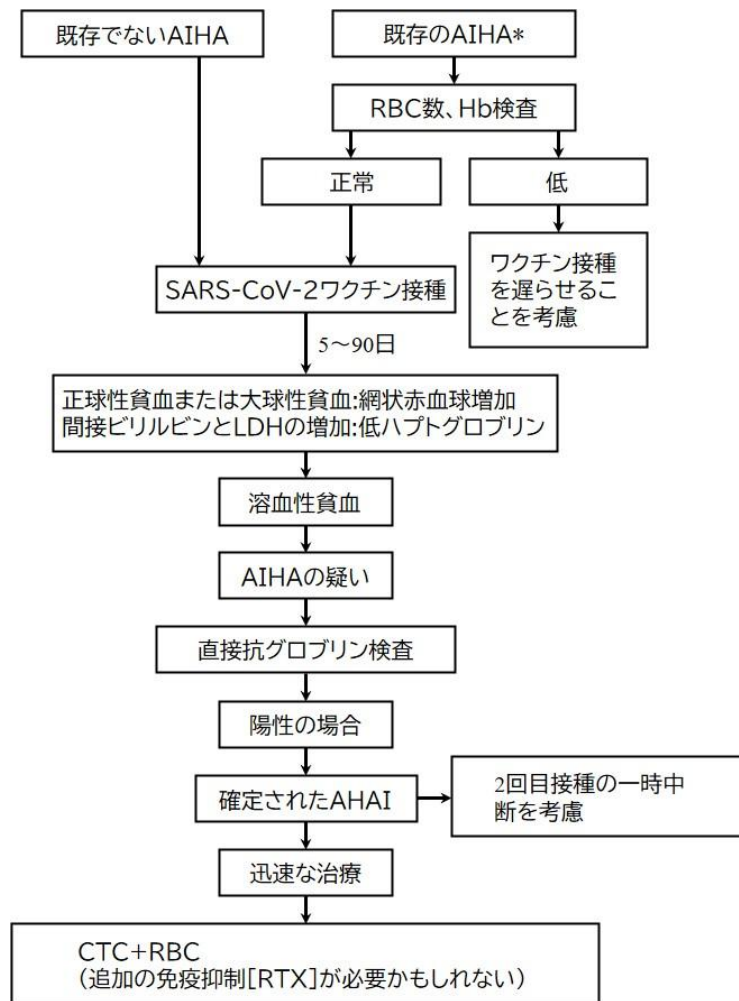


図 4. COVID-19 ワクチン接種の文脈における AIHA の管理

*過去にエバンス症候群の既往歴がある場合、ワクチン接種前に血小板数と好中球数も評価すべきである。

AIHA:自己免疫性溶血性貧血、CTC:副腎皮質ステロイド、Hb:ヘモグロビン、LDH:乳酸脱水素酵素、RBC:赤血球、RTX:リツキシマブ

ン減少を防ぐために追加のリツキシマブと赤血球輸血を実施した。

COVID-19 ワクチン接種に続く AIHA は、免疫抑制薬、特に副腎皮質ステロイドおよび時折リツキシマブを使って管理された。特に症例が重症だった若い女性は、13 単位の濃厚赤血球製剤を輸血し、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ、ミコフェノール・モフェチル、免疫グロブリンを投与した。最後に、BNT162b2 ワクチン接種後にエバンス症候群と SLE を発症した患者には、ヘモグロビン・レベルと血小板数を迅速に回復させるためにプレドニゾロンが投与された。

主要概念

- ・ COVID-19 感染および COVID-19 ワクチン接種後の AIHA 症例は稀だが、重篤で生命を脅かすかもしれない。
- ・ 副腎皮質ステロイド、および必要な場合、RBC 輸血は、COVID-19 感染やワクチン接種の文脈で AIHA 患者の治療に通常上手くいく組み合わせである。時折、リツキシマブといった薬剤で追加のブーストが必要になるかもしれない。
- ・ エバンス症候群は稀な存在であり、通常は他の免疫疾患や感染症と関連する。COVID-19 感染やワクチン接種後の新たな発症や増悪に関する情報は乏しい。副腎皮質ステロイドは一次療法と考えられる。

4.5.4.抗リン脂質症候群と COVID-19 ワクチン

抗リン脂質症候群(APS)を患う患者は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の臨床研究に含まれておらず、この集団に関する利用可能なデータは殆どない。ユーらは、COVID-19 mRNA ワクチンの免疫原性において重要な分子である SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質が、代替補体カスケードを直接的に活性化するため、COVID-19 疾患中の血栓症状の原因であり得ることを示した。アデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンは血小板に結合し、細網内皮系組織内でその破壊を誘発することができる。その代わり、リボソーム mRNA ベース・ワクチンは、凝固因子の活性化を促進し、内皮細胞や血小板に血栓形成表現型を付与するかもしれない。更に、どちらの形成にせよ、抗リン脂質抗体(aPL)の生成に関連する I 型インターフェロン応答を引き起こすかもしれない。それらにより、先天免疫細胞、サイトカイン、補体カスケードの関与とともに免疫応答の異常活性化を引き起こすかもしれない。単球を補充し、サイトカインを放出する NETosis は、内皮機能障害を更に支持し、血小板凝集を促進するかもしれない。これらの考察から、aPL は COVID-19 ワクチン接種後の血栓リスク因子を表現しているのかもしれないことが示唆される。これらのデータは、APS と劇症型抗リン脂質抗体症候群(CAPS)に対するトリガーとしての mRNA ワクチンを支持し得るが、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の 2 つの容態のいくつかの症例報告が発表されており、他のシリーズではこの仮説を確認していない。高リスク APS 患者(12 週間あけて確定されたトリプル陽性の aPL)のこのシリーズで、診察した 161 人の患者のうち 18 人(11%)が COVID-19 だった。そのうちの全員が、重症疾患や血栓塞栓症イベントへのいかなる進行もなく完全に回復した。146 人(92%)の患者が 1 回目のワクチン接種を受け、129 人(80%)が 2 回目のワクチン接種を受け、15 人(9%)が未接種だった。これらの患者が使用したワクチンは、121 人の患者でファイザー・バイオンテック製の mRNA ベース・ワクチン(BNT162b2)、20 人でモデルナ製の mRNA ベース・ワクチン(mRNA-1273)、最後の 5 人でオックスフォード・アストラゼネカ製のアデノウイルス・ベクター・ワクチン(ChAdOx1 nCoV-19)だった。血栓塞栓症イベントは記載されず、APL レベルの上昇も検出されなかった。他に関連する有害事象の報告はなかった。15 人(9%)の未接種患者のうち 13 人はワクチン接種を拒

否し、2人は、最近 SARS-CoV-2 感染の影響を受けていたため、ブースター接種を待っているところである。ワクチン接種を受けなかった 13 人の患者のうち 10 人は、恐怖とワクチンへの不信感から SARS-CoV-2 ワクチン接種を拒否し、関連 SLE に罹患した 1 人の患者は、治療医の予防接種拒否の勧告に従い、1 人は一度も感染したことがないにも拘らず SARS-CoV-2 の IgM 抗スパイク・タンパク質の抗体価がプラスに高かったためワクチン接種を拒否し、1 人は重篤な病気の発症を理由に拒否した。

診察の観点からすると、急性ウイルス感染や一部のワクチンが、血清学的分析で偽陽性を誘発することは一般的である。現在では、SARS-CoV-2 に対するワクチンや血清学的分析反応性に関する情報は殆どない。一連の 35 人の被験者において、コレンツェロスらは、ワクチン接種前、各ワクチン接種の 2 週間後、そしてその後最大 5 ヶ月毎月、患者のサンプル治療過程を通じて、 $\beta 2$ 糖タンパク質 IgA と IgG、カルジオリピン IgA と IgG の反応性に変化が見られなかったと記載した。使用された分析は、シュア・ビュー急速血漿レアギン(RPR)試験(サーモ・フィッシャー・サイエンティフィック社、ウォルサム、マサチューセッツ州、米国)とマクロ・ビュー RPR テスト(ベクトン・ディッキンソン社)だった。これらのデータは、APS を患っている患者におけるワクチン接種前後の過去の陽性強度に変更がないことを含め、他のグループによって検証されている。それにも拘らず、偽反応性の発生率とウィンドウを判定するためには、より大規模な縦断的研究が必要である。

主要概念

- ・ アデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンは血小板に結合し、補体を活性化し、APL を誘導することができる。
- ・ APS を患っている患者においては、COVID-19 ワクチン接種後に悪化した経過報告はない。
- ・ リン脂質血清学的分析は、SARS-CoV-2 ワクチンの影響を受けないように見える。それにも拘らず、SARS-CoV-2 後の臨床像と一致しない結果の症例の場合、ワクチン接種は繰り返すべきである。

5. 結論

SARS-CoV-2 に対するワクチンは他のワクチンと同様に、溶血性自己免疫疾患の発症を引き起こすメカニズムを誘発する、ワクチン接種を受けた被験者の自己抗原に対する抗体を誘導し得る。二次 ITP、iTTP、AIHA、エバンス症候群に対して示唆される治療は、SARS-CoV-2 に対する適切な予防接種を正当化するためにリツキシマブを避けることが推奨されている場合を除き、ワクチンが誘因でない場合に用いられる治療と似ている。ワクチン接種後に溶血性自己免疫疾患を発症した場合、適切な治療を開始し、VITT といった生命を脅かす出血や血栓塞栓症の合併症を防ぐために、迅速かつ正確な診断が不可欠である。レジストリの作成や症例シリーズの発表を続けるためには、これらの AE の発生率を把握し、その病

態生理について学び、影響を受けた患者に適したワクチン計画を立てることが極めて重要である。

補足表 S1. 第Ⅲ相試験を首尾よく合格した、以下のいずれかに属する SARS-CoV-2 ワクチンのカテゴリー

ワクチンのタイプ	製品名
不活化ワクチン	NVX-COV2373、CoronaVac、BBIBP-CorV、武漢シノファーム不活化ワクチン、Covaxin、QazVac、KoviVac、COVIran Barekat
タンパク質コード mRNA	BNT162b2*、mRNA-1273*、CVnCoV
タンパク質コード・プラスミド DNA ベクター	INO-4800、AG0301-COVID19、ZyCoV-D、GX-19、ZyCoV-D、bacTLR-Spike、CORVax12
タンパク質コード・ウイルス・ベクター	AZD1222、スプートニク V、スプートニク V ライト、Ad5-nCoV(コンビディシア)、Ad26.COV2.S
タンパク質/多糖類	EpiVacCorona、ZF2001、Abdala

*最初に認可された SARS-CoV-2 mRNA ベース・ワクチン