

コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)ワクチン後に発症する自己免疫性肝炎:原因か、それとも偶然か?

フェルナンド・ブリル、サミール・アル・ディファリヤ、マーク・ディーン、デイビッド・フェティグ

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV-2)感染は自己免疫プロセスの発症と関連している。これらの関連性に対する潜在的なメカニズムとして分子擬態が提案されている。試験管内研究でヴォジュダニらは、SARS-CoV-2 のスパイク・タンパク質 S1 に対する抗体が、以下のヒト組織タンパク質 — トランスグルタミナーゼ 3、トランスグルタミナーゼ 2、抗可抽出性核抗原抗体、核抗原、ミエリン塩基性タンパク質 — に対して高い親和性があることを示した。これらは、ワクチン mRNA がコードするのと同じウイルス・タンパク質であるため、これらのワクチンが素因のある患者において自己免疫疾患を現すかもしれない、ということは妥当と思われる。最近、COVID-19 ワクチン接種して数日後に発症した免疫性血小板減少症(ITP)の複数の症例が、ワクチン有害事象報告システム(VAERS)に報告されており、ワクチン誘発性自己免疫の可能性を強化している。

私たちは最近、COVID-19 ワクチン接種後に自己免疫性肝炎を発症した、出産後 3 ヶ月の 35 歳の白人女性を治療した。妊娠中に、彼女は、妊娠高血圧症と診断され、1 日 2 回のラベタロール 100mg を開始した。いかなる合併症もなく帝王切開が行われ、患者は血圧管理のためにラベタロールを処方され退院した。彼女は 12 月中旬に医療従事者としての仕事に復帰し、1 月 4 日にファイザー・バイオンテック製 COVID-19 ワクチンを初回接種した。1 週間後、彼女は汎発性皮膚瘙痒症を、その後、黄疸尿を発症し始め、最終的に黄疸に気づき、COVID-19 ワクチン接種の+13 日後に緊急治療室に搬送された。

身体検査は、強膜黄疸、黄疸、触知可能な肝腫大を除き正常だった。緊急治療室での臨床検査は、ビリルビン:4.8mg/dL、AST:754U/L、ALT:2,001U/L、アルカリ・リン酸酵素:170U/L、アンモニウム:61mg/dL が顕著だった。臨床検査結果は、A 型、B 型、C 型肝炎、エプスタイン・バー・ウイルス(EBV)、サイトメガロウイルス(CMV)、単純疱疹ウイルス(HSV)1 型および 2 型、HIV で陰性だった。申請時点で HEV は検査されていなかった。抗核抗体(ANA)は陽性(1:1,280、均質パターン)だった。二本鎖 DNA 抗体も陽性(1:80)だった。その他の抗体(例えば、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、肝腎微粒体抗体、抗好中球細胞質抗体)は陰性だった。総 IgG は 1,081mg/dL(正常範囲:694~1,618mg/dL)だった。セルロプラズミン、トランスフェリン飽和度、 α -1-アンチトリプシン、TSH、血清タンパク質電気泳動はすべて正常だった。ドップラーを用いた腹部超音波検査では肝腫大が報告され、肝硬変様形態はなく、肝内または肝外の胆管拡張は認められなかった。

超音波内視鏡検査では胆石や胆管拡張の証拠は認められず、経十二指腸肝の生検が取得された。図 1A~D で、私たちは、肝生検のスライドと組織学の詳細な記述を含めた。肝生検

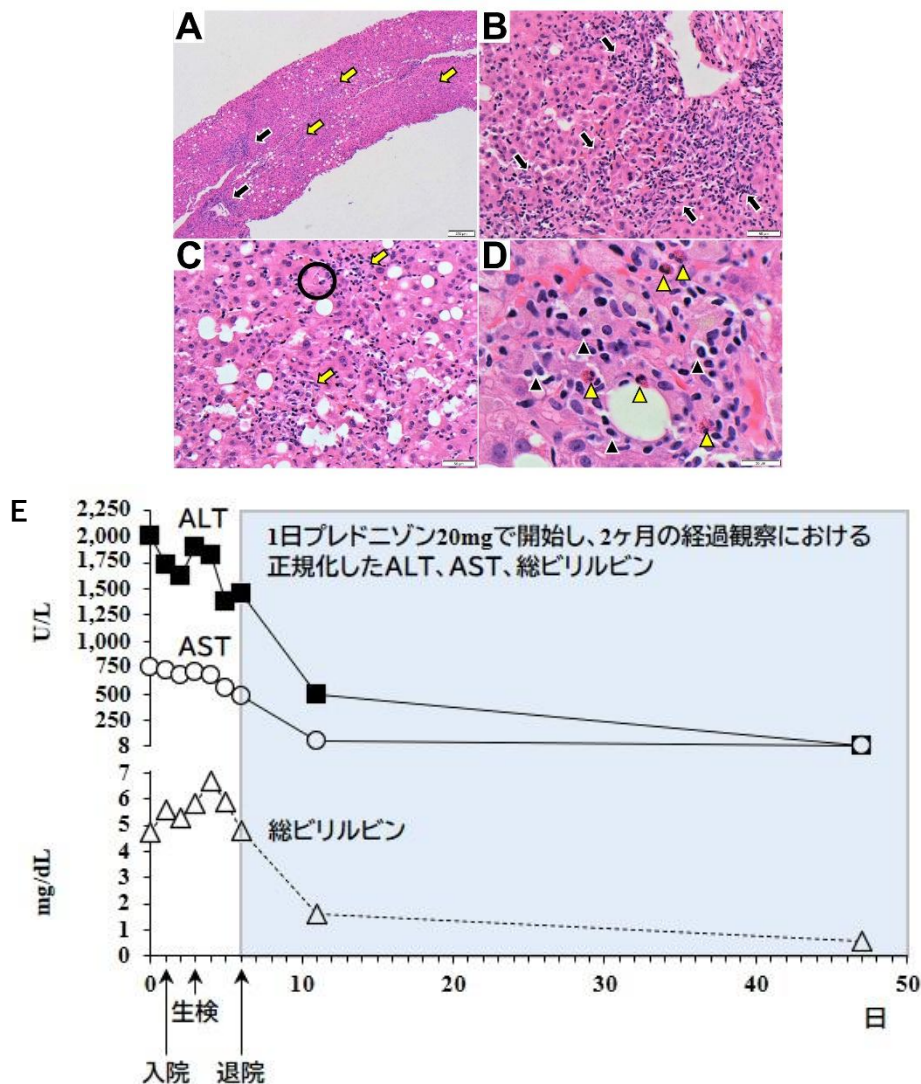


図 1. 組織学的所見(H&E 染色)と生化学的所見

(A)低倍率(40 倍)では、汎小葉性肝炎が認められる(黒い矢印:門脈炎症、黄色い矢印:小葉内炎症)。(B)中倍率(200 倍)の像では、ロゼット形成により境界面が消失する激しいリンパ形質細胞の浸潤を伴う門脈路、また(C)散在する肝細胞壊死を伴う小葉内活性(黒丸:好酸性体)、が認められる。(D)高倍率(600 倍)では、炎症は、形質細胞(黒い矢印)と好酸球(黄色い矢印)とともに、主にリンパ球から成る。(E)血漿 ALT、AST、総ビリルビンの経時的な推移。

は、薬物/毒物関連の肝損傷、自己免疫性肝炎、感染関連病因と一致した。PAS-D 染色、CMV&HSV1 型/2 型の免疫組織化学染色、in situ ハイブリダイゼーションによるEBV(EBER-ISH)、真菌に対するグロコット・メテナミン特殊染色は、すべて陰性だった。COVID-19 ワクチンおよびラベタロール以外に、この患者が報告した他の薬物、ハーブ系サプリメント、毒物はなかった。自己免疫性肝炎の前治療に対する改訂版オリジナル・スコ

アは 18(結果>15 は、確定的な自己免疫性肝炎を示唆する)だった。図 1E は、1 日プレドニゾン 20mg で治療した前後の、血漿 ALT、AST、総ビリルビンを時間経過でまとめたものである。

私たちの知る限り、これは COVID-19 ワクチン接種後に発症した自己免疫性肝炎の最初の報告エピソードであり、ワクチン誘発性自己免疫の可能性について懸念を呼ぶものである。因果関係を証明できないため、この関連性は単なる偶然である可能性がある。しかし、SARS-CoV-2 感染の重度の症例は、組織損傷に寄与する自己炎症性調節障害を特徴とする。ウイルス・スパイク・タンパク質がこれの原因とみられているため、ワクチン接種によって誘発されるスパイク指向性抗体が、素因のある個体に自己免疫症状も引き起こすかもしれないことは妥当であると思われる。これを裏づけるために、COVID-19 ワクチン接種の数日後に ITP の症例がいくつか報告されている。

彼女の症状のいくつかの非典型的な特徴は、更なる議論に値する。第一に、自己免疫性肝炎に対して一般的に報告されるような免疫グロブリン G レベルが上昇しなかった。しかし、ハートルらは最近、自己免疫性肝炎の患者の～10%が、診察時に正常な免疫グロブリン G レベルだったと報告した。第二に、組織学では、薬物や毒物に誘発された肝損傷でより一般的に見られる好酸球の存在が明らかになった。しかし、これは自己免疫性肝炎の症例で見つかる可能性がある。また、ニトロフラントインやミノサイクリンの場合で過去に述べられたように、自己免疫性肝炎の特性を有するワクチン関連の薬物誘発性肝損傷が存在し得る可能性もある。これに沿って、十分に立証された薬物誘発性 AIH の患者は、通常ステロイド中止後に再発を示さないことから、この患者は、すでにプレドニゾンの減薬を開始している。最後に、ワクチン接種の 6 日後に症状が現れており、これは、本能的に短期間とみなされる。しかし、過去の報告で、ワクチン接種後の潜伏期間はわずか数日であると観察されている。

まとめると、出産後 3 ヶ月の健康な 35 歳の女性が自己免疫性肝炎を発症した。COVID-19 ワクチン接種と自己免疫性肝炎の発症との間に因果関係があるかどうかは、まだ決定されていない。私たちは、この論文によって医療提供者が COVID-19 ワクチンを接種したり、処方したりするのを思い留まることはないだろうが、多くの人にワクチン接種を継続するにつれて現れてくる可能性の高い潜在的な副作用についての認識が高まっていくだろう、と期待している。ワクチンを接種した患者の大規模コホートの長期的な経過観察のみが、それが自己免疫症状のリスクを増加するかどうかについての疑問に答えることになるだろう。そのときまでは、医療従事者は引き続き警戒を怠らないよう奨励されている。