

## SARS-CoV-2 ワクチン接種後に記録された自己免疫症状

ムラード・エルガリ、マリエム・ミリ、イメネ・チャーバネ、ワファ・マラクチ、ラニア・カドゥッシ、ヤスミン・マートウーク、アーレム・ベララ、マハ・チャンゲル、マフブバ・ジュギリム、マフブバ・フリフアイド、ナビル・サクリー

### 概要

**目的:**2019年コロナウイルス疾患(COVID-19)ワクチン接種後の、私たちの知る限りアフリカ最大の自己免疫症状(AIM)の症例シリーズを提示すること。

**題材と方法:**2021年3月~2022年12月まで、モナステイル大学付属病院の各科から、症例を連続して収集した。主に同病院の免疫学研究室で、自己免疫バイオマーカーを調査した。HEp-2細胞間接免疫蛍光法(ユーロイミュン社)により、陽性抗体価 $\geq 1/180$ の抗核抗体(ANA)をスクリーニングした。分類は、酵素結合免疫吸着法(ELISA、バイオシステムズ社)またはライン・プロット法(ユーロイミュン社)で行った。他の自己抗体評価は、様々な手法(間接免疫蛍光法、ELISA、ライン・プロット法)で実施した。

**結果:**この症例シリーズでは、2021年3月~2022年12月までに、ファイザー社・バイオンテック社のワクチン、オックスフォード大学・アストラゼネカ社のワクチン、ジョンソン・エンド・ジョンソン社のヤンセン事業部のワクチン、スプートニク V 社のワクチンを接種した後に AIM を発症した 14 人の罹患者(年齢範囲、34~69 歳、性比 1:1)を報告する。臨床発症は、最後に接種して 1 週間~2 ヶ月後に起こった。免疫学的評価では、13 症例で ANA 陽性(抗体価 1/180~1/3,200)が認められた。自己抗体分類の結果、4 症例で抗ミトコンドリア 2 型、3 症例で抗 SSA、2 症例で抗 DFS70 が明らかになった。9 人の罹患者は、診断された自己免疫疾患(AID)に対して特効治療を受け、残りは非特異的免疫刺激、反応性関節炎、筋炎、脳静脈血栓症を示したが、症状治療により改善した。

**結論:**このシリーズは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型ワクチン接種と、誘発型または顕在型の AID や AIM との関連を示唆する。

### 導入

パンデミック「コロナウイルス疾患 2019」(COVID-19)を引き起こした重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)は、世界中で 7 億 7,700 万人以上の感染確認者と 700 万人以上の死者をもたらした。ワクチン接種は、世界保健機関が依然として強く推奨している重要なパンデミック抑制措置であるが、自己免疫疾患(AID)の発生を含む副作用を伴う。世界的には、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫症状(AIM)が報告されているが、チュニジアやアフリカでは殆ど症例が報告されていない。本論文の私たちの目的は、2021~2022 年にかけて、COVID-19 ワクチン接種後の、私たちの知る限りアフリカ最大の症例シリーズを提示し、この稀な有害事象に向けて重要な洞察を提供することである。

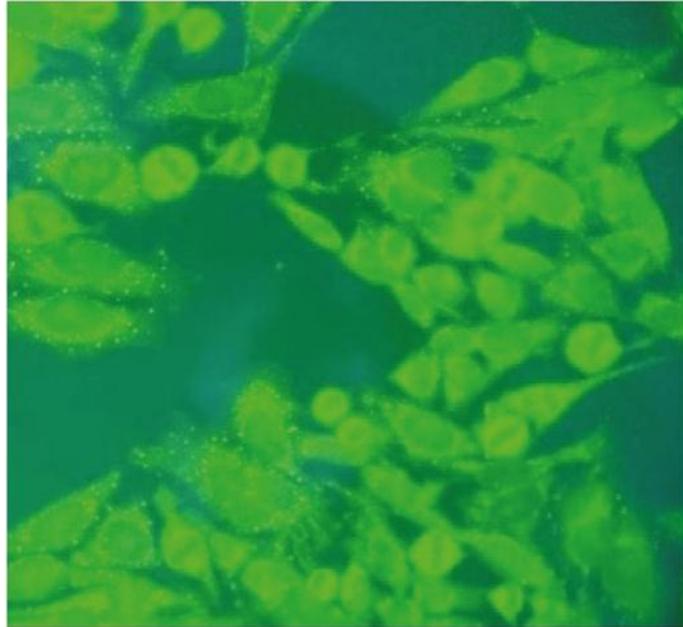


図 1. 症例 1: 間接免疫吸着法で、抗 Jo1 抗体を示唆する細胞質の微細な斑点状パターン

## 題材と方法

### 罹患者

2021 年 3 月～2022 年 12 月の、SARS-CoV-2 後の AIM ワクチン接種症例を収集した。この研究には、モナステイル中央沿岸地域の町モナステイルにある大学付属病院の内科、内分泌科、リウマチ科、呼吸器科、神経科、免疫科の罹患者が含まれている。モナステイルの人口は 611,118 人で、そのうち 327,762 人が完全ワクチン接種者(67,431 回接種)だった。私たちは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後 1 週間～2 ヶ月以内に、新たな臨床症状で助言を求めた罹患者も含めた。包括的な臨床評価により、これらの症状が既存症でないことを確認した。各罹患者は、メッセンジャーRNA(mRNA、バイオンテック社・ファイザー社)やウイルス・ベクター(オックスフォード大学・アストラゼネカ社、ジョンソン・エンド・ジョンソン社のヤンセン事業部、スプートニク V 社)といったワクチンと同じタイプを 1 回以上接種していた。この研究は、AIM 罹患者のみにフォーカスした。

### 方法

罹患者の記録から収集された臨床データは、症状、過去の病気、服用量(毎日の服用量、定期的な服用量、最後の服用量)、現在の愁訴に至る事象を含む各罹患者の包括的な病歴から成る。評価は、私たちの病院や他のセンターで行われた。評価は、意識、呼吸、循環に影響を及ぼす生命を脅かす問題を排除するための詳細な身体検査、並びに、愁訴に関連する身体的兆候の探索から成る。更に、標的を絞ったラボ評価、画像診断、生理学的検査、組織学的

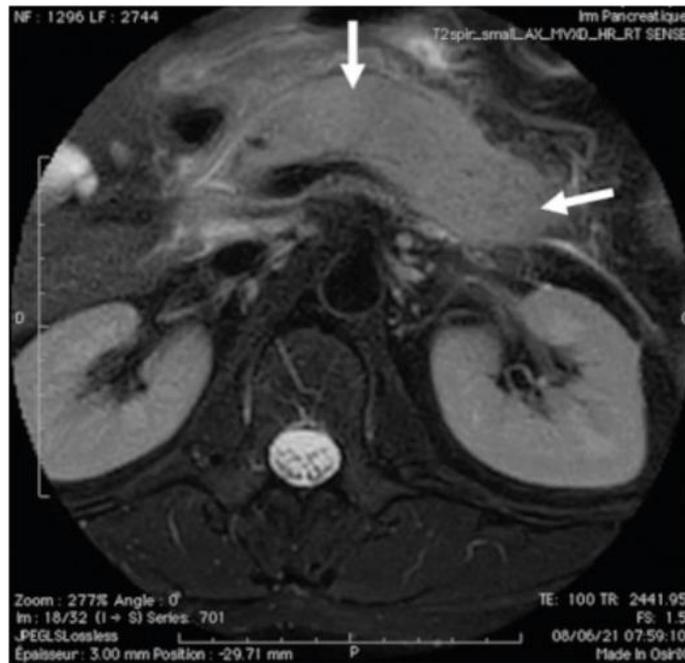


図 2. 症例 3:バルタザール・スコアによる C グレード膵炎を示す核磁気共鳴画像(矢印)

検査も実施した。医師の要請により開始された免疫学的探求には、HEp-2 細胞 IIF(閾値 1/180、ユーロイミュン社、リュウベック、ドイツ)を用いた抗核抗体(ANA)に対するスクリーニング、酵素結合免疫吸着法(バイオシステムズ社、バルセロナ、スペイン)またはライン・ブロット法(ユーロイミュン社)を用いた ANA 分類、臨床コンテキストに応じた特異的自己抗体評価、が含まれる。AIM または AID の確認は、専門家の意見を考慮した各自の国際基準に基づいて行われた。倫理審査プロセスは、COVID-19 ワクチン接種後の AIM のいくつかの症例が、文書化、出版できることを確認したうえで開始された。このプロセスは、2つのフェーズ — プロジェクトを地元の倫理委員会に提示し、許可を得ること、そして、助言を求めたときに、各罹患者から口頭または書面での同意を得ること — で構成された。

### 倫理声明

この研究はヘルシンキ宣言の指針に従って実施された。モナステイル大学附属病院の倫理委員会は、倫理的承認は不要であることを確認した。

### 結果

COVID-19 ワクチン接種後の AIM 罹患者 14 人のデータを収集した。平均年齢は  $44.9 \pm 11.5$  歳(範囲、34~69 歳)だった。男性 7 人、女性 7 人(性比=1)だった。罹患者は、バイオンテック社・ファイザー社(症例 8)、オックスフォード大学・アストラゼネカ社(症例 6、11、13)、ジ

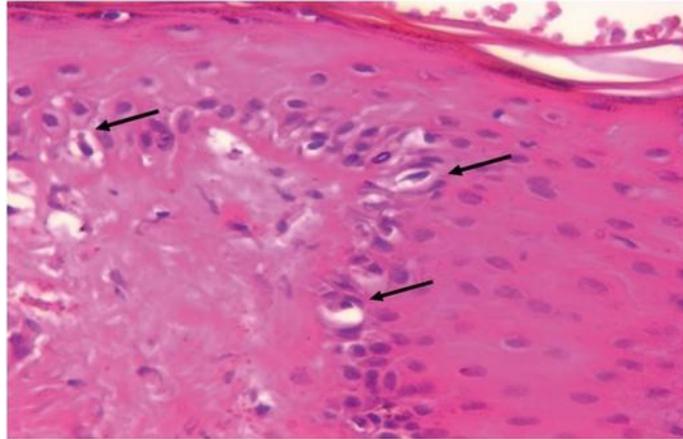


図 3. 症例 6:皮膚筋炎:多数のアポトーシス小体を伴う表皮真皮接合部における空胞界面の変化(矢印)(HE 染色×400)。

HE:ヘマトキシリン・エオジン

ジョンソン・エンド・ジョンソン社(症例 4、8)、スプートニク V 社(症例 3)のワクチンを接種していた。

症例 14 は COVID-19 ワクチンを 4 回接種していた。症例 5、7、12 は 2 回接種し、残りは 1 回のみ接種していた。一連のワクチン接種を完了した症例 14、1、9 を除き(症例 1 と 9 は、それぞれ 2 回の追加接種を受けていた)、他の症例では AIM 後に接種が中止された。

AIM は COVID-19 ワクチンを接種して 1 週間~2 ヶ月後に現れた。AIM は、症例 9 の場合、1 回目の接種後に現れ、症例 5 の場合、追加接種後にのみ現れた(症例 3、5、7、12 は、最後から 2 回目の接種後、症例 14 は 4 回目の接種後)。

特定の国際基準に基づき、9 人の罹患者が AID(ギラン・バレー症候群[GBS、症例 11 と 12]、自己免疫性甲状腺炎[症例 1 と 2]、自己免疫性膵炎[AIP、症例 3]、原発性胆管炎[PBC、症例 4]、シェーグレン症候群[SS、症例 5]、皮膚筋炎[DM、症例 6]、重症筋無力症[MG、症例 14]、それぞれ 1 症例)と診断され、特効治療を受けた。他の症例に対する残りの診断は、非特異的免疫系刺激(円形脱毛症:AA、症例 9 と 10)、反応性関節炎(ReA:症例 8)、筋炎(症例 7)、脳静脈血栓症(CVT、症例 13)であり、症状治療の下で改善が見られた。

症例に関連するすべてのデータは、[表 1](#)、図 1、2、3、4、5、6 に示されている。

### 考察

COVID-19 パンデミックの拡大以降、SARS-CoV-2 と自己免疫との関係性の調査が進められている。しかし、異論のある結果のため、このウイルスが自己免疫疾患を顕在化したり、誘発したりする能力について明確な結論がない。

ここで、私たちは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症した AIM 罹患者の症例シリーズを報告する。実際、ワクチン誘発性自己免疫は、分子模倣を主要な仮説的メカニズムとした「抗

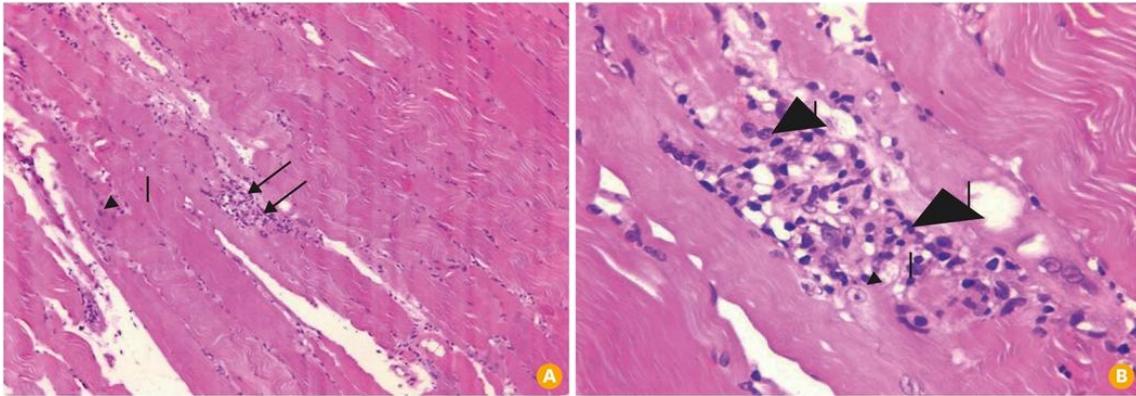


図 4. 症例 7:リンパ球とマクロファージを含む炎症性浸潤によって筋線維が遊離している(矢印)(A:HE 染色×100、B:HE 染色×400)

HE:ヘマトキシリン・エオジン

ウイルス・ワクチン接種後に自己抗体が産生される」という証拠を有する観察症例シリーズに基づいて、ずっと以前に提起されていた。

私たちの症例で、私たちは、臨床症状やラボ所見を含む幅広い AIM を報告した。殆どの症例で、同じ罹患者に複数の AIM が存在し、国際的に認められた基準(SS 場合 ACR/ULAR、DM の場合 ENMC、PBC の場合 EASL、など)に従って AID を診断したり、特定したりすることができる。服用した薬を自己免疫誘導剤として記述した私たちの罹患者は一人もいなかったため、これらの AIM は、私たちの罹患者の薬歴と関連づけることができなかった。AIM は、COVID-19 ワクチンを接種して 1 週間~2 ヶ月後に現れ、文献で報告されている症状発症のタイムラインである、COVID-19 ワクチンを接種して数時間~2 ヶ月の範囲と一致する。

私たちの研究に参加した罹患者の中には、ワクチン接種前に SARS-CoV-2 に感染した罹患者もいるため、AIM が、過去の感染ではなく、本当にワクチンに起因しているのか疑問に思うのは当然である。感染後の AIM は、 $19 \pm 11.4$  日~ $44 \pm 16$  日の遅れがあると文献で報告されており、私たちの 2 つの症例では、感染がワクチン接種よりも数ヶ月前(症例 1 は 6 ヶ月、症例 2 と 4 は 5 ヶ月)に起きていることを踏まえると、このことは、私たちの症例の AIM が、感染というよりも寧ろワクチン接種の結果であることを意味する。更に、SARS-CoV-2 感染後の AIM は、主に重症の形態で報告されている。これは、私たちのシリーズにおけるワクチン接種前に記録された軽度の感染とは対照的であり、私たちの症例の AIM がワクチン接種の結果であることを示している。このコンテキストにおいて、私たちは、重症の COVID-19 罹患者では RF 産生が増加することを示した。

私たちのシリーズにおける平均年齢は  $44.9 \pm 11.5$  歳だった。これは、文献データとも一致している一方で、COVID-19 ワクチン接種後に AIM が発生した年齢は、殆どの症例で 55 歳



図 5. 症例 8:関節炎の兆候を示す足首の X 線(矢印)

未満だった。私たちの症例では性別分布が均等であり、女性の方が多数である公開報告書とは対照的だった。文献で報告されたデータと類似して、私たちのシリーズにおける AIM は多様であり、一般症状も特定症状も含んでいた。

更に、追加接種後にのみ AIM や AID を発症する罹患者もいて(症例 3、5、7、12 は最後から 2 回目の接種後、症例 14 は 4 回目の接種後)、抗 COVID-19 追加ワクチン接種後に AIM を報告する多くの公表された症例やシリーズと一致する。更に、過去に免疫介在性炎症性疾患に罹っていた罹患者の場合、COVID-19 ワクチン誘発性の全身的有害事象が追加接種でより顕著になる可能性がある。

私たちの研究では、罹患者 4 人が、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に神経学的病変を呈した (GBS が 2 症例:11 と 12、CVT:13 と MG:14 が各 1 症例)。38 歳と 41 歳の女性 GBS 罹患者 2 人は、それぞれファイザー社とアストラゼネカ社のワクチンを接種していた。最近のレビューを見ると、主に 14~90 歳の罹患者で、COVID-19 ワクチン接種後の GBS が広く報告されており、これらの罹患者は主にファイザー社とアストラゼネカ社のワクチンを接種していた。両ワクチンのエピトープと、ミエリンやその他の軸索成分との間の分子模倣が、疾患発症を開始するメカニズムであるかもしれない。CVT も COVID-19 ワクチン接種後によく見られる神経学的症状である。私たちの男性 CVT 罹患者は 54 歳で、既に発表された類似の症例に対する年齢の範囲(18~77 歳)内である。罹患者は、アストラゼネカ社のワクチンを接種しており、報告された多くの CVT 症例と一致する。COVID ワクチン接種後の CVT へと繋がるかもしれない主な自己免疫メカニズムは、抗血小板第 4 因子抗体が陽性の、ワクチン誘導性免疫性血小板減少症である(私たちの症例では調査してない)。GBS や CVT と対照的に、MG は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に稀にしか報告されていない。私たちの男性 MG 罹患者は、他の論文で報告されている ( $60.8 \pm 18.6$  歳)のと同様に、69 歳だった。彼はファイザー社のワクチンを接種しており、報告されている多くの MG 症例と一致する。バイスタンダー活性化、ワクチン接種後の自己隔絶抗原の放出、分子模倣が、COVID-19 ワクチン接種後の MG 発生に関与する可能性のあるメカニズムとして示唆されている。



図 6. 症例 10:顎髭と頭皮の円形脱毛症を示す写真(矢印)

私たちのシリーズでは、COVID-19 ワクチン接種後の炎症性筋症(IM)疾患(例えば、DM や筋炎)も報告された(罹患者はそれぞれ1名、症例6と7)。68歳(男性)と52歳(女性)の2人の罹患者は、ファイザー社のワクチンを接種していた。どちらの筋症も、年齢は16~87歳の範囲で、COVID-19 ワクチン接種後に報告されることは稀であり、主にファイザー社のワクチンに関連していた。ワクチン誘発性IMに関与するかもしれない主な自己免疫メカニズムは、分子模倣である。

SARS-CoV-2 ワクチン接種後のAIHは、34歳と38歳の女性罹患者2人(症例1と2)で診断された。彼女らはファイザー社のワクチンを接種していた。このCOVID-19 ワクチン接種後のAIHは、稀にしか文献で報告されておらず、主にmRNA ワクチン接種後に、とりわけ29~39歳の6人罹患者と、61歳の1人の罹患者で報告されている。SARS-CoV-2 ワクチン接種後のAIHは分子模倣によって引き起こされるかもしれない、と示唆されている。

私たちの研究では、COVID-19 ワクチン接種後の消化器のAIDが2回報告された。51歳の女性は、ジョンソン・エンド・ジョンソン社のワクチン接種後にPBCとなり(症例4)、別の38歳男性は、スプートニクV社のワクチン接種後にAIPとなった(症例3)。私たちの知る限り、ファイザー社のワクチン接種後にPBCになったと報告されているのは、57歳女性の症例のみである。COVID-19 ワクチン接種後のAIPの場合、報告された症例(年齢層、21~78歳)は稀である。殆どの罹患者はファイザー社のワクチンを接種していた。私たちの症例では、他の可能な病因をすべて排除した後も、ワクチン接種に続発したAIPの診断は覆らなかった。分子模倣と自己反応性リンパ球の活性化がPBCおよびAIPの発症に関与する主なメカニズムであると考えられる。

私たちの研究では、2人の罹患者(症例5と8)が、COVID-19 ワクチン接種後に炎症性リウ

マチ疾患を発症した。罹患者は、足首の ReA および SS と診断された、35 歳男性(ジョンソン・エンド・ジョンソン社のワクチン接種)と 37 歳女性(ファイザー社のワクチン接種)である。COVID-19 ワクチン接種後の ReA は複数の研究で報告されている。実際、最近のシステマティック・レビューには、過去に関節炎の臨床歴がない、COVID-19 ワクチン誘発性 ReA の 45 症例が含まれていた。罹患者の年齢は 17~90 歳以上まで幅広く、その多く(37.8%)がファイザー社のワクチンを接種していた。殆どの症例で ReA は足首に起きる、ということ別の症例シリーズが明らかにした。しかし、COVID-19 ワクチン接種後の SS は非常に稀である。2つの症例(年齢は 44 歳と 55 歳、ワクチンはそれぞれファイザー社とアストラゼネカ社)が報告されている。やはり、分子模倣と自己反応性リンパ球の活性化が、COVID-19 ワクチン接種後の ReA および SS の発症へと繋がる、考えられ得る自己免疫メカニズムと示唆されている。

最後に、私たちのシリーズの 2 人(症例 9 と 10)の罹患者は、COVID-19 ワクチン接種後に AA を発症した。両グループともファイザー社のワクチンを接種していた。罹患者は、それぞれ 36 歳と 38 歳の男性だった。COVID-19 ワクチン接種後の皮膚病変は文献で広く報告されている。タッソンらは、2022 年までの、COVID-19 ワクチン接種後に AA に罹患したの新しい 24 の症例を報告した。彼らの年齢は 14~66 歳で、そのうち 62.5%がファイザー社のワクチンを接種していた。更に、発表されている AA の症例の多くは、当初、頭皮と顎鬚に限定されていたが、(頭部全体に影響を及ぼす)全頭型円形脱毛症や、(全身に影響を及ぼす)汎発性脱毛症を発症する罹患者もいた。この AIM は、分子模倣を含む自己免疫メカニズムによって裏付けられるかもしれない。

結論として、私たちの研究では、COVID-19 ワクチン接種後に発症した多様な AIM の 14 症例を報告した。これらの症例において、これらの症状の発生は、COVID-19 ワクチン接種と時間的に関連している。しかし、AIM は、ワクチン接種前に存在していたが無症状だったかもしれないため、私たちは、自己免疫の誘発や顕在化に及ぼすワクチン接種の実際の効果に関する証拠を示すことはできなかった。しかし、COVID-19 ワクチン接種に関連する自己免疫の副作用を発症することに関与するメカニズムを特定するために、更なる研究が必要である。