

BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後の全身性エリテマトーデスに関連する新規発症エバンス症候群

日高大輔、小笠原励起、杉村駿介、藤井史彰、小島圭祐、長井惇、江端浩、岡田耕平、小林直樹、小笠原正浩、今村雅寛、太田秀一

概要

エバンス症候群は自己免疫性溶血性貧血(AIHA)と免疫性血小板減少症(ITP)を併発して現れる。全身性エリテマトーデス(SLE)はエバンス症候群に関連する最も一般的な自己免疫疾患である。私たちはここで、53歳女性におけるBNT162b2 mRNA コロナウイルス感染症2019(COVID-19)ワクチン接種後に新たに発症したSLEに関連するエバンス症候群の症例を報告する。診断時の血液検査で、クームス試験陽性と血小板減少症を伴う溶血性貧血が示された。低補体血症とループス性抗凝固の存在は、SLEとの強い関連を示した。プレドニゾロン投与により、ヘモグロビン・レベルと血小板数が迅速に回復した。この症例は、mRNA COVID-19 ワクチン接種が自己免疫疾患を引き起こすかもしれないことを示唆する。医師らは、mRNA COVID-19 ワクチン接種によるこの副作用を認識し、各接種者に対するワクチン接種の便益とリスクを考慮すべきである。

導入

コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)パンデミックは、世界中の医療および社会システムに不安定をもたらした。ワクチンはCOVID-19の更なる拡散と悪化を防ぐことが期待されている。BNT162b2 mRNA ワクチンは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV-2)の全長Sタンパク質をコード化する脂質ナノ粒子カプセル化 mRNA ベース・ワクチンである。第3相試験で、このワクチンは症状を伴うSARS-CoV-2感染症の予防において95%の有効性を示した。一方で、最近の研究では、COVID-19に対するmRNA ワクチン接種が自己免疫性溶血性疾患、特に免疫性血小板減少症の発症と進行に関連していることが示されている。

エバンス症候群は、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)と免疫性血小板減少症(ITP)が共存することを特徴とする。エバンス症候群は、AIHAの7%、ITPの約2%に現れる稀な症状である。二次エバンス症候群は、自己免疫疾患、血液悪性腫瘍、感染症、妊娠と関連することが示されている。過去の研究では、エバンス症候群の患者における自己免疫疾患の発症率は18.2%と20%であり、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多い自己免疫疾患であることが示された。ここで私たちは、53歳女性におけるBNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に新規に発症したSLEを伴うエバンス症候群の症例を記載する。

表 1 入院時の臨床検査データ

分析						基準値			
WBC	5.33	/ μ L	TP	7.6	g/dL	C3	38	mg/dL	80～140
Neutro	52	%	Alb	4.3	g/dL	C4	3.1	mg/dL	11.0～34.0
Lym	34	%	総ビリルビン	6.4	mg/dL	CH50	7	U/mL	30～45
Mono	11	%	間接ビリルビン	6.1	mg/dL	PA-IgG	259.2	ng/L	< 27.6
Baso	2	%	AST	50	IU/L	COVID-19 IgG	27,201.7	AU/mL	< 50
Eosino	1	%	ALT	32	IU/L	ANA	160	×	< 40
RBC	180	$\times 10^4/\mu$ L	ALP	346	IU/L	均質型	< 40	×	< 40
Hb	6.9	g/dL	LDH	771	IU/L	斑紋型	160	×	< 40
Ht	22	%	BUN	9.1	mg/dL	核小体型	160	×	< 40
Plt	3.9	$\times 10^4/\mu$ L	Cr	0.61	mg/dL	セントロメア	< 40	×	< 40
網赤血球	36.54	$\times 10^4/\mu$ L	ハプトグロビン	3	mg/dL	末梢血	< 40	×	< 40
			CRP	0.43	mg/dL	LA	2		< 1.3
PT	12.4					aCL- β 2GP1	< 1.3	U/mL	< 3.5
PT-INR	1.07					クームス試験			
APTT	70.3					直接	陽性		
フィブリノゲン	298					間接	陽性		
FDP	6					CA	4	×	< 256

PA-IgG:血小板関連免疫グロブリン G、ANA:抗核抗体、CA:寒冷凝集素、LA:ループス性抗凝固、aCL- β 2GP1:抗カルジオリピン・ β 2 グリコプロテイン 1 複合体抗体

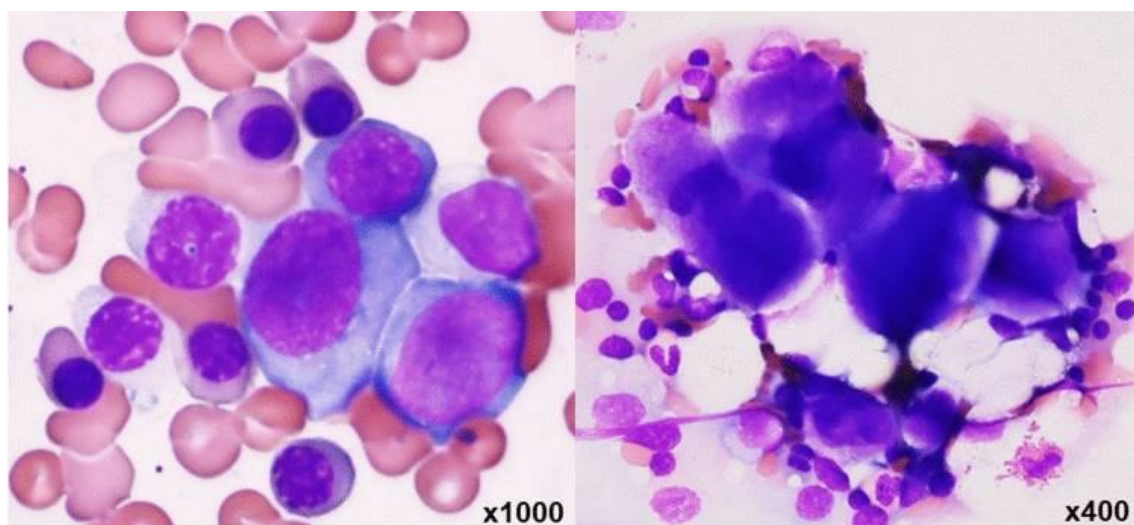


図 1 骨髓塗抹標本では、巨赤芽球の変化を伴う赤血球過形成、および形成不全のない巨核球が観察された

症例報告

53 歳の日本人女性が息切れを呈し、当院に入院した。彼女は、気管支喘息、フォークト・小柳・原田病、橋本病の病歴があった。入院の 3 ヶ月前の定期検診では貧血も血小板減少症も認められなかった。入院の 5 週間前と 2 週間前に BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン (ファイザー®) を 2 回接種した。1 回目のワクチン接種後、四肢に紫斑が、数日して喘鳴の悪化が一時的に現れた。2 回目のワクチン接種後、定期検診で血小板減少症(血小板数 $7.6 \times 10^4/\mu\text{L}$)と軽度の貧血(ヘモグロビン・レベル 11.0g/dL)が示された。

検査では、発熱や酸素飽和度の低下は認められなかった。皮膚と眼球結膜は黄疸が出つつあった。眼瞼結膜は貧血で、吸気時に喘鳴が聞こえた。紅斑、口内炎、関節炎、リンパ節腫脹はなかった。検査結果は表 1 に示されている。全血球数(CBC)では、白血球(WBC)は $5,330/\mu\text{L}$ 、赤血球(RBC)は $180 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン(Hb)は 6.9g/dL 、血小板は $3.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、網赤血球数は $36.54 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、であることが明らかになった。血清検査では、間接ビリルビン(6.1mg/dL)の上昇、乳酸脱水素酵素(771U/L)の上昇、低ハプトグロビン(3mg/dL)が明らかになった。腎機能の低下とタンパク尿は検出されなかった。延長した APTT(70.3 秒)とループス性凝固の陽性が観察された。抗核抗体は陽性($160\times$)で、そのタイプは斑点型および核小体型だった。直接および間接クームス試験のいずれも陽性で、寒冷凝集素のレベルは低かった。末梢血塗抹では破碎赤血球は認められず、トロンボスポンジン 1 型モチーフ 13(ADAMTS13)を伴うディスインテグリン様およびメタロプロテイナーゼの活性は正常だった。発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)のクローンは陰性だった。化学発光免疫測定法で測定された COVID-19 の免疫グロブリン G は $27,201.7\text{AU/mL}$ (測定カットオフ <50)まで上昇した。骨髓

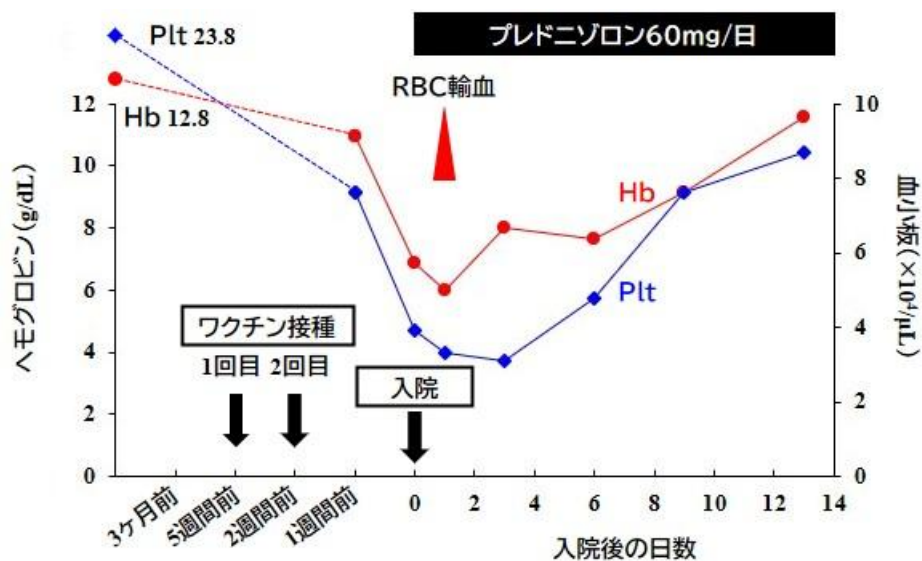


図 2 臨床経過。入院の 3 ヶ月前の定期検診では貧血も血小板減少症も認められなかった。ワクチン接種後、ヘモグロビン・レベルと血小板数が急速に低下したが、プレドニゾロンの投与により徐々に回復した。

検査では、M/E 比が 0.2、巨核球数は 78/μL だった。巨赤芽球の変化を伴う赤血球過形成、および形成不全のない巨核球が観察された(図 1)。強化されたコンピュータ断層撮影(CT)の所見では、腫瘍も血栓症も示されなかった。

私たちは、SLE に関連するエバンス症候群の発症と、mRNA COVID-19 ワクチン接種後の気管支喘息の増悪を想定した。彼女は SLE の分類基準の 2 つ —血液学的所見(溶血性貧血と血小板減少症)、ループス性抗凝固の陽性、および低補足血症— を満たした。1 日 60mg(1mg/kg)のプレドニゾロンを入院後 2 日投与した。喘鳴は即座に消失した。ヘモグロビン・レベルと血小板数は、RBC 輸血を 1 回のみ行い、一日ごとに回復した(図 2)。並行して、乳酸脱水素酵素、間接ビリルビン、網赤血球の割合は徐々に減少した。プレドニゾロン投与後に私たちが検査した抗 Sm と抗二本鎖 DNA の抗体は陰性だった。そのため、プレドニゾロンの用量を減らし、リウマチ専門医に診察してもらいつつ、患者の経過観察を計画している。

考察

SARS-CoV-2 によって引き起こされる COVID-19 が世界中に広がっている。mRNA COVID-19 ワクチン接種は COVID-19 の予防に絶対に不可欠だが、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫性血球減少症の報告が増加している。殆どの研究では、血小板減少症の発症や ITP の進行が示されている。最近の 2 件の研究では、mRNA COVID-19 ワクチンの 2 回

目の接種から2日後と3週間後に AIHA の症例が提示された。更に、ワクチン接種後の PNH 患者 6 人において溶血性発作が観察された。

AIHA と ITP の共存を特徴とする稀な疾患であるエバンス症候群は、1951 年初頭に提案された。これは、他の原因疾患を除外することで診断されるが、全身性エリテマトーデス(SLE)、リンパ増殖性疾患、または原発性免疫不全と関連する。二次性エバンス症候群の患者 34 人を含む過去の研究では、14 人が自己免疫疾患、そのうち 10 人が SLE であることが示された。この症例で、低補体血症とループス性抗凝固の存在とを含む免疫学的所見が SLE との強い関連を示した。患者の既往歴(気管支喘息、フォークト・小柳・原田病、橋本病)は一般的に自己免疫疾患に分類される。mRNA COVID-19 ワクチン接種後の過剰活性な免疫反応は、SLE に関連するエバンス症候群の発症と関係があるかもしれない。COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した SLE はすでに報告されている。しかし、別の研究では、自己免疫疾患の再発は 280 人の患者の内 1 人しか起こっていないことが示された。インフルエンザ・ワクチン接種後のエバンス症候群の症例が報告された。COVID-19 の患者におけるエバンス症候群の発症または進行の症例も報告されている。エバンス症候群とワクチン接種との関係性の根底にある正確なメカニズムは現時点では不明だが、エバンス症候群の患者に向けたワクチン接種は、COVID-19 の予防のために積極的に検討すべきである。

この症例は、mRNA COVID-19 ワクチンが自己免疫疾患を引き起こし得ることを示唆する。自己免疫性溶血性症状の患者の場合、2 回接種の COVID-19 ワクチン・シリーズの各接種の 1~4 日後に嚴重な経過観察が推奨される。医師らはワクチン接種の適応を慎重に判断し、自己免疫性溶血性疾患の患者に、疾患進行の可能性について知らせる必要がある。免疫反応のメカニズムを明らかにし、mRNA COVID-19 ワクチン接種の安全性を向上させるために更なる研究が必要である。