

## COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発症する IgG4 関連疾患

青地翠己、上原昌晃、山本元久

### 概要:

リウマチ病歴のない 78 歳の日本人女性が、BNT162b2 COVID-19 mRNA ワクチンを 2 回接種した。2 週間後、彼女は顎下部の両側が腫れているのに気が付いた。血液検査では、高免疫グロブリン(Ig)G4 血症が認められ、18F-フルオロデオキシグルコース(FDG)陽電子放出断層撮影(PET)で、肥大した腺臓に FDG が多く蓄積していることが明らかとなった。彼女は、米国リウマチ学会(ACR)/欧州リウマチ学会(EULAR)の分類基準に応じて、IgG4 関連疾患(IgG4-RD)と診断された。治療はプレドニゾロン 30mg/日から始まり、臓器肥大は改善された。私たちはここに、mRNA ワクチンに関連しているかもしれない IgG4-RD の症例を報告する。

### 導入

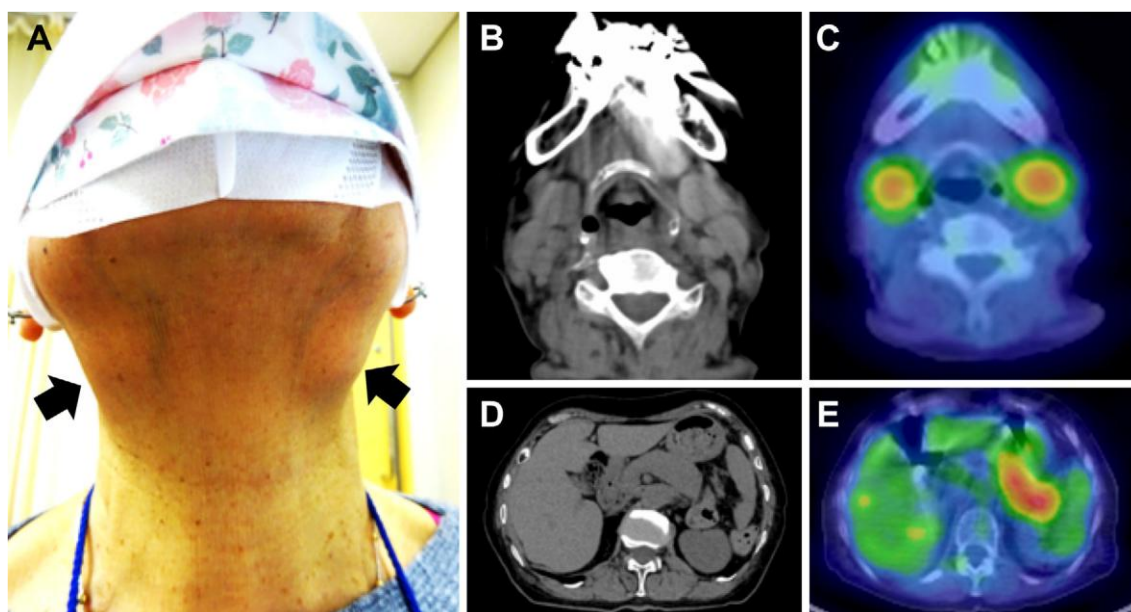
2019 年 12 月に中国の武漢で始まった重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)パンデミックは、世界中で多数の死者を出した。2020 年 12 月、アメリカ食品医薬品局(FDA)は、BNT162b2(ファイザー社、ニューヨーク、アメリカ、バイオンテック社、マインツ、ドイツ)と mRNA-1273(モデルナ社、ケンブリッジ、アメリカ)という COVID-19 パンデミックに対する新規 mRNA ワクチンの使用に対して緊急に認可を下した。日本でのワクチン接種は翌年 2 月に始まった。これらのワクチンは現在、世界中で積極的に接種されており、COVID-19 感染による入院、重症疾患、死亡率の減少において高い効果を示している。しかし、COVID-19 mRNA ワクチン接種に起因する副反応の報告も増加しており、従来の組換えタンパク質ワクチンでも見られたアナフィラキシーや注射反応に加え、様々な自己免疫疾患の新規発症や増悪の報告も増加している。

免疫グロブリン(Ig)G4 関連疾患(IgG4-RD)は、IgG4 の血清レベルの上昇と、病変臓器への IgG4 陽性細胞の豊富な浸潤を特徴とする全身性疾患である。IgG4-RD の機序は徐々に解明されつつあるが、その起源は依然として不明である。

私たちはここで、COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発症した新規発症の IgG4-RD の症例を報告する。

### 症例報告

自己免疫疾患や COVID-19 感染の病歴のない 78 歳の日本人女性が、2022 年 2 月に BNT162b2 COVID-19 mRNA ワクチンの 2 回目の接種を受けた。2 週間後、彼女は顎下部の両側が腫れているのに気が付いた。腫れが徐々に酷くなってきたので、彼女は耳鼻咽喉科医を受診した。血液検査により IgG4 の血清レベルの上昇が明らかとなり、彼女は、IgG4-



**図 1.** 治療前の顔の外見および CT/PET-CT 所見。A)顔の外見。顎下部の両側に腫脹が認められる(矢印)。B)頸部の CT。CT では顎下腺の腫脹が認められる。C)頸部の PET-CT。顎下腺の両側に FDG の強い蓄積が認められる。D)腹部の CT。膵臓の瀰漫性腫大が明らかである。E)腹部の PET-CT。肥大した膵臓に FDG の強い蓄積が認められる。

RD の疑いで当院に紹介された。

当院で診察したところ、彼女の全体的な容体は良好で、バイタル・サインも正常だった。身体検査では、顎下部の両側に痛みを伴わない腫瘍が認められた(図 1A)が、上まぶたの腫れ、乾燥症状、腹痛を含む他の異常はなかった。血液検査では血清 IgG(2,165mg/dL、正常:870~1,700mg/dL)、IgG4(1,100mg/dL、正常:11~121mg/dL)、可溶性インターロイキン-2 受容体(662.0U/mL、正常:157~474U/mL)、C 反応性タンパク質(0.49mg/dL、正常:<0.14mg/dL)のレベルの上昇が示されたが、自己抗体や腫瘍マーカーを含む他の異常血液検査データは認められなかった(表 1)。

全身コンピュータ断層撮影(CT)では、顎下腺の対称的な肥大と、小葉の喪失を伴う瀰漫性膵腫大が認められた(図 1B、C)。更に、<sup>18</sup>F-フルオロデオキシグルコース(FDG)陽電子放出断層撮影(PET)では、顎下腺の両側、並びに膵臓に異常な蓄積が認められた(図 1D、E)。この患者は顎下腺の生検を拒否したが、IgG4-RD に対する包括的診断基準 2020 年改訂版に従い、顎下腺、膵腫大、高 IgG4 血症から、IgG4-RD の可能性のある症例とみなされた。2018 年の自己免疫性膵炎の臨床基準では、瀰漫性膵腫、高 IgG4 血症、膵外病変(硬化性唾腺炎)から、自己免疫性膵炎の確定症例と診断されただろう。米国リウマチ学会(ACR)/欧州リウマチ学会(EULAR)の分類基準を用いると、スコアは、高い血清 IgG4 レベル(11 ポイント)、顎下腺の単一腫大(6 ポイント)、膵腫大(8 ポイント)から、この症例を IgG4-RD に

表 1. 入院時の検査データ

cBC		化学		血清	
WBC	75.3×10 <sup>3</sup> /mL	TP	7.6g/dL	CRP	0.49mg/dL
Neutro	68.7%	Alb	3.7g/dL	RF	4IU/mL
Lymph	26.4%	T.bil	0.8mg/dL	IgG	2,165mg/dL
Mono	4.1%	AST	18U/L	IgG4	1,100mg/dL
Eosino	0.4%	ALT	11U/L	IgA	112mg/dL
Baso	0.4%	γ-GTP	19U/L	IgM	92mg/dL
RBC	4.01×10 <sup>6</sup> /mL	LDH	198U/L	IgE	1,398IU/mL
Hb	12.3g/dL	ALP	84U/L	C3	96mg/dL
Ht	37.8%	AMY	87U/L	C4	26mg/dL
Plt	17.8×10 <sup>4</sup> /mL	BUN	15.1mg/dL	CH50	57.2U/mL
		Cr	0.65mg/dL	sIL-2R	662U/mL
		Na	139mEq/L	ACE	7.9U/mL
		K	4.1mEq/L	ANA	(-)
		Cl	102mEq/dL	aSS-A Ab	(-)
		Ca	8.9mg/dL		
		CEA	2.5ng/mL		
		CA19-9	<2.1U/mL		

尿検査

血尿	(-)
タンパク尿	(-)
糖尿	(-)

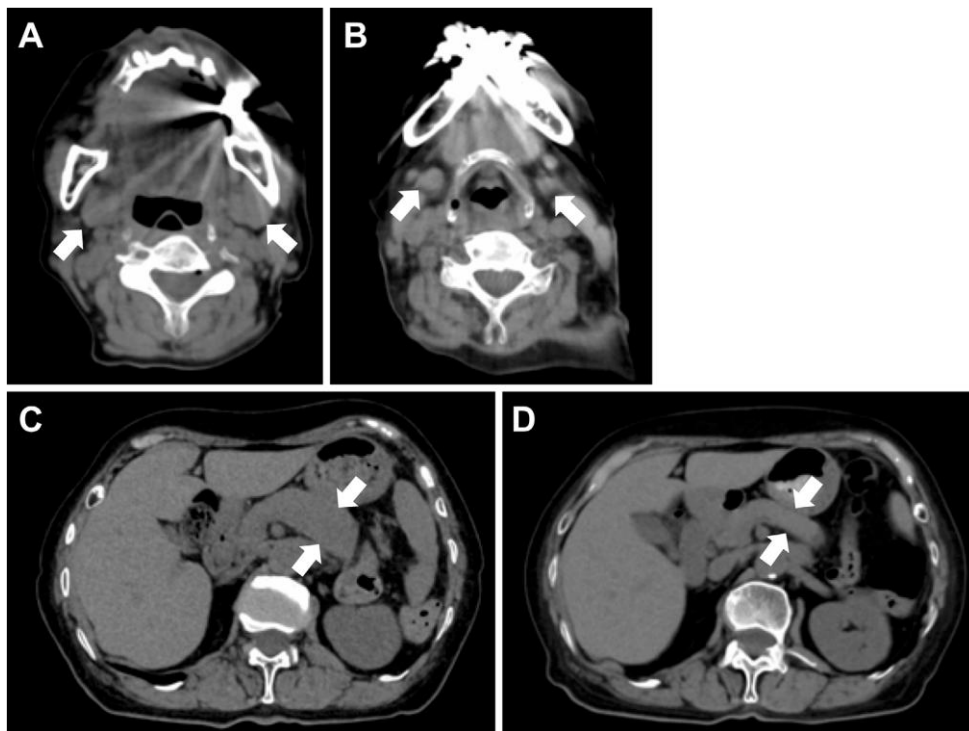
分類する 25 ポイントとなった。

プレドニゾロンは 30mg/日から始まり、顎下腺の腫瘍はすぐに縮小し、血清 IgG4 レベルはより緩やかに低下した。プレドニゾロンは徐々に減薬され、治療開始から 4 ヶ月後に再度実施した CT では、顎下腺と腭腫大の改善が認められた(図 2)。

考察

この症例では、高 IgG4 血症と陽性の炎症反応により、多中心性キャッスルマン病と好酸球性多血管性肉芽腫症が鑑別診断として示唆された。しかし、FDG-PET ではリンパ節蓄積がなかったため、キャッスルマン病の可能性は低く、また、ミエロペルオロキシンダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)レベルを測定しなかったものの、好酸球増多もなく、肺、腎臓、神経、といった臓器損傷も臨床症状として認められなかったため、好酸球性多血管炎肉芽腫症の可能性も低い、と私たちは結論づけた。

この症例は、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の IgG4-RD の一例だった。COVID-19 mRNA ワクチン接種と、IgG4-RD の発症との因果関係は依然として議論の余地があるが、



**図 2.** 治療の 4 ヶ月後の腹部の CT。A)治療前の頸部の CT(図 1B と同様)。B)治療の 4 ヶ月後の頸部の CT。脾腫大の改善が観察される。C)治療前の腹部の CT(図 1D と同様)。D)治療の 4 ヶ月後の腹部の CT。脾腫大の改善が観察される。

以前健康だった女性が 2 回目のワクチン接種から 2 週間後に顎下の腫れに気づき始めたことは確かに興味深い。ワクチン接種が IgG4-RD の発症を引き起こしたのかもしれない、ということを示唆するものである。COVID-19 mRNA ワクチン接種後に新規発症または再発した自己免疫疾患を報告した症例は少ない。関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、甲状腺炎の新規発症を記述した症例も増加している。私たちの知る限り、COVID-19 mRNA ワクチン接種後に新規発症または再発した IgG4-RD の症例は 4 つ報告されており、これは 5 つ目の報告症例となる(表 2)。

これら 5 症例の患者はすべて比較的高齢で、60~70 代だった。1 つの症例でワクチンのタイプが特定されなかったが、残りの 4 人の患者は BNT162b2 を接種した。ワクチン接種回数は 1 回または 2 回で、接種の 1~8 週間後に発症または再発が起こった。影響を受けた臓器は、3 症例で脾臓、2 症例で肝臓だった。急性腎不全、胸膜病変、唾液腺炎が 1 症例ずつ起こった。IgG4 の血清レベルは 1 症例で国の基準範囲内にあり、3 症例で上昇し、私たちの症例で最高レベルが確認された。これは、典型的な IgG4-RD であっても、IgG4 関連の唾液腺炎の存在は、高 IgG4 レベルと関連している傾向がある、という事実起因するものであった。治療は、4 症例で糖質コルチコイドを使用し、ワクチン接種前の治療で IgG4-RD への効果がなく、リツキシマブを頻繁に投与していた 1 症例でリツキシマブを使用した。こ

の患者は、ワクチン接種後の増悪に対する治療に、より良好な奏効を示した。糖質コルチコイドで治療されたすべての患者は、治療に良好に奏効した。

COVID-19 ワクチンによる自己免疫誘導の背後にあると推定される主なメカニズムには、分子擬態、特異的自己抗体の産生、特定のワクチン・アジュバント効果、加齢関連 B 細胞の関与が含まれる。ワクチンは適応免疫反応を誘導し、保護効果を発揮するが、過度な炎症状態を誘導するかもしれない。ワクチン接種後、効果的な抗 SARS-CoV-2 中和抗体産生と相俟って、健康な個体は、末梢血単核細胞による I 型インターフェロン(IFN)の発現の急激な増加と、DNA 損傷の蓄積を経験する。更に、mRNA ワクチン内の mRNA は、抗原およびアジュバントとして存在し、炎症と免疫を誘導するよう、エンドソーム Toll 様受容体 (TLR)や細胞質インフラマソーム成分によって識別される。

濾胞性ヘルパーT 細胞と CD4+細胞傷害性リンパ球は、最近、IgG4-RD の機序において重要な役割を演じていると考えられているが、詳細は不明のままである。II 型ヘルパーT 細胞関連炎症の上流では、TLR7 を発現する M2 マクロファージの顕著な浸潤が見られ、このことは調節メカニズムを示唆する。ウイルス感染や内因性 RNA が、TLR7 へのこのシグナル伝達の考えられ得る原因とみなされている。同時に、影響を受けた臓器では、I 型 IFN の発現の増加が観察されている。ワクチン接種後の状況は、一時的とはいえ、TLR へのシグナルが I 型 IFN の過剰発現をもたらす条件として、IgG4-RD の機序の状況と類似していると考えられる。これだけでは、機序を完全に説明してはいないが、この類似性は、臨床のおよび病態生理学的に重要かもしれない。

ワクチン接種後の免疫疾患の発症は、ヒト・パピローマウイルス、インフルエンザ・ウイルス、B 型肝炎ウイルスの場合でも報告されている。今後の研究では、IgG4-RD の発症と再発が mRNA ワクチン接種に固有のものなのかどうか、頻度の観点も含めて検討すべきである。これらの症例の解釈に対する一つの制約として、COVID-19 mRNA ワクチン接種と IgG4-RD の発症または増悪との唯一の因果関係は、これら 2 つの事象の間隔の短さである、という点が挙げられる。直接的な証拠を得るには、免疫疾患の発症に罹りやすい動物モデルを用いた研究を実施する必要がある。

本報告は、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の IgG4 関連唾液腺炎と自己免疫性膵炎の症例に関する私たちの経験を記述したものである。mRNA ワクチンの使用については、ヒト免疫系に及ぼす効果に関して更なる研究が必要である。

**表 2. COVID-19 mRNA ワクチン接種後の IgG4 関連疾患の発症または増悪の報告**

参照 z	年齢/性別(歳)	発症か再発か	ワクチン	発症または再発前のワクチン接種回数	発症または再発の期間	臓器病変	血清 IgG4 (mg/dL)	治療	転帰	
(13)	2021	66 M	再発	mRNA-BNT162b2	2	2 週間	腎機能障害	NA	PSL 0.5mg/kg/日、RTX	消散
(14)	2022	65 M	発症	mRNA-BNT162b2	1	4 週間	膵炎、肝機能障害	正常範囲	PSL 40mg/日	消散
(15)	2022	63 M	発症	mRNA	2	8 週間	膵炎、糖尿病、肝機能障害	679.9	PSL 40mg/日	消散
(16)	2022	71 M	発症	mRNA-BNT162b2	1	1 週間	呼吸困難、胸水	268	部分的に胸腔ドレナージ	観察
本症例	2022	78 F	発症	mRNA-BNT162b2	2	2 週間	唾液腺炎、膵炎	1,100	PSL 30mg/日	消散