

mRNA COVID-19 ワクチン —自己免疫性肝炎の稀な引き金？

キャシー・マクシェーン、クリフォード・キアット、ジョナサン・リグビー、オーラ・クロスピー

私たちは、COVID-19 mRNA ベース・ワクチンが自己免疫疾患を発症するリスクを高めるかもしれない、という仮説を強調する、ブリルらによる「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?」および ロッコらによる「SARS-CoV-2 ワクチン後の自己免疫性肝炎:偶然ではないかも」という論文に興味深く読んだ。SARS-CoV-2 感染後に発症する、ギラン・バレー症候群や原発性胆汁性胆管炎を含む自己免疫疾患の報告が増加している。SARS-CoV-2 は自己耐性を乱し、宿主細胞との交差反応を通じて自己免疫応答を引き起こす可能性があり、COVID-19 mRNA ワクチンが同様の反応を引き起こすかもしれない、と推測される。

私たちは、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の自己免疫性肝炎(AIH)の更なる症例を報告する。私たちの患者は 71 歳の白人女性である。背景病歴は、20 年前の胆嚢摘出術、左人工股関節全置換術、変形性膝関節症が重要である。自己免疫疾患のリスク因子はなかった。彼女は、定期的な薬やサプリメントを服用していなかった。

彼女は 2021 年 4 月 16 日にモデルナ製 mRNA ワクチンを接種した。ワクチン接種の前後 24 時間の間に、彼女はパラセタモール 2g を服用した。ワクチン接種の 4 日後に黄疸が見られた。4 月 26 日(接種の+10 日後)に主治医を訪れた。臨床検査結果は著しく異常(ビリルビン:270 μ mol/L、アルカリ・ホスファターゼ:217U/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ:1,067U/L)だった。彼女は、すぐに私たちの肝臓内科外来に紹介された。

身体検査で、彼女に黄疸が見られた。臨床検査結果は B 型、C 型、E 型肝炎、エプスタイン・バー・ウイルス、サイトメガロウイルス、HIV に対して陰性だった。A 型肝炎 IgG は陽性で、IgM は陰性だった。平滑筋抗体は強い陽性で、抗体価は 2,560、抗アクチン・パターンが認められた。総 IgG は著しく上昇し、21.77g/L だった。肝超音波、磁気共鳴胆管膵管造影、コンピュータ断層撮影の膵臓プロトコルでは、過去の胆嚢摘出術と一致する 1.4cm の遠位総胆管拡張が示された。

自己抗体陽性および肝臓プロファイルの上昇(ビリルビン:332 μ mol/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ:1,143U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ:1,469U/L、アルカリ・ホスファターゼ:237U/L、国際標準化比率:1.4)という結果に基づき、5 月 4 日にステロイドが開始され、翌日に肝生検を実施した。最大 20 の門脈管が存在し、それぞれが肥大し、形質細胞、リンパ球、好酸球、好中球、PASD 陽性セロイド貪食マクロファージの著しい多形性炎症細胞浸潤が見られた。殆どの門脈管で界面肝炎が存在し、連続しており、門脈-門脈および門脈-中心静脈間架橋壊死を伴った(図 1A~C)。この所見は AIH と適合したが、薬物、毒物、感染を病因因子として除外することはできなかった。

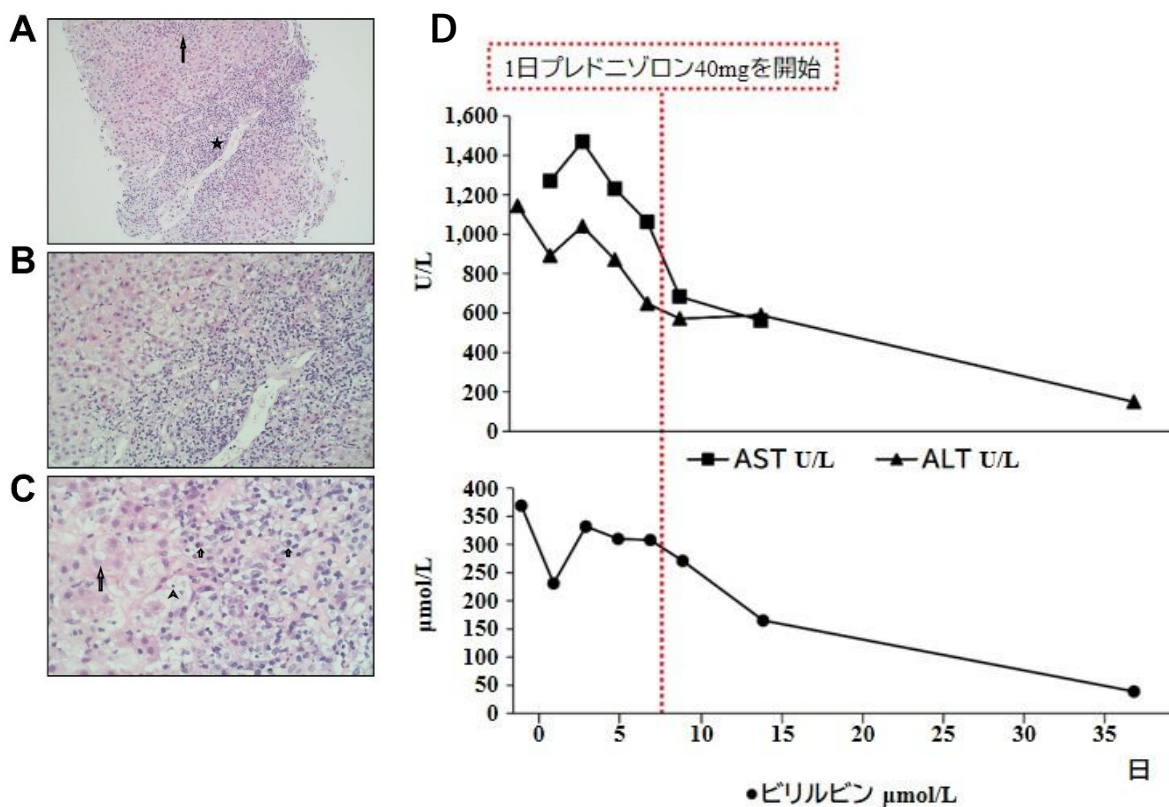


図 1. 組織学的所見(H&E 染色)と生化学的所見

(A)腫脹を伴う顕著な門脈管(星印)炎症、不規則に破壊された境界面と小葉性肝炎(長い矢印)(100 倍)。(B)高倍率では、門脈管炎症は、門脈周囲肝細胞への飛び火、損傷を伴う単核である(200 倍)。(C)高倍率では、単核炎症細胞の多くが形質細胞である(短い矢印)。このリンパ球形質細胞浸潤は、いくつかのロゼッタ形成(長い矢印)と、ところどころのリンパ球の細胞内細胞貫入現象(矢印頭)と、を伴って門脈周囲肝細胞に損傷を与える(400 倍)。(D)ステロイド導入後の ALT、AST、ビリルビンの推移。ALT:アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。

退院後も私たちの患者は健康を維持し、肝生化学は、プレドニゾロンの減薬治療で改善し続けている(図 1D)。

前述の症例と私たちの症例との間には多くの類似点がある。第一に、すべての症例で、ワクチン接種と症状の発症との間に短い間隔があった。最初の症例に対し、カベッキらは、必要な免疫活性化を発達させるには、この間隔では短すぎるのではないかと疑問を呈した。免疫チェックポイント阻害剤といった薬物誘発性自己免疫性肝疾患の、立証された原因因子—2~24 週間の潜伏期間が報告されている—と比較すると、これは確かに短い。しかし、ギラン・バレー症候群といった他のワクチン誘発性自己免疫症状の場合、潜伏期間ははるかに短いと報告されている(発症までの中央値:13 日)。

第二に、組織学的所見は、我々の症例と、ブリルらが述べた症例とが類似している。どちらの症例も、薬物誘発性肝損傷により典型的な好酸球浸潤がある。これは、ワクチンが免疫調節障害を引き起こすのではなく、AIH の特性を伴うワクチン関連薬物誘発性肝損傷である可能性を浮上させる。

他の症例とは異なり、私たちの患者には、他の自己免疫症状や最近の妊娠といった自己免疫性肝疾患の発症に対する交絡リスク要因はなく、ファイザー・バイオンテック製ではなくモデルナ製の異なる mRNA ワクチンを接種した。

これらの知見は、COVID-19 mRNA ワクチン接種が、自然免疫系の活性化と、その後の自己反応性リンパ球の非特異的活性化を通じて、AIH を含む自己免疫疾患の発症を導いたり、AIH の特性を伴う薬物誘発性肝障害を引き起こしたりする可能性があるかどうか、に関する疑問を提起する。この引き金は、もしそれがあるとするなら、特に免疫抑制の中止後に、時間とともに明らかになっていくかもしれない。ワクチンに関連する他の自己免疫疾患と同様に、因果関係なのか自己因子なのかを解き明かすのは難しく、大量の COVID-19 ワクチン接種の圧倒的な便益から目を背けるべきではない。しかし、これらの人たちが mRNA COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種を受けるべきかどうか、という疑問は残る。