

ファイザー製およびモデルナ製 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の血小板減少症

ウンジュ・リー、ダグラス・シネス、テリー・ガーンシャイマー、クレイグ・ケスラー、マーク・ミシェル、マイケル・タランティーノ、ジョン・センブル、ドナルド・アーノルド、ベルトラン・ゴドー、ミシェル・ランバート、ジェームズ・バッセル

ファイザー製およびモデルナ製の両バージョンの SARS-CoV-2 ワクチン接種後に、発現した二次性免疫性血小板減少症(ITP)の症例が報告され、世間の注目を集めた。最初に確認された患者が頭蓋内出血で亡くなって以降、これがインターネットで、その後 USA トゥデイで、更にニューヨーク・タイムズで報じられ、世間の警戒心が高まった。以下に述べるように、私たちは、ワクチン接種の2週間以内に発生した非常に低い血小板数の一連の症例を収集し、もしあれば、SARS-CoV-2 ワクチン接種と ITP 発症の考えられ得る関係性の理解を、監視と管理の含意とともに深める。

ワクチン接種後に血小板減少症に罹った患者の20件の症例報告、既存の血小板減少症のない17件、入院前に出血症状が報告された14件が、疾病予防管理センター(CDC)、食品医薬品局(FDA)、米国保健福祉省(HHS)ワクチン有害事象報告システム(VAERS)、発表された報告書、の利用可能なデータのレビューで、また患者および治療提供者との直接的なコミュニケーションを経て、確認された。これらの症例は、新規発症およびワクチン接種後の二次性 ITP の疑いがあるものとして調査された。私たちは、臨床的に未検出の ITP の増悪を除外できなかった。VAERS で報告された症例を特定するために、「血小板数減少」「免疫性血小板減少症」「出血」「点状出血」「打撲傷」に関連する検索語を用いた。

20人の患者の内19人を記述した報告には、年齢(範囲:22~73歳、中央値:41歳)と性別(女性11人、男性8人)が含まれた。9人がファイザー製ワクチンを、11人がモデルナ製ワクチンを接種した。20人の患者すべてが入院し、殆どの患者は、ワクチン接種後1~23日(中央値:5日)に、点状出血、痣、粘膜出血(歯肉、膣、鼻出血)を呈した。診察時の血小板数は20症例すべてで利用可能で、大半は $10 \times 10^9/L$ 以下(範囲: $1 \sim 36 \times 10^9/L$ 、中央値: $2 \times 10^9/L$)だった。1人の患者はITPの寛解を確認した。別の患者は2019年に軽度から中等度の血小板減少症で、抗血小板抗体の陽性が認められ、3人目は過去に軽度の血小板減少症($145 \times 10^9/L$)があり、4人目は基礎血小板数 $40 \sim 60 \times 10^9/L$ の血小板減少症を引きずっていた。他の3人の患者は、甲状腺機能低下症、クローン病、または抗サイログロブリン抗体の検査陽性を含む自己免疫症状が知られていた。疑われるITPに対して、副腎皮質ステロイド: $n=14$ 、静注免疫グロブリン(IVIG): $n=12$ 、血小板輸血: $n=8$ 、リツキシマブ: $n=2$ 、ロミプロスチム: $n=1$ 、ビンクリスチン: $n=1$ 、アミノカプロイン酸(アミカル): $n=1$ を含む治療が15症例で記述されており、殆どの患者で併用療法が用いられた。初期転帰は16症例で報告された。血小板輸血のみ($n=1$)、副腎皮質ステロイド単独($n=1$)、副腎皮質ステロイド+血小板輸血($n=3$)、副腎皮質ステロイド+IVIG($n=3$)、副腎皮質ステロイド+IVIG+血小板輸血($n=5$)、副腎皮質ステロイド+IVIG+

リツキシマブ+ビンクリスチン+ロミプロスチム($n=1$)で治療された患者で血小板数の改善が記述された。指標患者は、IVIG、ステロイド、リツキシマブ、血小板輸血による緊急治療を受けていたにも拘らず、前述のとおり脳出血により亡くなった。別の患者は3日後に血小板数が改善しなかったが、治療の詳細は明記されていない。

ワクチン接種後に「血小板減少症」または「免疫性血小板減少症」に罹った追加の5人の患者がVAERS(最終アクセス時点 2021 年 2 月 5 日)で確認されたが、対象とするには利用可能な情報が不十分であるか、臨床的シナリオが血小板減少に寄与する代替プロセスを示唆している。59 歳の 1 人の男性は、ファイザー製ワクチン接種後の未特定時点で「血小板減少症」と特定されたが、血小板数、臨床経過、治療に関する追加詳細はなかった。44 歳の女性、ファイザー製ワクチンを接種した当日に吐き気、嘔吐、胸痛で入院した。彼女の臨床値には、血小板数: $85 \times 10^9/L$ 、トロポニン・ピーク・レベル: 4 ng/mL (正常: $\leq 0.04 \text{ ng/mL}$)が含まれた。この患者は心筋炎と診断されたが、血小板減少症の治療は必要なかった。退院時の血小板は $61 \times 10^9/L$ だったが、その後の血小板数は報告されていない。3 人目は、年齢や性別が報告されいない、ファイザー製ワクチン後の未確定時点で血小板減少症、好中球減少症、肺塞栓症の罹患が判明した患者だった。この患者は入院し、亡くなった。利用可能な追加詳細はない。4 人目の患者である 37 歳の男性は、モデルナ製ワクチンの 4 日後に、入院、投薬、血小板注入を必要とする血小板減少症になったが、現れた症状、血小板数、治療、転帰に関する詳細はなかった。最後の患者は、最近の経カテーテル大動脈弁置換術、甲状腺機能低下症、憩室症を含む複数の問題を抱え、ファイザー製ワクチンの 6 日後に血便、ヘモグロビン: 8.7 g/dL 、血小板: $60 \times 10^9/L$ を呈した 80 歳の男性だった。彼は、数単位の濃縮赤血球細胞と 2 単位の血小板を摂取し、 $101 \times 10^9/L$ にまで改善し、5 日後に退院した。ファイザー製ワクチン後に脳出血で 12 月に亡くなった男性を仄めかす、最小限の追加詳細しかない報告がいくつか存在した — これらは指標患者を記述している可能性がある。私たちはこの報告で、既存の活動性 ITP を患い、SARS-CoV-2 ワクチンを接種した患者に関する情報の収集を試みていない。

私たちは、注射部位とは無関係なワクチン接種後の痣や出血の追加報告を確認したが、血小板数や血小板減少については言及がなかった。この検索のために、2021 年 1 月 29 日に VAERS へ最終アクセスした点に注意されたい。14 人の患者が「点状出血」/「痣」を報告し、そのうち 3 人が診療所で評価され、1 人が救急治療室に搬送された。「出血」/「大量出血」の報告は 51 件あった(膣: $n=11$ 、結膜: $n=13$ 、脳: $n=6$ 、歯肉: $n=2$ 、消化管: $n=5$ 、鼻出血: $n=12$ 、皮膚: $n=2$)。追加評価を求めなかった患者は 31 人おり、7 人は診療所外来で診察され、13 人は救急医療室に搬送されたか、入院した。2 人の患者は病院で亡くなった。利用可能な追加詳細はなかった。

これらの症例は、ワクチン接種と同期した原発性 ITP なのか、それともその結果としての二次性 ITP なのか?いずれの症例も、治療された患者の多くで、臨床的診察と、副腎皮質ステロイドや IVIG といった ITP 向け療法に対する良好な奏効は、ITP で機能する抗体介在

性血小板クリアランス機構を示唆する。

ワクチン接種と血小板減少症との関係性は同期しているのか、それとも因果関係なのか?2021年2月2日時点、米国でこれら2つのワクチンを少なくとも1回接種した2,000万人をゆうに超える人たちのうち、17件の考えられ得る新規症例が検出されたのは驚くに当たらない。これはワクチン接種者100万人に1症例未満であり、ファイザー製とモデルナ製の合同試験に参加した7万人以上の被験者で症例が見られなかったことと一致する。これらの報告がワクチン接種後に発症した二次性ITPの17症例を特定していると仮定すると、これを外挿したとき、ワクチン後の二次性ITPは、 17×6 (ワクチン開始後の最初の2ヶ月間(2020年12月~2021年1月))に発生した症例しか把握していないので $\times 15$ (ワクチン接種した人口の割合をカバーする[米国の総人口3億人超のうち2,000万人])=約1,500症例/年となる。米国では毎年、ITPと診断される成人は約5万人いる。もし私たちが、ワクチン接種後1~2週間以内に発生した17症例の時間的關係を探るならば、症例が完全に「偶然」である場合、26週または52週を掛けて外挿し、年間のITP率を見積もることができるだろう。これは年間約39,000~78,000件のITP症例となり、推定される年間の総ベースライン発症率と離れていない。従って、SARS-CoV-2ワクチン接種後の免疫介在性血小板減少症の発生率は、この症例がワクチン接種後の偶然である場合に見られるものと比較して少ないか、或いはほぼ同等であるように思え、おそらく症状のある患者の監視を強化したために多少増加したのだろう。これらの推定は非常に大まかであるため、この情報はかなり予備的なものとすべきである。また、臨床的に顕著なITPの症例すべてが報告されていることを前提としている。

他のタイプのワクチン後の二次性ITPの発生率は、その表象が一貫していない。はしか・おたふく風疹・風疹(MMR)ワクチン接種後に約1:40,000の子どもが二次性ITPを発症すると推定されている。水痘や他のワクチン接種後の後天性免疫性血小板減少症の十分に立証された症例が報告されており、これには、American Journal of Hematologyの本号で記載された組換え帯状疱疹ワクチンであるシングリックス後の症例も含まれる。一方、10年前に発表されたすべてのワクチンの成人接種者を対象とした唯一の症例対照研究は、ワクチン接種後1年以内にITPの識別可能な増加が見られないと解釈された。ワクチン接種前の血小板数が存在せず、ワクチン接種後から血小板減少症の発見までの期間がばらついていることを踏まえると、現時点でSARS-CoV-2ワクチン接種後の二次性ITPの発生率を正確に推定することは不可能である。しかし、これまでに特定された症例のうち、1つを除いたすべてがSARS-CoV-2ワクチンの初回接種後に発生したことは注目に値する。もしワクチン接種がITPの発症と無関係であれば、症例の発生率は2回の接種の間でより均等に分散していると想定されるだろう。また、軽度の無症状症例を含む血小板減少症の実際の発生率が高くなり、報告されていないかもしれない、という可能性もある。

SARS-CoV-2ワクチン接種と二次性ITPとの不確かな関係性を踏まえてさえ、これが起きるかもしれない考え得るメカニズムを考慮する価値はある。アンチ・センス・オリゴヌクレ

オチドを使った治療の後に血小板減少症が報告されているが、免疫応答を発生させるには、おそらく単一の筋肉内注射に基づいて見られるよりもはるかに高く、持続的なレベルの、リンパ節やその他の部位にある樹状細胞に到達する RNA が必要とされるだろう、と思われる。これは、指標症例と、それに追加される症例における血小板減少症の非常に急速な発症とも矛盾する。

もう一つの可能性としては、ポリエチレングリコールや、ナノ粒子の外側の脂質層の他の成分、に向かわせる抗体を含む、前もって形成された抗体を持っているかもしれない個体がいる、ということである。これは、ワクチン粒子を少数の血小板に付着させることで形成された新規抗原に向かわせる抗体が「すべての」血小板に関与する反応を引き起こすことを前提としているが、これは考えにくい。最近の論文で、血小板を活性化する、Covid-19 感染後に検出された抗体と、自然感染後の ITP 様症候群が特定された。いずれの発見も確認が必要であり、ここで報告されたワクチン接種後の ITP 症例との関係性は不確かである。

第三に、多様な原因 — 例えば、既存の ITP や遺伝性血小板減少症 — による軽度の「代償性」血小板減少症だったかもしれない患者もいる。例えば、American Journal of Hematology の本号で報告された患者の一人は、ワクチン接種の 2 ヶ月前に血小板数のボーダーライン ($145 \times 10^9/L$) を記録しており、既存の無症状 ITP の疑いが浮上した。American Journal of Hematology の本号で報告されたもう一人の患者は、今回の発作エピソードに先立つ 12 年前に最後の増悪が確認された慢性遺伝性血小板減少症だった。VAERS で確認された別の患者は、2019 年に血小板が $55 \sim 115 \times 10^9/L$ だった。これらの患者や他の患者における重度の血小板減少症は、マクロファージ介在クリアランスの増強や、ワクチン接種に対する全身性炎症性反応の一環として正常に機能しない血小板の産生により誘発されたかもしれない。これは、ワクチン接種の 1~3 日後に重度の血小板減少症が初めて認められた患者にも適合する。インフルエンザやその他のウイルス向けのワクチン接種後の一時的な血小板数の減少は、ITP や、血小板減少症のその他の原因を持つ患者の場合、珍しい観察結果というわけではない。

最後に、ワクチン接種後の ITP は、特に曝露後 1~2 週間で発症した場合、依然として起こり得る。私たちの当シリーズの一人の患者は、ワクチン接種の 1 週間前に記録された血小板数が正常で、ワクチン関連の二次性 ITP と適合する症状がワクチン接種の 13 日後にのみ発症した。

報告された症例は診断と治療に向けた洞察も提供する。殆どの患者は、副腎皮質ステロイドと IVIG を使った治療に奏効したが、血小板輸血からの便益は殆どなく、これは ITP の治療と一致するパターンである。リツキシマブで治療された 2 人の患者は奏効しなかったが、評価可能な期間は最大 2 週間しかなかった。更に、リツキシマブは、ワクチン接種後の数日から 2 週間以内、またそれに続いて少なくとも 4~6 ヶ月間、投与した場合、ワクチン接種に対する反応を弱めるだろう。2 人のうち最初の患者(利用可能な十分な情報がある)は、血小板数が $1 \sim 2 \times 10^9/L$ のままで、血小板輸血、ステロイド、IVIG、リツキシマブを投与してい

たにも拘らず、ワクチン接種の 16 日後、および ITP 発症の 13 日後に頭蓋内出血により死亡した。2 人目の患者はワクチン接種の 1 日後に発院し、4 つの ITP 治療の同じ組み合わせを受けたにも拘らず、7 日後も $1 \times 10^9/L$ の数値のままだった。しかし、ビンクリスチンとロミプロスチムを追加した後に奏効した。この提案は、(この非常に限られた情報によると)初期の治療として IVIG と高用量のステロイドを投与することかもしれない。もしこれが効果を発揮せず、血小板数が非常に低いままであれば、最初の 1 週間以内に、治療を開始するにあたってしばしば推奨される最低用量よりも多めに開始する血小板生成促進薬や、奏効に応じたビンカ・アルカロイド、を含む他の治療を開始するのが適切だと思われる。リツキシマブを初期治療から除外することは、奏効に最大 8 週間かかる可能性があり、ワクチン接種への奏効が損なわれ得ることを踏まえると、殆どの症例で適切のように思える。血小板反応が確認されれば、患者を、あたかも原発性 ITP の典型的な症例のように管理できる。このような症例は、自己制限的なものと判明されるのか、持続した、ひいては慢性的な ITP になっていくものと判明されるのか、は依然として不確かである。

まとめると、私たちは、ファイザー製とモデルナ製のワクチンが、非常に稀だが、(臨床的に未診断の症例を含む)新規 ITP を引き起こし得る可能性を排除することができない。ワクチン接種直後に発症した偶発的な ITP と、ワクチン誘発性 ITP を区別することは現時点では不可能である。ワクチン接種後の血小板減少症の真の発生率を特定するためには、追加の監視が必要である。ワクチン接種後の血小板減少症の発生率が、利用可能な症例報告に基づくものよりも高いならば、ワクチン接種された人口比率が増加するにつれて、来るべき数週間で更に多くの症例が報告されるだろう、と予想される。ワクチン接種に対する宿主の奏効をよりよく理解するために、自己免疫病態生理を有すると考えられる他の症状の増悪が同様に起きるかどうかを観察することは、価値があるかもしれない。

これらの懸念にも拘らず、ワクチン接種後に症状の出る血小板減少症の発生率は、血小板疾患支援協会(PDSA)のウェブサイトの医療諮問委員会の声明の中でも述べられているように、SARS-CoV-2 感染による死亡リスクと罹患率をはるかに下まわっている。私たちは、VAERS を通じて、また適切だと見なされるその他のあらゆる方法で、この合併症やその他の潜在的な合併症を報告することを強く推奨する、PDSA と米国血液学会の推奨事項に同意する。最後に、私たちは、ワクチン接種後に異常出血や痣を報告するどんな人においても、血小板数を直ちにチェックし、血液専門医に相談することを推奨する。

既存の ITP に罹っている患者へのワクチン接種の管理は複雑であり、ここでは詳しく調査されていない。PDSA 医療諮問委員会の意見は、殆どの患者 — しかし、必ずしもすべての患者ではない — において、ワクチン接種の便益は ITP を増悪させるリスクを上まわる、というものである。現時点で、ITP 患者の場合、ワクチン接種前にベースラインの数値を取得し、その後、患者の臨床上の、および治療上の履歴に基づきワクチン接種後の追加の血小板数値を取得することが合理的であるように思える。ワクチン接種直後に、他の可能な原因が存在せず、重度の血小板減少症を発症した患者の場合、私たちは、推定された ITP に対して

積極的な治療を追求することが適切であると考えている。初回接種で血小板減少症を発症したり、既存の血小板減少症が著しく悪化したりした患者の場合、2回目のワクチン接種をすべきかどうか、または別のワクチンへ切り替えることが妥当かどうか、は更なる研究が必要である。