

新型コロナウイルスワクチンとITP

安部涼平*, 宮川義隆

COVID-19 vaccination and immune thrombocytopenia

Ryohei ABE, Yoshitaka MIYAKAWA

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, ITP, thrombocytopenia

1. はじめに

2019年12月に中国、武漢で発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は瞬く間に全世界へ拡大し、未曾有のパンデミックを引き起こした。この新興感染症を収束させるべく、短期間に大量生産できる新しい医療工学を実用化したワクチンが次々と開発された。世界各国で接種が進んだことで、この世界的な感染症禍にも徐々に終息の光が見えつつある。一方、mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンという新たな作用機序のワクチンによる副作用に、人々の関心が集まっていることも事実である。2021年1月にアメリカでファイザーの mRNA ワクチンである BNT162b2 の接種から数週間後の頭蓋内出血による死亡例 (56歳, 男性) が報告される¹⁾ と、ワクチン接種後に生じる血小板減少症が衆目の的となった。また、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) 患者においてワクチン接種後に血小板が減少したとの報告が相次ぎ²⁻⁴⁾、日本血液学会からも2021年7月に注意喚起がなされた⁵⁾。その後現在に至るまで、世界各国でワクチン接種に起因する有害事象に関する情報収集が進み、客観的データに基づいた知見が集積されつつある。本項では新型コロナウイルスに対するワクチン接種とITPの関連について概説する。

*責任者連絡先:

埼玉医科大学病院血液内科
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38
Tel: 049-276-1186, Fax: 049-295-8025
E-mail: abc0819@saitama-med.ac.jp

2. 新型コロナウイルスワクチンと副反応

2020年以降、欧米では新型コロナウイルスワクチンとして、mRNA ワクチンである BNT162b2 (ファイザー) と mRNA-1273 (モデルナ)、アデノウイルスベクターワクチンである ChAdOx1 (アストラゼネカ)、AD26.COV2.S (ジョンソン&ジョンソン; 2022年6月現在、本邦未承認) の4種が代表的である。本邦では mRNA ワクチン2種が主に選ばれている。武田薬品工業がノババックスから技術導入した遺伝子組換え蛋白ワクチンが、本邦で2022年4月に製造販売承認を取得し、接種が開始されている。ワクチン接種に伴う副反応としてはアナフィラキシーを含むアレルギー反応のほか、発熱、倦怠感、頭痛などの全身症状と接種部位の腫脹、疼痛、痒みなどの注射部位反応の頻度が高い⁶⁻⁹⁾。頻度は低いながらも重篤なものとして、mRNA ワクチンでは心筋炎や心膜炎¹⁰⁾、アデノウイルスベクターワクチンではワクチン起因性血小板減少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: VITT) や血小板減少症を伴う血栓症 (thrombosis with thrombocytopenia syndrome: TTS) と呼ばれる、抗血小板第4因子抗体の産生を介した血栓症を伴う血小板減少症などが知られている¹¹⁻¹⁴⁾。

3. 新型コロナウイルスワクチンと新規発症 ITP

前述のアメリカでの報告¹⁾以降、新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板減少や出血性合併症に関する報告が相次いでいる。主な報告を表1にまとめる¹⁵⁻¹⁷⁾。アメリカの Vaccine Adverse Event

表1 新型コロナウイルスワクチン接種後に発症したITPの主な報告

著者	Lee et al ¹⁵⁾	Moulis et al ¹⁶⁾	Choi et al ¹⁷⁾
国名	アメリカ	フランス	オーストラリア
患者数	77	106	10
年齢(歳), 中央値	63 (記載なし)	67 (16~98)	70.5 (22~86)
女性の割合	60%	54.7%	30%
血小板数(μL), 中央値	3,000 (0~47,000)	7,000 (0~87,000)	6,500 (0~22,000)
発症までの日数, 中央値	8 (0~38)	11 (1~40)	9.5 (2~27)
自己免疫疾患の既往	31.9%	17.9%	10%
出血症状	89.5%	81.4%	90%
奏効率*	92.9%	75.3%	77.8%

* ステロイド±免疫グロブリンによる治療に反応した患者の割合

Reporting System (VAERS) データからの報告では2021年3月までにワクチン接種後の新規発症ITPが77例報告されている¹⁵⁾。使用されたワクチンの内訳はBNT162b2とmRNA-1273がほぼ半数ずつで、接種からITP発症までの期間(中央値)は8(0~38)日であった。77%が1回目の接種後に、残りの23%が2回目の接種後に発症し、32%に自己免疫疾患の既往があった。発症時の血小板数(中央値)は3,000(0~47,000)/μLで、89.5%が出血症状を伴っていた。治療とその反応性に関するデータが得られた28例中、26例(93%)がステロイド±免疫グロブリン大量療法による治療に反応し、血小板数の増加(>30,000/μL)がみられた¹⁵⁾。ワクチンの種類によるITPの臨床像や重症度、治療反応性の違いは認められなかった。

フランスからもワクチン接種後の新規発症ITP 106例の解析が報告されている(表1)¹⁶⁾。使用されたワクチンの内訳はBNT162bが55%、ChAdOx1が42%、その他(mRNA-1273, AD26.COVS.2.S)が3%であった。接種からITP発症までの期間(中央値)は11(1~40)日であった。71.8%が1回目の接種後に、28.1%が2回目の接種後に発症し、17.9%に自己免疫疾患の既往があった。治療および転帰に関するデータが得られた85例においては、自然軽快が12.9%にみられ、ステロイド±免疫グロブリン大量療法による治療の奏効率が64.7%、不応例が21.2%であった。

一次治療不応例の多くは二次治療や三次治療に反応したものの、2例に頭蓋内出血を合併した。1回目の接種後にITPを発症した患者のうち7例に2回目の接種が行われ、3例で血小板減少の再燃が認められた¹⁶⁾。

イギリスからはスコットランドのレジストリデータを用いた大規模な解析が報告されている¹⁸⁾。Simpsonらの報告によれば、ChAdOx1接種後の28日間では、接種以前と比較して100,000接種あたり1.13例ITPが増加した一方で、BNT162b2の接種後ではITPの増加は認められなかった¹⁸⁾。

予防接種後のITPの発症については主に小児科領域で問題になることが多く、特に麻疹・風疹・ムンプス混合(MMR)ワクチンでは接種後6週間のITP発症リスクが6.3倍に上昇すると報告されている^{19,20)}。一方で、成人における症例対照研究では、一般的なワクチン接種とITPの発症率には明らかな関連は認められなかった²¹⁾。新型コロナウイルスワクチン接種がITPを引き起こす機序として、ウイルスタンパク質と血小板の交差反応する抗体産生²²⁾などの機序が提唱されている。これまでの報告では新型コロナウイルスワクチン接種後に発症したITPは臨床像、治療反応性ともに通常のITPと比較して大きな違いは認められない。ワクチンの接種が実際に発症リスクの上昇に関わるのかどうか、断定的な結論は出ていないのが現状である。今後のワクチン関

連有害事象の集積により、新型コロナウイルスワクチンと ITP 発症の因果関係が解き明かされることが期待される。

4. ITP 患者における新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板数の変化と病勢増悪

2021 年 6 月に米国マサチューセッツ総合病院の Kuter は、自施設で治療中または経過観察中の慢性 ITP 患者 52 名について新型コロナウイルスワクチン接種後の経過を観察したところ、12%で出血症状を伴う病勢の増悪を来したと報告した²⁾。この報告を受け、日本血液学会からも ITP 患者におけるワクチン接種後の病勢増悪に関して注意喚起がなされた⁵⁾。以降、より多数例の検討⁴⁾や前向き観察研究、健常者集団との比較²³⁾などの報告^{15, 24)}がなされ、ITP 患者の血小板数に与えるワクチン接種の影響が明らかになりつつある。

Visser らはオランダにおける他施設共同の前向き観察研究で、218 人の ITP 患者における新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板数の変化を報告した²³⁾。使用されたワクチンの内訳は mRNA-1273 92.2%、BNT162b 7.3%、ChAdOx1 0.5%であった。ベースラインと比較し、ワクチン 2 回接種 4 週間後の血小板数は 42.7%で増加、2.3%で不変、55.0%で減少していた²³⁾。健常人コントロールと比較してこれらの傾向に明らかな違いはみられなかった。13.8%で ITP の病勢増悪（血小板数がベースラインから 50%以上減少、20%を超える減少率かつ 30,000/ μ L 未満まで減少、ITP に対する救援療法を要する、のいずれかに該当）を示した。救援療法を必要とし、治療反応性に関するデータが得られた症例における奏効率は 90%と良好であった。病勢増悪のリスク因子として、ベースラインの血小板数が 50,000/ μ L 未満、ワクチン接種時に ITP の治療を継続中であること、若年であること、の 3 つが報告された²³⁾。

アメリカからは 117 人の ITP 患者における 1 回目と 2 回目のワクチン接種前後での血小板数の変化と、病勢の悪化に関する解析結果が報告されている¹⁵⁾。使用されたワクチンの内訳は mRNA-1273 42.1%、BNT162b 46.5%、ChAdOx1 7.9%、AD26.COV2.S

3.5%であった。1 回目と 2 回目の接種前後における血小板数の変化はほぼ同様で、接種後に血小板数が増加した症例、不変（増減 20%以内）であった症例、減少した症例の割合はいずれも約 30%ずつであった。1 回目の接種後に血小板数が減少した患者群においては、そうでない患者と比較して 2 回目の接種後に血小板数が減少する割合がやや高い傾向がみられた（44% vs 20%）。1 回目の接種後に 17%、2 回目の接種後に 20%の症例で ITP の病勢増悪が認められたが、救援療法を必要とした症例では全例が治療に反応して血小板数が回復した。ワクチン接種後の病勢増悪のリスク因子として脾摘後であること、これまでに 5 つ以上の ITP 治療を行われていることの 2 つが報告された¹⁵⁾。

これらの研究から、ワクチン接種後に約 30~50%の症例で血小板数の減少を経験するものの、この頻度は ITP 患者と健常者で大きな違いはなく、多くは一過性であることが示唆されている。ワクチン接種による感染と重症化の予防というメリットも多く、高齢者と免疫抑制療法中の高リスク群については、国際的にワクチンが推奨されている。なお、約 10~20%の患者に ITP の病勢増悪が起こる可能性があり、接種後の血小板数と出血症状については注意深いモニタリングが必要と考えられる。

5. まとめ

新型コロナウイルスワクチン接種の ITP に対する影響については、依然不明な点もあるが、データの集積により徐々にその輪郭が明らかとなりつつある。我々臨床医は最新の疫学データと学術論文を参考に、正確な説明と接種後の適切なモニタリングを行い、必要な患者が安心してワクチンを受けられるよう患者の不安を和らげることが望まれる。なお、ワクチンで血小板が減少した ITP 患者への追加接種の是非については、医師と患者がしっかり相談して決めることが必要である。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) Waintraub K: Death of Florida doctor after receiving COVID-19 vaccine under investigation. USA today. Published January 6, 2021. (<https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/01/06/death-florida-doctor-following-pfizer-covid-19-vaccine-under-investigation-gregory-michael/6574414002/>)
- 2) Kuter DJ: Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br J haematol* **195**: 365–370, 2021.
- 3) Jiang D, Portuguese AJ, Weatherford A, et al.: Platelet trends after Covid-19 vaccination in patients with chronic or persistent immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* **96**: E472–E474, 2021.
- 4) Woolley P, Taylor A, Shan R, et al.: Real-world, single-center experience of SARS-CoV-2 vaccination in immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **20**: 1476–1484, 2022.
- 5) 日本血液学会, COVID19 ワクチン接種時の注意喚起 (ITP, PNH) (http://www.jshem.or.jp/modules/news/index.php?content_id=91).
- 6) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* **384**: 403–416, 2021.
- 7) Falsey AR, Sobiechowski ME, Hirsch I, et al.: Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* **384**: 2348–2360, 2021.
- 8) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* **383**: 2603–2615, 2020.
- 9) Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al.: Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* **384**: 2187–2201, 2021.
- 10) Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al.: Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA* **326**: 1210–1212, 2021.
- 11) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* **384**: 2092–2101, 2021.
- 12) Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* **384**: 2124–2130, 2021.
- 13) Scully M, Singh D, Lown R, et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* **384**: 2202–2211, 2021.
- 14) Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med* **384**: 1964–1965, 2021.
- 15) Lee EJ, Beltrami-Moreira M, Al-Samkari H, et al.: SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. *Blood* **139**: 1564–1574, 2022.
- 16) Moulis G, Crickx E, Thomas L, et al.: De novo and relapsed immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccines: results of French safety monitoring. *Blood* **139**: 2561–2565, 2022.
- 17) Choi PY, Hsu D, Tran HA, et al.: Immune thrombocytopenia following vaccination during the COVID-19 pandemic. *Haematologica* **107**: 1193–1196, 2022.
- 18) Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* **27**: 1290–1297, 2021.
- 19) Miller E, Waight P, Farrington CP, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* **84**: 227–229, 2001.
- 20) Black C, Kaye JA, Jick H: MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* **55**: 107–111, 2003.
- 21) Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, et al.: A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* **120**: 4938–4944, 2012.
- 22) David P, Dotan A, Mahroum N, et al.: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) triggered by COVID-19 infection and vaccination. *Isr Med Assoc J* **23**: 378–380, 2021.
- 23) Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, et al.: COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood adv* **6**: 1637–1644, 2022.
- 24) Crickx E, Moulis G, Ebbo M, et al.: Safety of anti-SARS-CoV-2 vaccination for patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* **195**: 703–705, 2021.