

COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎

濱谷康弘, 赤尾昌治*

Myocarditis after vaccination for COVID-19

Yasuhiro HAMATANI, Masaharu AKAO

Key words: myocarditis, vaccine, COVID-19, mRNA

1. はじめに

新型コロナウイルス (COVID-19) は, 2020 年から急速な勢いで世界中に広がり, 本稿執筆の 2023 年 3 月現在も依然として収束には至っていない. その中で, COVID-19 に対するワクチンがかつてないスピードで開発され, 大規模臨床試験によりその効果が確認された¹⁾. 一方で, 数少ないながらもいくつかの副作用が報告されており, 中でも心筋炎が注目されている²⁾. 本稿では, COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎について, 疫学, 危険因子, 診断, 治療, 罹患後の管理に関して概説する.

2. 疫学

COVID-19 に対する mRNA 技術を用いたワクチンが承認された後, 世界的には 2021 年 4 月頃からワクチン接種後の心筋炎に関する報告がされはじめた^{3,4)}. その後, 米国, 英国, イスラエル, デンマークなどから, 大規模なデータベースを使用したワクチン接種後の心筋炎の頻度が報告されている⁵⁻⁹⁾.

表 1 に, ヨーロッパ心臓病学会から 2022 年に発表された, COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎に関するコンセンサスステートメントからの, 各世代と性別毎の心筋炎の発症頻度を示す¹⁰⁾. 後述の危険因子でも記載の通り, 若年男性で頻度が多い事が示唆さ

れている. また, 本邦のワクチン接種後の心筋炎に関しては, ファイザー社の BNT162b2 は 10 代男性で 3.69 件/100 万人, 20 代男性で 9.62 件/100 万人, モデルナ社の mRNA-1273 では 10 代男性で 28.8 件/100 万人, 20 代男性で 25.65 件/100 万人と報告されている¹¹⁾. ただしこれらの報告には, いくつかのバイアス (有症状の人のみ心筋炎の評価がなされている事など) が存在し, また心筋炎の診断基準が画一でない事などから, 各報告の比較や解釈には注意が必要である事を押さえておきたい.

3. 危険因子

米国, 英国, イスラエルなどのほぼ全ての報告で一貫して, 若年男性で多い事が報告されている⁵⁻⁹⁾. 5~11 歳の年齢層では, 心筋炎の発症頻度が少ないようだが, これは用量設定の影響かは定かではない¹²⁾. 性差に関しては, アンドロゲンなどの性ホルモンの影響が示唆されているが, 明確な原因は不明である^{10,13)}.

接種回数に関しては, 1 回目接種より 2 回目接種が最も頻度が多いとされている. また, 3 回目接種以降のデータは乏しいが, 現時点では 3 回目接種後の心筋炎発症率は, 2 回目接種より低い事が示唆されている^{10,13-15)}. また, 接種間隔に関する報告もされており, 1 回目接種と 2 回目接種の間隔が 30 日以内の人は, 31 日以上の人と比べて心筋炎発症頻度が多かったと報告されている¹³⁾.

ワクチン間の発症頻度の差に関しては慎重な議論が必要であるが, ウイルスベクターワクチンと mRNA ワクチンの間では, mRNA ワクチンで頻度が多いと

*責任者連絡先:

国立病院機構京都医療センター循環器内科
〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
Tel: 075-641-9161, Fax: 075-643-4325
E-mail: akao@kuhp.kyoto-u.ac.jp

表1 mRNA ワクチン 100 万回接種当たりの心筋炎の頻度 (0~7 日目まで, 海外からの報告)

年齢 (歳)	男性			女性		
	初回投与	2 回目投与	ブースター	初回投与	2 回目投与	ブースター
5~11	0.2	2.6	0	0.2	0.7	0
12~15	5.3	46.4	15.3	0.7	4.1	0
16~17	7.2	75.9	24.1	0	7.5	0
18~24	4.2	38.9	9.9	0.6	4.0	0.6
25~29	1.8	15.2	4.8	0.4	3.5	2.0
30~39	1.9	7.5	1.8	0.6	0.9	0.6
40~49	0.5	3.3	0.4	0.4	1.6	0.6
50~64	0.5	0.7	0.4	0.6	0.5	0.1
65	0.5	0.3	0.6	0.1	0.5	0.1

されている¹⁰⁾。mRNA ワクチン間の比較に関しては、特に若年男性の層で、mRNA-1273の方がBNT162b2より心筋炎の発症頻度が多かった事がいくつか報告されている^{5,9,16)}。なお、交差接種と心筋炎発症リスク増加との関連は今の所報告されていないようである¹³⁾。その他、自己免疫疾患や免疫抑制状態がリスク因子かは定かではない。

危険因子の所で最後に強調しておきたいのが、ワクチン接種の有効性である。実臨床においても、ワクチン接種が感染予防や重症化予防に有効である事は、ほぼ確立されつつある^{10,17)}。よって、若年男性であっても、現時点ではワクチン接種が推奨されている。

4. 症状・自然歴

症状は比較的軽微で、胸痛、胸部圧迫感、息切れ、動悸、倦怠感などが生じる。ワクチン接種から症状発症までは、平均2~4日と言われている¹³⁾。採血では、トロポニンが上昇し、症状発症から48~72時間後にピークを迎える。CRPは、特に心膜炎を合併している症例で上昇する事が多い。心電図は多くは非特異的であり、STセグメントの異常などが認められる。心エコー上の左室機能障害が認められるのは、ワクチン接種後心筋炎の10~20%程度とされている¹³⁾。

臨床経過は概ね良好であり、イスラエルからの54例のワクチン接種後心筋炎の検討では、心原性ショックに至ったのは1例のみと報告されている⁸⁾。臨床所見は一過性で多くは1~3週間以内には軽快し、COVID-19に合併する心筋炎よりも概して経過は良好なようである¹⁸⁾。しかし、劇症型心筋炎に至った症例は本邦でもいくつか報告されており、急性期は慎重に経過を見る必要があると考えられる¹⁹⁾。また、数か月の中期的な経過では、心臓MRIでの遅延造影の残存や、心エコー上の異常の残存が一定の割合で報告されている^{13,20)}。しかし、ワクチン接種後心筋炎の長期的な予後、心筋障害や不整脈のリスクに関しては、その頻度や危険因子は明らかになっていない。ワクチンが世界的に導入されてまだ本稿執筆時点で2~3年程度であり、今後の報告が待たれる。

5. 診断

症状、採血、心電図、心エコーの所見はいずれも非特異的であり、心筋炎の確定診断は困難である。まず重要な事として、患者背景も踏まえて、急性冠症候群を除外する事を忘れてはならない。その後、心筋炎が疑われる場合には、基本的には可能な限り心臓MRIを考慮すべきと考えられる¹²⁾。ヨーロッパ心臓病学会のコンセンサスステートメントを参考に、

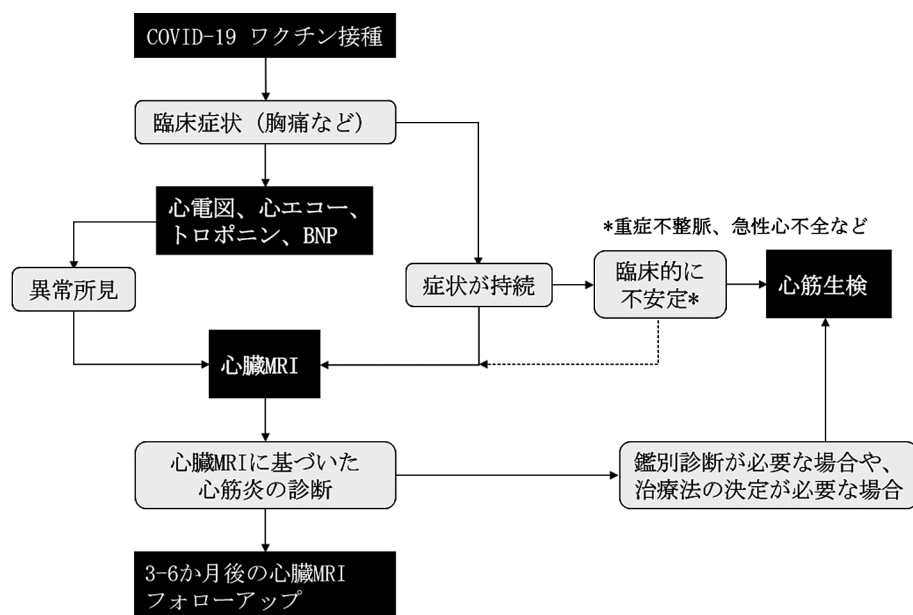


図1 ワクチン接種後心筋炎が疑われる場合の診断フロー（文献10を引用）。（著者注：症状持続の場合も、本邦ではまず心電図、心エコー、採血を施行すべきと考えられる）

ワクチン接種後に心筋炎が疑われる場合の診断フローを図1に示す¹⁰⁾。

心臓MRIに関しては、Lake Louise Criteriaという基準をもとに心筋炎と診断する²¹⁾。心臓MRIは心筋炎診断において、高い感度と特異度を有するが、不整脈を初発症状とする心筋炎の場合には心臓MRIの感度が低い事が報告されており²²⁾、注意が必要かもしれない。

心筋生検に関しては、図の通り臨床的に不安定で心臓MRIが撮像できない場合や、鑑別診断や治療法の決定が必要な場合に考慮される。ヨーロッパ心臓病学会のステートメントで心筋生検が必要なシナリオが提唱されており²³⁾、心不全や心原性ショック、高度房室ブロックや心室頻拍の症例では、（そのような状況での手技にはリスクが伴うと考えられるが）心筋生検を前向きに検討する。心筋生検の合併症頻度は1～3%程度と言われているが、確定診断に至る事が出来る点、心筋炎のetiologyが検討できる点は大きな利点と考えられる²⁴⁾。

6. 病態生理

COVID-19 ワクチンが心筋炎を引き起こすメカニ

ズムについては、いまだに不明な点が多い。今の所、過剰免疫反応、抗体の心筋への交差反応性などが考えられている²⁵⁾。また、発症頻度に大きな性差がある事から、性ホルモンの関与も示唆されている¹²⁾。ワクチン接種後の心筋病理を検討したケースシリーズでは、CD8陽性細胞を中心としたリンパ球性心筋炎の像を呈していたと報告されている²⁶⁾。一方、別の報告ではマクロファージが主体であったとされている²⁷⁾。COVID-19感染による心筋炎もマクロファージの浸潤が目立つとの報告も存在し²⁸⁾、COVID-19関連の心筋炎は、一般的なウイルス関連の心筋炎と趣が異なる可能性が示唆されている。

実際に我々もワクチン接種後の心筋炎合併例を経験したが、CD8陽性細胞とマクロファージの双方を認めるリンパ組織球性心筋炎の像を呈していた²⁹⁾。我々の症例では、心筋炎は軽微である一方で、全身の炎症所見が極めて強く、主に小児のCOVID-19罹患後に多く報告されている多系統炎症症候群に合致するものであり³⁰⁾、ワクチン接種後の心筋炎に関しては複数の表現型の存在が示唆された²⁹⁾。興味深い事に、最近COVID-19関連の心筋炎に関しても、多系統炎症症候群の診断基準を満たす表現型が存在し、それ以外のものと臨床経過や予後が異なってい

ると報告された³¹⁾。また、好酸球性心筋炎の像を呈したワクチン接種後の心筋炎症例も本邦から報告されており^{32,33)}、これらの事からは心筋炎にはいくつかのメカニズムや表現型が存在する可能性があると考えられる。

7. 治療

ワクチン接種後の心筋炎について、一律に定まった治療法は確立されていない。心不全を来す症例や左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) 低下例には、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン阻害剤や β 遮断薬、利尿剤などの、ガイドラインで推奨されている治療法が選択肢である。また、心室頻拍などの不整脈を来した場合にも、ガイドラインに準じた抗不整脈薬の投与が検討される¹⁰⁾。

免疫抑制薬については、定まった見解は乏しい。ワクチン接種後の心筋炎に過剰免疫応答の関与が示唆されている事からは、ステロイドが有効な可能性がある。しかし一方で、多くが軽症で自然軽快するため、一律にステロイド投与すべきかについては疑問が残る。ヨーロッパ心臓病学会からのコンセンサスステートメントでは、LVEFが低下する重症例には、ステロイドの投与を検討する方法が提案されている¹⁰⁾。機序の稿で述べた通り、ワクチン接種後の病態生理には複数の表現型が存在する事が示唆され、今後は病態に応じた治療法の選択が必要なのかもしれない。

8. 心筋炎罹患後の管理

ワクチン接種後心筋炎に罹患した患者に対する、追加のCOVID-19 ワクチン接種の是非については、データが無く定まった見解は無い。本稿執筆時点での最新の総説によると¹²⁾、ワクチン接種後6週以内に心筋炎に罹患した患者に対しては、追加のワクチン接種は延期すべき、となっているが、今後は安全性や有効性に関する検討が待たれる。

ワクチン接種後の心筋炎罹患後に、日常生活に復帰できるのか? についても、特に若年層に多い疾患であり、重要な点だと考えられる。これに関しては

アメリカ心臓病学会から、COVID-19 罹患後の患者に対するコンセンサスステートメントが発表されている。ここでは、(ワクチン接種後ではなく、COVID-19 感染後であるが) 心筋炎合併例では3~6か月程度は激しい運動は控えるようにとの記載になっている³⁴⁾。ただし、ワクチン接種後の心筋炎は、COVID-19 感染に伴う心筋炎よりも心筋障害が軽く³⁵⁾、また予後も良いとされており¹⁸⁾、どこまで運動制限が必要かについてはさらなる議論が必要かもしれない。

9. おわりに

本稿で、ワクチン接種後の心筋炎について、本稿執筆時点で分かっている疫学、危険因子、症状、診断、病態生理、治療、疾病管理について概説した。COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎は新たな疾患概念であり、知見が日進月歩で蓄積されている。それらについて折を見てアップデートして頂きたいと思う。

著者全員の利益相反 (COI) の開示:

赤尾昌治: 講演料・原稿料など (第一三共、バイエル薬品)

濱谷康弘: 本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) 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.
- 2) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* **385**: 1078–1090, 2021.
- 3) Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, et al.: Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **74**: 812–814, 2021.
- 4) Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al.: Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics* **148**, 2021.
- 5) Wong HL, Hu M, Zhou CK, et al.: Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: A cohort study in claims databases. *Lancet* **399**: 2191–2199, 2022.
- 6) Oster ME, Shay DK, Su JR, et al.: Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA* **327**: 331–340, 2022.

- 7) Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* **385**: 2140–2149, 2021.
- 8) Witberg G, Barda N, Hoss S, et al.: Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* **385**: 2132–2139, 2021.
- 9) Husby A, Hansen JV, Fosbol E, et al.: SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: Population based cohort study. *BMJ* **375**: e068665, 2021.
- 10) Heidecker B, Dagan N, Balicer R, et al.: Myocarditis following COVID-19 vaccine: Incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* **24**: 2000–2018, 2022.
- 11) Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al.: JCS 2023 guideline on the diagnosis and treatment of myocarditis. *Circ J* 2023 in press.
- 12) Marschner CA, Shaw KE, Tijmes FS, et al.: Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Heart Fail Clin* **19**: 251–264, 2023.
- 13) Pillay J, Gaudet L, Wingert A, et al.: Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: Living evidence syntheses and review. *BMJ* **378**: e069445, 2022.
- 14) Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al.: Risk of myocarditis after sequential doses of COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection by age and sex. *Circulation* **146**: 743–754, 2022.
- 15) Friedensohn L, Levin D, Fadlon-Derai M, et al.: Myocarditis following a third BNT162b2 vaccination dose in military recruits in Israel. *JAMA* **327**: 1611–1612, 2022.
- 16) Naveed Z, Li J, Wilton J, Spencer M, et al.: Comparative risk of myocarditis/pericarditis following second doses of BNT162b2 and mRNA-1273 coronavirus vaccines. *J Am Coll Cardiol* **80**: 1900–1908, 2022.
- 17) Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al.: Effectiveness of BNT162b2 vaccine against critical Covid-19 in adolescents. *N Engl J Med* **386**: 713–723, 2022.
- 18) Lai FTT, Chan EWW, Huang L, et al.: Prognosis of myocarditis developing after mRNA COVID-19 vaccination compared with viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* **80**: 2255–2265, 2022.
- 19) Koiwaya H, Nishihira K, Tomozoe K, et al.: Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. *Eur Heart J* **43**: 1995, 2022.
- 20) Chelala L, Jeudy J, Hossain R, et al.: Cardiac MRI findings of myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination in adolescents. *AJR Am J Roentgenol* **218**: 651–657, 2022.
- 21) Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al.: Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* **72**: 3158–3176, 2018.
- 22) Francone M, Chimenti C, Galea N, et al.: CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* **7**: 254–263, 2014.
- 23) Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* **34**: 2636–2648, 48a–48d, 2013.
- 24) Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al.: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* **116**: 2216–2233, 2007.
- 25) Heymans S, Cooper LT: Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: Clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol* **19**: 75–77, 2022.
- 26) Yamamoto M, Tajiri K, Ayuzawa S, et al.: Pathological findings of clinically suspected myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Eur J Heart Fail* **24**: 1132–1138, 2022.
- 27) Amemiya K, Kobayashi T, Kataoka Y, et al.: Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination in three young adult males: Significance of biopsy in vaccine-associated myocarditis. *Pathol Int* **72**: 385–387, 2022.
- 28) Basso C, Leone O, Rizzo S, et al.: Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* **41**: 3827–3835, 2020.
- 29) Kobayashi K, Hamatani Y, Moriyoshi K, et al.: Multisystem inflammatory syndrome and lymphohistiocytic myocarditis after Covid-19 vaccine in a middle-aged woman. *ESC Heart Fail* 2022 in press.
- 30) Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al.: Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* **39**: 3037–3049, 2021.
- 31) Barhoum P, Pineton de Chambrun M, Dorgham K, et al.: Phenotypic heterogeneity of fulminant COVID-19-related myocarditis in adults. *J Am Coll Cardiol* **80**: 299–312, 2022.
- 32) Ohtani K, Takahama S, Kato S, et al.: Acute necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination. *Eur Heart J* **43**: 2640, 2022.
- 33) Kimura M, Hashimoto T, Noda E, et al.: Fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination survived with mechanical circulatory support. *ESC Heart Fail* **9**: 2732–2737, 2022.
- 34) Writing C, Gluckman TJ, Bhavane NM, et al.: 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: Myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* **79**: 1717–1756, 2022.
- 35) Fronza M, Thavendiranathan P, Chan V, et al.: Myocardial injury pattern at MRI in COVID-19 vaccine-associated myocarditis. *Radiology* **304**: 553–562, 2022.