

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2に対するワクチンは、COVID-19パンデミックと闘うための最も重要な対策である。EMA(欧州医薬品庁)は2020年12月～2021年3月に、無作為化盲検比較試験にもとづき4つのワクチン^Aを承認した。2021年4月7日時点で、EU(欧州連合)では8,200万回以上のワクチン接種が行われており、ドイツではワクチン接種者の約4分の1がChAdOx1 nCov-19ワクチン^Bの接種を受けた。2021年2月下旬から、ChAdOx1 nCov-19のワクチン接種後の患者に、血小板減少症を伴うまれな血栓事象数例が観察されている。

◇方法

ドイツとオーストリアでChAdOx1 nCov-19ワクチン接種後に血栓症または血小板減少症を発症した患者11人について、臨床上および検査値上の特性を評価した。PF4^C-ヘパリン複合体抗体を検出するためには標準的なELISA法を、血小板活性化抗体を検出するためにはPF4増強型血小板活性化試験を、さまざまな反応条件下で実施した。この検査対象は、ワクチン関連血栓症の調査用に採取された患者の血液検体であり、PF4-ヘパリン複合体抗体アッセイのスクリーニングでは28人が陽性であった。

◇結果

最初に対象とした患者11人のうち、9人が女性で、年齢中央値は36歳(範囲、22～49歳)であった。ワクチン接種の5～16日後より、致死性の頭蓋内出血が生じた1人を除く患者全員に、1件以上の血栓イベントが発生した。1件以上の血栓イベントを呈した患者のうち、9人が大脳静脈血栓症、3人が内臓静脈血栓症、3人が肺塞栓症、4人がその他の血栓症であり、これらの患者のうち6人が死亡した。5人の患者が播種性血管内凝固を発症した。症状の発症前にヘパリンを投与されていた患者はいなかった。PF4-ヘパリン複合体抗体陽性であった28人の患者全員が、ヘパリンと無関係に、PF4の存在下での血小板活性化アッセイで陽性を示した。血小板活性化は、高濃度のヘパリン、Fc受容体阻害モノクローナル抗体、および免疫グロブリン(10 mg/mL)によって阻害された。PF4またはPF4-ヘパリンでアフィニティー精製した患者2人の抗体を用いた追加試験により、患者2人にPF4依存性の血小板活性化が確認された。

◇考察

SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 nCov-19の接種から約1～2週間後に発症した中等度～重度の血小板減少症、およびまれな部位での血栓性合併症の臨床像から、重度のヘパリン起因性血小板減少症と臨床的に類似した

^A mRNA ベースの2つのワクチン BNT162b2(Pfizer-BioNTech社)と mRNA-1273(Moderna社)、およびアデノウイルスベクターワクチンの ChAdOx1 nCov-19(AstraZeneca社)と Ad26. COV2.S(Johnson & Johnson/Janssen社)

^B SARS-CoV-2のスパイクタンパク抗原をコード化する組換えアデノウイルスベクターワクチン

^C 血小板第4因子

疾患であることが示唆される。ヘパリン起因性血小板減少症は、カチオン性PF4とアニオン性ヘパリンとの多分子複合体を識別する血小板活性化抗体が引き起こす、よく知られた血栓性疾患である。しかし、ヘパリン起因性血小板減少症における通常の状況とは異なり、これらのワクチン接種者は、血栓症および血小板減少症の発生の原因となるようなヘパリンの投与を受けていなかった。

今回観察された抗体が、ワクチン接種の強い炎症刺激によって生じたPF4に対する自己抗体なのか、あるいはワクチンによって生じた抗体がPF4および血小板と交差反応したもののなのかについては、今後の研究が求められる。

今回の発見には、いくつかの重要な臨床的意味がある。第一に、一部の患者で脳や腹部などの通常ではみられない部位に静脈または動脈血栓症を発症し、それらがワクチン接種から約5～20日後に臨床的に明らかになることを、臨床医は認識すべきである。このような反応が血小板減少を伴う場合は、先行するCOVID-19ワクチン接種による有害事象の可能性もある。これまでのところ、この反応はChAdOx1 nCov-19ワクチンでのみ報告されており、このワクチンは、ドイツではワクチン接種者の約25%、オーストリアでは約30%に使用されている。

第二に、ヘパリン起因性血小板減少症の患者でPF4-ヘパリン複合体抗体を検出するELISAは広く利用可能であり、PF4に対する抗体に関連したワクチン接種後の血小板減少症や血栓症の可能性について患者の調査に用いることが可能である。ヘパリンへの直近の曝露歴のない患者でELISAの結果が強く陽性を示すことは、極めて異常であると言える。

第三に、今回、これらの抗体がPF4を認識すること、PF4の添加により血小板活性化アッセイでの検出性が大幅に増加することが示された。ワクチン接種後にPF4に対する血小板活性化抗体が形成されるという新しく見出された機序にもとづき、PF4依存型ELISAまたはPF4増強型血小板活性化アッセイを使用することで、ワクチン起因性の免疫性血栓性血小板減少症の確定診断が可能になると考えられる。これらのまれな血小板活性化抗体の検出は、症例の特定やChAdOx1 nCov-19および他のワクチンの将来的なリスク・ベネフィット評価に大いに関連すると考えられる。

最後に、ヘパリン起因性血小板減少症との混同を避けるため、本稿で述べてきたこの新規の疾患を「ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症^D (VITT)」と命名することを提案する。

◇結 論

ChAdOx1 nCov-19によるワクチン接種は、PF4に対する血小板活性化抗体を介した免疫性血小板減少症をまれに発症させる可能性があり、これは、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) と臨床的に類似している。

^D vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia