

【 スイス Swissmedic 】

COVID-19 ワクチン接種に関連した心筋炎/心膜炎:Swissmedic が受けた症例報告

Myocarditis/pericarditis in association with COVID-19 immunisation: Case reports received by Swissmedic

Swissmedic Vigilance-News Edition 27 – November 2021

通知日:2021/11/29

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news-27.html>

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG_Vigilance-News-Edition_27_2021%2011%2029.pdf

SARS-CoV-2ウイルスに対して使用されているワクチンには、ヒトへの使用が初めて承認されたmRNAベースのワクチン(Pfizer社/BioNTech社製ワクチンおよびModerna社製ワクチン)が含まれており、その安全性の継続的な評価が非常に重要である。2021年3月末までに、Swissmedic^Aは、ワクチン接種との時間的関連が疑われた35歳の男性における心筋炎の最初の報告を受けた。イスラエルで症例が数件報告されると¹⁾、COVID-19ワクチン接種後に起こり得るこれらの副反応は、国際的なファーマコビジランスにおける新たな安全性問題として浮上した。スイスでは医療従事者に対して、mRNAワクチンと心筋炎の症例との関連が疑われること、またその評価が進行中であることが2021年6月4日に最初に通知された²⁾。本記事では、スイスの全国ファーマコビジランスデータベースを用いて、COVID-19ワクチン接種後の心筋炎に関する症例報告の評価を行った。

2021年8月13日時点で、すべてのCOVID-19ワクチンについて、MedDRAの基本語(PT)^Bの「心筋炎(myocarditis)」(n=73)または「心膜炎(pericarditis)」(n=22)が報告された症例が95例あり、これらを今回の解析に組み入れた。注目すべきことに、PTの「心筋炎」の症例の一部(n=5)では、心膜関連の疾患も記録されていた(PT:「心嚢液貯留(pericardial effusion)」。全症例のうち、81例はModerna社のCOVID-19ワクチン[‘Spikevax’]との関連で報告され、13例はPfizer社/BioNTech社のワクチン接種後の症例として報告された。1例の報告症例では、ワクチンの製造元が特定されていなかった。

両ワクチンの報告を合わせると、若年男性における心筋炎/心膜炎の報告数の実測値は、バックグラウンド発生率を考慮して計算した期待値と比較して、統計的に有意に高かった⁴⁾。さらに、40歳未満の男性患者の各年齢層(すなわち、10~19歳、20~29歳、30~39歳)で一貫して、実測値/期待値比が高かった。

今回の症例集積では、心筋炎/心膜炎の診断は、米国CDCの基準³⁾に従って判定され(表1)、大部分の症例(n=90, 94.7%)でワクチンとの関連について「可能性が高い(probable)」(n=57)または「確定的(confirmed)」(n=33)と評価された。これらの症例報告の多くでは、典型的な臨床症状、ならびに心筋炎に特異的な検査結果(胸痛、呼吸困難、動悸、トロポニン増加、一貫性のあるMRI所見など)および/または心膜炎に特異的な検査結果(ECG異常所見、心エコーまたはMRI所見による心嚢液貯留など)が記録されていた。

^A the Swiss Agency for Therapeutic Products: 医薬品および医療機器に関するスイスの規制機関

^B preferred term: 医薬品有害反応は、ICH 国際医薬用語集(MedDRA)のPT語で報告される。

表1: 検討された症例集積における心筋炎/心膜炎の診断

| | 症例の合計 | ワクチンとの関連が 確定的な症例 | ワクチンと関連する 可能性が高い症例 |
|----------|-------|---------------------|-----------------------|
| 心筋炎 (PT) | 73 | 27 | 43 |
| 心膜炎 (PT) | 22 | 6 | 14 |
| 全症例 | 95 | 33 | 57 |

すべての症例が重篤と報告されていた (n=95, 100%)。86例 (89.5%) は入院を要する症状, 7例 (7.4%) は「生命を脅かす (life threatening)」症状と評価された。1例の症例報告で, 心筋炎の致命的転帰が報告された。

検討した心筋炎/心膜炎の全症例では, 患者の年齢は16~88歳 (平均39歳) にわたっていた。入院した患者の年齢は, 18~73歳 (平均44歳) であった。

一般集団における心筋炎の既知の疫学的知見⁴⁾と一致して, 本イベントは男性 (n=79, 83%) と若年成人に多く発生し, 18~44歳の患者で60例 (全体の63%) 報告された。3例 (3%) は16~17歳の青少年男子で発生した。

報告された情報によれば, 1回目接種後 (n=33, 35%) よりも, 2回目接種後 (n=51, 54%) の症例が多かった。発生までの日数 (TTO)^cの平均値は6.7日 (範囲: 1日以内~26日) で, 1回目接種後 (TTOの平均値11.3日) よりも, 2回目接種後 (TTOの平均値3.7日) の方が症状の発現が早いようであった。

心筋炎/心膜炎の臨床経過については, 治療後はほとんどが軽度から中等度であった (患者は数日後に退院した)。後述の死亡例を除いて, 集中治療について明確に言及した症例はなかったが, この情報は症例報告フォームではシステム上, 記録されない。転帰は, 「回復/消失 (recovered/resolved)」 (n=23, 24%) または「軽快/消失しつつある (recovering/resolving)」 (n=39, 41%) と報告されていた。19例 (20%) では, 報告時点で転帰は「未回復 (not recovered)」とされ, 13例 (13.7%) では, 心筋炎/心膜炎の転帰が「不明 (unknown)」のままであった。

「致命的 (fatal)」な転帰となった唯一の報告は, 基礎疾患として重篤な腎疾患と心疾患のある高齢の男性患者の症例であった。この患者はCOVIDワクチンの初回接種から26日後に重度の心不全を発症した。臨床経過は芳しくなく, 病院内であらゆる集中治療を行ったにもかかわらず, 心原性ショックで死亡した。剖検報告書には, 直近に心筋炎罹患があったことを認めるいくつかの所見が含まれており, ウイルスが原因である可能性が高い。

総じて, COVID-19ワクチン接種と心筋炎の間に存在し得る因果関係の根底にある病理学的機序は, 現時点で明らかではない。理論的には, ワクチンによって産生されたスパイクタンパク質と心筋細胞との相互作用, および/またはワクチンへの炎症反応などが考えられる⁵⁾。

この機序については不明確な点があるとはいえ, 心筋炎のまれな症例とmRNAワクチンとの因果関係に関し, 世界各地で得られたエビデンスが現在蓄積されつつある。その結果, 最近ではこのリスクの可能性が製品情報に記載され, HPC^dで医療従事者に通知されている⁶⁾。

スイスでの症例数がまだ少ないため, 今回の症例集積から心筋炎の発生率を正確に推定することはできない。Swissmedic では, 心筋炎は[‘Comirnaty’]よりも[‘Spikevax’]との関連で多く報告されている。しかしながら, 自発報告のみにもとづいてこの2つのワクチンを比較することは方法論的に問題があると考えられ, この報告数の差がスイスでの[‘Spikevax’]の使用率が高いことによるという説を除外することはできない。したがって, 心筋炎のリスクに差がある可能性については, より大規模な集団を対象とした他の研究のデータにもとづいてさらに調査・検

^c time-to-onset

^d Healthcare Professional Communication

討する必要がある。また、このような症例のその後の臨床経過と転帰に関しては、適切にデザインされた臨床研究を含む長期的な研究が非常に重要である。

[執筆者: Valeriu Toma, MD, Thomas Stammschulte, MD, Safety of Medicines division, Swissmedic]

文献および関連資料

- 1) Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, Zoabi M, Aisman M, Goldschmid N, Berar Yanay N. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021 Jun 29;39(29):3790-3793. doi: 10.1016/j.vac-cine.2021.05.087. Epub 2021 May 28. PMID: 34092429; PMCID: PMC8162819
- 2) [Investigation of reports of myocarditis in connection with COVID-19 mRNA vaccines](#)
- 3) CDC-Overview of Myocarditis and Pericarditis:
<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf>
- 4) Kang M, An J. Viral Myocarditis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- 5) Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to “Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases” *Clin Immunol*. 2021; 224.
- 6) [DHPC – mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 \(COVID-19 Vaccine Moderna und Comirnaty\) \(swissmedic.ch\)](#)

参考情報

※ニュージーランドMEDSAFEは2021年12月20日付で、[‘Comirnaty’]接種により心筋炎/心膜炎が起こる可能性についてAlert communication^Eを発出した。また、COVID-19ワクチン独立安全性監視委員会による[‘Comirnaty’]接種後の心筋炎死亡例についての評価結果^Fを公表した。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【WHO】[Vol.19 No.25 \(2021/12/09\)](#)R02「COVID-19ワクチン:心筋炎のシグナル」

COVID-19ワクチンの接種後に発現した心筋炎に関し、2021年5月5日時点でWHOの副作用データベースのVigiBaseに収載されていた個別症例安全性報告の評価が行われている。

^E <https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/comirnaty-myocarditis-reminder.htm>

^F <https://www.health.govt.nz/news-media/media-releases/statement-covid-19-vaccine-independent-safety-monitoring-board>