

【オランダ Lareb】

COVID-19 ワクチンのブースター接種:リンパ節症の有害事象シグナル

Overview of lymphadenopathy after Covid-19 Booster vaccination

News

通知日:2022/02/04

https://www.lareb.nl/media/o5rlkdvg/signal_2022_overview_lymphadenopathy_after_booster-covid-19.pdf

(抜粋)

◇背景

EMAはこれまでに、SARS-CoV-2に対する能動免疫として4種のCOVID-19ワクチンを承認しており、オランダでも使用されている。BioNTech社/Pfizer社製[‘Comirnaty’], Moderna社製[‘SpikeVax’], AstraZeneca社製[‘Vaxzevria’], およびJanssen社製である。BioNTech/PfizerおよびModernaのワクチンはいずれもmRNAワクチンで、ウイルススパイク(S)タンパク質をコードしたものであるが、AstraZenecaとJanssenのワクチンはアデノウイルスベクターを使用している^{1,4)}。いずれのCOVID-19ワクチンも、モニタリング強化^Aの対象となっている。オランダで最も広範に使用されているワクチンはBioNTech/Pfizerワクチン[‘Comirnaty’]である。

オランダにおけるブースター接種キャンペーンでは、PfizerおよびModernaのmRNAワクチンが現在使用されている。

リンパ節症は、異常な大きさ(例えば1 cm以上)または硬さのリンパ節を指す。触知可能な鎖骨上、膝窩、頤下、および腸骨のリンパ節、ならびに5 mmを超える滑車上リンパ節は異常なものとみなされる。これらの部位のリンパ節は触知がより容易である。ほとんどの患者では、リンパ節症は良性で、自然軽快する。

リンパ節症は、感染症、自己免疫障害、悪性疾患、医薬品、医原性のものなど、多くの原因が考えられる。発生部位が原因の特定に役立つことが多い。

リンパ節症はCOVID-19ワクチンの予防接種後有害事象(AEFI)^Bとしてよく知られており、ブースター接種キャンペーンで使用されているPfizerおよびModernaのワクチンの製品概要(SmPC)^Cにも記載されている¹⁻²⁾。

COVID-19ワクチンのブースター接種後の副反応に関するLarebの報告では、AEFI全報告を接種回別にみると、いくつかのAEFIは、1回目および2回目接種後に比べてブースター接種後の報告割合が高くなっていた。本概要では、特にブースター接種後のリンパ節症の報告に着目する。

◇Larebへの報告

報告について日常的に選別を行っている中で、報告の多くがリンパ節症に関するものであることが注意を引いた。Larebは2022年1月25日までに、ブースター接種後のリンパ節症に関する報告を計714件処理した。ブースター接種キャンペーンで提出されたすべての報告の処理・コード化が完了しているわけではないため、未完了の報告は本概要に含まれていないことに留意すべきである。

^A モニタリング強化(additional monitoring)は、特定の医薬品に関わる医薬品有害反応(ADR)報告を促すことを主な目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月 EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)がレビューし、EMA のウェブサイト上で公表される。詳しくは NIHS 医薬品安全性情報 [Vol.11 No.12\(2013/06/06\)R01](#) を参照。

^B adverse events following immunization

^C summary of product characteristics

表1: ワクチン接種回別のリンパ節症報告件数 (MedDRA PT^Dレベル)

| MedDRA PT | ワクチン接種回別の報告件数 | | | |
|--|---------------|-------------|------------|-------------|
| | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 合計 |
| 注射部位リンパ節腫脹 (Injection site lymphadenopathy) | 1 | 4 | 18 | 23 |
| リンパ節炎 (Lymphadenitis) | 27 | 24 | 12 | 63 |
| リンパ節症 (Lymphadenopathy) | 2792 | 2539 | 582 | 5913 |
| 縦隔リンパ節腫脹 (Lymphadenopathy mediastinal) | 1 | 3 | | 4 |
| 傍気管リンパ節腫脹 (Paratracheal lymphadenopathy) | 1 | 1 | | 2 |
| ワクチン接種部位リンパ節腫脹 (Vaccination site lymphadenopathy) | 2 | 20 | 102 | 124 |
| 合計 | 2824 | 2591 | 714 | 6129 |

表2: ワクチン種類別のリンパ節症報告件数

| ワクチンの種類 | ワクチン接種回別の報告件数 | | | |
|-------------|------------------|-------------|------------|-------------------|
| | 1回目 | 2回目 | 3回目 | 合計 |
| AstraZeneca | 244 | 25 | | 269 |
| Janssen | 163 | | | 163 |
| Moderna | 776 ^E | 363 | 60 | 1174 ^F |
| Pfizer | 1636 | 2203 | 653 | 4492 |
| 不明 | 4 | | 1 | 5 |
| 合計 | 2824 | 2591 | 714 | 6129 |

ワクチン接種からリンパ節症発現までの平均日数をワクチン接種回別に表3に示す。接種回数を重ねるにつれ発現までの日数が短くなっているのが見て取れる。また、リンパ節症の持続日数も3回目接種後はやや長くなっている。

表3: ワクチン接種回別のリンパ節症発現までの平均日数および持続日数

| | ワクチン接種回 | | |
|-----------|---------|------|------|
| | 1回目 | 2回目 | 3回目 |
| 報告件数 | 2824 | 2591 | 714 |
| 発現までの平均日数 | 3.45 | 1.92 | 1.13 |
| 平均持続日数 | 6.72 | 6.14 | 6.96 |

◇他の情報源

◇SmPC

PfizerワクチンのSmPC^Gには、リンパ節症はワクチン接種後の“uncommon”ADR^Gであること(頻度が低い; 発現割合 $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), またブースター(3回目)接種を受けた参加者では、2回接種を受けた参加者に比べ、リンパ節症の発生率が高いこと(5.2% vs 0.4%)が臨床試験で示されたと記載されている。Modernaワクチンの

^D Preferred Term (基本語)

^E 原文の通りであるが、「777」の間違いであると思われる。

^F 原文の通りであるが、「1200」の間違いであると思われる。

^G adverse drug reaction (医薬品有害反応)

SmPC²⁾には、リンパ節症は“very common” (頻度が非常に高い) ADR^Hとして記載されている。リンパ節症の多くが腋窩リンパ節症で、一部の症例では他の部位 (頸部リンパ節、鎖骨上リンパ節など) のリンパ節症もみられたと記載されている。

◇使用状況に関するデータ

オランダでは2022年1月19日までに、ブースター (3回目接種) が計7,985,352回実施されている。10月6日以降、重篤な免疫不全者約132,478人が地域の保健所で3回目接種を受けている⁶⁾。Larebが報告を受けたリンパ節症の症例すべての処理・コード化が完了しているわけではないため、接種回別の報告割合はまだ算出していない。

◇文献

COVID-19ワクチン接種後に、ワクチン接種部位と同じ側の腋窩リンパ節症が臨床所見およびX線所見にもとづき報告されている⁷⁻¹⁰⁾。このことは、特にがんの病期分類中または再分類中の患者で、重要な診断上のジレンマとなり得るとÖzütemizら¹⁰⁾は述べている。というのは、この良性のリンパ節腫脹はがんの転移に似ていることがあり、不要な生検や治療の変更につながる可能性があるためである。同論文では、COVID-19 mRNAワクチンを2回接種済みの乳癌患者および頭頸部扁平上皮癌患者が、ブースター (3回目) 接種後にFDG PET/CT検査¹⁾で代謝亢進性反応性リンパ節腫脹を新たに発現した症例を報告している。

Cohenら⁸⁾は、Pfizerワクチン接種後にFDG PET/CT検査を受けた患者を対象に、代謝亢進性リンパ節症の全体的な発生率、ならびにそれとがん患者でのPET-CT検査の読影結果との関連を検討するための研究を実施した。ワクチン接種を受けた患者計728人 (All-Vac群) を組み入れた。そのうち346人は1回目接種のみを受け (Vac-1群)、382人は2回目接種も受けた (Vac-2群)。代謝亢進性リンパ節症の発生率は、All-Vac群で45.6%、Vac-1群で36.4%、Vac-2群で53.9%であった。Cohenら⁹⁾はさらに、Pfizerワクチンの3回目接種後にFDG PET/CT検査を受けたがん患者を対象に、代謝亢進性リンパ節症の経時的な発生率、ならびにそれとがん患者での¹⁸F-FDG PET-CT検査の読影結果との関連を調べた。Pfizerワクチンの3回目接種後に¹⁸F-FDG PET-CT検査を受けたがん患者計179人を順次組み入れた。いずれかのグレードの代謝亢進性リンパ節症の発生率は47.5%、グレード3~4の代謝亢進性リンパ節症の発生率は8.9%であった。ワクチン接種から5日以内に実施した検査の82.5%で代謝亢進性リンパ節症が特定された。

◇機序

ワクチン接種関連の反応性リンパ節腫脹は、疼痛および腫脹と同様、ワクチンの局所性副反応とみなされており、mRNAワクチンという新しいタイプのCOVID-19ワクチンの接種後には、他のワクチンに比べ高頻度に発現がみられている¹¹⁻¹⁴⁾。多くのワクチンと同様、mRNAワクチンは、抗原提示細胞が局所リンパ節へ移動し、細胞性 (T細胞) 免疫応答および液性 (B細胞) 免疫応答の両方が誘導されることに依拠する。mRNAワクチンは、タンパク質ベースのワクチンに比べ、B細胞のより強力な急速な増殖をリンパ節の胚中心で誘導することから、リンパ節症の発生率が上昇する可能性が高い¹¹⁾。

Cohenら⁷⁾は、COVID-19ワクチン接種後の代謝亢進性リンパ節症の発生と、ワクチン接種後の血清抗体検査との間に高い相関があることを報告している。Cohenら⁷⁾は文献にもとづき、COVID-19ワクチン関連の代謝亢進性リン

^H 有害反応の発現割合は、SmPC では次のように記載される。“very common” (≥ 1/10); “common” (≥ 1/100 ~ < 1/10); “uncommon” (≥ 1/1,000 ~ < 1/100); “rare” (≥ 1/10,000 ~ 1/1,000); very rare (< 1/10,000)。(EMA の SmPC の記載に関するガイドライン https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-section-48-undesirable-effects_en.pdfより)

¹ がん細胞がブドウ糖を多く取り込むことから、PET-CT 検査 (FDG-PET 検査) ではブドウ糖と性質が似た ¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose) という薬剤を使って検査する。

パ節症の特徴は、1回目接種後と2回目接種後で異なる述べている。これはおそらく、1回目接種後に誘導される免疫応答と、その3週間後に行われる2回目接種で誘導される既往免疫応答との違いを反映しているのであろう。1回目接種後の一次免疫応答でのナイーブ細胞の反応と、2回目接種後のメモリーB細胞およびメモリーT細胞の反応は異なる。メモリー細胞はすでにクローン性増殖、分化、および抗体親和性の成熟を経ているため、既往免疫応答は最小限のタイムラグで誘導される。

◇考察および結論

局所性反応原性(注射部位腫脹、温感、炎症、紅斑など)は、他のAEFIに比べ、ブースター接種後に高い割合でLarebに報告されていた。ブースター接種後、「リンパ節症」(MedDRA PT)の報告はAEFIの全報告の3.29%を占めているが、2回目接種後は0.87%、1回目接種後は0.51%である。PfizerワクチンおよびModernaワクチンのSmPCならびに文献においても、リンパ節症はブースター接種後の発生率が高いことが示されている。オーストラリアでは、ブースター接種後にTGA^Jに報告された有害事象で最も多いのはリンパ節症である¹⁵⁾。

Lareb報告書式の追加質問により、ブースター接種後は、それまでのいずれの接種回よりも、リンパ節症の影響/重症度が平均して高かったことが見て取れる。また、リンパ節症が発現するまでの日数は平均して短く、持続日数はやや長くなっている。

リンパ節症はPfizerワクチンおよびModernaワクチンの副反応として記載されているが、ブースター接種後にこの副反応が発現あるいは重症化する可能性について、接種を受けた人すべてで心構えができていたとは限らない。不明な点が多いことが、無用の懸念を生じさせる。

本シグナルは2022年2月3日時点の検出である。それ以降に他の情報が得られるようになった可能性がある。公式のSmPCを含む最新情報については、オランダ医薬品評価委員会(MEB)のウェブサイト^Kを参照すること。

文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency. SmPC Comirnaty. 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 2) European Medicines Agency. SmPC Spikevax. 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 3) European Medicines Agency. SmPC Vaxzevria 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astazeneca-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 4) European Medicines Agency. SmPC Covid-19 vaccine Janssen. 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 5) Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam*

^J Therapeutic Goods Agency (オーストラリア医療製品管理局)

^K <https://www.cbg-meb.nl/>

Physician. 2016;94(11):896-903.

- 6) Rijksoverheid. Corona dashboard. 2022. <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/> Accessed 27-01-2022.
- 7) Cohen D, Hazut Krauthammer S, Cohen YC, Perry C, Avivi I, Herishanu Y et al. Correlation between BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy and humoral immunity in patients with hematologic malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3540-9. doi:10.1007/s00259-021-05389-x.
- 8) Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, Even-Sapir E. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [(18)F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):1854-63. doi:10.1007/s00259-021-05314-2.
- 9) Cohen D, Hazut Krauthammer S, Wolf I, Even-Sapir E. A sigh of relief: vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy following the third COVID-19 vaccine dose is short in duration and uncommonly interferes with the interpretation of [(18)F]FDG PET-CT studies performed in oncologic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021:1-7. doi:10.1007/s00259-021-05579-7.
- 10) Özütemiz C, Potter DA, Özütemiz A, Steinberger D. Lymphadenopathy after the third Covid-19 vaccine. *Curr Probl Cancer Case Rep*. 2021;4:100127. doi:10.1016/j.cpcr.2021.100127.
- 11) Lam DL, Flanagan MR. Axillary Lymphadenopathy After COVID-19 Vaccination in a Woman With Breast Cancer. *JAMA*. 2022;327(2):175-6. doi:10.1001/jama.2021.20010.
- 12) Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, Levy AD, McGrath AL, Drotman M et al. Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging*. 2021;75:12-5. doi:10.1016/j.clinimag.2021.01.016.
- 13) Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of Unilateral Axillary Lymphadenopathy Detected on Breast MRI in the Era of COVID-19 Vaccination. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):831-4. doi:10.2214/ajr.21.25604.
- 14) Washington T, Bryan R, Clemow C. Adenopathy Following COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 2021;299(3):E280-e1. doi:10.1148/radiol.2021210236.
- 15) Therapeutic Goods Agency. COVID-19 vaccine weekly safety report - 06-01-2022. 2021. <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-06-01-2022>

参考情報

※ワクチン接種回別、およびワクチン種類別のAEFIの詳細は、原文(以下のURL)の図表を参照。

https://www.lareb.nl/media/o5rlkdvg/signal_2022_overview_lymphadenopathy_after_booster-covid-19.pdf

※厚労省の新型コロナQ&Aにもリンパ節の腫れについて掲載されている。

<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0091.html>