

mRNA 1273 ワクチン 1 回目接種後の初発症状として横紋筋融解症を伴う致死的な血栓性微小血管症:症例報告

ハイライト

- mRNA-1273 ワクチン接種後に下肢痛及び樹枝状皮斑が発現した症例
- 血中クレアチンキナーゼ値が著明に上昇し、MRI で筋炎が認められた。
- 横紋筋融解症が発現し、多臓器不全により死亡。
- 剖検材料の病理組織学的検査により、全身性の細動脈血栓が認められた。
- ワクチン誘発性補体活性化症候群が病変の原因となっている可能性がある。

抄録

mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種後に、重度の横紋筋融解症と細動脈の多発性血栓症を発症した日本人男性の症例を報告する。患者は急速に進行する横紋筋融解症と複数臓器の梗塞を発症した。抗血小板第 4 因子抗体検査は陰性であった。積極的な輸液投与、血液透析、抗凝固薬、高用量ステロイド、エクリズマブ投与などの集中的な支持療法にもかかわらず、最終的に患者は多臓器不全で死亡した。剖検では、細動脈における多発性血栓症と臓器壊死が認められた。免疫蛍光法で検出された血清補体低値と腎糸球体内の C3 沈着は、免疫を介した機序の可能性を示唆した。我々の知る限りでは、これは COVID-19 ワクチン接種後の有害事象としての横紋筋融解症および細動脈の多発性血栓症の最初の症例報告である。

キーワード

- [COVID-19](#)
- [mRNA-1273](#)

- [SARS-CoV-2](#)
- [横紋筋融解症](#)
- [血栓症](#)
- [補体活性化](#)

Introduction

メッセンジャーRNA(mRNA)ベースの mRNA-1273 ワクチンは COVID-19 に対して高い効力を示すが([Baden et al.,2021](#))、ワクチン誘発性免疫性血小板減少症や血栓形成(ヴェット)など、まれではあるが重篤な血栓性有害事象を引き起こすことが報告されている([Greinacher et al.,2021](#))を参照のこと。ヴェットのほか、最近では COVID-19 ワクチン接種後に横紋筋融解症を発症した症例が報告されている([Ajmera,2021 年](#)および [Faissner et al.,2021](#))を参照のこと。

本稿では、mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種後に致死的な全身性血栓症を来した横紋筋融解症のまれな症例を報告する。

症例の提示

重大な病歴も併存疾患もない 57 歳の日本人男性が、mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種から 2 週間後に亜急性の下肢痛を発症した。ワクチン接種の 4 週間後、前院で横紋筋融解と診断され、35 日目に当院を紹介された。患者は薬剤を一切服用しておらず、ヘパリンの使用歴もなかった。診察では四肢の皮膚に樹枝状皮斑が認められた(図 1A)。BMI は 21.5 kg/m² であった。末梢血塗抹標本は正常であった。臨床検査では、ヘモグロビン値 13.3 g/dL、血小板数低値(4.5 × 10⁹/L)、ハプトグロビン値正常(111 mg/dL、正常範囲:25-176 mg/dL)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長(42.0 秒、正常範囲:20-38 秒)、プロトロンビン時間正常(11.6 秒、正常範囲:10-13 秒)、D ダイマー高値(7.2 μg/mL、正常範囲:0~1-0~5 μg/mL)、クレアチンキナーゼ(CK)高値(12096 U/L、正常範囲:60-287 U/L)が認められた。酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)で測定した ADAMTS-13 の活性は 67%であった。フローサイトメトリー分析では発作性夜間血色素尿症(PNH)クローンは検出されなかった。抗 SARS-CoV-2 スパイク抗体および抗ヌクレオカプシド抗体は、それぞれ 169 U/mL および陰性であり、SARS-CoV-2 ワクチン接種と一致していた。希釈した Russell viper venom time(dRVVT)は 1.5(正常:1.2 以下)、ループス APTT は 72.5 秒(正常:46.5 以下)であった。下肢の MRI の T2 強調画像では、急性筋炎と一致する大腿筋の信号強度の上昇が認めら

れた(図 1B)。しかし、MRI 上の明らかな信号変化にもかかわらず、大腿四頭筋生検では横紋筋融解症も炎症細胞浸潤も認められなかった(図 1C)。免疫性筋炎と抗リン脂質抗体症候群(APS)に関連した抗体は陰性であった。骨髄生検では骨髄細胞数は正常であった。腹部 CT では大量の腹水を認めたが、悪性細胞の浸潤は認められなかった。

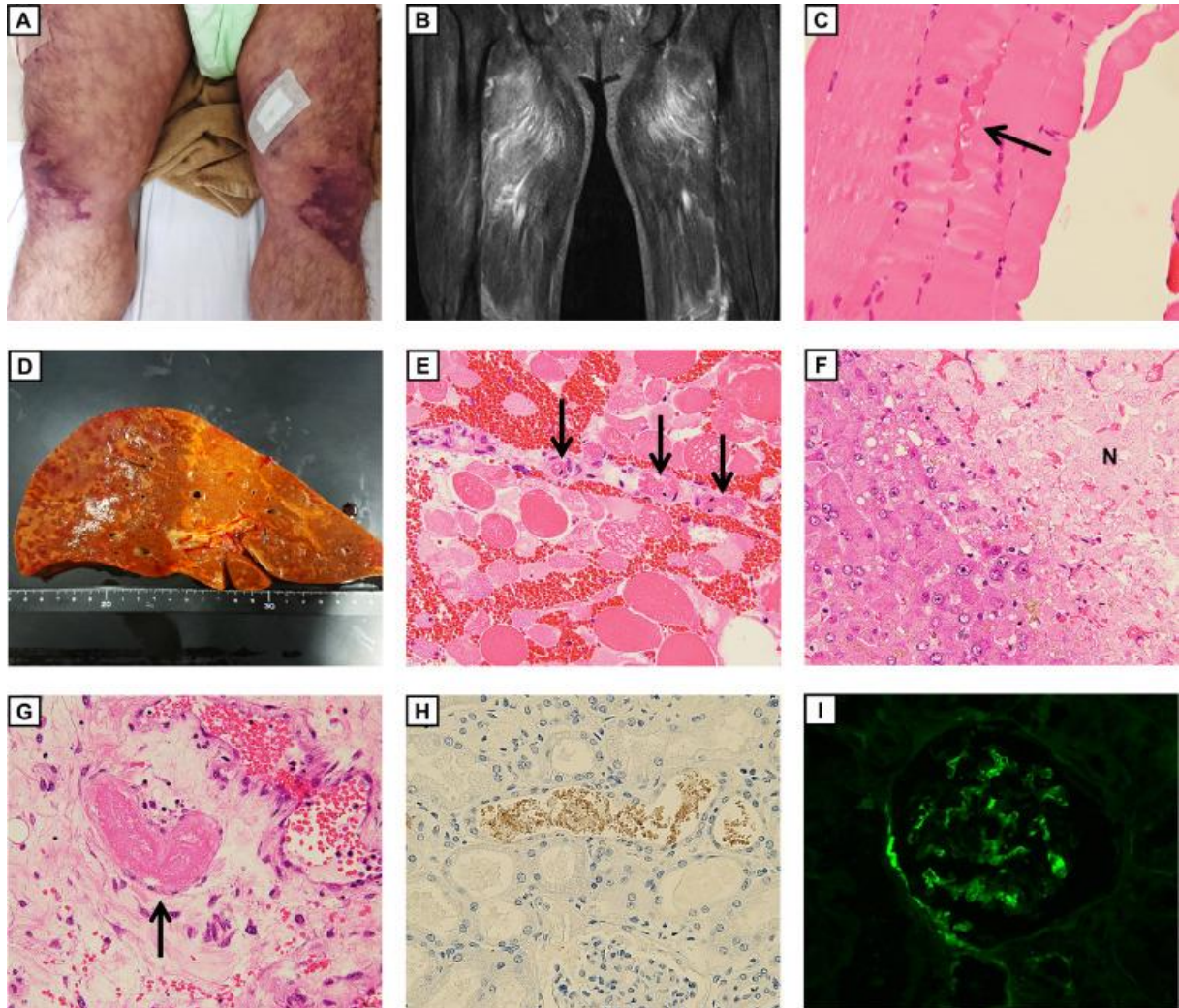


図 1 皮膚変化および病理組織学的所見

[完全なキャプションを表示する](#)

- [大きな画像を表示](#)
- [図ビューア](#)
- [高解像度画像のダウンロード](#)
- [ダウンロード\(PPT\)](#)

患者の臨床経過は、重度の横紋筋融解症、重度の腎不全、ならびに小動脈の多発性血栓症による消化管および腸腰筋の大量出血を合併していた。横紋筋融解症に対しては輸液による治療を開始したが、血清クレアチンキナーゼ(CK)値は入院 4 日後に 74804 U/L をピ

一クに上昇し続け、腎機能は急速に悪化し、血液透析が必要となった。フォローアップ CT では肝臓および腎臓に複数の造影剤の欠損が認められ、肝梗塞および腎梗塞が示唆されたが、大血管の血栓症は同定されなかった。アルガトロバンによる治療を開始した後、ヘパリン、高用量メチルプレドニゾン、および免疫グロブリン静注による抗凝固療法を施行した。しかし、消化管と右腸腰筋に大量出血が起こり、それ以上抗凝固薬を使用できなくなった。C3c, C4, および CH50 の血清補体価がそれぞれ 29, 19 mg/dL, および 14.3 U/mL に低下したため、補体活性化の可能性を考慮してエクリズマブの投与を開始したが、有益な効果は得られなかった。最終的に患者は当院への入院から 18 日後に死亡した。

剖検では、出血領域に囲まれた散在性の白色変化を伴う急性から亜急性の肝梗塞が認められた(図 1D)。両腸腰筋と右大腿四頭筋は広範囲に壊死し、大量出血を起こしていた。組織学的検査では、複数の小動脈血栓、変性、心筋細胞および肝細胞の壊死が認められた(図 1E, 1F)。腸管全体に及ぶ広範な粘膜の出血性壊死は、関与した細動脈の血栓症の結果と考えられた(図 1G, 矢印)。顕微鏡所見は血栓性微小血管症(TMA)の特徴と一致していた。ミオグロビンの沈着が尿細管で認められた(図 1H)。蛍光抗体法では糸球体に C3 の沈着が認められた(図 1I)。ELISA で測定した抗 PF 4 抗体は陰性であった。最終的に、最初の症状として横紋筋融解症を伴うワクチン誘発性 TMA と診断した。

討論

mRNA-1273 ワクチン接種後に TMA に関連した広範な横紋筋融解症を発症した 1 例を報告した。剖検では、複数の微小血管の動脈血栓、筋壊死、および腎糸球体への C3 沈着が確認され、COVID-19 ワクチン接種後の免疫介在性補体活性化が示唆された。

これまでのところ、mRNA-1273 ワクチン接種後の横紋筋融解症、全身性細動脈血栓症、および補体活性化に関する同様の症例報告は認められていない。COVID-19 の発生後に補体活性化異常が発生する可能性がある([Yu et al., 2021](#))を参照のこと。これは、補体調節障害の可能性だけでなく、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に曝露された補体の代替経路の直接的な活性化にも起因する([Yu et al., 2020](#) および [Yu et al., 2021](#))を参照のこと。

COVID-19 の重症患者では、補体活性化に関連した微小血管損傷が報告されている([Magro et al., 2020](#))を参照のこと。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後に補体が活性化されたという報告はない。本症例の組織学的所見は、血管内皮損傷と血小板血栓の存在を示唆しており、これは COVID-19 後に起こりうる微小血管損傷と類似していた([Magro et al., 2020](#))を参照のこと。C5 阻害薬であるエクリズマブは、補体活性化を伴う重症 COVID-19 患者に効果的であることが示されている([Peffault・ド・ラトゥール et al., 2020](#))この患者では効果がみられなかった。

本症例は、初診時に横紋筋融解症が存在したという点で独特である。COVID-19 ワクチン接種後の横紋筋融解症の症例報告が過去に 2 件報告されている([Ajmera,2021 年](#)および [Faissner et al.,2021](#))を参照のこと。両患者には、我々の患者と同様の mRNA-1273 が投与された。しかし、血栓イベントや血小板減少症は認められなかった。この患者には、ウイルス感染、投薬、外傷、アルコール乱用、悪性腫瘍、特異的自己抗体などの横紋筋融解症の他の誘因がなかったことから、横紋筋融解症は mRNA-1273 ワクチン接種によって誘発されたと仮定している。

診断時にループスアンチコアグラント(LA)が陽性であった。劇症型 APS の 1 つである破局的 APS(CAPS)は、抗リン脂質抗体が陽性で多発性血栓症が急速に発生する場合に診断される([Erkan et al.,2010](#))を参照のこと。本症例は、CAPS にみられる臨床的特徴の一部を有していたが、初発症状として横紋筋融解がみられたことや、APTT 延長にもかかわらず dRVTT 抗体価が低値で陰性となったことなど、いくつかの異なった特徴も有していた。SARS-CoV-2 のスパイク抗原は血小板に結合し、aPL と協力して炎症性サイトカイン、凝固因子、および補体カスケードを活性化する可能性がある([Talotta とロバートソン\(2021 年\)](#))を参照のこと。今回の症例では、SARS-CoV-2 スパイク抗原(mRNA-1273 ワクチン接種)への曝露が LA 産生を促進した可能性が高い。

COVID-19 ワクチン接種後に血栓を伴う血小板減少がみられた場合は、ヴィットを考慮すべきである([Greinacher et al.,2021](#))を参照のこと。ヴィットとは異なり、本症例の血栓は主に臓器の小動脈に生じ、静脈には生じなかった。さらに、ELISA による抗 PF 4 抗体が陰性であったため、ヴィットとは診断できなかった。直ちに確定診断を下すことは困難であったため、抗 PF 4 抗体陰性が確認されるまでヴィットも治療の対象とする必要があった。TMA の鑑別診断として、末梢血塗抹標本で赤血球形態が正常で ADAMTS-13 活性が正常範囲内(67%)であったことから、血栓性血小板減少性紫斑病は除外された。この症例では補体遺伝子検査が行われなかったため、補体介在性溶血性尿毒症症候群を完全に除外することはできなかった。しかし、この患者では、C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブは無効であった。

結論として、これは mRNA-1273 ワクチン接種後の横紋筋融解症および TMA の特異な症例である。ワクチン誘発性の補体活性化症候群などの免疫学的機序が病変を引き起こした可能性が考えられる。

謝辞

亀田総合病院の血液腫瘍、リウマチ、一次救命処置のスタッフには、この患者の治療に尽力して下さったことに感謝する。この論文を批判的にレビューしてくれた軽米敏之医師(一次救命処置、亀田総合病院)に感謝する。また、ELISA 法による抗 PF 4 抗体検査を実施された安本淳医師(北海道大学病院臨床輸血医療)と森下恵里子医師(金沢大学附属病院血

液内科)にも感謝する。抗 PF 4 抗体(ELISA)の測定は、米国医療研究開発庁(Agency for Medical Research and Development:AMED)から Grant Numbers JP20ek0210154 により支援を受けた。また、Editage(<https://www.editage.jp/>)による英語の編集にも感謝する。

利益相反の開示

著者らは、本論文に関連する利益相反がないことを宣言している。

著者の貢献

嘉村由仁 T.T.と K.M.は原稿の執筆と編集を行い、患者ケアと文献レビューを実施した。S.A. および Y.Kono.患者のケアを提供した。K.H.が病理学的レビューを実施した。K.M.も本研究を監督した。全ての著者が最終原稿を読み、承認した。

インフォームドコンセント

患者の家族は、この症例を公表することに同意し、匿名性と患者のプライバシーを維持するために、すべての識別情報を削除した。