

新型コロナワクチン接種時の アナフィラキシーへの対策について(1)

はじめに

新型コロナワクチンの接種が日本でも本格的にスタートしました。2月17日に医療従事者からスタートしたワクチン接種の回数は、4月中には100万に達する模様です。医療従事者470万人の後には、一般の高齢者の接種が始まりますが、副反応の報告もあり、ワクチン接種の前にワクチンの副反応について正確に学ぶ必要があります。

厚生労働省は3月、新型コロナウイルスのワクチンの接種を受けた12人について「アナフィラキシー」と呼ばれる重いアレルギー症状が新たに報告されたことを明らかにしました。全員の症状は回復したり改善しています。厚生労働省によると、アナフィラキシーが新たに報告されたのは、20代から50代までの医療従事者の男女合わせて12人で、医療機関からの報告では、12人は3月10日までにアメリカのPfizer社などが開発した新型コロナウイルスのワクチンを接種し、その後、頭痛や吐き気、じんましんなどの症状が確認されました。最も遅い人では接種の40分後に症状が出始めたということでした。

そしてこのうち7人には医薬品や食物のアレルギーの既往があったとのこと。3月11日午後5時までに国内で接種を受けた18万741人の医療従事者のうち、アナフィラキシー様症状が報告されたのは37人で、およそ4900人に1人の割合となり、比較的高い値が報告されています。

新型コロナウイルスのワクチンの安全性などを評価する厚生労働省の専門部会の委員で、埼玉県立小児医療センターの岡岡院長は、「経過観察の1人を除いた11人は比較的軽い症状のうちに速やかに治療を受けて改善しており、医療機関が早期に対応していると考えられ、予診での十分な既往歴の確認や、情報提供をどのように進めるかなどをしっかりと議論したい」としました。

さて、このように報告された新型コロナワクチンによるアナフィラキシーですが、これが本当にアナフィラキシーであるかという判断は難しい問題です。新型コロナウイルスの初めてのワクチン接種のため、必要以上に過敏な反応をしているとも考えられ、アナフィラキシー様症状に早期に薬剤を投与した可能性もあるため、今後さらに検討を進める必要があると同時に、アナフィラキシーそのものを厳格に定義する必要もあるかもしれません。

「新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療」からの報告

日本アレルギー学会は、新型コロナウイルスのワクチン接種による重度の過敏症への管理や対処法に関する指針をまとめ、2021年3月12日に改訂し、報告しました。学会はこの指針を基に、アナフィラキシー発生時の対処法や注意を要する接種対象者の特徴などについて解説しました。

Pfizer社のワクチンはアナフィラキシーの頻度が少し高い

新型コロナウイルスのワクチン接種が日本より先行している欧米では、重度の過敏症であるアナフィラキシーをきたす頻度が従来のワクチンよりも高いことが報告されています。米国では日本よりかなり前に、Pfizer社およびModerna社が開発したmRNAワクチンが承認されています。1月27日時点での米国疾病予防管理センター(CDC)のまとめによると、各ワクチンの接種後、それぞれ100万接種当たり4.7例と2.8例の頻度でアナフィラキシーが報告されています。一般的なワクチン接種によるアナフィラキシーの頻度は100万接種当たり1.3例程度なので、2~3倍高い発生率です。

しかし、新型コロナウイルスのワクチン接種後のアナフィラキシーであっても、アナフィラキシーの対処法は他の原因によるアナフィラキシーの場合と変わらず、適切な対応により回復します。今回の指針では、ワクチン接種に際してはその有益性と弊害性のバランスを考える必要があり、ワクチンの副反応に対する過度な懸念や対応は社会に大きな損失と負担をもたらすと指摘しています。

アナフィラキシーの機序

ワクチン接種後にみられる全身症状のうち、疲労、頭痛、筋肉痛、悪寒、関節痛、下痢、発熱などは、ワクチン接種後数時間~数日後に現れる一過性の現象です。これらの全身症状発現の機序は明らかではないものの、ワクチンによる正常な免疫応答の一部と考えられています。一方、ワクチン接種後にみられるアナフィラキシーは、「アレルゲンなどの侵入によって複数の臓器にアレルギー症状が惹起され、生命に危険を与える可能性のある過敏反応」であり、ほとんどが接種後数分~十数分以内に発現します。

ワクチン接種後のアナフィラキシーは、免疫原であるワクチン主成分やアジュバント、保存剤などの添加物に対するIgE(*注1)抗体を介してマスト細胞が活性化することで症状が引き起こされると考えられています。従ってアナフィラキシーへの対策には、ワクチンのどの成分に対してIgE抗体が産生されるかを特定することが肝要です。

新型コロナウイルスのワクチンにはアジュバントや保存剤は添加されていません。しかし、Pfizer社およびModerna社のmRNAワクチンには、mRNAが封入された脂質ナノ分子を形成する脂質二重膜の水溶性を保持する目的でポリエチレングリコール(PEG)(*注2)が使用されており、これがアナフィラキシーの原因になり得る可能性があります。なお、AstraZeneca社製のワクチンには、PEGと交差反応性を持つPEGよりも分子量の小さいポリソルベート80が添加されています。

PEGはマクロゴールとも呼ばれ、様々な食品に乳化剤として添加されています。また、化粧品や軟膏基材、慢性便秘治療薬、大腸内視鏡検査前処置用の腸管洗浄剤などに使用されているほか、薬物動態の安定化のために種々の注射薬に添加されています。社会的には広範にPEGが使用されていることを考慮すると、一般にPEGを原因としたアナフィラキシーの発生頻度は高いとは言えないものの、これまでに薬物アレルギーや原因不明の特異性アナフィラキシーとされていた患者の中に、PEGに対する過敏反応が含まれている可能性は否定できないと考えられています。

また、米国では、Pfizer社ワクチンによるアナフィラキシー例の94%、Moderna社のワクチンによるアナフィラキシーの全例が女性であったという報告もあることから、化粧品による経皮感作の成立の可能性も否定できないとしています。ただし、PEG特異的IgE抗体の測定系は現時点では確立していないことから、アナフィラキシーの誘発機序や実態解明については今後の課題であると指摘しています。

【メモ】

(*注1) IgE

IgEは哺乳類にのみ存在する糖タンパク質であり、免疫グロブリンの一種で、B細胞が産生する糖蛋白です。マスト細胞表面受容体上のIgEに抗原タンパク質が結合すると細胞内顆粒中に貯蔵されているヒスタミンなどの放出が行われます。その結果、炎症反応を促進しますが、炎症には急性炎症と慢性炎症が存在し、それぞれ関与するメディエーター・細胞などが異なります。

マスト細胞の脱顆粒により放出されるヒスタミンは血管透過性を亢進させることにより急性炎症を促進します。ロイコトリエンやサイトカイン、ケモカイン等の分子は炎症における遅延型反応に関与し、炎症性細胞を動員するなどの役割を果たします。気管支喘息等のアレルギー性疾患の患者では血清中IgE濃度が高値を示し、これらの反応が亢進されています。

(*注2) ポリエチレングリコール

ポリエチレングリコール(PEG)は、エチレングリコールが重合した構造をもつ高分子化合物(ポリエーテル)です。ポリエチレンオキサイド(polyethylene oxide、略称PEO)も基本的に同じ構造を有する化合物ですが、PEGは分子量2万程度(構造式「HO-(CH₂-CH₂-O)_n-H」のCH₂-CH₂-Oの分子量が44なので、概ねn≤450)までのもの、PEOは数万以上のものです。両者は物理的性質(融点・粘度など)が異なり用途も異なりますが、化学的性質はほぼ同じです。

PEGは無毒で、色々な製品に用いられています。分子量3500~4000のPEGは、「マクロゴール」などの名で多くの緩下剤の基剤として用いられています。またセトマクロゴールは皮膚用クリームに用いられていますが、希に急性アレルギー症状(アナフィラキシー)を発症することがあります。