

心血管系の臨床的救急と COVID-19 ワクチンの cellular basis:夢から現実へ

[Yiran E. Li](#) [Shuyi Wang](#) [Russel J. Reiter](#) [Jun Ren](#)

Open Access Published:September 05, 2022 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.08.026>

ハイライト

- COVID-19 ワクチンは、SARS-CoV-2 の急速な感染拡大を抑制する目的で開発されている。
- COVID-19 ワクチンは、致死的な血栓性イベントなどの有害反応を引き起こす。
- mRNA ベースのワクチンは心膜炎/心筋炎を誘発し、若年成人でより優勢となる。
- 心血管イベントには、高血圧、不整脈及び急性冠症候群も含まれる。

抄録

目的

SARS-CoV-2 は、世界的な COVID-19 パンデミックの原因となっており、予防や治療の選択肢はほとんどない。SARS-CoV-2 感染による死亡者数は 600,000,000 人以上と報告されており、その大半が高齢患者 (65 歳以上) で発生している。SARS-CoV-2 の急速な感染拡大を抑制するため、いくつかのワクチンが開発されている。これらのワクチンが広く投与されるようになったことを考慮すると、複数の器官系に重大な副作用や望ましくない影響が現れ、不可欠な集中治療が必要となっている。本稿では、COVID-19 ワクチンによる有害な心血管反応を表にまとめた。

デザインまたは方法

PubMed では、2022 年 4 月までに公開された記事を「SARS-CoV-2」、「COVID-19」、「cardiovascular」、「SARS-CoV-2 ワクチン」、「COVID-19 ワクチン」、「心筋炎」、「心外膜炎」、「血栓」、「血小板減少」、「ワクチン誘発性血栓性血小板減少」、「急性冠動脈症候群」、「心筋硬塞」、「高血圧」、「不整脈」、「体位性起立性頻拍症候群」、「たこつぼ型心筋症」、「心停止」、「死亡」の語句で検索した。ここでは主に過去 3 年間の文献を選択したが、広く参照され、高い評価を受けている古い文献は除外しなかった。さらに、上記の検索方法で特定された文献の参考文献リストを検索し、関連性があると考えられる文献を選択した。

結果

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

COVID-19 ワクチンは、まれではあるが致死的な血栓イベントを引き起こす一方、mRNA 055 をベースとするワクチンは心膜炎/心筋炎のリスクと関連があるとみられており、2 回目の接種後の若年成人では後者の方が優勢となる。高血圧、不整脈、急性冠症候群、心停止など、他の心血管反応の報告も指摘されている。

結論

一般集団に多数のワクチンが接種されていることを考慮すると、望ましくない心血管系合併症は依然としてまれである。また、比較的低い死亡率は、望ましくない心血管系合併症よりも優先度が高い。

キーワード

- [SARS-CoV-2](#)
- [COVID-19 ワクチン](#)
- [心血管系](#)
- [心筋炎](#)
- [心膜炎](#)
- [血栓性血小板減少症](#)

Introduction

COVID-19は2019年12月に中国の武漢で最初に発生し、その後肺炎のアウトブレイクが急速に拡大した。世界では数百万人が感染し、6,000,000人以上が死亡しており、健康、社会、経済に大きな問題が発生している(Cascella et al.,2022)。COVID-19患者はしばしば疲労、発熱、咳嗽、肺炎、および進行期の急性呼吸窮迫症候群を経験する(Shirani et al.,2020)。呼吸器症状を除いて、COVID-19は動悸、胸痛、急性心血管障害などの重度の心血管性合併症と直接的または間接的に関連している可能性がある(Drigin et al.,2020)。SARS-CoV-2はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を阻害し、アンジオテンシン2および炎症性サイトカインをアップレギュレーションし、血管内皮に有害な続発症をもたらす。特に、COVID-19患者では全身性炎症反応症候群がしばしば認められ、心臓などの多臓器不全を引き起こす可能性がある(Shiravi et al.,2022)。

驚くべきことに、加齢や既存の健康問題(慢性呼吸器疾患、糖尿病、心血管系疾患、がん、肥満など)など、いくつかの危険因子がCOVID-19の臨床続発症に悪影響を及ぼしている(Huang et al.,2020)。COVID-19の至適管理法を決定するプログラムが開始されているが、決定的な根治的治療法はない。現時点では、COVID-19の管理において予防が依然として主要な焦点となっている。COVID-19のパンデミックを制御し、すでに感染した患者の死亡リスクを低減するためには、効果的なワクチンの開発が不可欠である。しかしながら、頭痛、発熱、疲労、注射部位反応、および重篤ではあるがまれな心血管系合併症などの有害反応が、ワクチン接種後に観察される。接種回数が多いため、COVID-19ワクチンに起こりうる有害事象、リスク、お

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

よび利点を理解することが不可欠である(Jeet カウル et al.,2021;カウル et al.,2021;Shiravi et al.,2021)。ここでは、不整脈、高血圧、急性冠症候群、心停止などのまれな症例に加え、心筋炎/心膜炎や血栓性イベントなど、COVID-19 接種後の心血管系の副作用について検討する。

COVID-19 ワクチンの短い使用歴と臨床的有益性

COVID-19 の急速な感染拡大により、このパンデミックを制御するために効果的なワクチンが必要となった。世界中で 4,000,000,000 以上の COVID-19 ワクチンが接種されている。世界の人口の約 24%が少なくとも 1 回はワクチン接種を受けている(Mathieu et al.,2021)。実際、COVID-19 ワクチンの開発は、過去のどの治療法よりも急速に進んだ。現在までに、117 の SARS-CoV-2 ワクチン候補が臨床試験に到達しており、194 のワクチンが前臨床試験で評価された(Joshi et al.,2021)。SARS-CoV-2 ワクチンは、DNA・RNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン、不活化ウイルスワクチン、タンパク質ベースワクチンの 4 つのカテゴリーに分類される(Chung et al.,2020)。DNA および RNA を用いた COVID-19 ワクチンは、免疫応答を誘導するために SARS-CoV-2 をコードする遺伝子改変ヌクレオチド配列で構成されており、変性を軽減して翻訳効率を高めるために脂質ナノ粒子で覆われている。ウイルスベクターワクチンは、COVID-19 ウイルスの遺伝子配列の一部を安全なウイルスに組み込み、2 つのウイルスの融合型を構築するものである。したがって、ベクターウイルスの感染性と SARS-CoV-2 の抗原性の両方を兼ね備えている。不活化 COVID-19 ワクチンは、本来の SARS-CoV-2 由来であり、免疫原性を処理するが複製に欠陥を生じさせる。タンパク質ベースのワクチンは、安全な免疫応答を促すために、SARS-CoV-2 を模倣する無害なタンパク質断片またはタンパク質の殻を使用する(Haime,2021)。非複製組換えアデノウイルスベクターベースのシステム内で送達される DNA は、Johnson&Johnson 社、Sputnik V 社、および AstraZeneca 社のワクチンで使用されている製剤であるのに対し、Moderna 社および Pfizer 社のワクチンではメッセンジャーRNA(mRNA)および脂質ナノ粒子の送達が行われている(表 1)。これらのワクチンはいずれも SARS-CoV-2 のスパイク(S)タンパク質をコードしており、最終的にはヒト免疫の増強を引き起こす。

表 1 現在のワクチンの有効性に関する入手可能なデータ

Table 1 Available data on the efficacy of current vaccines.

Vaccine name	Company	Category	Efficacy (%)
BNT162b2	Pfizer/BioNTech	mRNA	α: 78-95
			β: 75
			δ: 42-79
			ο: 29-62
mRNA-1273	Moderna	mRNA	α: 84-99
			β: 96
			δ: 76-84
			ο: 37-75

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

AZD1222	Oxford/AstraZeneca	adenovirus vector	α : 79 δ : 60-67 \omicron : 29-43
Ad26.COV2.s	Johnson & Johnson	adenovirus vector	δ : 47-79
Sputnik V	Gamaleya	adenovirus vector	δ : 81

Data and contents listed here are extracted from Abu-Raddad et al., 2021; Andrews et al., 2022; Chemaitelly et al., 2021; Fiolet et al., 2022; Pouwels et al., 2021; Sheikh et al., 2021; Tang et al., 2021.

Pfizer/BIONtech のワクチン試験では、症候性 COVID-19 に対する有効性は 1 回目の接種から 12 日以内に 52%であったが、2 回目の接種からは 95%に上昇したことが示された(Polack et al.,2020)。

Oxford/AstraZeneca のワクチンでも同様の状況が認められ、1 回目の接種から 22 日後に症候性 COVID-19 に対する予防率は 76%であったが、2 回目(1 回目の接種から 12 週間後に接種)では 81%に上昇した(Hung and Poland,2021)。これらの知見から、2 回目の接種を受けることで免疫反応が強化され、COVID-19 に対する防御効果を高める上で不可欠であることが示唆された(表 1)。さらに、最近の報告では、3 回目の接種が COVID-19 の感染リスクおよび関連疾患のリスクをそれぞれ 11.4 倍および 10 倍さらに低下させる効果があったとされている。この研究では、 δ 変異株の感染を減少させる追加接種の効果も示唆された(Patalon et al.,2022)。しかしながら、追加接種の意思決定を評価するには、さらなる研究が必要である。注目すべきは、英国で新たに報告された SARS-CoV-2 症例の大半が \omicron 変異型によるものであったことである。入院および死亡のリスクは、 δ 変異株由来の感染症よりも \omicron 変異株で低いことが確認された(Bager et al.,2022)。ワクチンの有効性の評価では、確認された感染において、ワクチンによる入院予防効果は δ 変異株と比較して中等度の低下が報告された。新たな変異株 BA.2.12.1,BA.4,BA.5 は、ワクチン接種や感染によって誘発される中和抗体を回避すると考えられており、新たな変異株 \omicron が免疫回避の方向に変異する可能性を示している。過去の研究では、症候性感染に対するワクチンの有効性が大幅に低下することが指摘されていた(Andrews et al.,2022;Sheikh et al.,2022)。それでもなお、mRNA ワクチンの追加接種は、感染例における入院や死亡に対する予防効果が高いと考えられている(Andrews et al.,2022;Nyberg et al.,2022)。

COVID-19 ワクチンによる心血管系合併症

心筋炎および心膜炎

報告された副作用のうち、心筋炎/心膜炎は mRNA ワクチンで最も多く報告されている心血管系合併症であり、特に 2 回目のワクチン接種後に多くみられた(図 1)。症状を伴わない軽度の心臓炎から重度の心不全まで様々であり、死に至ることもある(Albert et al.,2021;Parra-Lucares et al.,2021)。Vaccine Adverse Event System(VAERS)(表 2)(CDC,2022)では、計 2984 件の心筋炎の発生と 2081 件の心膜炎が報告された。健常者と比較した場合、SARS-CoV-2 の接種を受けなかった患者では 5.39 であったのに対し、Pfizer のワクチン接種後には 1.27 であった(バルダ et al.,2021)。ワクチン接種後に心筋炎を発症した患者

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

の割合は14～67例であり、79%が30歳未満であった。さらに、患者の大半が男性であった(65.1%)(Shaw et al.,2021)。

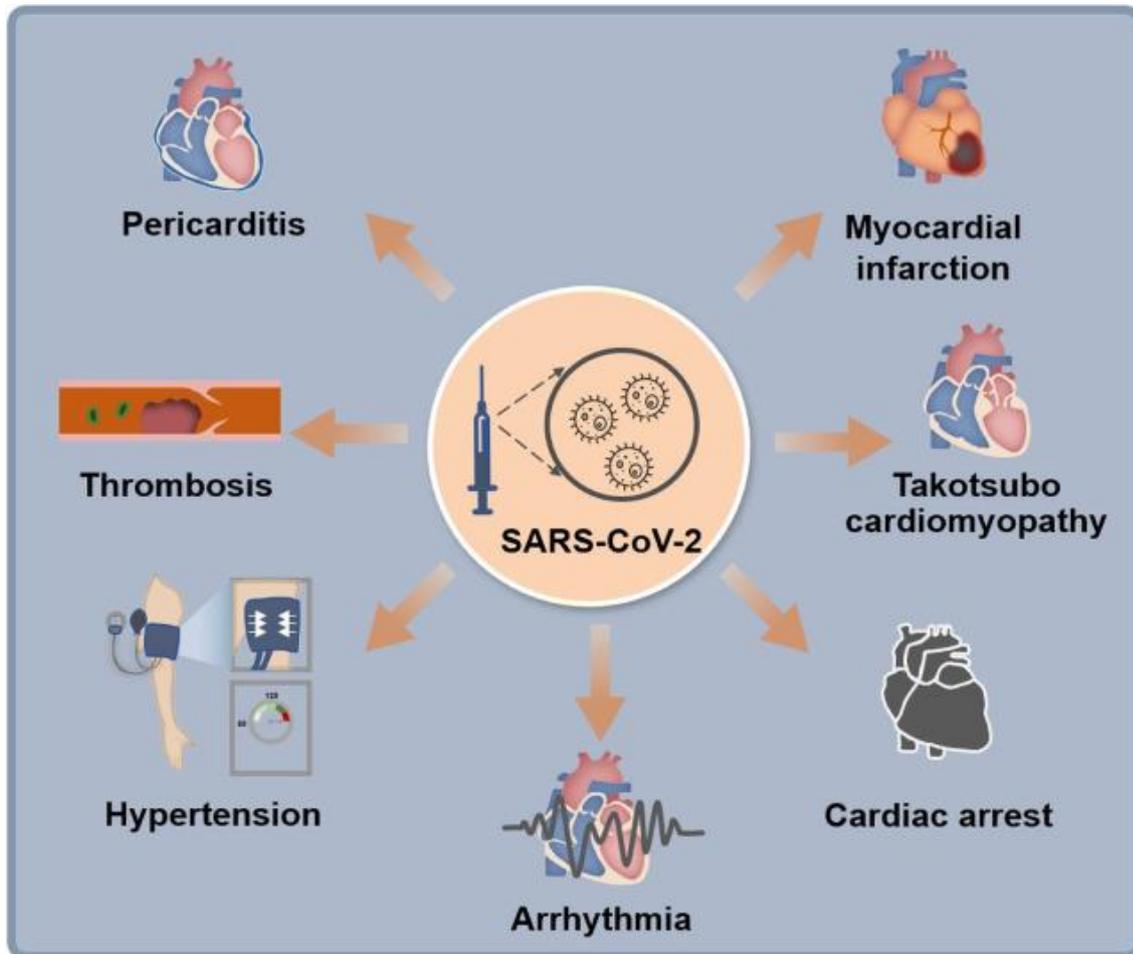


図1 COVID-19 ワクチンによる様々な心血管系合併症 COVID-19 ワクチンの接種を受けた個人では、心筋炎/心膜炎、血栓および血小板減少、急性冠動脈症候群、高血圧、不整脈、たこつぼ型心筋症、心停止、死亡など、多数の心血管疾患の併存症が報告されている。

表2 米国における2022年7月現在のVAERSで報告された一般的な心血管系有害事象

Cardiovascular complication	Number of cases	Cases per million vaccines	Pfizer/BioNTech	Moderna	Johnson & Johnson	Unknown
Myocarditis	2984	4.94	1897	980	94	13
Pericarditis	2081	3.45	1217	745	108	11
Thrombosis	5052	8.36	2177	1580	1159	136
Thrombocytopenia	1195	1.98	536	354	152	153
Pulmonary embolism	4144	6.86	1806	1600	634	104

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

DVT	3001	4.97	1270	1107	561	63
CVST	233	0.39	87	81	60	5
Hypertension	8276	13.70	3898	3228	711	439
Hypertensive crisis	108	0.18	49	46	7	6
Hypertensive urgency	91	0.15	50	34	6	1
Myocardial infarction	2021	3.35	937	748	206	130
Acute myocardial infarction	1325	2.19	681	526	89	29
Angina pectoris	1403	2.32	800	416	114	73
Arrhythmia	1343	2.22	681	505	67	90
Palpitation	17,473	28.93	8869	6683	1263	658
Tachycardia	7517	12.45	3722	2963	472	360
Atrial fibrillation	4163	6.89	1994	1826	243	100
Sinus tachycardia	782	1.30	411	279	64	28
Supraventricular tachycardia	639	1.06	322	257	35	25
Takotsubo cardiomyopathy	102	0.17	56	39	5	2
Cardiac arrest	1722	2.85	826	632	140	124
Death	14,088	23.33	6360	5704	1290	734

Total doses of vaccines = 604 million doses,

CVST, cerebral venous sinus thrombosis 379000000; DVT, deep veinous thrombosis; VAERS, vaccine adverse event system.

イスラエルで2件の大規模後ろ向き研究が実施され、Pfizer社のワクチンを接種した個人における心筋炎の発生が検討された。Mevorachらは、1回目のワクチン接種から21日後と2回目のワクチン接種から30日後に5,100,000人以上の接種者を調査した(Mevorach et al.,2021)。136件の心筋炎が記録され、1件が死亡した。さらに、1回目と2回目のワクチン接種における心筋炎のリスクの差は10万人当たり1.76人であった。別の研究では、Witbergらの報告によると、心筋炎の発生率はファイザーのワクチンを接種した10万人当たり2.3例であり、若年層(16~29歳)では10万人当たり10例以上に上昇していた(Witberg et al.,2021)。さらに、Diazらは2,000,000人以上のワクチン接種者を調査し、37例の心膜炎症例を特定した。発症時期の中央値は20日であった(Diaz et al.,2021)(表4)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

COVID-19 ワクチンに関連した心膜炎または心筋炎イベントは、若年成人でより高頻度にみられる。この一見したところの不一致は、ワクチンに対する免疫反応がより強力であり、若年層では反応性がより一般的であるためと考えられ、ワクチン接種後に心臓炎症性疾患の背景発生率の最大値が若年層にシフトする傾向がある(Fazlollahi et al.,2022)。さらに、男性は COVID-19 ワクチン接種後に心膜炎および心筋炎を発症しやすいが、心膜炎ではその差はそれほど顕著ではない。性ホルモンは、性別バイアスの背景にある病態生理において主要な役割を果たしているようである。注目すべきことに、テストステロンは抗炎症細胞に対する阻害能を有する。特に、炎症促進性 M1 マクロファージ活性を誘発し、Th1 リンパ球の免疫応答を強化する(Di Florio et al.,2020、フェアウェザー et al.,2013)。対照的に、エストロゲンは炎症性 T リンパ球において抑制的な役割を果たし、細胞性免疫反応を低下させる。この考え方は、ワクチン接種を受けた閉経後女性で心外膜炎または心筋炎の発生率が高いことを説明するのに役立つはずである(Kytöet al.,2014)。

COVID-19 ワクチンによる心臓続発症の病態生理は依然として不明である。図 2 に示すように、SARS-CoV-2 がコードする S タンパクと心筋収縮に不可欠な α ミオシンなどの同様のヒトタンパク配列との分子擬態から、ヌクレオチド配列への曝露と抗体の交差反応性による非特異的炎症反応が推測されている(Vojdani・Kharrazian,2020)。さらに、心筋炎患者で報告されている自己抗原(例、antiproteolipid タンパク 1、抗内皮抗原、抗アクアポリン 4)に対する抗体がワクチン誘発性心筋炎患者で検出され、自己抗体の産生を介した心筋炎機序の存在が裏付けられた(Sette and クロッチェー, 2021;Vojdani and Kharrazian,2020)。さらに、mRNA のヌクレオチド修飾は生来の免疫原性を低下させたが、mRNA に対する免疫応答は遺伝的感受性をもつ個体では依然として異常である可能性がある。これらの患者では、免疫系がワクチン中の mRNA を抗原として検出することがあり、これにより免疫カスケードおよび炎症カスケードが誘導され、心筋炎の発生が促進される。

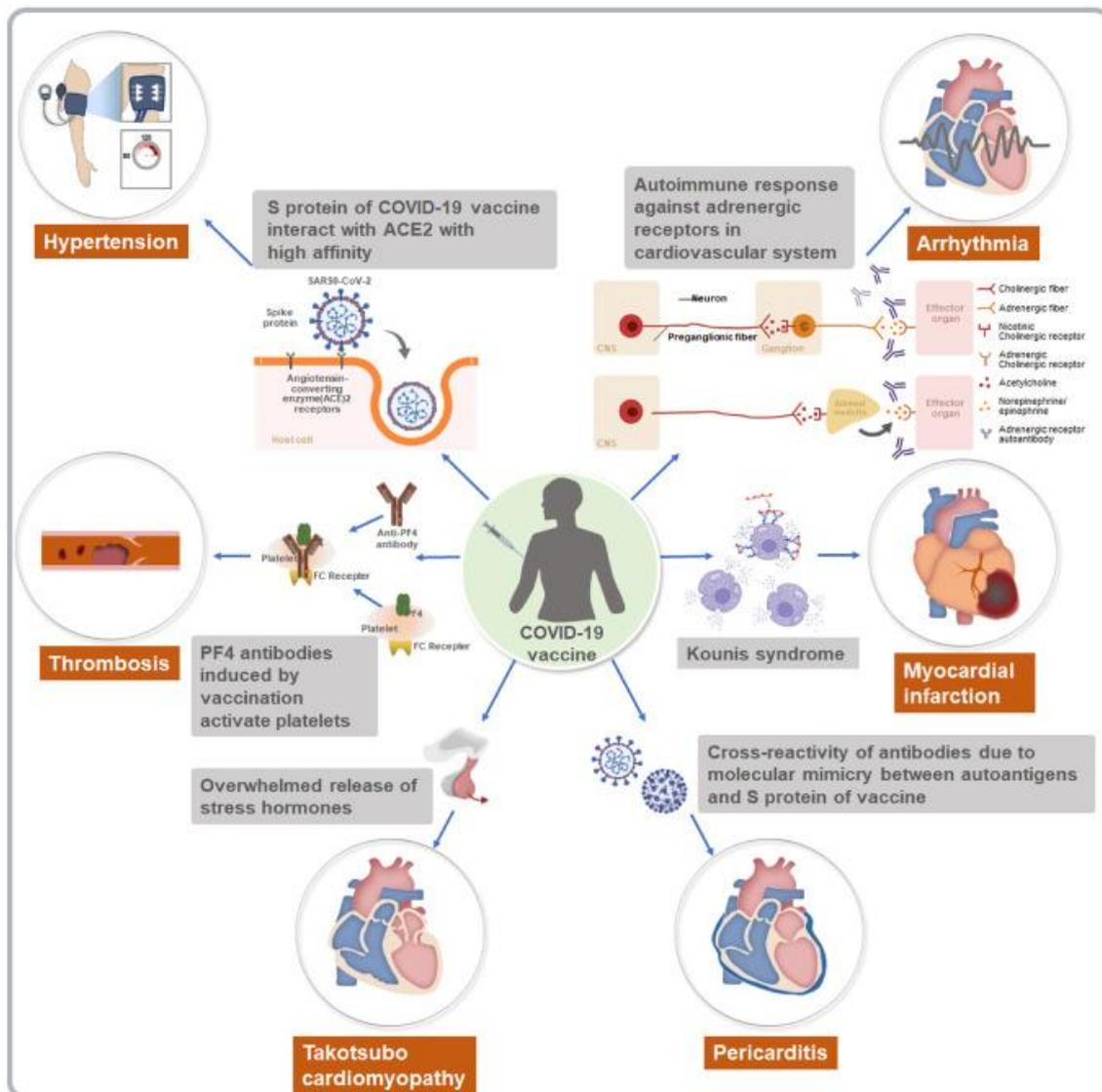


図 2 COVID-19 ワクチンによる心血管系合併症について提唱されている機序

臨床的に、心膜炎または心筋炎は胸痛、動悸、および頻呼吸を特徴とし、続いて発熱、咳嗽、および頭痛がみられる。これらの症状は、COVID-19 に対するワクチン接種後数日以内、特に 2 回目の接種後に出現する (Kim et al., 2021)。しかしながら、心筋炎または心膜炎による影響は一時的であり、通常特異的な治療は必要ない。症状コントロールのための支持療法には、コルヒチンおよび非ステロイド系抗炎症薬がある。また、反応が不良な患者には、ワクチン接種により誘発される免疫反応を抑制するためにグルココルチコイドおよび免疫グロブリンが投与される (Berg et al., 2019; Deftereos et al., 2020; Kamarullah et al., 2021)。不十分な文献しか入手できず、また接種後の心膜炎または心筋炎の予後に関する追跡期間も短い。接種の病態生理学的性質を明らかにするには、長期的な評価が必要である。これらの研究から得られた情報は、接種の安全性を強化し、予後を改善する方策を特定するのに役立つであろう。

血栓症および血小板減少症

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

COVID-19 ワクチンは、特にアデノウイルスを用いたプラットフォームでは、血栓性血小板減少症の発生に関連している(図 1)(Calcaterra et al.,2022;Cines and Bussel,2021)。VAERS は、米国で接種された SARS-CoV-2 ワクチン 604,000,000 回中、5052 件の未確定血栓症、4144 件の肺塞栓症、3001 件の深部静脈血栓、1195 件の血小板減少、233 件の脳静脈洞血栓を報告した(表 2)(CDC,2022;Hana et al.,2022)。ノルウェーで実施された独立した研究において、Schultz らは、AstraZeneca 社のワクチンを接種した 130000 人のうち 5 例に血栓性血小板減少症が認められ、そのうち 4 例が女性であったことを報告した(Schultz et al.,2021)。AstraZeneca 社のワクチン接種者を対象とした研究では、血栓性疾患の罹患率は一般集団の 1.97 倍高く、50 歳未満の成人の発生率は 50 歳以上の成人よりも高かったことが示された(Marcucci and マリエッタ, 2021)。さらに、Greinacher らは、AstraZeneca 社のワクチン接種後に血栓性有害反応が認められた患者 11 名(年齢中央値 36 歳)を特定した(Greinacher et al.,2021)。これらの患者のうち 9 名は血小板因子 4(PF4)に対する抗体陽性と判定され、残り 2 名は評価されなかった。5 名の患者で Dダイマー高値に加え、国際標準化比、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン値の異常が認められ、播種性血管内凝固症候群の存在が示唆された。病態生理学的機序はまだ不明であるが、この独特の病態に対してワクチン誘発性血栓性血小板減少症(VITT)という用語が提唱された(Aleem and Nadeem,2022)。

PF4 に対する抗体は、ワクチン接種によって誘発される免疫刺激および炎症反応の一部として産生され、それにより大量の血小板が活性化されて凝固が促進される(図 2)(Haimeiri,2021;スカリー et al.,2021);トロンボキサン A2(TxA2)および COX-2 遺伝子も関与している可能性がある。COVID-19 ワクチンによる S タンパク質の産生は、巨核球における TxA2 および COX-2 の産生を促進すると考えられている。TxA2 は COX-2 を発現している血小板を刺激し、血小板の活性化と凝集に寄与し、最終的には血栓性炎症を引き起こす(Rocca et al.,2002)。また、静注後には、アデノウイルスベクターベースの COVID-19 ワクチンによって産生された 2 本鎖 DNA が、注射部位の微小外傷および微小出血のために意図せず血小板と相互作用する可能性がある。さらに、ワクチン製剤に含まれるエチレンジアミン四酢酸は接種部位の血管透過性を亢進させるため、ワクチン成分が血流中に急速に拡散する(Tsilingiris et al.,2021)。血小板の活性化と凝集は次にサイトカインの放出、血小板の内皮細胞への結合、そしてその結果、より高い血管細胞接着分子-1 濃度による内皮細胞の活性化に寄与する。内皮細胞と血小板との相互作用、血小板の凝集と血栓形成が促進される(Atasheva et al.,2019;Calcaterra et al.,2022;Chen et al.,2021)。

VITT によって引き起こされる凝固障害の主な病理学的特徴には、動脈および静脈の血栓、血小板減少、血液検査の特異的異常などがある。発症時期は接種から 5~14 日程度である(Hwang et al.,2021)。管理に関して言えば、ワクチン接種を受けた患者血栓症イベントは全て、特別な禁忌がなければ、ヘパリン以外の抗凝固薬または免疫グロブリン静注薬で治療すべきである。逆に、VITT がヘパリン起因性血小板減少症と類似していることを考慮すると、ヘパリン使用または血小板輸血による治療は疾患の進行を促進する可能性があり、そのようなリスクを有する患者には考慮すべきではない(Islam et al.,2021;Talasaz et al.,2021)。最も重要なこととして、この新たなまれなワクチン接種後症候群を認識することが不可欠であり、その病因的機序をさらに探索する必要がある。

COVID-19 ワクチンに関連するその他の心血管系合併症

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

高血圧

COVID-19 ワクチンは、高血圧の発症と関連している可能性がある(図 1)。VAERS の報告によると、米国では合計で高血圧が8276件、高血圧クリーゼが108件、高血圧切迫症が91件発生した(表2)(CDC,2022)。ある症例集積研究では、英国のAstraZeneca社のワクチンを接種した患者において、合計941例の高血圧症例、14件の高血圧クリーゼ、4件の高血圧切迫症が報告されている(表3)。高血圧の発生率は、異なる年齢層および性別においてワクチン接種と関連することが確認された。女性の割合は73%であり、平均年齢は43±11歳であった(Jeet カウル et al.,2021)。さらにザッパらは、Pfizer/BIONTECH ワクチンの1回目の接種後に参加した113人のうち、最初の5日間で収縮期または拡張期血圧が平均10 mmHgを超える上昇を示した患者が6人いたことを明らかにした(表4)(ザッパ et al.,2021)。ワクチン関連高血圧には、ストレス、注射誘発性疼痛、「白衣」効果、患者の高血圧状態などの併存症など、いくつかの因子が関与していると考えられる。もう1つの可能性のあるシナリオとして、COVID-19 ワクチンのSタンパクがアンジオテンシン変換酵素(ACE)2と高い親和性で相互作用する可能性があり、これによりCOVID-19 ワクチンが体内にSタンパクを導入して自己免疫反応を惹起することで効果が発揮されるため、COVID-19 ワクチン接種後の高血圧リスクが誇張されるというシナリオが考えられる(図2)(Nesci,2021)。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の重要な構成要素であるACEの活性化は、全身血管抵抗の上昇と電解質平衡異常を引き起こし、結果として血圧上昇を引き起こす。SタンパクがACE2に結合すると、これらの受容体が細胞内に取り込まれて分解される(アンゲリ et al.,2021)。ACE2活性が失われると、アンジオテンシン2の不活化によりアンジオテンシン1-7の産生が劇的かつ急速に低下する可能性がある(Verdecchia et al.,2020b)。その結果生じるアンジオテンシン1-7(欠乏)とアンジオテンシン2(過活動)の不均衡が高血圧に影響を及ぼす可能性がある(Brojokowska et al.,2020;Verdecchia et al.,2020a,Verdecchia et al.,2020b)。重度の心血管系併存症または高血圧の既往がある高齢患者には、ワクチン接種前の血圧コントロールとワクチン接種後のスクリーニングを実施すべきであることが示唆されている。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

表3 AstraZeneca ワクチンに関する英国政府のケースシリーズ薬剤分析に基づく心血管系有害事象

Cardiovascular complication	Total number of cases	Cases per million vaccines	Fatal cases
Myocarditis	105	1.84	1
Pericarditis	162	2.84	0
Thrombosis	1712	30.04	33
Thrombocytopenia	868	15.23	6
Pulmonary embolism	1582	27.75	100
DVT	1173	20.58	9
CVST	207	3.63	22
Hypertension	941	16.51	0
Hypertensive crisis	14	0.25	0
Hypertensive urgency	4	0.07	0
Myocardial infarction	386	6.77	51
Acute myocardial infarction	79	1.39	13
Angina pectoris	219	3.84	0
Arrhythmia	134	2.35	3
Palpitation	5157	90.47	1
Tachycardia	1242	21.79	0
Atrial fibrillation	311	5.46	0
Sinus tachycardia	69	1.21	1
Supraventricular tachycardia	41	0.72	0
Takotsubo cardiomyopathy	5	0.09	0
Cardiac arrest	167	2.93	35
Death	301	5.28	301

Total doses of vaccines = 57 million doses,

DVT, deep veinous thrombosis; CVST, cerebral venous sinus thrombosis.

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

表 4 COVID-19 ワクチン接種後の心血管疾患を報告した研究の詳細研究コホートの特徴、併存症、臨床像、診断評価、および転帰を全て要約する。

Case series	Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19 (Diaz <i>et al.</i> , 2021)	Acute myocardial infarction following COVID-19 vaccination (Aye <i>et al.</i> , 2021)	Thrombotic Thrombocytopenia after COVID-19 vaccination (Schultz <i>et al.</i> , 2021)	Hypertension after vaccination for COVID-19 (Zappa <i>et al.</i> , 2021)	Case report	Arrhythmia after COVID-19 vaccination: A case report (Reddy <i>et al.</i> , 2021)	Takotsubo cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: A case report (Crane <i>et al.</i> , 2021)
Characteristics cases, n	20	35	5	6	Characteristics cases, n	1	1
Male, %	15 (75%)	28 (80%)	1 (20%)	2 (33%)	Gender	Male	Male
Median age (range), years	36 (26.3-48.3)	65 (59-74)	39 (32-54)	48 (35-52)	Age	42	72
Vaccine type	Pfizer-BioNTech: 9 (45%) Moderna: 11 (55%)	Pfizer-BioNTech:30 (86%) Moderna: 1 (3%) AstraZeneca: 4 (11%)	AstraZeneca	Pfizer-BioNTech	Vaccine type	Pfizer-BioNTech	AstraZeneca
Hypertension	5 (25%)	22 (63%)	1 (20%)	5 (83%)	Hypertension	-	Yes
Hyperlipidemia	-	19 (54%)	0	2 (33%)	Hyperlipidemia	Yes	Yes
Diabetes mellitus	2 (10%)	18 (51%)	0	1 (17%)	Diabetes mellitus	-	Yes
Smoking	-	12 (34%)	-	-	Smoking	No	-
Previous history of CAD	1 (5%)	7 (20%)	0	1 (17%)	Previous history of CAD	-	Yes

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

COVID-19 PCR positive	-	-	0	-	COVID-19 PCR positive	No	No
Time between last vaccine and symptoms onset, median days (range)	3.5 (3-10.8)	1 (1-2)	8 (7-10)	5 (3-5)	Time between last vaccine and symptoms onset (days)	1	1
Symptoms post-second dose	16 (80%)	6 (33%)	-	2 (33%)	Symptoms post-second dose	-	-
Chest pain	-	-	-	0	Chest pain	No	Yes
Other symptoms (e.g., myalgia, fatigue, fever)	-	-	5 (100%)	5 (83%)	Other symptoms (e.g., myalgia, fatigue, fever)	Yes	Yes
Abnormal ECG	9 (45%)	20 (57%)	-	-	Abnormal ECG	-	Yes
Abnormal echocardiogram	-	25 (89%)	-	-	Abnormal echocardiogram	Yes	Yes
LVEF < 50%	5 (25%)	-	-	-	LVEF < 50%	No	No
Median length of hospitalization, days (range)	2 (2-3)	-	10 (2-15)	-	Length of hospitalization	-	10
Treatment regimen	NSAIDs (75%), and colchicine (45%)	Discharged on β -blockers (77%), aspirin (96%), P2Y12 antagonist (76%), ACEI (54%), statin (80%)	Low molecular weight heparin (80%), heparin (20%), methylprednisolone (40%), prednisolone (20%)	CCB (33%), ACEI (33%), β -blocker (50%), diuretic (17%)	Treatment regimen	Lifestyle modifications	Antiplatelet therapy, including a P2Y12 antagonist

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ACEI, ACE-inhibitor; CAD, coronary artery disease; CCB, calcium-channel blocker; ECG, electrocardiograph; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PCR, polymerase chain reaction.

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

急性冠症候群

急性冠症候群(特に心筋梗塞)は、最も重篤で生命を脅かす心臓の併存症の1つである。AstraZeneca 社、Pfizer 社、および Moderna 社のワクチンを接種した患者では、15分~2日の間隔を空けて接種後に心筋梗塞が発生したことが報告されている(図 1)。さらに重要なことに、心筋梗塞のほとんどの症状は初回投与後に発現する(Aye et al.,2021;バルダ et al.,2021)。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration)のブリーフィング資料に記載された予備的臨床試験では、Moderna または Pfizer のワクチン接種後の心筋梗塞の発生率はそれぞれ 0.03%および 0.02%であった。MI 発症のオッズ比は、Pfizer 社のワクチンを接種した個人では 1.07 であったのに対し、SARS-CoV-2 の感染者では 4.47 であった(バルダ et al.,2021)。接種後の心筋梗塞のリスクは年齢とともに上昇する(Li et al.,2021b;FDA briefing:Document:Pfizer-BIONTech 2021)。主に男性が罹患しており、症例の 80%を占め、平均年齢は 65 歳であった(表 4)(Aye et al.,2021)。さらに、世界保健機関(World Health Organization)の VigiBase データベースでは、心筋梗塞患者 32 例(全心血管疾患合併症の 0.66%)、急性心筋梗塞患者 16 例(0.33%)、狭心症患者 13 例(0.27%)が特定された(Jeet カウル et al.,2021)。米国では、VAERS(表 2)により、計 2021 例の心筋梗塞と 1325 例の急性心筋梗塞が報告された(CDC,2022)。さらに、英国政府が実施した AstraZeneca ワクチンの症例集積研究では、心筋梗塞が 386 件(51 件が死亡)、急性心筋梗塞が 79 件(13 件が死亡)、狭心症が 219 件(非致命的)報告された(表 3)(AstraZeneca 2021)。COVID-19 接種後の心筋梗塞の基礎にある機序については、いくつかの理論がワクチン誘発性の心血管イベントを説明するものとなっている。前述のワクチン誘発性血栓イベントの原因となる同様の機序により、心筋梗塞合併症を説明できる可能性がある(Greinacher et al.,2021;Wise,2021)。もう 1 つの寄与因子として考えられるのは、肥満細胞の活性化および脱顆粒(ワクチンに対するアレルギー性または過敏症およびアナフィラキシー様反応など)の状況下で発生する急性冠症候群である Kounis 症候群である(図 2)(Kounis,2006)。実際、現在使用されているほとんど全てのワクチンには、トロメタモール、ポリソルベート 80、水酸化アルミニウムが含まれており、これらが過敏性反応を誘発する可能性がある(Kounis et al.,2022)。

病態生理学的には、コウニス症候群はヒスタミン、血小板活性化因子、アラキドン酸生成物などの炎症メディエーターのほか、肥満細胞の活性化中に放出される様々なケモカインおよびサイトカインと関連している(Şanciet al.,2022)。超アレルギーは心筋虚血を誘発する可能性があり、心筋梗塞は、アレルギー性血管攣縮、アテローム性プラークのびらん、肥満細胞および/または好酸球浸潤血栓によるステント閉塞など、いくつかの機序を介して発生する(ozdeemir et al.,2021)。さらに、血圧の上昇や頻拍などの血液動態の変化がワクチン投与後の特定の症例で報告されている(パラシオス et al.,2020)。これらはワクチンまたはワクチン接種に関連する心理的因子によって誘発され、心筋酸素需要を上昇させる可能性がある。注目すべきことに、この需給のミスマッチは、レシピエント間で時宜を得ない心イベントを引き起こす可能性がある(ブワヴァン and Martin,2021)。さらに、ワクチン接種に対する免疫反応に関連する炎症反応が冠動脈プラークを増悪させて破綻させる可能性がある(Panthong et al.,2022)。高血圧や冠動脈疾患の既往など、他の関連する併存症を有する高齢患者は、ストレス因子が高くなりやすい。このことがワクチン接種後の心筋虚血エピソードの発生頻度を高める可能性がある(ブワヴァン and Martin,2021)。一般的に、COVID-19 ワクチンと心

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

筋梗塞の間に決定的な関連を確立するには、データは不完全で決定的ではない。因果関係を確立するには、さらなる研究が必要である。

不整脈

SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に様々な不整脈の発生率が上昇することが複数の報告で指摘されている(図 1)。世界保健機関(World Health Organization:WHO)の VigiBase データベースによると、カウルらは動悸の発生を 717 件特定し、そのうち 185 件が重篤症例とみなされた(Jeet カウル et al.,2021)。米国では、VAERS により計 17473 件の動悸が報告された(表 2)(CDC,2022)。さらに、AstraZeneca 社のワクチンの症例集積研究では動悸が 5157 例報告されたが、英国での死亡報告は 1 例のみであった(AstraZeneca 2021)。最も多く報告されている不整脈には、頻拍、AF、洞頻脈、上室頻拍などがある(表 3)(Jeet カウル et al.,2021)。また、Bentall 手術および僧帽弁置換術から回復したマルファン症候群の 31 歳男性が、Vero 細胞ワクチン接種後に心房細動を発症した。ワクチン接種から 8 時間後に動悸が発生したことから、心電図では速い心室応答を伴う心房細動が認められた(Li et al.,2021a)。しかしながら、これらの不整脈イベントが SARS-CoV-2 ワクチン接種のみと関連しているのか、それともワクチン接種と同時に発生した潜在的な心合併症であったのかは依然として不明である。

Pfizer 社のワクチン 1 回目の接種から 6 日後に健康な患者で体位性起立性頻拍症候群が同定された(表 4)(Reddy et al.,2021)。考えられる機序の 1 つは、心血管系のアドレナリン受容体に対する自己免疫応答であり、血管収縮反応の低下と体位性頻脈を引き起こす(図 2)(Li et al.,2014;Reddy et al.,2021)。Mustafa ら(2012)は、血漿アンジオテンシン 2 の血圧自己調節過程と圧反射反応が障害された結果、血管収縮能と起立性頻脈が減弱したことに注目した。持続的な症状を呈する患者は、生活習慣の改善(ナトリウム摂取量の増加や圧迫靴下の着用など)により治療できる。実際、体位性起立性頻拍症候群は診断が困難な症候群である。COVID-19 ワクチンによって引き起こされる不整脈の副作用を解明するには、さらなる研究が必要である。

たこつぼ型心筋症

一過性かつ急性の症候群として、たこつぼ型心筋症は左室の拡張期および収縮期異常を特徴とし、単一の冠動脈の分布域を超える局所壁運動機能不全を伴う。たこつぼ型心筋症は閉経後女性に最も多くみられ、1 年当たりの主要心イベントのリスクは 9.9%であり、死亡率は 5.6%である(テンプリン et al.,2015)。VAERS(表 2)によると、米国では合計 102 件のたこつぼ型心筋症イベントが報告された(CDC,2022)。さらに、AstraZeneca 社のワクチンの症例集積研究では、英国で 5 件のたこつぼ型心筋症が報告されたが、死亡例はなかった(表 3)(AstraZeneca 2021)。Vidula ら(Vidula et al.,2021)は、Pfizer 社製ワクチンの 2 回目の接種から 4 日後に発生した 60 歳の女性のたこつぼ型心筋症に注目した。この患者は 3 年前に左前下行枝にステントを留置されており、心エコー検査では 5 カ月前に左室機能および壁運動は正常であった。労作性胸痛と心電図上新たな下外側 T 波逆転が認められた。さらに、心エコー検査では左室機能の軽度低下と根尖性無動が示され、冠動脈造影では閉塞性疾患は認められなかった(Vidula et al.,2021)。それにもかか

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ならず、病原性はほとんど解明されていない。図 2 に示されているように、古典的な感染による心臓障害とは異なり、ワクチンはカテコールアミンに対する患者の感受性を高める全身炎症反応を誘発し、副交感神経系と交感神経系の緊張の不均衡を引き起こし、たこつぼ型心筋症として現れる(Almas et al.,2021;フィアロン et al.,2021;Singh et al.,2013)。COVID-19 ワクチンによって引き起こされる圧倒的な感情障害およびストレスは、副腎および交感神経からの圧倒的なアドレナリンおよびノルアドレナリンの放出を誘発する可能性があり、その結果、カテコールアミンを介した微小血管機能障害、心筋スタニング、たこつぼ型心筋症に典型的な心仕事量の増加がもたらされる可能性がある(Crane et al.,2021;フィアロン et al.,2021;Ghadri et al.,2018b)。ほとんどのたこつぼ型心筋症患者は左室の急速な回復を経験するが、初期の臨床段階では血栓性合併症、急性心不全、不整脈、さらには死亡のために診断が困難な場合もある(Ghadri et al.,2018a)。一般的な治療には、一時的なリスクマネジメントおよび症状コントロールを含めるべきである。

たこつぼ型心筋症の複雑な病態生理を考えると、 β 遮断薬などの anticatecholamine 療法が推奨されるであろうが、有望な至適治療法はない。同様に、左室 ace 阻害薬またはアンジオテンシン、ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬を考慮してもよいであろう(サタール et al.,2020)。

心停止および死亡

ワクチン接種後の心停止および死亡が報告されている(図 1)。VAERS によると、COVID-19 のワクチン接種者における死亡者数は計 6181 人であったのに対し、米国では 890000 人以上が死亡していた。

AstraZeneca 社のワクチンの症例集積研究では、COVID-19 のワクチン接種者で 301 人が死亡したのに対し、英国では COVID-19 患者で 150000 人が死亡した(AstraZeneca 2021)。ワクチン投与後に心停止が発生した症例は、米国では 1722 例(表 2)、英国では 167 例(表 3)であり、それぞれ VAERS と AstraZeneca のワクチン症例集積研究で報告された(CDC,2022)。COVID-19 パンデミックによる死亡者数(超過死亡で測定)は、南アジア、北アフリカ、中東、および東ヨーロッパで最も多かった。国レベルでは、COVID-19 による累積超過死亡数が最も多かったのはインド、米国、ロシア、メキシコ、ブラジル、インドネシア、パキスタンと推定された。しかしながら、サハラ以南アフリカでは COVID-19 の死亡率が有意に低かった。これはおそらく年齢中央値が低く、脆弱な高齢患者の割合が低かったことによるものと考えられる。2022 年 5 月の時点で、米国で COVID-19 により死亡した患者の 74.4%が 65 歳以上であった。さらに、米国における COVID-19 による死亡者の 65%が白人、16%がヒスパニック、14%が黒人、3%がアジア人であり、男女比は 1.2 であった。COVID-19 ワクチン接種後の死亡と比較すると、男女比はほぼ 1(1.04)であった。平均年齢は 52.74 歳(範囲 22~91 歳)であった。50 歳以下の COVID-19 ワクチンによる死亡率と 50 歳以上の死亡率の比は 0.8 であった(Maiese et al.,2022)。

エドレルら(2021)は、ワクチン接種後 15 日以内に 3 人の患者が死亡したと報告している。剖検では、2 名の死因として心筋梗塞の再発と肺塞栓症が認められた。3 人目の患者は、SARS-CoV-2 の重度感染により接種から 10 日以内に死亡した。観察された死亡率を考慮すると、高齢者(80 歳以上)に対するワクチン接種の推奨は再考すべきである。ワクチン接種前に準最適な状況に置かれていた複数の疾患を有する患者では、多重投薬(polypharmacy)の使用者におけるワクチン薬剤とワクチン疾患の相互作用が健康アウトカムの悪

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

化に寄与していた可能性がある(Qamar et al.,2022)。一般的なワクチン接種反応と潜在的な免疫刺激は、基礎疾患の代償不全を誘発して死亡を促すのに十分である可能性がある(Thomas et al.,2021)。ガイドラインに基づく治療(抗ヒスタミン薬、エピネフリン)が利用可能かどうかは、ワクチン接種前にダブルチェックすべきである。さらに、接種と死亡の因果関係を確認するためには、詳細な剖検が推奨されており、それ以外の点では健康であった患者や重篤ではなかった患者では特に推奨される(エドレル et al.,2021)。最近の研究では、VITT に合併した血栓が死亡の主な原因である可能性が示唆されている(Junapudi et al.,2021)。ワクチンに関連して考えられるその他の死因としては、心筋炎、心筋梗塞、急性散在性脳脊髄炎(脱髄に関連する神経系の炎症)、横紋筋融解の合併症(腎障害、腎からのミオグロビン排泄および急性腎不全を誘発する筋障害)などがある(Maiese et al.,2022)。しかしながら、ワクチン接種者におけるワクチン接種と心停止または死亡との直接的な因果関係を明らかにしたエビデンスはない。

結論とワクチン使用上の注意

エビデンスが蓄積されており、COVID-19 ワクチンの接種を受けた患者では、心筋炎/心膜炎、血栓および血小板減少、急性冠症候群、高血圧性不整脈、たこつぼ型心筋症、心停止、死亡など、いくつかの心血管疾患の併存症が実証されている。しかしながら、接種と有害反応との直接的な因果関係は依然として十分に解明されていない。入手可能なデータはすべて報告システムと症例報告から得られたものである。さらに、一般集団に多くのワクチン接種が行われていることを考慮すると、心血管系の副作用は依然としてまれである。COVID-19 ワクチン投与の最終的なベネフィットは、依然として心血管系の有害反応のリスクを上回っている。接種により、COVID-19 の感染による重大な感染症、入院、死亡を回避できる可能性がある。ワクチンの有効性と安全性を綿密にモニタリングすることは、一般集団のワクチン接種に対する消極性を低下させるために必要である。

症候性の動脈硬化性心血管疾患、コントロール不良の心房細動、心不全、および心臓移植の既往など、重篤な心血管系疾患を有する患者は、COVID-19 の合併症リスクが高いと考えられるため、ワクチン接種前にさらに慎重に検討すべきである。COVID-19 ワクチンの安全性評価は、相当な注意が必要な困難な作業である。医療従事者はワクチン接種後の期間に心血管系の併存症の可能性に注意を払うべきである;これは、可能性のある病態生理学的事象を適時に管理できるようにするために不可欠である。また、COVID-19 ワクチンの副作用に関する世界的なデータベースを構築し、正確なデータを収集することも重要である。さらに、地域的な調節システムによってワクチン接種を調節し、合併症の発生をモニタリングすべきである。

<<以下、参考文献リスト等をページ数の関係にて省略しております。詳しくは英語原本をご参照ください>>