

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響

研究分担者 金倉 譲 一般社団法人 住友病院・院長

研究要旨

大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響を検討した。これまでの報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。COVID-19 ワクチン接種により、解析された 8 例全例で、十分な抗体価の上昇が確認された。COVID-19 感染症に罹患した 2 例は、重症化することなく軽快した。以上より、PNH 患者への COVID-19 ワクチン接種のベネフィットは、リスクを十分に上回り、推奨に値する。

A. 研究目的

PNH は、PIGA を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。血管内溶血とヘモグロビン尿、血栓症、骨髓不全を 3 大症状とする。PNH に対する COVID-19 ワクチンは、重度の溶血を誘発するとの報告を受けて (Blood, 137, 3670, 2021)、日本血液学会は、PNH 患者にワクチン接種した際の、注意喚起を發した。そこで、大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響を検討した。

B. 研究方法

2021 年 4 月から 2021 年 12 月まで大阪大学病院に通院した合計 23 人の PNH 患者が研究された (表 1)。問診と定期的な血液検査により、ワクチン接種の安全性が評価された。ワクチン接種 1 か月後の患者血清を用いて、自動化学発光イムノアッセイ法により、SARS-CoV2 中和抗体を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究については、大阪大学において倫理審査委員会の承認を経て、すべての患者から解析

前に書面によるインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

有意な LDH 値の増加を伴うブレークスルー溶血や治療介入が必要なブレークスルー溶血は認めなかった (図 1、表 2)。ワクチン接種後、褐色尿を 1 名に認め、Hb1g/dL 以上低下の貧血を 4 例 (補体阻害薬未治療 2 例) に認めるのみであった。ワクチン接種前後で解析可能であった 8 例について中和抗体を測定したところ、全例で有意な抗体価の上昇を確認した (表 3)。観察期間中に 2 例 (2 例とも補体阻害薬投与中、1 例は抗体価の上昇確認済) が COVID-19 感染症に罹患したが、重症化することなく軽快した。

表 1. 23 例の PNH 患者背景

Total number of PNH patients with vaccination	23	
Sex		
Male	13/23	
Female	10/23	
Age		
Median	53 (41.5-63)	
Classification		
Hemolytic PNH	16/23	
AA/PNH	7/23	
PNH granulocyte (%)		
Median (interquartile range)	98.003 (92.2045-99.1175)	
Range	19.840-99.876	
PNH RBC (%)		
Median (interquartile range)	69.431 (43.5735-91.3475)	
Range	0.011-99.924	
Regular complement inhibition therapy		
Anti complement agent	15/23	
Eculizumab	5/23	
Ravulizumab	4/23	
Crovalimab**	5/23	
Iptacopan**	2/23	
None	7/23	
Vaccines		
Comirnaty/Pfizer-BioNTech	17/23	*1: Phase 1/2 trial
mRNA-1273/Moderna	6/23	*2: Phase 2, 3 trial

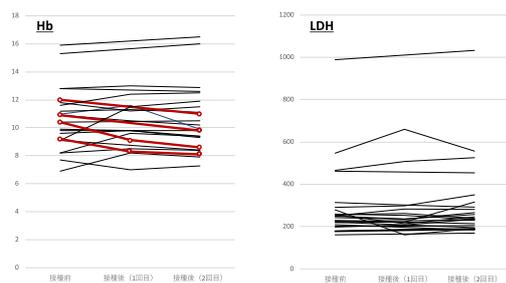


図1. COVID-19ワクチン接種後の(A)Hbと(B)LDH値の推移

表2. COVID-19ワクチン接種後、褐色尿およびHb低下を呈したPNH症例

	Brown urine		Anemia		
	Pt.14	Pt.9	Pt.13	Pt.16	Pt.19
Age	53	20	79	32	70
Sex	M	F	F	M	M
Classification	Hemolytic PNH	Hemolytic PNH	AA/PNH	Hemolytic PNH	AA/PNH
PNH clone (%)	RBC: 76.015 Gra: 99.981	RBC: 94.674 Gra: 99.148	RBC: 93.491 Gra: 61.123	RBC: 87.781 Gra: 98.033	RBC: 62.007 Gra: 91.145
Regular complement inhibition therapy	Crovalimab	Eculizumab	None	Crovalimab	None
Other treatments	none	none	none	CyA 100mg/day	CyA 80mg/day, EPAG 75mg/day
Covid-19 vaccine	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer	Pfizer
Vaccination reaction	fever	fever	none	fatigue	fever
Hb (pre-vaccination)	9.6	10.9	12.0	10.4	9.2
Hb (post-vaccination)	9.4	9.8	11.0	8.6	8.1
LDH (pre-vaccination)	178	178	462	259	466
LDH (post-vaccination)	190	188	465	233	526

表3. COVID-19ワクチン接種後のSARS-CoV-2中和抗体価

Age	Sex	Classification	Regular complement inhibition therapy	Other treatments	Nab* (AU/ml)	
Pt.1	62	F	AA/PNH	Crovalimab	Metenolone 5mg, PSL2.5mg	685.1511
Pt.2	53	F	PNH	Crovalimab	EPAG 12.5mg, PSL4.0mg	59.15484
Pt.4	62	F	AA/PNH	Eculizumab	Danzon 400mg, Romiplostim250ug	77.19069
Pt.6	54	M	AA/PNH	Eculizumab	EPAG 25mg	211.2801
Pt.7	54	M	PNH	Eculizumab	None	767.9588
Pt.12	52	M	PNH	IgTocapan	None	221.54
Pt.14	53	M	PNH	Crovalimab	None	339.0347
Pt.16	32	M	AA/PNH	Crovalimab	CyA 120mg	739.68

*cut off: 10AU/ml

D. 考察

大阪大学医学部附属病院に通院中の23例のPNH患者においては、これまでの報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。COVID-19ワクチン接種により、PNH患者においても、解析された8例全例で、十分な抗体価が確認された。COVID-19感染症に罹患した2例は、重症化

することなく軽快した。補体阻害薬未治療例7例において、有意なLDH値の増加を伴う溶血は認めなかったが、ベースラインのLDH値がそれ程高くないことが影響している可能性がある。

E. 結論

PNH患者へのCOVID-19ワクチン接種のベネフィット(効果)は、リスク(副作用)を十分に上回り、推奨に値する。補体阻害薬未治療例に対するCOVID-19ワクチン接種については、細心の注意が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Nishimura JI, Ando K, Masuko M, Noji H, Ito Y, Mayer J, Griskevicius L, Bucher C, Müllershausen F, Gergely P, Rozenberg I, Schubart A, Chawla R, Rondeau JM, Roguska M, Splawski I, Keating MT, Johnson L, Danekula R, Bagger M, Watanabe Y, Haraldsson B, Kanakura Y. Tesidolumab (LFG316) for treatment of C5-variant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2022. Online ahead of print.
- Ikezoe T, Noji H, Ueda Y, Kanda Y, Okamoto S, Usuki K, Matsuda T, Akiyama H, Shimono A, Yonemura Y, Kawaguchi T, Chiba S, Kanakura Y, Nishimura JI, Ninomiya H, Obara N. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 115:470-480,2022.
- Susokawa K, Ishiyama K, Ikemoto T, Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Nguyen MAT, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S. The clinical significance of PNH-phenotype cells accounting for < 0.01% of total granulocytes detected by the Clinical and Laboratory Standards Institute methods in patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 100:1975-1982,2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし