

COVID-19 ワクチンの皮膚副反応に対する ステロイド全身投与後のウイルス抗体価の変動について

中川 彩¹⁾²⁾・森 慎子¹⁾²⁾・織田洋子¹⁾・杉田和成²⁾

Fluctuation of Viral Antibody Titers in Patients with Skin Symptoms Following COVID-19 Vaccination Treated with Systemic Steroid Administration

Aya NAKAGAWA¹⁾²⁾, Makiko MORI¹⁾²⁾, Yoko ODA¹⁾ and Kazunari SUGITA²⁾

17歳、女性。コロナウイルス mRNA ワクチン2回目接種後に全身に痒疹を伴う紅斑、丘疹を生じた。下腹部の紅色丘疹より皮膚生検を施行し、基底層のわずかな空胞変性、真皮乳頭層の浮腫、真皮浅層のリンパ球浸潤を認めた。27歳男性、コロナウイルス mRNA ワクチン2回目接種後に全身に痒疹を伴うびまん性の潮紅、局所的な膨疹を生じた。下腿の紅色丘疹より皮膚生検を施行し、真皮浅層の血管周囲から付属器周囲、立毛筋の近傍にかけて好中球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた。いずれもコロナワクチンによる皮膚副反応と考え、中等量以上のステロイド内服にて加療を行った。治療後に SARS-CoV2 に対する IgG-S 抗体を測定したところ、コロナワクチン2回目接種後の健常人と同程度かそれ以上の抗体産生を確認した。

Key words : コロナワクチン, 皮膚副反応, 抗体産生

はじめに

コロナウイルス mRNA ワクチン接種後に生じる皮膚副反応は、皮疹型によって主に凍瘡型、麻疹型、遅発性大型局所反応型、接触皮膚炎型、ジベルばら色秕糠疹型、既存の皮膚病変再燃型の6つに分類される¹⁾が、その他にも少数ながら様々な皮膚反応が起こる。

今回、コロナワクチン接種後に臨床症状の異なる皮膚副反応を示した2例を経験した。コロナワクチンによる皮膚副反応や治療経過、病理組織学的所見の報告はなされているが、皮膚副反応の治療として用いられているステロイドの内服が抗体産生に与える影響に関しては不明な点が多い。本論文では、COVID-19 ワクチン接種後のステロイド全身投与とワクチン接種後抗体価測定の意義について、文献的考察を含め報告する。

症 例

症例 1

患者：17歳、女性

1) 社会医療法人祐愛会織田病院皮膚科
Department of Dermatology, Yuikai Foundation Oda Medical Center
2) 佐賀大学医学部内科学講座皮膚科
Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University
(2022年6月27日 受付・2022年8月29日 採用決定)
別刷請求先：〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1
佐賀大学医学部内科学講座皮膚科
中川 彩
e-mail xxayaochi@ybb.ne.jp

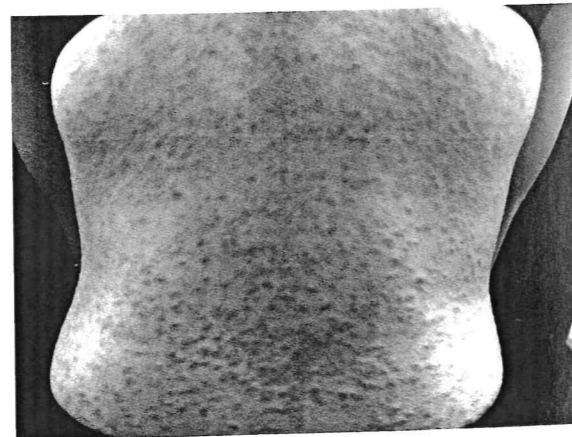


図1 症例1 初診時臨床像
全身(両下腿や手関節より末梢を除く)に浸潤を触れる紅斑、丘疹が多発し、痒疹を伴っている

主訴：全身の痒疹を伴う紅色皮膚疹
現病歴：初診の24日前にコロナワクチン1回目、2日前に2回目を接種した。2回目を接種した日の夜に腰腹部に紅斑を認め、徐々に体幹に拡大した。
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
薬剤歴：特記事項なし
初診時現症：全身(両下腿と関節より末梢を除く)に痒疹を伴い浸潤を触れる紅斑、丘疹が多発していた(図1)。
臨床検査所見(下線は異常値を示す)：WBC 8100/ μ l[Neutro 67.0%, Lymp 16.7%(18~59%), Mono 11.5%(0~8%), Baso 0.4%, Eosin 4.4%], RBC 437 \times 10⁴/ μ l, Hb 13.2 g/dl, Plt 21.6 \times 10⁴/ μ l, BUN 15.2 mg/dl, Cre

0.69 mg/dl, AST 14 IU/l, ALT 16 IU/l, γ -GTP 14 IU/l, Na 141 mEq/l, K 3.5 mEq/l(3.6~5.0 mEq/l), Cl 104 mEq/l, CRP 0.14 mg/dl

病理組織学的所見(左下腹部の紅色丘疹)：基底層にわずかな空胞変性があり、真皮乳頭層の浮腫、真皮浅層に血管周囲性のリンパ球浸潤を認めた(図2a, b)。

診断：ワクチン接種歴以外に病因はなく、かつ病理組織像よりコロナワクチンの皮膚副反応と診断した。

治療および経過：コロナワクチンの皮膚副反応としてプレドニゾロン錠0.5 mg/kg/day(20 mg/day)を開始し、一旦紅色丘疹は褪色し平坦化した。その後再燃し頸部や大腿内側に拡大し、痒疹も増悪した。左下腹部の紅色丘疹より皮膚生検を施行し、プレドニゾロン錠1.0 mg/kg/day(40 mg/day)に増量した。皮疹は軽快傾向となり、5日ごとにプレドニゾロンを漸減し、初診から34日後に終了した。初診の22日後に SARS-CoV2 に対する IgG-S 抗体を測定したところ、10,344 BAU/mlであった。

症例 2

患者：27歳、男性

主訴：全身の痒疹とびまん性の潮紅、局所の隆起性皮疹

現病歴：初診の25日前にコロナワクチン1回目、4日前に2回目を接種した。初診日の朝に痒疹を自覚し徐々に増悪、夕方に全身の潮紅に気がついた。

既往歴：脂肪肝、高尿酸血症

家族歴：特記事項なし

薬剤歴：特記事項なし

初診時現症：四肢や背部にびまん性の潮紅、両肘部と右膝窩に膨疹があり、下腿には紅色の毛包性丘疹を認めた(図3)。

臨床検査所見(下線は異常値を示す)：WBC 10,500/ μ l(4000~9000/ μ l)[Neutro 73.5%, Lymp 22.7%, Mono 3.2%, Baso 0.2%, Eosin 0.4%], RBC 540 \times 10⁴/ μ l(410 \times 10⁴~530 \times 10⁴/ μ l), Hb 16.1 g/dl, Plt 42.7 \times 10⁴/ μ l(13 \times 10⁴~40 \times 10⁴/ μ l), BUN 16.8 mg/dl, Cre 0.53 mg/dl(0.61~1.04 mg/dl), AST 50 IU/l(10~40 IU/l), ALT 151 IU/l(5~40 IU/l), γ -GTP 305 IU/l(70 IU/l以下), Na 138 mEq/l, K 4.3 Eq/l, Cl 104 mEq/l, CRP 0.38 mg/dl(0.30 mg/dl以下)

病理組織学的所見(左下腿の紅色丘疹、びまん性の潮紅)：表皮や基底膜部には特に所見を認めず、真皮浅層の血管周囲から付属器周囲、立毛筋の近傍にかけて好中球を

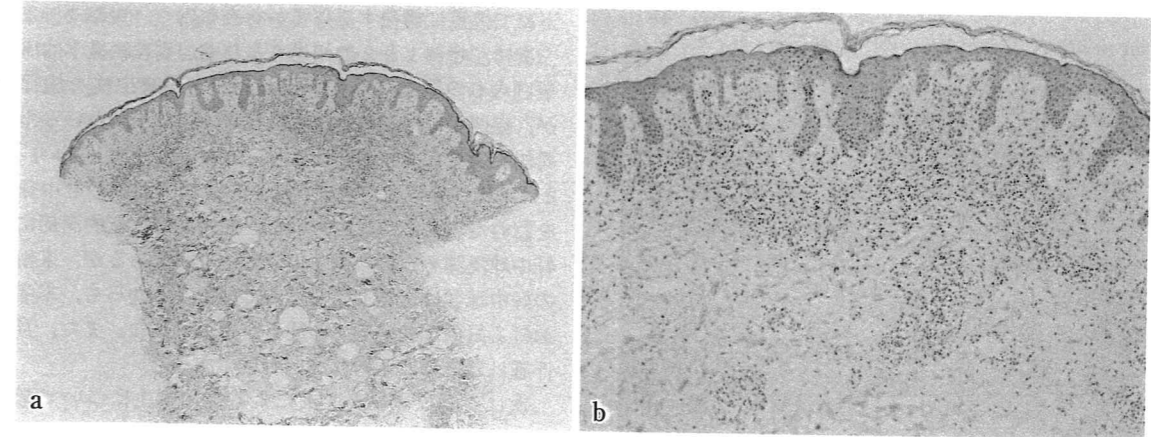


図2 病理組織像(HE染色)
基底層にわずかな空胞変性があり、真皮乳頭層の浮腫と、真皮浅層には血管周囲性のリンパ球浸潤を認める

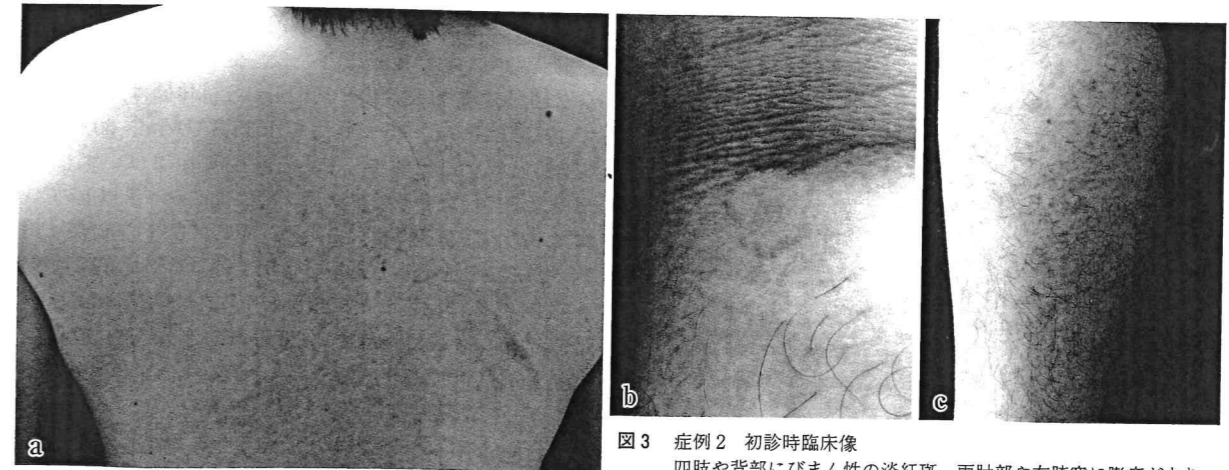


図3 症例2 初診時臨床像
四肢や背部にびまん性の淡紅斑、両肘部や右膝窩に膨疹があり、下腿には毛包性丘疹を認める

主体としリンパ球を混じる炎症細胞浸潤、真皮浅層から皮下脂肪組織の血管周囲性の浮腫を認めた(図4)。

診断: ワクチン接種歴以外に病因はなく、かつ臨床像よりコロナワクチンの皮膚副反応と診断した。

治療および経過: コロナワクチンの皮膚副反応として、左下腿の紅色丘疹より皮膚生検を施行し、プレドニゾロン錠0.5 mg/kg/day(40 mg/day)を開始した。皮疹は軽快傾向となり、5日ごとにプレドニゾロンを漸減し、初診から26日後に終了した。初診より21日後にSARS-CoV2に対するIgG-S抗体を測定したところ、3996 BAU/mlであった。初診時の血液検査で認めた肝障害は、4日後には改善していた。

かんがえ

コロナワクチンによる副反応は様々なものが知られているが、石川ら¹⁾はmRNAワクチンの皮膚副反応として、遅発性大型局所反応型、麻疹型、ジベルばら色秕糠疹型、凍瘡型、接触皮膚炎型、既存の皮膚病変再燃型の6型を報告している。そのうち最多とされる遅発性大型局所反応型は、接種した上腕伸側全体に紅斑が拡大するもので、数日で消褪する。別名COVID-armと呼ばれている²⁾。麻疹型は、顔面を含む全身に軽度浸潤を伴う淡紫紅色斑が播種するタイプと、手足と前腕と下腿の遠位部に限局する肢端優

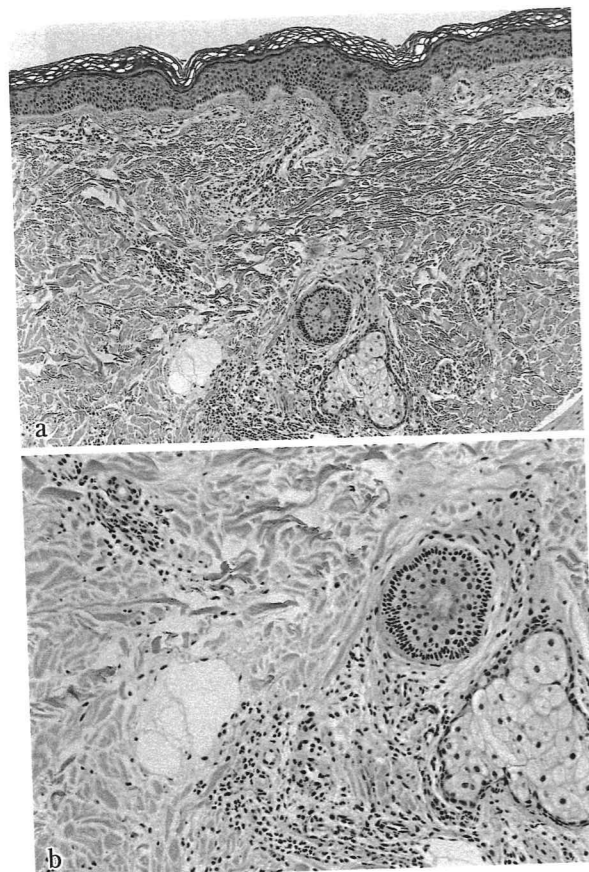


図4 病理組織像(HE染色): 表皮や基底膜部には特に所見を認めないが、真皮浅層の血管周囲から付属器周囲、立毛筋の近傍にかけて好中球を主体としリンパ球を混じる炎症細胞浸潤を認める

位タイプ、四肢に多発し軀幹では散在する四肢優位タイプの3つがある¹⁾。症例1は、顔面を含む略全身に紅斑、丘疹を認めており、麻疹型に相当すると考えた。また、Catalàら²⁾はワクチンの皮膚副反応として、COVID-arm、麻疹型、ジベルばら色秕糠疹型、蕁麻疹型、丘疹/水疱型、紫斑型の6型を報告している。症例2は部分的には膨疹や丘疹を認めていたが、蕁麻疹型や丘疹/水疱型とするには少なく、びまん性の潮紅がメインであった。Bellinatoら³⁾はワクチンの皮膚副反応として、びまん性/限局性皮膚炎型を報告しており、本症例に合致すると考えた。

症例1と2の共通点として、ワクチン2回目接種から数日で発症したことが挙げられる。Robinsonら⁴⁾によると、ワクチン1回目接種後に1.9%で皮膚副反応を生じ、そのうち17%で2回目接種後にも皮膚副反応を生じている。また、2.3%の割合で2回目接種後にのみ皮膚副反応を生じている⁴⁾。このことから、3回目接種後に皮膚副反応を生じた統計の報告はないものの、過去に皮膚副反応を生じた場合、ワクチン接種により再度皮膚副反応を生じる可能性は発症していない群と比較すると高くなるものと推察される。本症例では、どちらの症例も3回目接種は希望しなかった。もし3回目接種の希望があれば、再度皮膚副反応が生じうるというリスクを説明したうえでステロイド内服下に慎重に接種する必要がある。

次に、症例1と2の相違点として、病理組織学的所見が挙げられる。どちらも紅色丘疹から皮膚生検を施行したが、症例1は軽度の空胞変性とリンパ球浸潤といった非特異的な所見であり薬剤性としても大きく矛盾しない。症例2は毛包性丘疹で、真皮浅層から付属器周囲の好中球浸潤を認めたことが特徴的だった。症例2が比較的深部にまで好中球浸潤を認めた機序の詳細は不明であるが、末梢血中の好中球数は正常上限を超えていることから、本症例における好中球の病態への関与が示唆された。また、真皮の浮腫は蕁麻疹に矛盾しない所見であった。

次に、コロナワクチンによる抗体産生について考察する。コロナワクチンを接種すると、生体内でIgG-S抗体を産生するようになる。この抗体は、コロナウイルスのスパイクタンパク質に対する抗体であるが、Dimeglioら⁵⁾は抗体価が1701 BAU/ml以上あれば感染防御率100%、142-1700 BAU/mlでは89.3%、141 BAU/ml以下では12.4%と報告している。Ikezakiら⁶⁾は、健康人におけるワクチン2回目接種30日後の平均のIgG-S抗体価は、20~30代で1971 BAU/ml、40~50代で1525 BAU/ml、60代以上で836 BAU/mlと報告している。症例1, 2はいずれも皮膚副反応の治療としてワクチン接種後に中等量以上のステロイドの内服を行っているため、それにより抗体産生が抑制されることを危惧したが、症例1はワクチン2回目接種から24日後に測定した抗体価が10,344 BAU/ml、症例2はワクチン2回目接種から26日後に測定した抗体価が3996 BAU/mlであり、いずれも十分な抗体産生を認めた。したがって、健康人においては、中等量以上のステロイドでも短期的な内服であれば、抗体産生に影響しないものと考えた。Yangら⁷⁾は、ベクターワクチンに関する報告と

して、短期間の30 mg前後のプレドニゾロン内服はワクチン接種後の免疫応答を減弱させず、むしろIFN- γ の反応が高まるとしている。ベクターワクチンは、ヒトに対して無毒性または弱毒性のウイルスベクターに目的の抗原タンパク質をコードする遺伝子を組み込んだ組換えウイルスを使用している。Yangらは仮説として、プレドニゾロンがウイルスベクターに対する急性免疫反応を抑制することで、DNAをより効率的に宿主細胞に運搬することができると提唱している⁷⁾。症例1は20~30代の健康人の平均抗体価より5倍、症例2は2倍高値であった。本症例で使用したmRNAワクチンは、脂質ナノ粒子(キャリア分子)に抗原タンパク質をコードするmRNAを封入した注射剤である。筋肉内に接種したmRNAは筋細胞に取り込まれ蛋白質が合成されて細胞外へ放出される⁸⁾。それが抗原提示細胞に取り囲まれて、あるいはB細胞に認識されて、獲得免疫を誘導するとされる⁸⁾。症例1, 2では、mRNAワクチン接種から約1カ月後の抗体価のデータにおいて、健康人より高い抗体産生能を伴っていた。ワクチン接種後のプレドニゾロンが効率的な免疫応答の促進に寄与するという仮説に基づけば、本症例においても、プレドニゾロンの内服が抗体産生に影響を及ぼした可能性を考えた。

これまでワクチン接種後の皮膚副反応に対して皮膚生検を施行した報告は少なく、加えて、ステロイド内服治療後に抗体価を測定した報告はない。今後、皮膚副反応に対してステロイドの内服加療をする際、ワクチン抗体価を測定することで症例が蓄積され、ステロイドの短期的な内服が

抗体産生に及ぼす影響やそのメカニズムが明らかになることが期待される。

文 献

- 1) 石川 治, 西尾麻由, 石淵隆広: コロナワクチン接種後に皮膚副反応を呈した22例の臨床的検討. 日皮会誌, 2021; 131: 2595-2604.
- 2) Català A, Santos CM, Casas CG et al: Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*, 2022; 186: 142-152.
- 3) Bellinato F, Maurelli M, Gisoni P, Girolomoni G: Cutaneous adverse reactions associated with SARS-CoV-2 vaccines. *J Clin Med*, 2021; 10: 5344.
- 4) Robinson LB, Fu X, Hashimoto D et al: Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. *JAMA Dermatol*, 2021; 157: 1000-1002.
- 5) Dimeglio C, Herin F, Blondel GM et al: Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect*, 2022; 84: 248-288.
- 6) Ikezaki H, Nomura H, Shimono N: Dynamics of anti-Spike IgG antibody level after the second BNT162b2 COVID-19 vaccination in health care workers. *J Infect Chemother*, 2022; 28: 802-805.
- 7) Yang J, Ko JH, Baek JY et al: Effects of short-term corticosteroid use on reactogenicity and immunogenicity of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *Front Immunol*, 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.744206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744206>. (参照 2021-09-22).
- 8) Bettini E, Locci M: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological mechanism and beyond. *Vaccines*, 2021; 9: 147.