



[PMC Labs](#)を試して、ご意見をお聞かせください。 [詳細](#)。

Elsevier Public Health Emergency Collection

Public Health Emergency COVID-19 Initiative

Int J Infect Dis. 2021年6月; 107 : 172–175。

PMCID : PMC8051011

オンラインで公開2021年4月16日 doi : [10.1016/j.ijid.2021.04.053](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.053)

PMID : [33872783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872783/)

SARS-CoV-2のワクチン接種を受けた患者を対象とした死後研究の最初の症例

[トルステン・ハンセン](#)、^{*} [ウルフTitze](#)、[Nidhi蘇アンKulamadayil-Heidenreich](#)、^B [ザビーネGlombitza](#)、^C [ヨハネス・ヨーゼフテッペ](#)、^B [クリストフリュッケン](#)、^D [Birteシュルツ](#)、[マイケル・ワイズ](#)、^B [および](#) [ルートヴィヒ・ウィルキンス](#)^C

^aInstitute of Pathology, University Hospital OWL of the University of Bielefeld, Campus Lippe, Detmold, Germany

^bDepartment of Internal Medicine, Gastroenterology and Infectious Medicine, University Hospital OWL of the University of Bielefeld, Campus Lippe, Detmold, Germany

^cInstitute of Pathology, KRH Hospital Nordstadt, Hannover, Germany

^dInstitute of Pathology of the University of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

*Corresponding author at: Institute of Pathology, University Hospital OWL of the University of Bielefeld, Campus Lippe, Röntgenstr. 18, D-32756 Detmold, Germany.

Received 2021 Feb 25; Revised 2021 Apr 13; Accepted 2021 Apr 14.

[Copyright](#) © 2021 The Author(s)

Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website. Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

概要

以前は無症状だった86歳の男性が、BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチンの初回投与を受けました。彼は4週間後に急性腎不全と呼吸不全で亡くなりました。彼はCOVID-19特有の症状を示しませんでした。彼は死ぬ前にSARS-CoV-2の検査で陽性でした。スパイクタンパク質 (S1) 抗原結合は、免疫グロブリン (Ig) Gに対して有意なレベルを示しましたが、ヌクレオカプシドIgG / IgMは誘発されませんでした。剖検時の死因として急性気管支肺炎と尿管不全が割り当てられました。しかし、COVID-19の特徴的な形態学的特徴は観察されませんでした。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応による死後の分子マッピングにより、肝臓と嗅球を除く、検査したすべての臓器 (中咽頭、嗅粘膜、気管、肺、心臓、腎臓、大脳) で関連するSARS-CoV-2サイクルのしきい値が明らかになりました。

キーワード : SARS-CoV-2、ワクチン、剖検、組織学、RT-PCR

SARS-CoV-2に対するワクチンを受けたリタイアメントホームの86歳の男性居住者について報告します。過去の病歴には、全身性動脈性高血圧、慢性静脈不全、認知症、および前立腺癌が含まれていました。2021年1月9日、男性は脂質ナノ粒子で処方されたヌクレオシド修飾RNAワクチンBNT162b2を30 μ gの用量で投与されました。その日と次の2週間で、彼は臨床症状を示さなかった（表1）。18日目に、彼は下痢を悪化させたため入院した。彼はCOVID-19の臨床的兆候を示さなかったため、特定の設定での隔離は発生しませんでした。臨床検査では、低色素性貧血とクレアチニン血清レベルの上昇が明らかになりました。SARS-CoV-2の抗原検査とポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性でした。

表1

SARS-CoV-2検査を含む、患者の病歴、臨床症状、および検査所見の主な特徴の要約（括弧内に示されている参照値）。

	±								
白血球数 (4-9/ nl)	デー タな し	デー タ なし	6.6	7.1	12.1	13.5	デー タな し	9.2	15.2
血小板数 (140～ 400 / nl)	デー タな し	デー タ なし	267	263	262	254	デー タな し	204	196
ヘモグロ ビン (14.0～ 18.0 g/ dl)	デー タな し	デー タ なし	7.4	7.1	7.2	8.0	デー タな し	8.6	9.3
乳酸デヒ ドロゲナ ーゼ (135～ 250 U/ L)	デー タな し	デー タ なし	179	165	デー タ なし	デー タ なし	デー タな し	デー タ なし	439
クレアチ ニン (0.7- 1.2 mg/ dl)	デー タな し	デー タ なし	1.91	1.78	デー タ なし	2.04	デー タな し	2.17	3.23
C反応性タ ンパク質 (< 0.5 mg/ dl)	デー タな し	デー タ なし	1.0	0.8	デー タ なし	2.0	デー タな し	デー タ なし	8.8
ナトリウ ム (135～ 145ミリモ ル/l)	デー タな し	デー タ なし	138	138	デー タ なし	154	155	デー タ なし	156

[別ウィンドウで開く](#)

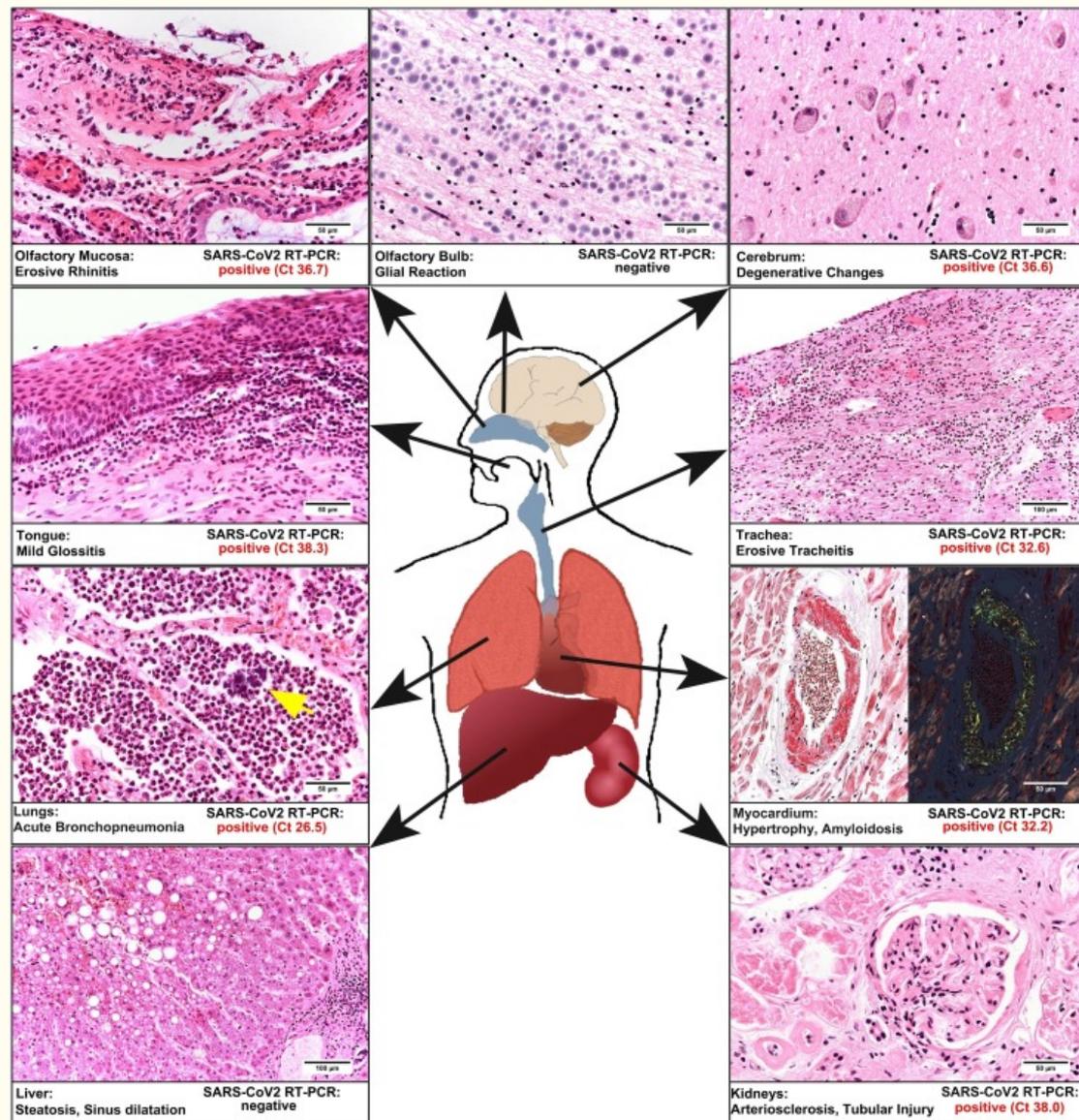
RT-PCR、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応; Ct、サイクルしきい値。

下痢の原因をさらに調査するために、胃内視鏡検査と結腸内視鏡検査を実施した。特に結腸内視鏡検査は、左結腸屈曲部の潰瘍性病変を示し、これは組織学的に虚血性大腸炎と診断された。以前に報告された方法 ([Kaltschmidt et al., 2021](#)) に従った生検標本のPCR分析)、

SARS-CoV-2では陰性でした。治療はメサラジンと静脈内鉄置換で支持的でした。その後、腎不全の発症により患者の状態が悪化した。24日目に、私たちの症例と同じ病室にいる患者がSARS-CoV-2の検査で陽性でした。25日目に、私たちの患者はリアルタイムPCR (RT-PCR) によってSARS-CoV-2陽性をテストし、低いサイクルしきい値 (Ct) 値は高いウイルス量を示しています。綿棒サンプルのさらなる分析では、変異SARS-CoV-2変異体B.1.1.7、B.1.351またはB.1.1.28.1の証拠はありませんでした。まとめると、患者は病室で患者から感染したようです。私たちの患者は現在、発熱と呼吸の不快感を示し、肺の聴診はパチパチという音を示しました。酸素補給 (毎分2リットル) とセフトリアキソンによる抗生物質療法を開始したにもかかわらず、

25日目に得られた血清サンプル中のスパイクタンパク質 (S1) 抗原結合免疫グロブリン (Ig) Gを測定することによる免疫原性評価は、抗体反応 (8.7 U/ml、参照値<0.8–1.2 U/ml; RocheECLIA™) を示しました。(ヌクレオカプシド) NCP-IgG/IgMは誘発されませんでした (<0.1 U/ml、参照値> 1.0 U/ml; RocheECLIA™)。これらの結果は、患者がワクチン接種を通じてすでに関連する免疫原性を発達させたことを示しています。

死後の研究では、膿瘍を伴う急性両側性気管支肺炎が明らかになり、時には細菌性球菌に囲まれていました (図1)。COVID-19関連肺炎の一般的に説明されている症状の所見はありませんでした。心臓に両心室肥大 (体重580g) が認められ、組織学的に虚血性心筋症と診断されました。トランスサイレチン型のアミロイドーシスが心臓で検出されましたが、肺ではそれほどではありませんでした。腎臓は、細動脈硬化症および間質性線維症を伴う慢性損傷、ならびに水疱性尿管変性を伴う急性腎不全の両方を明らかにした。脳の検査により、左頭頂葉の偽嚢胞組織壊死が明らかになり、これは古い梗塞領域と診断された。



別ウィンドウで開く

図1

関連する組織学的所見の概要と分子マッピングの結果が提示されます。組織形態は、右側の心筋を除いて、標準的なヘマトキシリンおよびエオシン反応によって得られます（コンゴールレッド染色）。倍率はバーで表示されます。肺では、顆粒球領域に球菌のコロニー（矢印）も観察されたことに注意してください。さらに、分子マッピングの結果は、SARS-CoV-2のリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応の評価されたサイクル閾値として示されています。嗅球と肝臓でのみSARS-CoV-2が検出されなかったことに注意してください。

以前に説明されているように ([Kaltschmidt et al., 2021](#))、ホルマリン固定パラフィン包埋組織の9つの異なる解剖学的部分の分子マッピングを実施しました。Maxwell RSC (Promega, Madison, WI, USA) を使用して、パラフィン切片からRNAを抽出しました。マルチプレックスRT-PCR分析は、SARS-CoV-2-ゲノムの2つの独立した遺伝子（フルオロタイプSARS-CoV-2プラスキット; HAIN/Bruker, ネーレン, ドイツ）を対象としました：RNA依存性RNAポリメラーゼ（ターゲット1）とヌクレオペプチド（ターゲット2）。負のカットオフ値はCt > 45でした。人体に広がるウイルスの既知の関連する経路について、9つの異なる組織サンプルを調べました (図1)。相互汚染を防ぐために、各検体は別々の組織カセットに直接埋め込まれ、4%リン酸緩衝生理食塩水緩衝ホルマリンで別々に固定されました。肝臓と嗅球を除いて、調べたほぼすべての臓器でウイルスRNAを示しました (図1)。

ワクチン接種後にSARS-CoV-2テストが陽性でSARS-CoV-2に対してワクチン接種された患者の分子ウイルスマッピングを含む詳細な剖検研究は、著者の知る限り、これまで報告されていません。報告されているスパイクタンパク質ベースの中和IgG血清値に反映されているように、BNT162b2RNAワクチンによる1回の治療で有意な免疫原性が誘発されたことを示唆します。ワクチン接種の数週間前からワクチン接種まで（1日目）、死亡直前（24日目）まで、患者は通常COVID-19に起因する臨床症状がありませんでした。さらに、血液検査では、症状の発症から7～14日後に一般的に観察されるIgM力価は示されませんでした（[Kim et al.、2020](#)）。しかし、患者はSARS-CoV-2陽性をテストしました。鼻咽頭スワブで測定されたCt値と、ホルマリン固定パラフィン包埋剖検標本で測定された値の両方がウイルス量を示し、伝染性を示唆しています。私たちの患者は、SARS-CoV-2の最初の陽性結果から約2日後に死亡したため、分子マッピングデータはウイルス感染の初期段階を反映していると考えられます。感染の初期段階では、嗅球や肝臓などのさまざまな領域が（まだ）全身のウイルス拡散の影響を受けなかった理由も説明できるかもしれません。

これまでの包括的な形態学的剖検研究で報告されたCOVID-19の特徴的な形態学的特徴は観察されませんでした（[Schaller et al.、2020](#)、[Edler et al.、2020](#)、[Ackermann et al.、2020](#)）。肺にびまん性肺胞損傷の典型的な兆候は見られませんでした。おそらく細菌性の広範な急性気管支肺炎を特定しました。患者は気管支肺炎と急性腎不全で死亡したと結論付けた。

私たちの発見は、ワクチン接種によるSARS-CoV-2に対する免疫化が、特に重度の肺疾患に関して、病因の重症度を軽減するように見えた一方で、ウイルスRNAが鼻腔スワブで持続したという動物モデルからの以前の証拠と一致しています（[Van Doremalen et al.、2020](#)、[Vogel et al.、2021](#)）。最近、[アミット等。（2021）](#) ワクチンBNT162b2を使用した医療従事者に関する臨床試験の結果を発表しました。これは、最初のワクチン投与後のSARS-CoV-2感染と症候性COVID-19率の実質的な早期減少を示しました。

SARS-CoV-2の予防接種を受けている患者の主な副作用に関しては、局所的な影響が優勢であり、重度の全身反応はめったに説明されていません（[Yuan et al.、2020](#)）。しかし、血餅、特にオックスフォード-アストラゼネカワクチン（[マハセ2021](#)）の場合の脳静脈洞血栓症のリスクの増加に関する最近の報告は、一般的なCOVID-19ワクチンの安全性についての議論の問題を提起しました。致命的な副作用とワクチン接種に関連する死亡についてより詳細な洞察を提供するには、剖検データの包括的な分析を実行する必要があります。

要約すると、mRNAワクチンを接種した患者を対象とした剖検のケーススタディの結果は、SARS-CoV-2に対するワクチン接種の初回投与によって免疫原性がすでに誘導されているが、無菌免疫は十分に発達していないという見解を裏付けています。

利益相反

著者には、商業的または金銭的な利害の対立はありません。

倫理的承認

このケーススタディは、ドイツのミュンスターにあるウェストファリアリッペ医師会によって承認されたドイツの全国的な「敗北パンデミック」プロジェクトの設定で実施され（Ref. 2020-575-bs）、ヘルシンキ宣言。近親者によるインフォームドコンセントが利用可能でした。

資金源

個人や組織からの資金提供はありませんでした。

謝辞

Ralf BodeとNadine Weber（ビーレフェルト大学、キャンパスリッペ、デトモルトのOWL大学病院）の専門家による技術支援に感謝します。

参考文献

1. Ackermann M., Verleden SE, Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. Covid-19における肺血管内皮炎、血栓症、および血管新生。 *N Engl J Med*. 2020; 383 : 120–128. 土井 : 10.1056 / NEJMoa2015432. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Amit S., Regev-Yochay G., Afek A., Kreiss Y., Leshem E. BNT162b2 ワクチンレシピアエン トにおける SARS-CoV2 感染および COVID-19 の早期減少。 *ランセット*. 2021; 397 (10277) : 875–877. 土井 : 10.1016 / S0140-6736 (21) 00448-7. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Edler C., Schröder AS, Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F. SARS-CoV2 感染で死ぬ—ドイツのハンブルクでの最初の連続した 80 例の剖検研究。 *Int J Legal Med*. 2020; 134 : 1275–1284. 土井 : 10.1007 / s00414-020-02336-7. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kaltschmidt B., Fitzek ADE, Schaedler J., Förster C., Kaltschmidt C., Hansen T. 肝血管障害および COVID-19 の致命的な症例における肝臓の再生反応。 *クリンガストロエンテロロールヘパトール*. 2021 doi : 10.1016 / j.cgh.2021.01.044. プレス中。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kim DS, Rowland-Jones S., Gea-Mallorqui E. SARS-CoV-2 感染は、長期にわたる防御または滅菌免疫を誘発しますか？ ワクチン戦略への影響。 *フロント Immunol*. 2020; 11 : 571481. 土井 : 10.3389 / fimmu.2020.571481.eCollection2020. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Mahase E. Covid-19 : アストラゼネカワクチンは血栓のリスク増加とは関係がない、と欧州医薬品庁は発見しました。 *BMJ*. 2021; 372 : n774. 土井 : 10.1136 / bmj.n774. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K., Braun G., Trepel M., Märkl B. COVID19 患者の死後検査。 *ジャマ*. 2020; 323 : 2518–2520. 土井 : 10.1001 / jama.2020.8907. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Van Doremalen N., Lambe T., Spencer A., Belij-Rammersdorfer S., Purushotham JN, Port JR. ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンは、アカゲザルの SARS-CoV-2 肺炎を予防します。 *自然*. 2020; 586 : 578–582. 土井 : 10.1101 / 2020.05.13.093195. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Vogel AB, Kanevsky I., Che Y., Swanson KA, Muik A., Vormehr M. 免疫原性 BNT162b ワクチンは、アカゲザルを SARS-CoV-2 から保護します。 *自然*. 2021; 592 (7853) : 283–289. 土井 : 10.1101 / 2020.12.11.421008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Yuan P., Ai P., Liu Y., Ai Z., Wang Y., Cao W. COVID19 ワクチンの安全性、耐容性、および免疫原性：系統的レビューとメタ分析。 *medRxiv*. 2020 doi : 10.1101 / 2020.11.03.20224998. プレプリント。 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]