

[Immun Inflamm Dis](#). 2023 Mar; 11(3): e807.

Published online 2023 Mar 17. doi: [10.1002/iid3.807](#)

PMCID: PMC10022421

PMID: [36988252](#)

Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: A systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia

COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発生した有害事象:心血管系合併症、血栓症、および血小板減少症に関するシステマティックレビュー

[Farah Yasmin](#),¹ [Hala Najeeb](#),¹ [Unaiza Naeem](#),¹ [Abdul Moeed](#),¹ [Abdul Raafe Atif](#),¹ [Muhammad Sohaib Asghar](#),² [Nayef Nimri](#),³ [Maryam Saleem](#),³ [Dhrubajyoti Bandyopadhyay](#),⁴ [Chayakrit Krittanawong](#),⁵ [Mohammed Mahmood Fadelallah Eljack](#),⁶ [Muhammad Junaid Tahir](#),⁷ and [Fahad Waqar](#)³

1

関連データ

補足資料

データの利用可能性に関する声明

抄録

背景と目的

2020年12月に mRNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) ワクチンの臨床試験で成功した結果が公表されて以来、mRNA ワクチン接種後の心血管合併症について複数の報告がなされている。この研究では、mRNA ワクチンの1回目または2回目の接種後に報告された以下のような様々な心血管性有害事象について詳細に検討する:心膜炎/心筋心膜炎、心筋炎、血圧低下、血圧上昇、不整脈、心原性ショック、卒中、心筋硬塞/ST EMI、頭蓋内出血、血栓(深部静脈血栓症、脳静脈血栓症、動脈または静脈の血栓イベント、門脈血栓、冠動脈血栓、微小血管小腸血栓)、肺塞栓。

*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。

方法

mRNA COVID-19 ワクチン接種後に確認された心血管症状を報告した最初の研究の系統的レビューが実施された。PRISMA ガイドラインに従って、2022 年 1 月まで電子データベース(PubMed、PMC NCBI、Cochrane Library)が検索された。患者のベースライン特性および疾患のアウトカムは、関連する研究から抽出された。

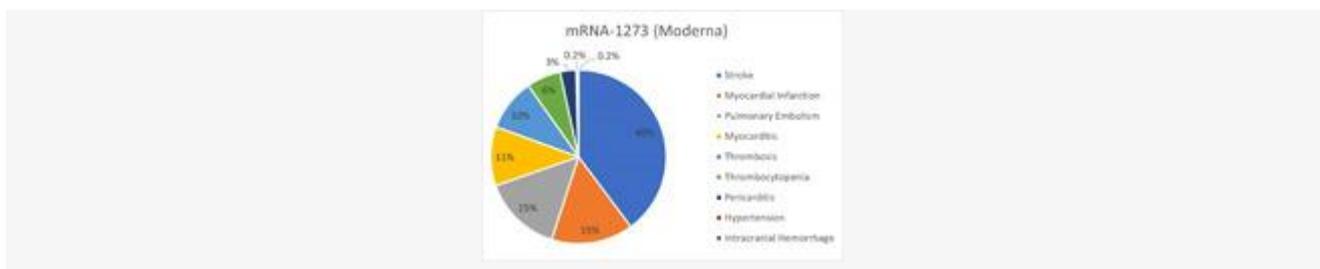
結果

計 81 の論文で、17,636 人を対象として COVID 19 mRNA ワクチン接種後に確認された心血管疾患の合併症が分析され、mRNA ワクチンを使用した 284 人の死亡が報告された。mRNA ワクチンによる 17,636 件の心血管性イベントのうち、17,192 件が BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンで、444 件が mRNA 1273(Moderna)ワクチンで観察された。血栓症はどの mRNA ワクチンでも頻繁に報告され(n=13,936),続いて卒中(n=758),心筋炎(n=511),心筋梗塞(n=377),肺塞栓(n=301),不整脈(n=254)であった。結果をワクチンの種類で層別化したところ、BNT162b2 コホートではいずれの用量でも血栓症(80.8%)が多くみられたのに対し、mRNA 1273 コホートでは脳卒中(39.9%)が多くみられた。ワクチン接種から最初の症状発現までの期間は、mRNA 1273 ワクチンで平均 5.6 日、BNT162b2 で平均 4.8 日であった。mRNA-1273 コホートでは 56 例の死亡が報告されたのに対し、BNT162b2 では 228 例の死亡が報告され、残りは退院または ICU への移送となった。

結論

入手可能な文献では、mRNA 1273 よりも BNT162b2 ワクチンを用いた研究の方が多く含まれている。今後の研究では、ワクチンの種類別に死亡率および心血管系有害事象を報告する必要がある。

キーワード:心血管系合併症、COVID-19 ワクチン、遺伝子、感染症、Pfizer BioNTech,公衆衛生、SARS-CoV-2
我々は、mRNA coronavirus disease 2019 ワクチン接種後に発生した心合併症の事象を要約し、それらの発生とその影響について詳細な分析を行うことを目的とする。このレビューには、69 件の症例報告/症例シリーズ、電子カルテから得られたデータを用いた 4 件の研究(病院のサーベイランスデータ、全国データベース、VAERS/ViiGbase)、および前向き/後ろ向きコホートを含む 8 件の観察研究が含まれている。



1.はじめに

2019年のコロナウイルス疾患(COVID-19)の病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-COV-2)のゲノム配列が2020年1月に決定されて以来、ワクチン開発をめぐる世界的な競争が始まった。研究開発プロセスが迅速であることから、新型コロナウイルスのワクチンの安全性プロファイルについて重大な懸念が生じている。2020年8月に実施された研究によると、ワクチンの開発が急速に進んだことにより、参加者の70%が安全性について懸念を抱いていた。[1]さらに、2021年9月に実施されたスコーピングレビューでも、躊躇の主要な予測因子として安全性に関する懸念が強調された。[2]大規模なワクチン接種プログラムが進行するにつれて、予防接種後に散発的な有害事象が報告されるようになったことで、こうした混乱はさらに強固なものとなった。

World Health Organization(WHO:世界保健機関)のデータベース(VigiBase)に基づく研究では、BNT162b2(Pfizer BioNTech)新型コロナウイルス感染症ワクチンを投与された患者で最も多くの心血管性(CV)有害事象が報告された。この研究では、BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)および mRNA 1273(Moderna 社)を用いたワクチン接種により、心血管系有害事象のそれぞれ 30%および 44%が重度と分類された。動悸および頻脈は、両ワクチンで多くみられた心血管系の有害事象であった。[3]これとは別に、Simone らは、心疾患の既往がない大規模な被験者集団において、mRNA COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎の発生率が非常に低かった(n=15)ことを報告した。[4]同様に、医療分野で実施された別の大規模研究では、Pfizer BioNTech 社のワクチン接種後の若年男性における心筋炎の時間的關係が観察された。[5]

CV 症状の背後にある病因は依然として不明であるが、COVID19 ワクチン接種後に発生した CV の有害事象の潜在的な機序を実証した研究もある。遺伝的素因をもつ人では、mRNA ワクチンが免疫反応を引き起こし、mRNA を検出することがある。樹状受容体および Toll 様受容体によるサイトカインの発現に続いて炎症カスケードが活性化されると、その mRNA に対する免疫応答が惹起され、心筋炎やその他の全身反応につながる可能性がある。同様に、軽度の「代償性」血小板減少症または慢性の遺伝性血小板減少症の患者では、ワクチン接種後に免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)を発症すると、マクロファージ活性が亢進し、血小板産生が低下する可能性がある[6],[7]。[8],[9]ワクチン接種後の ITP の際立った特徴は、内臓静脈、副腎静脈、大脳静脈、眼静脈などのまれな部位に血栓症が発生することであり、これはワクチン誘発性血栓性血小板減少症(VITT)患者の剖検所見から結論されている。[10]

2021年4月下旬、イスラエル保健省の職員が、BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンの接種を受けた人に心筋炎が発生したことを報告した。[11]さらに、Military.com は、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)の Vaccine Adverse Event Report System(VAERS)データベースを利用して、COVID-19 の予防接種後に発生した有害事象の頻度を検討したところ、合計 45 例の心筋炎が認められ、そのうち 19 例は

*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。

BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)から、26 例は mRNA 1273(Moderna 社)からのものであった。[12]2 つの承認された COVID-19 mRNA ワクチンによって引き起こされた心合併症の長期的な影響を識別するため、Centers for Disease Control and Prevention(CDC:米国疾病予防管理センター)は、予防接種後に心筋炎が報告された患者を調査することによって調査を開始した。[13]この系統的レビューでは、mRNA 新型コロナウイルス感染症 ワクチン後に発生した心合併症の事象を要約し、それらの発生とその意味について詳細な分析を行うことを目的とする。

2.材料と方法

2.1.検索方法

この系統的レビューは PRISMA ガイドラインに従って実施された。[14]PMC,Cochrane,Clinicaltrials.gov,および Scopus が開始時から 2022 年 1 月まで検索された一方で、bioRxiv,medRxiv,Authorea,Research Square などのプレプリントポータルも以下の検索用語で追跡された:(COVID-19 mRNA ワクチン)AND(心臓 OR 心血管)AND(有害事象 OR 合併症)AND(血栓症 OR 血小板減少症)。

論文は 2 人の独立した査読者(H.N.と A.R.A.)によって、最初に表題、次に抄録、最後に全文でスクリーニングされた。以下の項目について、関連するショートリスト記事のデータ抽出が行われた:研究の種類、年齢、男女数、ワクチンの種類、COVID-19 の感染状況、併存症、臨床検査パラメータの異常、心血管系症状、および臨床転帰。

4

2.2.選択基準および除外基準

本研究の選択基準は、(a)心血管系合併症を評価した観察研究および症例報告、(b)mRNA 新型コロナウイルス感染症ワクチン、(c)言語制限なしとされた。除外基準は、(a)レビュー、メタアナリシス、プロトコル、論説、学会抄録、(b)非 CV 症状、(c)既存の CV 疾患を有する患者とした。本研究では、選択基準に基づいて関連する研究をテーマ別に分類した。

3.結果

3.1.文献検索の結果

検索戦略と手動検索により 314 件の結果が得られ、そのうち 44 件の研究が重複として削除された。スクリーニングされた 256 件の研究のうち、論文の種類(システムティックレビュー、レビュー、メタアナリシス、プロトコル、および会議抄録)、ワクチンの種類(全ウイルス、タンパク質サブユニット、ウイルスベクター、および核酸 DNA ワクチン)、および臨床症状(非 CV 症状)について 103 件が除外された。図 1 に示すように、153 件の研究を詳細

*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。

に評価した結果、81件の研究が採用され、COVID 19 mRNA ワクチン接種後に確認された心血管系、血栓性、および血小板減少性の合併症が解析された。有害事象が心血管イベントとして特定されなかった研究、アウトカムがワクチンの種類別に提示されなかった研究、および妊娠に関連する血管合併症として提示されなかった研究は除外された。

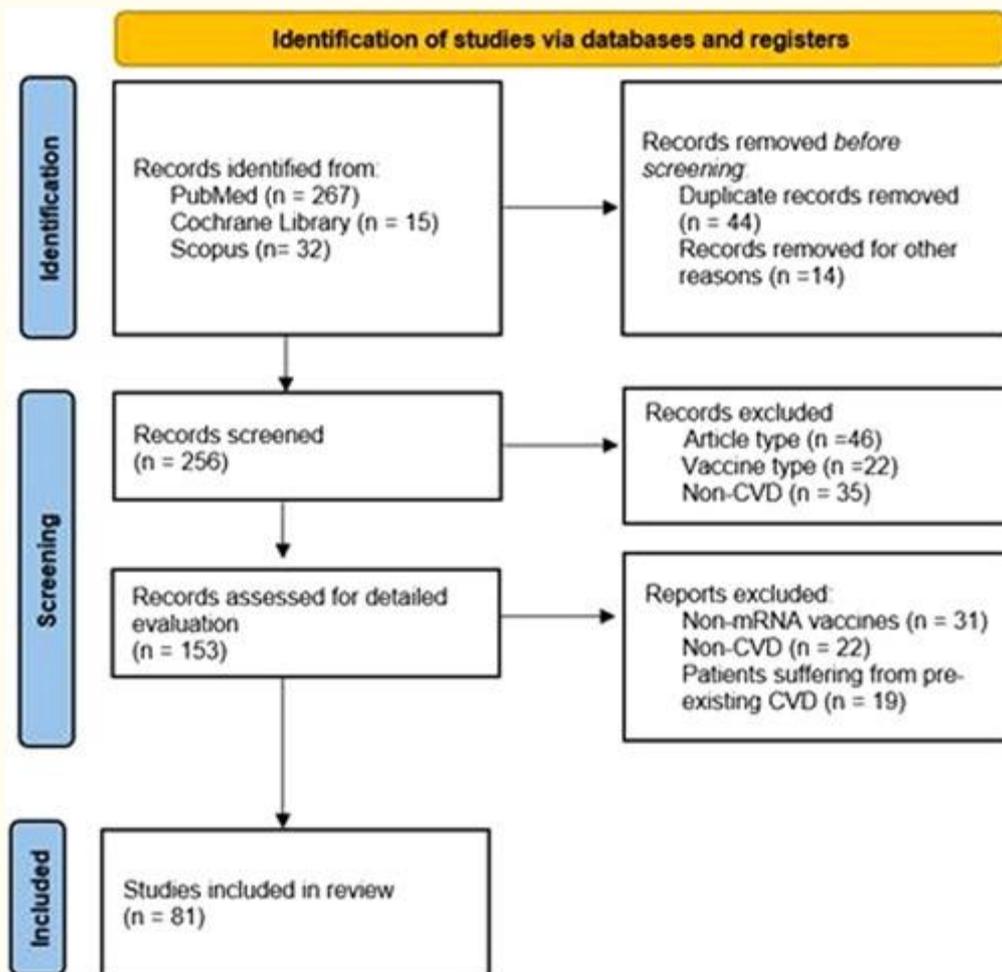


図 1

検索され、スクリーニングされ、この系統的レビューに含まれた研究の PRISMA フローチャート。

3.2.対象とした研究の特徴と全体的な結果

このレビューには、69 件の症例報告/症例シリーズ、電子医療記録から得られたデータを用いた 4 件の研究(病院のサーベイランスデータ、全国データベース、VAERS/ViiGbase)、および前向き/後ろ向きコホートを含む 8 件の観察研究が含まれている。CV 合併症を発症した患者のうち 286 人が治療を受けられなかった。

3.3.心血管イベント

*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。

いずれの mRNA ワクチンでも、計 17,636 件の CV イベントが報告された。最も多く報告された事象は、心膜炎/心筋心膜炎、心筋炎、血圧低下、頻脈、不整脈、心原性ショック、卒中、心筋梗塞/STEMI、頭蓋内出血、血栓(深部静脈血栓症[DVT]、脳静脈血栓症[CVT]、動脈または静脈の血栓イベント、門脈血栓症、冠動脈血栓、微小血管小腸血栓)、肺塞栓であった。報告された計 17,636 件の CV 合併症のうち、血栓症が mRNA ワクチンの種類を問わず最も多く報告され(13,936 例)、次いで卒中(758 例)、心筋炎(511 例)、心筋梗塞(377 例)、肺塞栓(301 例)、不整脈(254 例)の順であった。心原性ショックは最も報告の少ない転帰であり、事象は 1 件のみであったが、何らかの mRNA ワクチンを投与された 39 人で血圧の変化が認められた。心エコー検査の他にも、COVID-19 の mRNA ワクチンを投与された患者では心電図検査が依然として一般的な診断ツールであった。心電図では ST 上昇が最も多くみられ、BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)ワクチン群で 0.6%、mRNA 1273(Moderna 社)ワクチン群で 4.1%であった。表 1 に、ワクチンの種類、ワクチンの用量、およびワクチンの種類ごとに報告された事象の総数によって層別化した CV の転帰の詳細を示す。表 2 に、臨床検査値異常、治療法、ワクチン接種後の発症から最初の症状発現まで、および死亡率など、各 mRNA ワクチンに関するレビューの主な知見を要約する。

表 1

新型コロナウイルス感染症ワクチンの種類で層別化した有害事象

	BNT162b2(Pfizer 社- BioNTech 社)	mRNA-1273 (Moderna 社)
心イベント		
心膜炎	68	13
心筋炎	462	49
心筋梗塞	310	67
不整脈	254	0
心原性ショック	1	0
血栓イベント	13893	43
血小板減少症の事象	1346	28
血管イベント		
高血圧		
1 回目	8	1
2 回目	10	0
低血圧		
1 回目	0	0

*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。

	BNT162b2(Pfizer 社- BioNTech 社)	mRNA-1273 (Moderna 社)
2 回目	10	
脳卒中	581	177
肺塞栓症	236	65
頭蓋内出血		
1 回目	13	1
2 回目		0

[別のウィンドウで開く](#)

略称:COVID-19,coronavirus disease 2019.

表 2

ワクチンの種類別にまとめた文献全体の要約

特徴	mRNA-1273	BNT162b2 型
	(Moderna 社)	(Pfizer 社-BIONTech 社)
総イベント数	444	17192
性別		
男性	178	8042
女性	193	6102
原因不明	73	3048
症例管理		
コルヒチン	6	30
NSAID[a]	7	39
ステロイド[b]	15	38
ACE 阻害薬または ARB[c]	4	8
β 遮断薬[d]	6	13
抗凝固薬および Xa 阻害薬[e]	5	13
抗血小板薬[f]	0	3
血小板輸血	4	15
IVIg	10	30
利尿薬[g]	3	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。

特徴	mRNA-1273	BNT162b2 型
	(Moderna 社)	(Pfizer 社-BIONtech 社)
ワクチン接種から症状発現までの平均期間(日)	5.6	4.8
平均入院期間(日)	3.7	6.0
死亡率(n)[h]	56	228
臨床検査所見(最高値を示した被験者数)		
D ダイマー値>500(ng/mL)	5.	12
CK-MB(ng/mL)	0	9
トロポニン I	8	27
トロポニン T	5.	21
CRP 値>10 mg/L	13	50
心電図所見		
ST 上昇	16	70
ST 低下	1	7
PR 抑制	7	10
T 波異常	2	17
脚ブロック	1	2
洞頻拍	2	9

[別のウィンドウで開く](#)

略語:ECG,electrocardiogram.

治療に使用される NSAID には、イブプロフェン、アスピリン、アセチルサリチル酸、ケトロラクなどがある。

【b】ステロイドの一覧:コルチコステロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン

【c】ARB/ACE 阻害薬:リシノプリル、ラミプリル、カンデサルタン。

【d】β 遮断薬:ビソプロロール、メプロロール、カルベジロール。

【e】抗凝固薬/Xa 阻害薬:リバーロキサバン、アピキサバン、ワルファリン、エノキサパリン、ヘパリン、clexane ダビガトラン、lovenox。

【f】Antiplateletes:clopidogrel,eptifibatide,ticagrelor

【g】利尿薬:アセタゾラミド、フロセミド、ミネラルコルチコイド拮抗薬。

【h】n=2 ワクチンの種類は特定されていない。

3.4. ワクチンの種類による層別化

3.4.1. mRNA-1273(Moderna 社)

このレビューに含まれた少数の研究(n=18)では、mRNA 1273(Moderna)ワクチンの 1 回目、2 回目、または両方の接種を受けた個人で 444 件の CV イベントが報告された;両タイプの mRNA ワクチンを対象とした 4 件の研究が以前に公表されていた。図 2 に mRNA 1273(Moderna)コホートにおける心血管系合併症を示す。最も多くみられた合併症は脳卒中であり、いずれの用量でも症例の 39.9%で報告され、次いで心筋梗塞および肺塞栓症が各 15%,心筋炎が 11%であった。残りの 19.1%の事象は、投与後に生じた血栓症 43 例と心膜炎 13 例であった。初回投与後に頭蓋内出血および高血圧が各 1 件認められた。

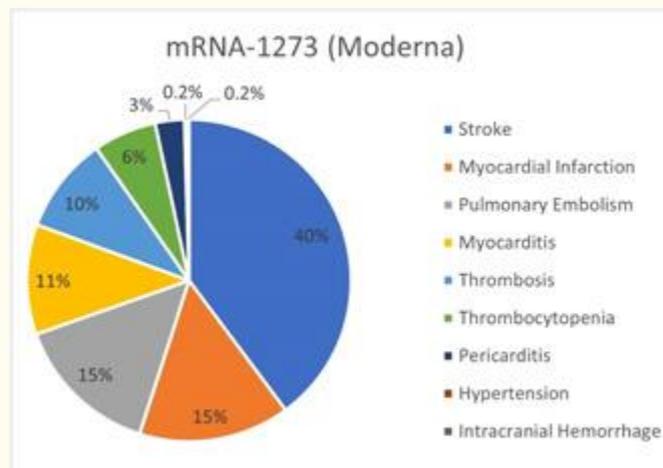


図 2

mRNA 1273(Moderna)ワクチン(用量は問わない)で観察された心臓および血管イベント

ワクチン接種から最初の症状発現までの平均期間は 5.6 日であった。入院が必要な患者の入院期間の中央値は 3.7 日であった。この研究では臨床検査値の異常または上昇に関するデータが統合されており、CRP 値の上昇が 13 件報告され、トロポニン T 値の上昇が 5 人に認められた一方で、トロポニン I 値の上昇が 8 例に認められた。

入院患者では、有害な転帰に対して一般的に用いられる診断法は心電図および心臓 MRI であった。データによると、16 例で ST 上昇、7 例で PR 低下が認められ、続いて ST 低下、T 波異常、脚ブロックが認められる。

治療選択肢を報告した研究では、コルチコステロイド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾンを含むステロイド(15 例)がしばしば選択されていた。続いて IVIG が 10 例、NSAID が 7 例、コルヒチンが 6 例でそれぞれ投与された。文献の解析では、56 例(12.6%)が死亡し、残りは退院または ICU への移送と報告された。

*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。

3.5.BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)

レビューの対象となった研究の大部分(n=59)では、BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンの接種を受けた個人で17,192件のCVイベントが確認されたと報告されており、両タイプの mRNA ワクチンを報告した4件の研究が公表文献で発見された。13,893件(80.8%)のイベントが発生し、このコホートではあらゆる種類の血栓症が依然として最も多くみられたCVアウトカムであった。脳卒中は581例(3.4%)で、心筋炎は462件(2.7%)であったのに対し、BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンの1回目または2回目の接種では心膜炎が68件であった。BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンのみで観察した場合、不整脈、心筋梗塞および肺塞栓症がそれぞれ事象の1.5%、1.8%および1.4%を占めていた。BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンの1回目の接種後に高血圧が8件報告された。2回目の投与後に低血圧と高血圧がそれぞれ10例に認められた。心原性ショック(n=1)はこのコホートで最も報告の少ない転帰であった。図3にコホート内の心血管イベントを要約する。

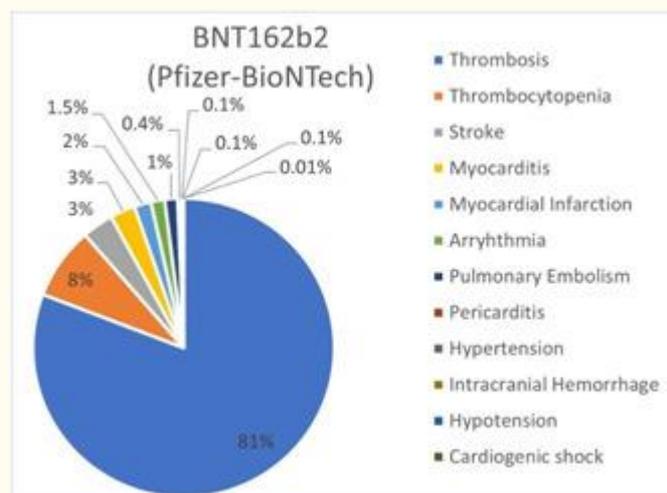


図 3

BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンで観察された心臓および血管イベント(用量は問わない)。

症状出現までの日数およびワクチン接種回数の中央値を報告した研究を除外すると、最初の CV 症状発現までの平均期間は 4.8 日であったが、入院を必要とする個人の平均入院期間は 6 日と記録された。ワクチン接種後に臨床検査値の上昇が報告された研究のうち、50 人に CRP 値の上昇が認められた。トロポニン-I とトロポニン-T の異常値はそれぞれ 27 例と 21 例で記録された。D ダイマー値の上昇(500 ng/L を超える)が 12 例で報告され、続いて CK-MB 値の上昇が 9 例で報告された。

最も多くみられた ECG 所見は ST 上昇 70 例で、続いて T 波異常 17 例であった。脚ブロックおよび洞頻拍は、BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンを接種された個人において最も観察頻度の低い所見であった。重症例は

主に NSAID(n=39)とステロイド(n=38)で管理されていた。コルヒチンおよび IVIG がそれぞれ 30 例に使用されたと報告されている。抗血小板療法および利尿薬は最も使用されていない治療選択肢であった。死亡は 228 例(1.3%)で報告され、残りの集団は退院または救命医療施設への移送となった。

3.6.治療選択肢と診断

ワクチン接種後の重症例に対する治療選択肢は、図 4 および図 5 に示すように、コルチコステロイド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾンなどのステロイド(mRNA 1273 では 25%;BNT162b2 では 19.6%),イブuproフェン、アスピリン、アセチルサリチル酸、ケトロラクなどの NSAID(mRNA 1273 では 11.6%;BNT162b2 では 20%),コルヒチン(mRNA 1273 では 10%;BNT162b2 では 15.5%),IVIG(mRNA 1273 では 16.7%;BNT162b2 では 15.5%)であった。

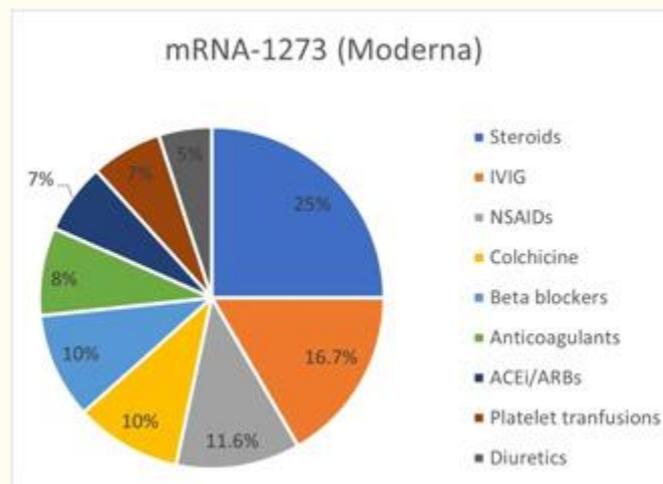


図 4

COVID-19 mRNA 1273(Moderna)ワクチンコホートにおける心血管系合併症の治療選択肢 COVID-19,coronavirus disease 2019.

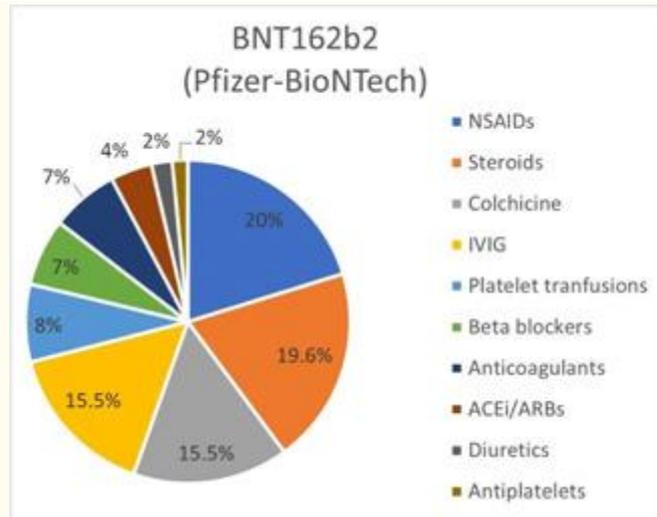


図 5

COVID-19 mRNA BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンコホートにおける心血管系合併症の治療選択肢 COVID-19,coronavirus disease 2019.

4.考察

この系統的レビューでは、mRNA ワクチンにより発生したまれな心血管系合併症が評価され、両 mRNA ワクチンを合わせて報告された最も高い合併症は血栓症であったことが明らかにされた。血小板減少症も広く報告されており、2 番目に多く発生した有害事象であった。我々の解析では、血管の有害事象の発生頻度が中等度であることも示されたが、その中でも脳卒中は最も多く報告され、全体としては 3 番目に多く報告された事象であった。心筋炎は次によくみられる合併症であり、全ての心イベントの中で最も多く報告された症例であった。その他の心イベントとしては、心筋梗塞、不整脈、心膜炎、心原性ショックなどがあった。心原性ショックは、全ての事象の中で報告された有害作用の中で最も少なかった。

mRNA ワクチンは、免疫原性が強く、免疫系に SARS-CoV-2 抗原を効果的に提示することから、最も効果的(約 94%)と評価されている。mRNA ワクチン接種後の有害反応の実際の発生率も、臨床試験で結論された発生率より低いままである。SARS-CoV-2 感染の発生以降、CV の状態と COVID-19 の転帰との関係性を評価したシステマティックレビューがいくつか公表されている。心合併症が最も頻繁に発生する合併症であることが観察されている一方で、心血管疾患は最も一般的な併存疾患である。[15]血栓症、血小板減少症、および様々な血管イベントの発生率を検討した研究がいくつかある。しかしながら、SARS-CoV-2 の新たな変異株の出現に伴い状況が変化していることから、医療専門家はワクチン接種の段階で報告された有害事象の経過を調査することに焦点を置く必要がある。これらの事象の詳細を把握し、それに応じて問題を軽減する対策を講じるためには、mRNA ワクチン接種で発生した全ての有害事象を徹底的に分析することが必要であると考えられる。mRNA ワクチン

接種後に発生する合併症を分析した最近の研究では、単一または少数の合併症に焦点が当てられているが、我々の研究では、これまでに発表された文献を広範にレビューし、可能性のある全ての研究を検討した。mRNA ワクチン接種の有害作用に関する短期的な知識については、[16]我々の知見から、報告されている好ましくない続発症に関する包括的な洞察が得られ、mRNA ワクチンの種類別に層別化することができる。このことは、mRNA ワクチン接種の複雑さをよりよく理解し、予測する上で役立つ可能性がある。

両ワクチン全体のデータから最も多くみられた合併症は血栓イベントであり、感染者には重度の頭痛、めまい、視覚障害、発熱、息切れなどの症状が認められた。[17]これまでの研究では、血栓の発生部位として脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症、肺塞栓、DVT、急性動脈血栓症が同定されている。[17]最近の文献で示されているように、これらの脂質ナノ粒子 mRNA ベースのワクチン(Pfizer 社/BIONTECH 社および Moderna 社)は、まれに DVT を引き起こしており、一般に健康な人でも急性の非定型血栓がみられる。2020 年 12 月 13 日から 2021 年 3 月 16 日までに WHO Global Database for Individual Case Safety Reports(VigiBase)に報告されたワクチン BNT162b2,mRNA 1273,および ChAdOx1 nCov 19(AstraZeneca 社)に関する記述的解析を統合したところ、CVT を含む血栓イベントの発生率はワクチン接種 100 万人日当たり 0.21 例であったことが示された。[18]我々の結果は、mRNA ワクチンに対する様々な米国の医療計画を含む安全サーベイランスデータの解析結果と同等である。【19】

筆者らのレビューで 2 番目に多く報告された合併症である血小板減少症も、最近の研究で報告されている。VITT と総称される血栓症とともに認められる血小板減少症の非定型的な症状が見出されている。mRNA 免疫後の VITT の発生率は、予想されるバックグラウンドレベルの範囲内であると報告されている。しかし、我々の知見は、血栓症と血小板減少症の発生頻度が他の合併症よりも高いことを明らかにすることによって、この知識をさらに深めるものである。[17]血栓および血小板減少症が同時に発現する時期は、mRNA(Pfizer 社/BIONTECH 社および Moderna 社)ワクチンの 1 回目の接種から 6-24 日後であり、これは本稿で取り上げた 2 つのワクチンについて、それぞれの合併症の最初の症状が発現すると推定される期間と一致する。Elrashdy らは、VITT の基礎にある機序は RNA 分子と血小板因子/血小板 4(PF4)との相互関係である可能性があると提唱している。血栓症の既往、血栓への感受性、喫煙、および自己免疫を引き起こしうる薬剤の服用などの他の宿主の病態が、過去に VITT を引き起こしている。【20】mRNA ワクチンによる血小板減少症を評価した最近の研究では、ワクチン接種から 2 週間未満で症例が報告されることが明らかにされた。[18]ワクチン接種から合併症が表面化するまでのこの期間は、全ての合併症に関する我々の結果で明らかにされた症状の発現時期と重複しており、Moderna 社では 4.8 日、Pfizer BioNTech 社では 5.6 日であった。さらに、血小板減少症と mRNA ワクチンとの関係に関する予備的データでは、有意な関連性は認められなかった。[18]今回の結果で血小板減少症の発現率が高かったことを考慮すると、相関を検出するためのさらなる検討が必要である。

次に頻度の高い合併症である虚血性脳卒中では、21 日間のリスク期間中に多数のアウトカムイベントが推定されている。[19]さらに、mRNA 1273(Moderna 社)または BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)の投与を最近受けた

患者(1,398,074 例)を前向きに解析した観察研究では、脳血管疾患を発症した患者(286 例)における急性虚血性脳卒中の症例 246 例が報告された。【21】心筋炎は本研究で 4 番目に多くみられた事象であるが、mRNA 1273(Moderna 社)および BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)の安全性を評価した研究での報告が増加しており、ほとんどの症例がこれらのワクチンの 2 回目の接種後に発生している。【22】COVID-19 ワクチン関連心筋炎は通常、一過性で自己限定性である。【23】Klein らはワクチン接種後に心筋炎/心膜炎を発症した症例を報告しており[19],そのうち 82%が入院を必要とし、入院期間の中央値は 1 日であった。米国の CDC および FDA が管理する VAERS から得られた実際のデータを評価したメタアナリシスでは、RNA ベースのワクチンにおける薬物有害反応として、心筋炎/心膜炎の接種 100 万回当たり 2-3 例が認められた。[24]欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)は、RNA ワクチン接種後の副作用として心筋炎を公式に報告したが、これは主に男性にみられ、この地域では Pfizer BioNTech が 100 万回接種当たり 1.60 例、Moderna が 100 万回接種当たり 3.04 例に相当する。【25】

特定の事象、特に血栓塞栓症や心筋炎/心膜炎は、死に至ることがある。[24]我々の解析では、各ワクチンタイプの全死亡率は、対応する mRNA ワクチンで報告された事象数と比較して、比較的非常に低い。ワクチン接種後に有害作用がみられた患者の管理には、NSAID(イブプロフェン、アスピリン、アセチルサリチル酸、ケトロラク)が最も多く使用され、次いでステロイド(コルチコステロイド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン)、コルヒチン、および IVIG が使用された。Das らはまた、心筋炎などの心血管イベントの治療には主に NSAID を単独で使用し、次の手段として NSAID とコルヒチンの併用および NSAID とステロイドの併用を行うべきであると報告している。[23]我々の解析と同様に、ST 上昇が最もよくみられる異常パラメータであったことが、RNA ワクチン接種後の心筋炎を評価した研究で示されている。【23】びまん性の ST 変化と心エコーの機能障害が、著者らの結果と他の研究で観察されている。【23】

各 mRNA ワクチンの有害事象を区別すると、mRNA 1273(Moderna)ワクチン接種者では、接種後に報告された合併症のうち最も多かったのは脳卒中であった。次に多く報告された事象は、心筋梗塞、肺塞栓症、心筋炎であった。COVID-19 自体が脳卒中の危険因子であるが、最近の文献では、VITT の発生に関連した CVT および虚血性脳卒中の現象が詳細に記載されている。[26]若年の虚血性脳卒中患者の大半が ChAdOx1 nCoV 19 ワクチン接種後に発症している[27]が、mRNA 1273 ワクチン接種後に脳卒中が発生したと報告した今回の知見は、最新のエビデンスを考慮すると新しいものである。mRNA 1273 を接種した後の脳卒中関連事象を詳細に検討した文献は不足しており、我々の研究結果は根本的な関連性を示している可能性があるが、Koh ら[21]は、mRNA ワクチン接種後の急性虚血性脳卒中は偶然発生したものであると報告している。さらに著者らは、急性虚血性脳卒中を発症する可能性が最も低い患者を評価することによって、mRNA 1273 を含む RNA ベースのワクチンと急性虚血性脳卒中との間に妥当な関連性があることを確認したところ、脳卒中の病因と関連するパターンは認められなかった。[21]BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチンでは、最も多くみられた心血管系合併症は血栓症であり、次いで血小板減少症、脳卒中、心筋炎、心膜炎の順であった。この結果は現在の統計とは対照的である;VITT の発生率は 125,000~100 万人に 1 人の間で発生しており、主に ChAdOx1 nCoV 19 ワクチンに

関連しているが、BNT162b2 mRNA 新型コロナウイルス感染症ワクチンに関連した DVT の報告例は 1 例のみである。[28]DNA ベースのアデノウイルスワクチンとは異なり、VITT の発生率が低いのは、mRNA ワクチンが変化して病原体関連分子パターンのセンシング機構が弱まることで免疫原性リスクが低下するためと考えられる。[17]しかし、他の要因も関与している可能性があり、血栓症および血小板減少症の発生率が高くなることから、この提案された機序を再検討する必要があるかもしれない。我々の知見は、BNT162b2(Pfizer BioNTech) ワクチンの第 III 相臨床試験の結果と同等である。この結果では、ワクチン接種群とプラセボ群の間にわずかな不均衡がみられ、急性心筋梗塞や脳血管障害(脳卒中)などのいくつかの事象が認められた。[29]今回の解析では脳卒中も再発イベントであったが、BNT162b2 の接種を受けた 82 万人を記録した Scottish National Registry に基づく研究では、この種のワクチンと脳卒中との間に関連性はないと結論された。[21]逆に、BNT162b2 の初回接種を受けた 1000 万人以上のコホートを構成する COVID-19 の English National Immunization(NIMS)Database から統計を検索した研究では、BNT162b2 ワクチンと出血性脳卒中との間に正の相関があることが推定された。[30]心筋炎は前述の心血管イベント後によくみられる合併症であり、世界的なワクチン接種競争を主導してきたイスラエルでは、BNT162b2(Pfizer BioNTech)ワクチン接種後に心筋炎を発症した症例が報告されているが、これは 2 回目の接種を受けた人口の 0.001%に相当し、16-35 歳の年齢層で顕著に高かった。【25】

COVID-19 mRNA ワクチンの効果は今回の結果から顕著であるが、ワクチン接種計画を検討する上では、層別化した各合併症を誘発する投与回数とそれぞれの発生に対する症状消失までの時間を特定することが必須である。研究の報告にばらつきがあったため、このレビューではこの点を区別することができなかった。さらに、合併症を軽減し、疾患の経過を観察するための戦略を採用するためには、臨床検査パラメータおよびバイオマーカーに焦点を当てたさらなる研究が必要である。著者らが選択した文献のうち、これらの検査所見に言及していたのはごく一部であり、報告された事象の数を考慮すると、異常を検出するための基準を確立するには不十分である。先行研究では、心筋炎は若年層により多くみられることが明らかにされており[22],年齢群に基づいて各疾患を分類することで、素因を識別し、ワクチン接種と心血管系の健康状態を相関させるのに役立つ可能性があることが明らかにされている。この重要な知見により、脆弱な集団におけるワクチン接種の戦略が可能になるであろう。注目すべき限界は、除外された研究の数である。それらの研究ではデータが一貫して提示されておらず、我々が期待するアウトカムに分類できなかったためである。これに加えて、ほとんどが症例集積研究/症例報告であるため、対象とした研究の質が低いか中等度であることも挙げられる。しかし、電子医療記録から得られたデータは、この潜在的な制約を人口規模の増大によって相殺し、結論を導いている。

5. 結論

このシステマティックレビューでは、CV システムを用いて COVID-19 mRNA ワクチンのリスクとベネフィットを評価する際に、予防接種提供者にとって不可欠なデータが提示されている。検討された mRNA ワクチンでは、血栓

症、血小板減少症、脳卒中、心筋炎などの心血管イベントが高頻度に発生する。我々のレビューに含まれたかなりの数の研究が BNT162b2 の事象を報告しており、mRNA 1273(Moderna)ワクチンの CV への影響についてさらなる研究を行う必要性が高まっている。ワクチンには救命上の利点がある可能性があり、本レビューは、mRNA ワクチン接種後に有害な CV イベントが発生しやすくなる要因を検討する、より包括的な研究に値する。我々の解析を考慮してワクチンに関する推奨事項を再検討することができ、特に mRNA 1273(Moderna 社)および BNT162b2(Pfizer BioNTech 社)の市販後調査プロファイルを確立するための将来の評価にとって極めて重要な知見をもたらす可能性のある事象に対しては、強固な安全性が必要であることが強調される。易感染性患者における合併症を予防するためには、死亡率と心血管系の有害事象に注意を払う必要がある。しかし、総投与量は決定的な結論を導くには不十分である。今後の研究では、有害事象をワクチンの種類別に報告するとともに、ワクチン接種前後における関連する転帰の臨床検査パラメータの変化を報告しなければならない。

著者の貢献

Farah Yasmin:概念化である。Hala Najeeb:正式な分析である。Unaiza Naeem:原案を作成する。Abdul Moeed:原案を作成している。Abdul Raafe Atif:原案を作成する。Muhammad Sohaib Asghar:正式な分析である。Nayef Nimri:執筆のレビューと編集である。Maryam Saleem:執筆のレビューと編集である。Dhrubajyoti Bandyopadhyay:執筆のレビューと編集。Chayakrit Krittanawong:執筆のレビューと編集。Mohammed Mahmmoud Fadelallah Eljack:視覚化 Muhammad ジュネード Tahir:検証(validation)。Fahad Waqar:監督。

利益相反に関する声明

著者らは利益相反がないことを宣言している。

関連情報

補足情報

追加データファイルについては、ここをクリックしてください。【[\[13K,docx\]](#)】

備考

Yasmin F,Najeeb H,Naem U,et al.Adverse events following COVID-19mRNA ワクチン接種後の有害事象:a systematic review of cardiovascular complications,thrombosis,and thrombolysis.inflammDis2023;11:e807.10.1002/iid3.807[CrossRef][Google Scholar]

データの利用可能性に関する記述

この試験では新たなデータの作成や解析は行われなかった。データ共有は本アーティクルには適用されない。

参考文献

1. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):775-779. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
2. Alshurman BA, Khan AF, Mac C, Majeed M, Butt ZA. covid-19 ワクチンの使用意思に影響を及ぼす人口統計学的因子、社会的因子、および状況的因子は何か: スコーピングレビュー *Int J Environ Res 公衆衛生* 2021;18:9342. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
3. Kaur R, Dutta S, Charan J, et al. Cardiovascular adverse events reported from covid-19 vaccines: a study based on who database. *国際 J 世代医学* 2021;14:3909-3927. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
4. Simone A, Herald J, Chen A, et al. 18 歳以上の成人における COVID-19 mRNA ワクチン接種後の急性心筋炎。 *JAMA Internal Medicine* 誌 2021;181(12):1668-1670. 10.1001/jamainternmed.2021.5511 [PMC 無料記事][PubMed][CrossRef][Google Scholar]
5. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Carditis after Covid-19 vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385:2132-2139. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
6. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptor: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *免疫*. 2005;23(2):165-175. [PubMed][Google Scholar]
7. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Sars コロナウイルス 2 は、遺伝的素因をもつ被験者において自己免疫および/または自己炎症性疾患の機序を誘発する可能性があるか? *Autoimmune Rev.* 2020;19(5):102524. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
8. リナルディ M, Perricone C, Ortega Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. 免疫性血小板減少性紫斑病: 感染とワクチンとの自己免疫的な架橋。 *ループス*. 2014;23(6):554-567. [PubMed][Google Scholar]
9. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):226-235. [PubMed][Google Scholar]
10. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, et al. Postmortem findings in vaccine induced thrombosis thrombocytopenia. *血液疾患*. 2021;106:2291-2293. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
11. イスラエルが Pfizer Covid のワクチン接種後に心臓の炎症を起こした症例を調査[インターネット]。 2022 年 1 月 30 日にアクセス。 [https://www.bloombergquint.com/onweb/israel:Pfizer 社の COVID-19 ワクチン接種後に心臓を炎症した症例を調査](https://www.bloombergquint.com/onweb/israel:Pfizer%20社の%20COVID-19%20ワクチン接種後に心臓を炎症した症例を調査)
12. 米国防総省(Kime P. Pentagon)が COVID-19 感染後の部隊における心臓の炎症 14 例を追跡[インターネット] *Military.com.* 2021. <https://www.military.com/daily-news/2021/04/26/pentagon-tracking-14-cases-of-heart-inflammation-forces-after-covid-19-shots.html>

13. 米国疾病予防管理センター(CDC)心筋炎の長期的影響の調査[インターネット]
ト]<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myo-outcomes.html>
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med* 社 2009;3(3):e123-30. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
15. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) と心血管系合併症. *J Cardiothorac Vasc* クラス 2021;35(6):1860-1865. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
16. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, et al. mRNA COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎および心膜炎のリスクが非常に低いからといって、ワクチン接種をためらうべきではない. *Swiss Med Wkly* 2021 41[インターネット]
ト]. 2021;151(41):w30087. <https://smw.ch/article/doi/smw.2021.w30087/> [PubMed][Google Scholar]
17. Chen PW, Tsai ZY, Chao TH, Li YH, Hou CJ, Liu PY. Addressing vaccine induced immune thrombotic thrombocytosis (VITT) after COVID-19 vaccination: a mini-review of practical strategies. *Acta Cardiol Sin* を参照のこと. 2021;37(4):355-364. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
- 18 歳 Novak N 氏、Tordesillas L 氏、Cabanillas B 氏 COVID-19 に対するワクチンのまれな有害事象: 過敏反応から血栓症および血小板減少症まで. *Int Rev Immunol* 社 2022;41(4):438-447. 10.1080/08830185.2021.1939696 [PMC 無料記事][PubMed][CrossRef][Google Scholar]
19. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発生した有害事象. *JAMA* 誌 2021;326(14):1390-1399. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
20. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, et al. Autoimmune roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmune Rev.* 2021;20(11):102941. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
21. Koh JS, Hoe RHM, Yong MH, et al. Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines. *J Neurol Sci.* 2021;430:120030. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
22. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. 心筋炎と COVID-19 mRNA ワクチン循環. 2021;144:471-484. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
23. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. mRNA COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎および心膜炎: 現時点で判明していることは何か小児. 2021;8(7):607. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
24. Cai C, Peng Y, Shen E, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol Ther.* 2021;29(9):2794-2805. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
25. Lazaros G, Klein AL, Hatziantoniou S, Tsioufis C, Tsakris A, Anastassopoulou C. mRNA の新たなプラットフォーム COVID-19 のワクチンと心筋炎: 潜在的な発症機序の手がかりワクチン. 2021;39:4925-4927. [PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
26. Markus HS について 虚血性脳卒中は COVID-19 ワクチンの接種後に発生することもあるが、COVID-19 期の感染症自体としてははるかに頻度が高い. *Neurosurg Psychiatr* の *J Neurol* 氏 2021;92:1142. [PubMed][Google Scholar]
27. Al-Mayhany T, Saber S, Stubbs MJ, et al. Ischemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV 19 vaccine induced immune thrombotic thrombolysis [インターネット]. *Neurosurg Psychiatr* の *J Neurol* 氏 2021;92:1247-1248. <https://jnnp.bmj.com/content/92/11/1247> [PubMed][Google Scholar]

28. Al-Maqbali JS, Al Rasbi S, Kashoub MS, et al. A 59 歳女性。ファイザー社の biontech bnt162b2 mRNA である新型コロナウイルス感染症ワクチンの初回投与から 7 日後に、広範な深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症が発生した。Am J Case Rep. 2021;22(1):e932946-1.[PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]
29. Barda N, Dagan N, Ben Shlomo Y, et al., Safety of the BNT162b2 mRNA 新型コロナウイルス感染症ワクチン in a Nationwide Setting. 2021;385(12):1078-1090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432976/>[PMC 無料記事][PubMed]
30. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med 社 2021;27(12):2144-2153. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01556-7>[PMC 無料記事][PubMed][Google Scholar]

ここでは Immunity, Inflammation and Disease からの論文を Wiley-Blackwell の好意により提供している。

[DOI]