

[Biomed Pharmacother.](#) 2022 May; 149: 112843.

Published online 2022 Mar 21. doi: [10.1016/j.biopha.2022.112843](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112843)

PMCID: PMC8934717

PMID: [35325848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325848/)

Epidemiology, clinical ramifications, and cellular pathogenesis of COVID-19 mRNA-vaccination-induced adverse cardiovascular outcomes: A state-of-the-heart review

COVID-19 mRNA ワクチン接種による心血管系の有害転帰の疫学、臨床的影響、および細胞の発生機序: A state-of-the-heart review

[Talal Almas](#),^{a,*} [Sarah Rehman](#),^b [Eyad Mansour](#),^a [Tarek Khedro](#),^a [Ali Alansari](#),^c [Jahanzeb Malik](#),^d [Norah Alshareef](#),^a [Vikneswaran Raj Nagarajan](#),^a [Abdulla Hussain Al-Awaid](#),^a [Reema Alsufyani](#),^a [Majid Alsufyani](#),^a [Ali Rifai](#),^a [Ahlam Alzahrani](#),^a [Dhineswaran Raj Nagarajan](#),^e [Tala Abdullatif](#),^f [Varman Gunasaegaram](#),^g [Enaam Alzadiali](#),^a [Arthi Subramanian](#),^a [Abida Rahman](#),^h [Yasar Sattar](#),ⁱ [Jason Galo](#),^j [Hafeez Ul Hassan Virk](#),^k and [M. Chadi Alraies](#)^l

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8934717/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

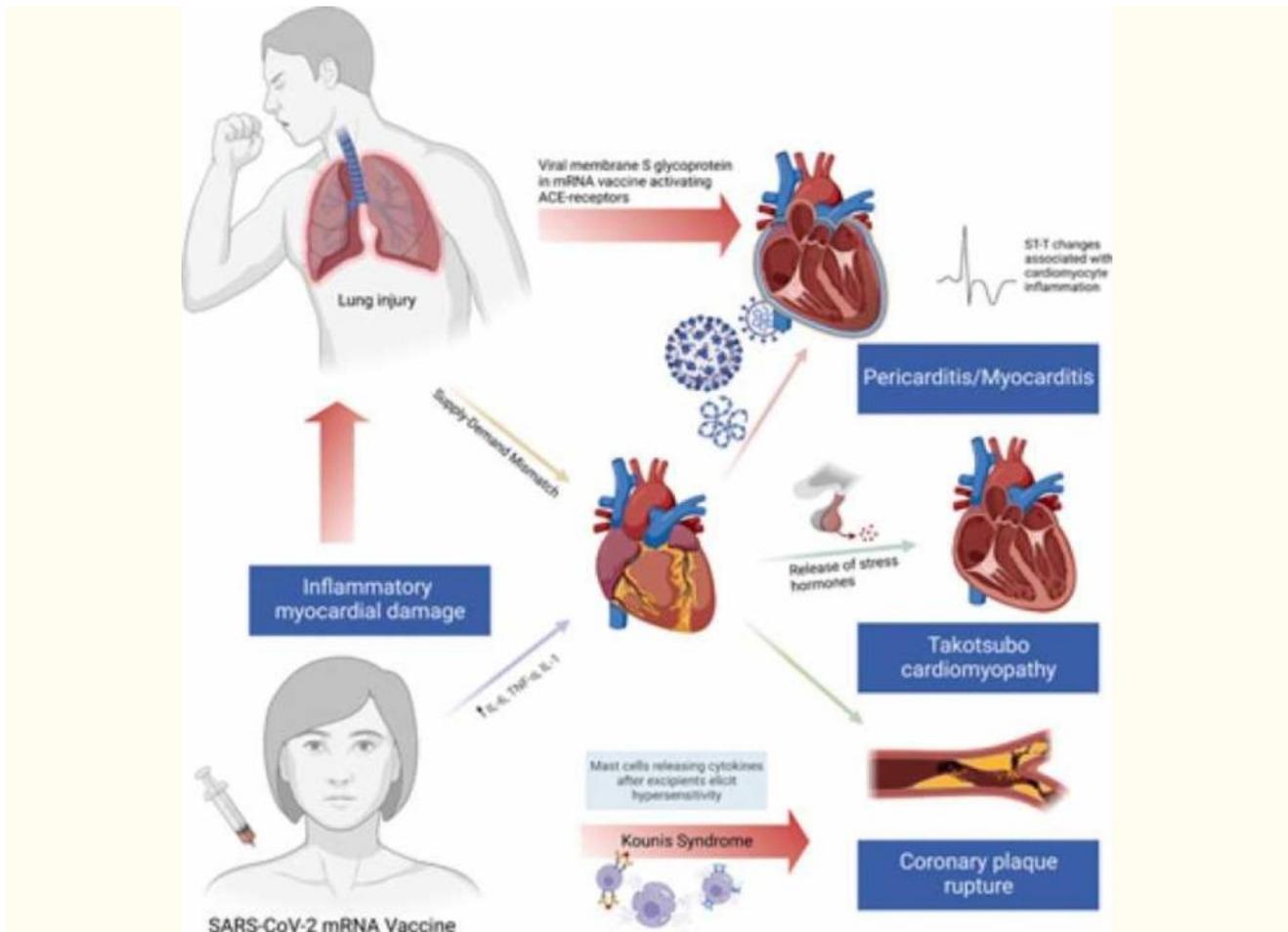
2019年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、世界中で圧倒的な数の医療システムを擁している。これまでに、COVID-19の重症感染症の影響を抑制する試みとして、無数の治療レジメンが採用されている。現在もパンデミックが続いているが、COVID-19 ワクチンの登場とその効果的な接種により、疾患関連の入院件数と死亡率は有意に減少した。それにもかかわらず、COVID-19 ワクチン接種後に多くの副作用が報告されており、心筋炎はワクチン接種後に報告される最も一般的な続発症である。これらの疾患の大半は COVID-19 の mRNA ワクチンと関連している。様々な研究により、これらの合併症間の時間的關係が確立されているが、因果関係および基礎にある発生機序については依然として仮説が立てられている。このレビューでは、様々

*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。

な mRNA ワクチンの心血管系への副作用とそれに関連する病態生理に関して入手可能な文献を批判的に評価することを目的とする。

Keywords: Coronavirus 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2, COVID-19 mRNA vaccine, COVID-19 myocarditis, COVID-19 perimyocarditis, Takotsubo syndrome

概要図



1.はじめに

2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が世界の医療システムに負わせた負担により、世界的な予防接種プログラムに向けた協調的な取り組みが必要となっている。2022年3月現在、3100万本のCOVID-19ワクチンが接種されており、世界人口の54%が少なくとも1回はCOVID-19ワクチンの接種を受けている[1]。COVID-19ワクチンを1回接種した場合に免疫が成立することを示す強力なエビデンスが複数の研究で報告されているが、特に α および δ 変異株では、2回接種することでワクチン接種の有効性が劇的に向上する[2],[3]。COVID-19 mRNA ワクチン接種のまれな合併症として、心筋炎、心膜炎、心筋周囲炎、心筋梗塞、冠動

脈血栓、ストレス誘発性たこつぼ型心筋症など、いくつかの心血管性の転帰が報告されている[3].様々な研究により、ワクチン接種と心血管性の合併症との時間的關係が確立されているが、因果關係についてはほとんど結論が出ていない。

心筋炎は COVID-19 ワクチン接種後に発生する主な心血管合併症である[4].しかし、心筋炎の症例は他のワクチン接種とも関連していることから、歴史的にワクチン接種後の心筋炎の例はこれだけではない[4].Center for Disease Control and Prevention(CDC:米国疾病予防管理センター)と U.S.Federal Drug Administration(FDA:米国食品医薬品局)は、数多くのワクチン安全性モニタリングシステム(Vaccine Adverse Effect Reporting System[VAERS],Vaccine Safety Datalink,V-safe,National Healthcare Safety Network)を通じて、ワクチンの安全性プロファイルとワクチン接種後の合併症(頻度の高さは問わない)に関するデータをモニタリングしてきた。CDC はこれまでに、1990 年から 2021 年 11 月 11 日までの間に VAERS で検出された心筋炎の報告を全ワクチンで合計 2337 件確認しており、そのうち 1969 件は Pfizer-BioNTech および Moderna のワクチンを含む COVID-19 mRNA ワクチンの接種を受けた 30 歳以下の人であった[5],[6].これらの報告を調査した結果、CDC と FDA は 1005 例が心筋炎、心膜炎、心筋心膜炎の診断基準を満たすことを確認した[5].

COVID-19 ワクチンに関連する血栓イベントのリスクは、米国、シンガポール、インド、欧州からの報告が表面化して以来、大きな懸念となっている。データは限られているが、COVID-19 ワクチン接種後の心筋梗塞の臨床像を心筋炎と鑑別するための研究がすでに実施されている。要約すると、ワクチン接種後に心筋梗塞を発症した患者はワクチン接種後約 24 時間で発症し、72 時間後の心筋炎よりもはるかに早かった[7],[8],[9],[10]。さらに重要なことに、ほとんどの患者が初回投与後に心筋梗塞症状を発症した[9],[10].ワクチン接種後に心筋梗塞が発生する機序としては、ワクチンに含まれる免疫原性を有する成分に対するアレルギー性過敏反応である Kounis 症候群が考えられる[9],[11].COVID-19 の mRNA ワクチン接種に関連すると報告されている広範な心血管合併症を図 1 に示す。

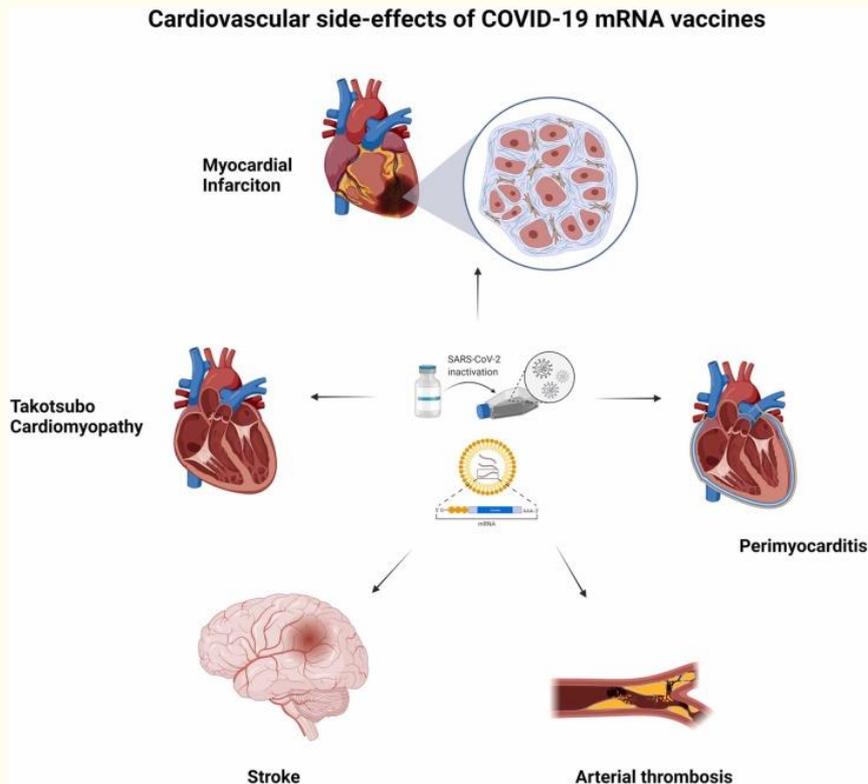


図 1

COVID-19 mRNA ワクチン接種後に報告された様々な心血管系合併症は以下の通りである:

2.方法

関連資料を検索するためにデジタルデータベース(PubMed/MEDLINE,CINAHL,Web of Science)を用いて、著者 2 名(T.A.,T.K.)によるスコーピングレビューが実施され、COVID-19 ワクチン接種後の心血管合併症を含む記事が叙述形式で本レビューに組み込まれた。2020 年から 2022 年の間に発表された論文について文献検索を行った。今回の検索では、「cardiovascular sequencies」、「cardiovascular complications」、「cardiovascular affects」、「myocardial infarction」、「heart failure」、「heart failure」、「cardiac infarction」、「cardiac cardia」、「carditis」、「たこつぼ型心筋症」、「COVID-19」、「COVID-19 vaccine」、「COVID-19 vaccination programs」のいずれかの用語を使用した。

3.本文

3.1.病態生理

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)による一次感染は、ウイルス表面のスパイク S 糖タンパク質がアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)に結合し、ウイルスが細胞内に侵入できるようになったときに発生する[12],[13]。ACE2 は上皮細胞の先端表面上に全身に遍在しており、このことから、感染によって引き起こされたと報告されている有害作用の続発症を説明できる可能性が高い[12]。興味深いことに、肺および心臓の

*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。

ACE2 濃度が高いことから、このことが重度の全身性 COVID-19 感染症の典型である肺および心臓の損傷の原因である可能性がある[12]。

様々な心血管合併症にはそれぞれ独自の病態生理学的経路があるが、COVID-19 mRNA ワクチンも同様の機序を介してこれらのアウトカムをもたらす可能性がある。例えば、最近の研究では、SARS-CoV-2 のウイルス膜 S 糖タンパク質をコードするヌクレオシド修飾 mRNA を用いたワクチンの使用が示唆されている。このワクチンは、スパイク S タンパク質を標的とする抗体の産生を促し、ACE2 への結合を阻止することで、細胞性免疫と液性免疫の両方を付与する[14],[15]。スパイクタンパク質を含むエキソソームは、脾リンパ球を刺激してインターフェロン (IFN)- γ および腫瘍壊死因子(TNF)- α を分泌させ、宿主の炎症性細胞応答系を増幅させ、心臓を含む様々な器官系に影響を及ぼす可能性のある一連の免疫応答を惹起することも明らかにされた[15]。

ワクチンによって誘導された免疫応答は、心筋炎、心膜炎、および傍心筋炎の炎症過程を説明できる可能性がある。前述したように、ワクチンによって誘発された心筋梗塞は Kounis 症候群に起因する可能性があり、これは主にワクチンに含まれる添加剤として知られる成分によって説明される[11]。添加剤(excipient)とは、ワクチンに含まれる有効成分と並行して存在する医薬品成分である。この場合、COVID-19 ワクチンの添加剤が一部の接種者で過敏反応を引き起こしている可能性があると推測される[11]。ポリエチレングリコール(Pfizer-BioNTech ワクチン)、ポリエチレングリコールとトロメタミン/トロメタモール(Moderna ワクチン)、ポリソルベート 80(Johnson&Johnson ワクチン)、ポリソルベート 80 とエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム二水和物(スプートニク V ワクチン)、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム(Sinovac-Coronavac ワクチン)など、様々なワクチン製剤には様々な添加剤が含まれている[11]。急性冠症候群(ACS)または心筋梗塞と同時に発生する IgE 介在性過敏反応は、Kounis 症候群と呼ばれている[16]。この症候群には心筋梗塞の臨床所見および検査所見が伴うが、心筋梗塞の主な病因は除外されており、その原因は、肥満細胞の脱顆粒時に放出されるヒスタミン、中性プロテアーゼ(トリプターゼ、キマーゼ、およびカテプシン D)、アラキドン酸代謝物、血小板活性化因子(PAF)、サイトカイン、およびケモカインなどの炎症メディエータの放出、ならびに T 細胞、B 細胞、形質細胞、マクロファージなどの免疫細胞による放出を特徴とする過敏反応であるとされている[11],[16],[17]。COVID-19 mRNA ワクチンの作用機序を図 2 に示す。

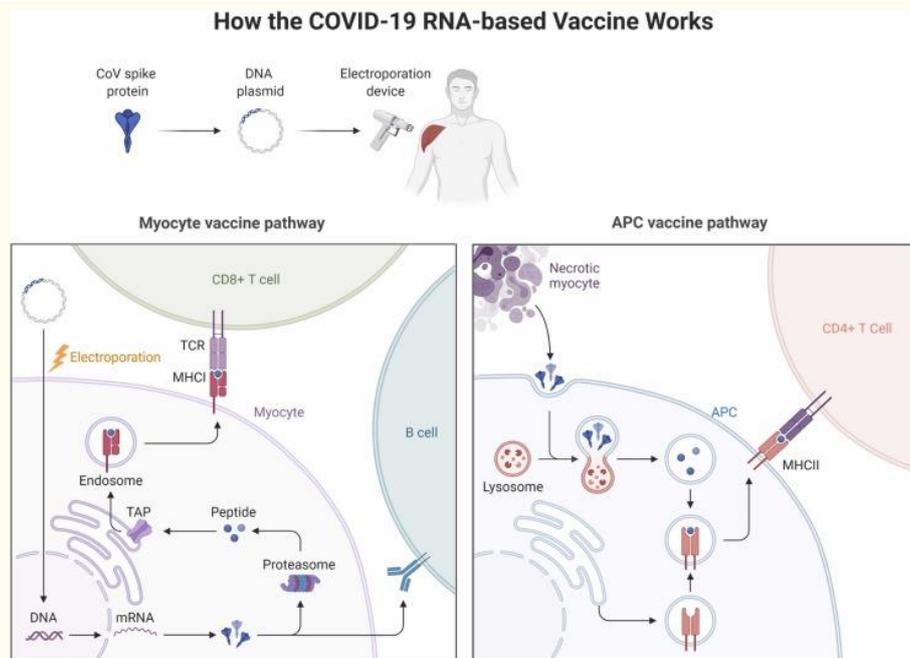


図 2

COVID-19 mRNA ワクチンの作用機序 TCR:T 細胞受容体;MHC-I:主要組織適合抗原複合体 I;TAP:trasporter associated with antigen processing;MHC-II:主要組織適合抗原複合体 II;APC:抗原提示細胞。

虚血イベントを誘発することに加えて、失恋の報告もある。COVID-19 ワクチン接種後にたこつぼ症候群と診断された最近の症例が報告されている[18],[19]。たこつぼ症候群は、主に同定可能な身体的または精神的ストレス因子に起因すると報告されており、ACS と同様の症状を呈し、閉経後女性に最もよくみられる。これは 1 本の冠動脈に分布する心筋壁運動異常の結果であり、ほぼ常に左室壁機能障害を呈する[19],[20],[21]。その病態生理はカテコールアミンを介した機能障害が優勢であり、現在では COVID-19 ワクチン接種後の発生機序は Kounis 症候群でみられる過敏反応を介したものであるとの仮説が立てられている[19]。

3.2. 討論

今回のレビューの目的は、COVID-19 mRNA ワクチン接種に関連して発生する様々な心血管系有害事象(心筋炎、傍心筋炎、心膜炎、心筋梗塞、冠動脈血栓症、たこつぼ症候群)に関するデータを統合することである(表 1, 表 2, 表 3 参照)。被験者の平均年齢は 56 ± 8.7 歳で推移し、標準偏差(SD)は 8.4 歳であった。男性がわずかに多く、男性が 68.4%, 女性が 31.6%であった。さらに注目すべきことに、ワクチン接種後に有害な心血管イベントが報告された女性は、平均して男性よりも高齢であった(62.3 歳対 58.8 歳、SD:8.2 歳、95%信頼区間[CI]:52.7-70.3 歳、 $P < 0.05$)。

表 1

COVID-19 mRNA ワクチン後の心筋炎症例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、および転帰が全て要約されている。

Case Series	Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccine: A Case Series and Incidence Rate Determination	Acute myocardial infarction and myocarditis following COVID-19 vaccination	Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance center	Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military	Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination	Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19	Case Report	Acute Myocarditis after COVID-19 vaccination: A case report
Study	Perez et al. [7]	Aye et al. [9]	Istampoulouglou et al. [24]	Montgomery et al. [25]	Kim et al. [26]	Diaz et al. [27]	Study	Schmitt et al. [31]
Characteristics							Characteristics	
Cases, n	7	42	5	23	4	20	Case, n	1
Male, %	6 (86%)	38 (91%)	3 (60%)	23 (100%)	3 (75%)	15 (75%)	Gender	Male
Median age (range), years	44 (22-71)	21 (17-30)	34 (20-44)	25 (20-51)	38.3 (23-70)	36 (26.3-48.3)	Age	19
Vaccine type	Pfizer-BioNTech: 3 (42%) Moderna: 4 (57%)	Pfizer BioNTech: 35 (83%) Moderna: 6 (14%)	Moderna: 4 (80%) Comirnaty: 1 (20%)	Pfizer BioNTech: 7 (30%) Moderna: 16 (70%)	Pfizer BioNTech: 2 (50%) Moderna: 2 (50%)	Pfizer BioNTech: 9 (45%) Moderna: 11 (55%)	Vaccine type	Second dose of Pfizer-BioNTech
Comorbidities							Comorbidities	
Hypertension	5 (72%)	4 (10%)	-	-	1 (25%)	5 (25%)	Hypertension	-
Hyperlipidemia	3 (42%)	4 (10%)	-	-	-	-	Hyperlipidemia	-
Diabetes mellitus	-	-	-	-	1 (25%)	2 (10%)	Diabetes Mellitus	-
Smoking	3 (42%)	2 (5%)	-	-	1 (25%)	-	Smoking	-
Previous hx of CAD	2 (29%)	-	-	-	-	1 (5%)	Previous hx of CAD	-

[別のウィンドウで開く](#)

Hx:病歴、CAD:冠動脈疾患、FHx:家族歴、PCR:ポリメラーゼ連鎖反応、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP),N 末端プロホルモン BNP(NT-proBNP),CRP:C 反応性タンパク、ECG:心電図、MRI:MRI,LVEF:左室駆出率、NSAID:非ステロイド系抗炎症薬、IVIG:免疫グロブリン静注、ACE:アンジオテンシン変換酵素、LV:左室。

表 2

COVID-19 の mRNA ワクチン後に発生した心膜炎および傍心筋炎の症例を対象として、研究コホートの特徴、併存症、臨床像、診断評価、および転帰を検討した研究の要約を示した。

Case Series	Pericarditis	Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance center	Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19	Perimyocarditis	Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance center
Author		Istampoulouglou et al. [24]	Diaz et al. [27]		Istampoulouglou et al. [24]
Characteristics					
Cases, n		3	37		9
Male, %		2 (67%)	27 (73%)		7 (78%)
Median age (range), years		61 (33-71)	59 (46-69)		57 (17-88)
Vaccine type		Pfizer-BioNTech: 1 (33.33%) Moderna: 1 (33.33%)	mRNA-1273: 12 (32%) BNT162b2: 23 (62%) Ad26_COV2_S: 2 (5%)		Moderna: 6 (67%) Comirnaty: 3 (33%)
Comorbidities					
Hypertension		1 (33%)	18 (48.6%)		3 (33%)
Hyperlipidemia		-	-		-
Diabetes Mellitus		-	4 (10.8%)		-
Smoking		-	-		-
Previous hx of CAD		-	4 (10.8%)		2 (22%)
FHx of CAD		-	-		-

[別のウィンドウで開く](#)

Hx:病歴、CAD:冠動脈疾患、FHx:家族歴、PCR:ポリメラーゼ連鎖反応、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP),N 末端プロホルモン BNP(NT-proBNP),CRP:C 反応性タンパク、ECG:心電図、MRI:MRI,LVEF:左室駆出率、NSAID:非ステロイド系抗炎症薬、ACE:アンジオテンシン変換酵素、LV:左室。

表 3

COVID-19 mRNA ワクチン後の MI(myocardial infarction),Coronary Thrombosis&Takotubo Syndrome 症例に関する研究

Case Series - AMI	Acute Myocardial Infarction Within 24 h After COVID-19 Vaccination	Acute myocardial infarction and myocarditis following COVID-19 vaccination	Case Report - Coronary thrombosis	Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19	Case Report - Takotsubo syndrome	Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine
Author	G. Sung et al. [10]	Aye et al. [9]	Author	Tajstra et al. [18]	Author	Fearon et al. [19]
Characteristics			Characteristics		Characteristics	
Cases, n	2	35	Case	1	Case	1
Male sex, %	1 (50%)	28 (80%)	Gender	Male	Gender	Female
Median age (range), y	55 (42-68)	65 (59-74)	Age	86	Age	73
Vaccine type	mRNA-1273 vaccine: 2 (100%)	Pfizer BioNTech:30 (86%)Moderna: 1 (1%)	Vaccine type	Pfizer-BioNTech vaccine	Vaccine type	Moderna COVID-19 vaccination
Comorbidities			Comorbidities		Comorbidities	
Hypertension	1 (50%)	22 (63%)	Hypertension	-	Hypertension	-
Hyperlipidemia	2 (100%)	19 (54%)	Hyperlipidemia	-	Hyperlipidemia	-
Diabetes mellitus	-	18 (51%)	Diabetes Mellitus	-	Diabetes mellitus	-
Smoking	1 (50%)	12 (34%)	Smoking	-	Smoking	-
Previous hx of CAD	1 (50%)	9 (26%)	Previous hx of CAD	Yes	Previous hx of CAD	-
FHx of CAD	1 (50%)	-	FHx of CAD	-	FHx of CAD	-
Prior COVID-19 infection	-	-	Prior COVID-19 infection	-	Prior COVID-19 infection	-

別のウィンドウで開く

9

Hx:病歴、CAD:冠動脈疾患、FHx:家族歴、PCR:ポリメラーゼ連鎖反応、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP),N 末端プロホルモン BNP(NT-proBNP),CRP:C 反応性タンパク、ECG:心電図、MRI:磁気共鳴画像、LVEF:左室駆出率、ACE:アンジオテンシン変換酵素、PCI:経皮的冠動脈インターベンション、RCA:右冠動脈、CCB:カルシウム拮抗薬。

3.3.心筋炎

2021年8月から11月3日までの間に実施された計7件の研究(6件の症例集積研究と1件の症例報告)を対象とした。これらの研究では、心筋炎に対する mRNA ワクチン接種後の症例が計102例であった(表1)。研究で接種されたワクチンは以下の通りであった:57人がPfizer BioNTech社のワクチン、44人がModerna社のワクチン、1人がComirnaty社のワクチンを接種された。1件の症例報告を含めてほとんどの症例が男性であり、年齢範囲は19-71歳であった。最も多くみられた併存症は高血圧、喫煙、および冠動脈疾患の既往であり、いずれも予後不良であった。興味深いことに、併存症(特に高血圧と能動喫煙)のある患者では、COVID-19 ワクチン接種後の抗体価が有意に低く、このことがワクチン接種後の合併症発生率の上昇に寄与している可能性がある[22]。また別の研究では、BioNTech Pfizer社製ワクチンの有効性を改善するために、接種前に禁煙を促進することでさらなる解明が得られている[23]。

心筋炎患者102例のうち、4例がワクチン接種後にPCR陽性となった。米国、イスラエル、シンガポール、その他数カ国の心筋炎症例を併合した研究では、83%の患者が2回目のワクチン接種後にのみ心筋炎症状を発症したことが示された[9]。さらに、Mayo Clinic COVID-19 Vaccine Registryのデータを解析した後ろ向き症例集積

研究では、7例とも2回目の接種以降に発生したことが明らかにされた[7]。COVID-19 mRNA ワクチンの2回目の接種後に心筋炎症状が発生したことを報告した他の研究では、発生率は40～100%の範囲であったと報告されている。対象とした研究では、ワクチン接種から症状発現までの期間の中央値は1-3日であった[24]。しかし、ある研究では発症までの平均期間は15.4日で、範囲は3-28日であった[24]。この研究では、Regional Pharmacovigilance Center(RPVC)の内部データベースを用いて、COVID-19 mRNA ワクチン接種と時間的関連性のある心筋炎、心筋周囲炎、および心膜炎の症例を収集したスイスの症例報告が対象とされた[24]。

ワクチン接種後に心筋炎を発症した症例の大半では、心筋トロポニン値の上昇に加えて、C反応性タンパク(CRP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)またはN末端プロホルモンBNP(NT-proBNP)の同時上昇が認められた[7],[9],[24]。興味深いことに、ECG所見の異常が少数の患者で認められた。14例の心筋炎症例で左室駆出率(LVEF)が50%未満であった[7],[8],[9],[10],[25],[26]。ガドリニウム遅延造影による心臓MRIの異常所見と浮腫が51例に認められた[7],[9],[24],[25],[26],[27]。ガドリニウムによる遅延造影効果は、心外膜下層で41%、心筋中間層で14%、両層で24%の患者で認められた[9]。この研究では、浮腫が心外膜下層内で21%、心筋中間層内で17%、両層内で24%に認められた[9]。これらの知見は、ワクチン接種後の心外膜および心筋の炎症の存在をさらに実証するものである。

ほとんど全ての症例で速やかな回復がみられ、心機能障害の残存もみられなかった。しかし、ある研究では、7名の患者に胸部不快感が持続した[25]。追跡調査は継続中であるが、心筋炎の全症例における入院期間の中央値は約2-3日であり、範囲は2-10日であった[25]。心筋炎の治療には、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、コルヒチン、アスピリン、ステロイドなどが用いられた[25],[26],[27]。左室機能障害の一部の症例では、心臓の積極的なリモデリングを予防するための心保護療法としてβ遮断薬とACE阻害薬が投与された[7],[24]。

2022年3月の時点で、CDCの報告によると、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の心筋炎の発生率は100万例当たり4.8例であり、若年男性に多くみられた[27]。COVID-19 ワクチンの接種から発症までの期間が短縮される代わりに、心筋炎の発生率が上昇している[27]。注目すべきことに、多くの研究ではこれらの統計には限界があることが認識されており、ワクチン接種後に発生した心筋炎の見逃された症例に対しては、報告された発生率を過小評価するという仮説が立てられている[28]。

mRNA ワクチン接種後の心筋炎の発生率は2回目の接種後の方が高く、特に接種から1週間以内の青年および若年成人男性で高かった[7]。米国疾病予防管理センター(CDC)は、2020年3月から2022年3月までに900以上の病院で発生した医療行為に関する米国のデータベースを用いてこのデータを収集し、COVID-19に感染した患者は感染していない患者と比較して心筋炎のリスクが15.7倍高いことを明らかにした[8]。リスク比は年齢(16-39歳で7.0,16歳未満および75歳以上で30.0超)および性別(男性で13.8,女性で17.8)によって異なっていた[8]。イスラエルで実施された別の研究では、mRNA ワクチン接種とCOVID-19感染に関連した心筋炎のリスク比が比較され(それぞれ3.24対18.28)、ワクチン接種よりも感染の方が心筋炎のリスクが高いことが示された[8]。このコホートの予後に関しては、長期データはまだ得られていない。

3.4.心膜炎

ワクチン接種後に心膜炎を発症した症例がスイスと米国の研究で報告されており、いずれも COVID-19 後の心筋炎と発生率を比較した研究である[24],[27].計 40 例の心膜炎症例が記録され、その 75%が男性で、年齢中央値は 59-60 歳であった。心膜炎は心筋炎と同様の症状を呈するが、高齢男性では心膜炎の発生率が高い。併存疾患の上位 3 位は高血圧、糖尿病、および冠動脈疾患の既往であった。

ワクチン接種から発症までの平均期間はそれぞれ 6.5 日と 20 日であった[24],[27].これは、特異的な症状が少ないために心膜炎の診断が困難であることで説明できる。スイスの研究では 3 例の症例が報告されたが、そのうち 1 例は自己報告であったために症状が不明瞭で、診断基準のスコアも曖昧であった[24].このように臨床的評価が最適とは言えないのは、想起バイアスが原因である可能性があり、それが研究の限界に寄与し、ワクチンとその合併症との時間的関連性の評価を困難にすると考えられる。

米国では、心膜炎の 59.5%が 2 回目のワクチン接種後に発生している[27].3 例では左室駆出率が 50%未満であり、トロポニン値の上昇と心電図異常が認められた。入院期間は 0~11 日であった。治療には、NSAID、コルヒチン、およびステロイドのレジメンが含まれた。しかし、症状が完全に消失したと報告された心膜炎症例は 18.9%のみであった[27].

3.5.傍心筋炎

ある研究では、COVID-19 ワクチンに関連して心筋周囲炎の症例が特定され、報告された[24].スイスの地域医薬品安全性監視センターから得られたデータには、European Society of Cardiology の診断基準に沿って診断された心膜心筋炎が含まれていた[24].9 例の心膜心筋炎が報告され、年齢の中央値は 57 歳(範囲 17-88 歳)であった。このうち 7 例は男性で(78%),年齢の中央値は 23 歳(範囲 17-86 歳)であった[24].6 名(67%)の患者が Moderna 社のワクチンの接種を受け、3 名がコミナティ社のワクチンの接種を受けた[24].高血圧が 3 名(33%)の患者で報告され、冠動脈疾患の既往が 2 名(22%)で報告された。ワクチン接種から発症までの平均期間は 4.7 日で、2 回目の接種後に発症した症例は 7 例(78%)であった[24].5 例(56%)に胸痛がみられ、2 例(22%)に筋肉痛、発熱、その他のインフルエンザ様症状などの非特異的の症状がみられた[24].トロポニン値の異常は 8 人(89%)に、有意な心電図所見は 7 人(77%)に、注目すべき MRI 所見は 6 人(67%)に認められた。注目すべきことに、症状が完全に消失した患者は 3 人(33%)のみであり、そのうち入院期間の中央値は 6 日であった。これらの症例に対する治療レジメンとしては、ACE 阻害薬(4 例)または β 遮断薬(4 例)を投与した後、抗炎症療法として ACE 阻害薬と β 遮断薬またはイブuproフェンを併用するというものであった[24].

3.6.心筋梗塞

表 3[9],[10]に示すように、COVID-19 mRNA ワクチン接種後に心筋梗塞を発症した計 37 例を対象とした計 2 つの症例集積研究が実施された。男性が圧倒的に多く、症例の 78%を占め、平均年齢は一方の研究では 55 歳、もう一方の研究では 65 歳であったが、興味深いことに、この性別分布は COVID による心筋炎に対して最も脆弱な層と類似していた[9],[10].2 つの研究で認められた併存症としては、高血圧(62%),高脂血症(57%),糖尿

病(51%),能動喫煙(35%)などがあり、いずれも心筋梗塞の合併症に対する最も重要な危険因子であった[9],[10].

その研究の1つでは、シンガポールの COVID-19 mRNA ワクチン接種後の患者で発見された心筋炎および心筋梗塞の症例を対象とした後ろ向きコホートのデータを統合し、米国、イスラエル、インド、その他の国々で発生した同様の症例を対象としたシステマティックレビューにこれらの症例を組み入れた[9].ワクチン接種から発症までの期間の中央値は約 1-2 日であり、2 回目のワクチン接種後に発症した症例の割合は 33%であったことが、ある研究で示唆されている。この研究では、ワクチン接種後の心筋梗塞はワクチンの 1 回目の接種後に発症するのに対し、ワクチンの 2 回目の接種後に発症する心筋炎はワクチンの 2 回目の接種後により多くみられることが示唆されている[9].トロポニン値はほとんどの症例で上昇しており、ある研究では患者の 57%で ST 上昇が認められた[9].ST 上昇は症例の 20%で前方誘導に、6%で側方誘導に、20%で下方誘導に認められた。平均左室駆出率は 50%(範囲 40-55%)であり、経胸壁心エコー検査(TTE)で 89%に局所壁運動異常が認められた[9].この研究では、66%の症例で責任血管に対する経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が施行され、37%が左前下行枝(LAD),20%が右冠動脈(RCA),5%が左回旋枝(LCX),5%がその他の血管であった[9],[10].

35 名の患者を対象とした後ろ向き研究では、退院時に NSAID,コルヒチン、直接作用型経口抗凝固薬、β 遮断薬、スタチン系薬剤が投与された結果、臨床症状が速やかに改善した[9].前述のレジメンによる効果的な治療は、Kounis 症候群が観察された炎症現象の病態生理学的説明として妥当であることを示すさらなる証拠となる[14].別の研究では、LCX に対して PCI を施行した患者が 2 例報告されている[10].退院時には両患者とも無症状で経過し、入院期間の中央値は 4.5 日であった[10].

COVID-19 ワクチン後の心筋梗塞発症に関する仮説の1つでは、ワクチンが血小板に対する自己免疫反応を誘発するとされており、これは自己免疫ヘパリン起因性血小板減少症と臨床的に類似した現象である。[29],[30]他の研究では、成人が COVID-19 ワクチンの接種を受ける際にストレスや感情の動揺を伴う可能性があり、これがデマンド虚血につながり、結果として接種者に過度の心イベントが発生するという仮説が提唱されている[9],[31].COVID-19 mRNA ワクチン接種後の心筋梗塞の発生機序は依然として解明されていないが、Kounis 症候群が寄与因子であり、病因でさえあるという仮説が立てられている[9],[10],[14].高血圧や CAD の既往などの基礎疾患を有する高齢患者は、高いストレス因子に対してより脆弱であり、このことがワクチン接種後の心筋梗塞症例の説明となりうる[31].注目すべきは、これらの理論が COVID-19 ワクチンによって誘発された心筋炎の理論とは異なるという点である[32].COVID-19 ワクチンによって誘発された心筋炎の理論の大部分は、ワクチンと心臓細胞タンパク質との間の非炎症性反応に起因するものであった。

最近の論文では、ワクチン接種後 30 分以内に転倒し、心電図で下壁に ST 上昇が認められた 86 歳男性の症例が報告された。調査の結果、Pfizer BioNTech 社のワクチンの 1 回目の接種後にトリプル冠動脈血栓症が発生し、その直後に血行動態が不安定になったことが判明した[18].冠動脈造影では、左前下行枝、第 1 対角枝、および右冠動脈に遠位部閉塞が認められた[18].この患者には、まず右冠動脈に対する経皮的冠動脈インターベンションと血栓吸引術、冠動脈バルーン血管形成術、および eptifibatide(糖タンパク質 IIb/IIIa 受容体阻害薬)の投与が施行された[18].この患者は 3 日間入院した後、間もなく死亡した[18].重要なことは、この患者に

は 2006 年に外科的切除と放射線療法により治療を受けた前立腺癌の既往があったことである[18]。ワクチン接種時にはアンドロゲン受容体阻害薬を服用しており、病歴には発作性心房細動があり、アピキサバンを 1 日 2 回服用していた[18]。この状況では、複数の危険因子が組み合わさって患者の臨床状態を悪化させ、凝固亢進状態に寄与して冠動脈血栓を引き起こした可能性がある。しかし、このことはワクチン接種後の急性症状を説明するものではない。1 件の症例報告から確認できることは多くないが、ワクチン接種から症状発現までの期間が短縮されたことは、この 2 つの関連性を示唆しており、Kounis 症候群が目下の病因に関する有力な統一理論であることに変わりはない。

3.7. たこつぼ症候群

COVID-19 感染に関連して多くのたこつぼ型心筋症症例が報告されている[21]。しかし、おそらくもっと興味深いのは、COVID-19 ワクチンの接種レジメンが開始されて以来、たこつぼ症候群の発生率が上昇していることである。最近の研究では、慢性腎臓病(CKD)と高血圧の既往がある 73 歳の女性が、Moderna 社による COVID-19 ワクチンの接種から 17 時間後に非 ST 上昇型心筋梗塞の疑いで入院した症例が報告されており、トロポニン値は 0.22 ng/mL、クレアチニンは 2.0 mg/dL、BNP は 70,000 pg/mL 超、プロカルシトニンは 0.61 ug/L で、感染の徴候は認められず、下外側虚血と R 波増高不良を示唆する心電図所見が認められた[19]。TTE では、左室心尖部の膨隆、駆出率 20%、軽度の僧帽弁逆流、および機能的三尖弁逆流を伴う重度の右室機能障害が認められた[19]。その後、たこつぼ症候群と診断され、急性心不全の治療を受けた[19],[20]。3 日目に TTE を繰り返したところ、両心室機能に著明な改善が認められ、駆出率は 35-40%となり、8 日目の退院までに心不全は消失した。

ACE2 受容体は COVID-19 に誘発されたたこつぼ症候群につながる心筋損傷の発生機序に関与していると考えられているが、ワクチンに誘発されたたこつぼ症候群の基礎にある機序から、同程度の心損傷が生じるとは予想されていない[19]。このワクチンは、感染時のように心臓に直接損傷を与えるのではなく、単にカテコールアミン作用に対する患者の感受性を高めるだけの全身炎症反応を刺激して、交感神経系と副交感神経系の活動の不均衡を生じさせ、たこつぼ型心筋症を引き起こすという仮説が提唱された[19],[21],[33],[34]。さらに、COVID-19 ワクチンの接種によって引き起こされた圧倒的な感情の動揺とストレスは、さらに大きなカテコールアミン放出の前兆となる可能性があり、それがたこつぼ型心筋症でみられる心筋のスタンニング(stunning)を誘発する可能性があるかと仮定されている。

4 まとめ

要約すると、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンに続発した心血管系の副作用の症例を報告した複数の研究について考察されている。具体的には、心筋炎、心筋周囲炎、心膜炎、心筋梗塞、たこつぼ症候群などが挙げられる[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32]。最も適切であったのは、ワクチン接種から症状発現までの時間が合併症間で異なっていたことである。報告された症例には、高血圧、能動喫煙、冠動脈疾患の既往など、特定の危険因子が共通して認められた[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21]。報告された症例は主に男性で、年齢にばらつきがあった。注目すべきことに、心筋炎は主に若年男性に発生し、心膜炎は高齢男性に発生していた[24],[27]。心筋炎は最も多く報告されている心血管分枝であるが、その他の重篤な合併症の報

告も増加している[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[27],[31],[32],[33].それでも、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンと心血管系合併症との関連性の強さは一時的なものであり、因果関係や基礎にある病因は依然として不明であり、病態生理学的難問の主題となっている。

5. 今後の展望

このレビューでは、COVID-19 mRNA ワクチンによる心血管系の続発症を報告した多数の研究が取り入れられた。ワクチン接種後の心筋炎は軽度で自己消散性であるが、血栓症などの他の重篤な合併症が患者に有害な結果をもたらす可能性がある。その目的は、COVID-19 mRNA ワクチン接種後に同様の症状で受診した患者を綿密にモニタリングすることである。それでもなお、mRNA ワクチンが心血管系の転帰の唯一の原因であったかどうかは除外できない。このレビューで報告された COVID-19 mRNA ワクチンと心血管系合併症との間の真の関係および関連性の強さを確認するには、今後の研究が必要である。SARS-CoV-2 感染自体が下流の心血管系に及ぼす有害作用をどの程度誘発しうるかについては、さらなる研究が必要である [18],[19],[20],[21],[22],[23],[25],[26],[27],[28]。新しい包括的なワクチン接種の開発に向けた競争は、製薬大手にもまたがっているが、これらのワクチンがもたらす影響を考慮することが極めて重要である。しかし、真の課題は、存在するデータが不足していることと、前述の患者コホートにおいてこれらの心血管アウトカムの実の病因を特定できないことが組み合わさった結果として生じる。

6. 結論

このレビューでは、COVID-19 mRNA ワクチンに関連する様々な心血管系合併症に焦点を当て、同様の臨床像を早期に認識することが迅速な治療と患者の転帰の改善につながる可能性があることを強調する。これらの症例の重症度を過小評価することはできないが、今回のレビューでは、COVID-19 mRNA ワクチンのベネフィットと有効性が上述の続発症のリスクに勝ることが強調されている。

資金源

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

治験審査委員会の声明

適用されない。

CRedit オーサーシップコントリビューションステートメント

T.A.: Conceptualization, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Supervision, Project administration. **H.UHV:** Conceptualization. **S.R.:** Methodology, Writing – original draft. **J.M.:** Methodology, Visualization. **E.M.:** Methodology. **T.K.:** Methodology, Software, Validation, Writing – original draft. **A.A:** Software, Formal analysis. **N.A.:** Software, Formal analysis, Writing – original draft. **V.RN:** Software, Validation. **A.H.A:** Validation. : Validation. **R.A.:** Validation. **A.R.:****M.A.** Formal analysis, Writing – review and editing. **D.R.N.:** Formal analysis. **V.G.:** Writing – original draft. **E. A.:** Writing – original draft. **A.S.:** Writing – review & editing. **Y.S.:** Visualization, Supervision. **J.G.:** Visualization. **M.C.A.:** Supervision. **J.L., X.X.** and **Y.Y.** All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.”

新たに著者を加えたことによる貢献

Varman Gunasaegaram:原稿の主要部分の作成、表の再作成、文献検索の実施、知的な内容についての批判的な改訂を支援した。Enaam・Alzadjali:新たに加えた概要図を作成し、その作成に必要なソフトウェアを提供し、原稿の大幅な書き直しを支援し、査読者のコメントに沿った論文のレビューと編集を支援した。Arthi Subramanian:原稿を書き直し、抽象的な図の作成に協力し、含まれている表の書き直しにも協力し、最終的な改訂原稿を批判的に見直して編集した。Abida Rahman:改訂された原稿を再作成し、レビュー担当者のコメントに対処し、図と表の凡例を作成し、元の原稿を知的内容に関して批判的に改訂した。

15

謝辞

適用されない。

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。

データの利用可能性

論文に記載された研究にはデータが使用されなかった。

参考文献

1. Ritchie H., Mathieu E., Rodés-Guirao L., 2021. et al. Coronavirus (COVID-19) vaccinations - statistics and research. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Published March 5, 2020. Accessed 4 December 2021.
2. Hill E.M., Keeling M.J. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritization for a fixed

*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。

- number of vaccine doses. *J. R. Soc. Interface.* 2021;18(182):20210214. doi: 10.1098/rsif.2021.0214. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34465208; PMCID: PMC8437233. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C., Gallagher E., Simmons R., Thelwall S., Stowe J., Tessier E., Groves N., Dabrera G., Myers R., Campbell C.N.J., Amirthalingam G., Edmunds M., Zambon M., Brown K.E., Hopkins S., Chand M., Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(7):585–594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34289274; PMCID: PMC8314739. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Eckart R.E., Love S.S., Atwood J.E., Arness M.K., Cassimatis D.C., Campbell C.L., Boyd S.Y., Murphy J.G., Swerdlow D.L., Collins L.C., Riddle J.R., Tornberg D.N., Grabenstein J.D., Engler R.J. Department of defense smallpox vaccination clinical evaluation team. incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(1):201–205. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.004. PMID: 15234435. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Myocarditis and pericarditis after mrna COVID-19 vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>. Accessed 4 December 2021.
6. Fact check-graph showing increase in myo/pericarditis after COVID-19 vaccine rollout does not confirm link. Reuters. <https://www.reuters.com/article/factcheck-coronavirus-usa-idUSL1N2SA1EN>. Published November 19, 2021. Accessed 4 December 2021.
7. Perez Y, Levy E.R., Joshi A.Y., Virk A., Rodriguez-Porcel M., Johnson M., Roellinger D., Vanichkachorn G., Huskins W.C., Swift M.D. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccine: a case series and incidence rate determination. *Clin. Infect. Dis.* 2021:ciab926. doi: 10.1093/cid/ciab926. Epub ahead of print. PMID: 34734240. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Boehmer T.K., Kompaniyets L., Lavery A.M., Hsu J., Ko J.Y., Yusuf H., Romano S.D., Gundlapalli A.V., Oster M.E., Harris A.M. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021;70(35):1228–1232. doi: 10.15585/mmwr.mm7035e5. PMID: 34473684; PMCID: PMC8422872. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Aye Y.N., Mai A.S., Zhang A., Lim O.Z.H., Lin N., Ng C.H., Chan M.Y., Yip J., Loh P.H., Chew N.W.S. Acute myocardial infarction and myocarditis following COVID-19 vaccination. *QJM.* 2021:hcab252. doi: 10.1093/qjmed/hcab252. Epub ahead of print. PMID: 34586408; PMCID: PMC8522388. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Sung J.G., Sobieszczyk P.S., Bhatt D.L. Acute myocardial infarction within 24 h after COVID-19 vaccination. *Am. J. Cardiol.* 2021;156:129–131. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.06.047. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34364657; PMCID: PMC8272970. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Kounis N.G., Koniari I., Mplani V., Kouni S.N., Plotas P., Tsigkas G. Acute myocardial infarction within 24 h

- after COVID-19 vaccination: is kounis syndrome the culprit? *Am. J. Cardiol.* 2021;S0002-9149(21):00956-5-5-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.032. Epub ahead of print. PMID: 34702550; PMCID: PMC8541841. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G., Ferreira L.V.L., Junqueira de Andrade L.Z., Oei S.S.M.L., Mello T.S., Muxfeldt E.S. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J. Hum. Hypertens.* 2021;35(1):4-11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719447; PMCID: PMC7384729. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Salamanna F, Maglio M., Landini M.P., Fini M. Body localization of ACE-2: on the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front. Med.* 2020;7 doi: 10.3389/fmed.2020.594495. PMID: 33344479; PMCID: PMC7744810. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., Bailey R., Swanson K.A., Roychoudhury S., Koury K., Li P., Kalina W.V., Cooper D., Frenck R.W., Jr, Hammitt L.L., Türeci Ö., Nell H., Schaefer A., Ünal S., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Jansen K.U., Gruber W.C. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sinagra G., Merlo M., Porcari A. Exploring the possible link between myocarditis and mRNA COVID-19 vaccines. *Eur. J. Intern. Med.* 2021;92:28-30. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.018. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34518081; PMCID: PMC8397534. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010;6(5):777-788. doi: 10.1586/eci.10.47. PMID: 20828286. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kounis N.G. Coronary hypersensitivity disorder: the kounis syndrome. *Clin. Ther.* 2013;35(5):563-571. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490289. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Tajstra M., Jaroszewicz J., Gaşior M. Acute coronary tree thrombosis after vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(9):e103-e104. doi: 10.1016/j.jcin.2021.03.003. PMID: 33958175; PMCID: PMC8092130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Fearon C., Parwani P., Gow-Lee B., Abramov D. Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine. *J. Cardiol. Cases.* 2021;24(5):223-226. doi: 10.1016/j.jccase.2021.08.012. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34539938; PMCID: PMC8440167. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Sattar Y., Siew K.S.W., Connerney M., Ullah W., Alraies M.C. Management of Takotsubo syndrome: a comprehensive review. *Cureus.* 2020;12(1) doi: 10.7759/cureus.6556. PMID: 32042529; PMCID: PMC6996473. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Almas T., Khedro T., Haadi A., Ahmed R., Alshaiikh L., Al-Awaid A.H., Panhwar M.S., Hassan Virk H.U. COVID-19-induced takotsubo cardiomyopathy: venturing beyond the obvious. *Ann. Med Surg.* 2021;65 doi: 10.1016/j.amsu.2021.102291. PMID: 33981423; PMCID: PMC8082200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google](#)

[Scholar](#)]

22. Watanabe M., Balena A., Tuccinardi D., Tozzi R., Risi R., Masi D., Caputi A., Rossetti R., Spoltore M.E., Filippi V., Gangitano E., Manfrini S., Mariani S., Lubrano C., Lenzi A., Mastroianni C., Gnessi L. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021 doi: 10.1002/dmrr.3465. Epub ahead of print. PMID: 33955644; PMCID: PMC8209952. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Nomura Y., Sawahata M., Nakamura Y., Kurihara M., Koike R., Katsube O., Hagiwara K., Niho S., Masuda N., Tanaka T., Sugiyama K. Age and smoking predict antibody titres at 3 months after the second dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Vaccine.* 2021;9(9):1042. doi: 10.3390/vaccines9091042. PMID: 34579279; PMCID: PMC8472889. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Istampoulouoglou I., Dimitriou G., Späni S., Christ A., Zimmermanns B., Koechlin S., Stoeckmann O., Winterhalder C., Marono D., Toma V., Leuppi-Taegtmeyer A.B. Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2021;2021(3) doi: 10.21542/gcsp.2021.18. PMID: 34805376; PMCID: PMC8587334. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Montgomery J., Ryan M., Engler R., Hoffman D., McClenathan B., Collins L., Loran D., Hrcir D., Herring K., Platzer M., Adams N., Sanou A., Cooper L.T., Jr. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202–1206. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833. PMID: 34185045; PMCID: PMC8243257. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Kim H.W., Jenista E.R., Wendell D.C., Azevedo C.F., Campbell M.J., Darty S.N., Parker M.A., Kim R.J. Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1196–1201. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2828. PMID: 34185046; PMCID: PMC8243258. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Diaz G.A., Parsons G.T., Gering S.K., Meier A.R., Hutchinson I.V., Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210–1212. doi: 10.1001/jama.2021.13443. PMID: 34347001; PMCID: PMC8340007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Wallace M., Oliver S., 2021. Covid-19 mrna vaccines in adolescents and young adults. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/05-COVID-Wallace-508.pdf?ftag=MSF0951a18>. Published June 23, 2021. Accessed 4 December 2021.

29. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T., Weisser K., Kyrle P., Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(22):2092–2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ.* 2021:n699. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Boivin Z., Martin J. Untimely myocardial infarction or COVID-19 vaccine side effect. *Cureus*. 2021;13(3) doi: 10.7759/cureus.13651. PMID: 33824804; PMCID: PMC8012173. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Segal Y., Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell. Mol. Immunol.* 2018;15(6):586–594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Singh K., Marinelli T., Horowitz J.D. Takotsubo cardiomyopathy after anti-influenza vaccination: catecholaminergic effects of immune system. *Am. J. Emerg. Med.* 2013;31(11):1627. e1-4. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.039. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23891597. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Schmitt P., Demoulin R., Poyet R., Capilla E., Rohel G., Pons F., Jégo C., Sidibe S., Druelle A., Brocq F.X., Dutasta F., Cellarier G.R. Acute myocarditis after COVID-19 vaccination: a case report. *Rev. Med. Interne.* 2021;42(11):797–800. doi: 10.1016/j.revmed.2021.10.003. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34740463; PMCID: PMC8523482. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Biomedicine & Pharmacotherapy are provided here courtesy of Elsevier
