

[Front Med \(Lausanne\)](#). 2022; 9: 956158.

Published online 2022 Dec 5. doi: [10.3389/fmed.2022.956158](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.956158)

PMCID: PMC9760714

PMID: [36544502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36544502/)

Kidney injury associated with COVID-19 infection and vaccine:

A narrative review

COVID-19 の感染とワクチン接種に関連する腎障害:narrative review

[Iago Carvalho Rezende Pacheco](#),¹ [Denise Maria do Nascimento Costa](#),² [Deborah Serra Sousa](#),¹ [Natalino Salgado Filho](#),¹ [Gyl Eanes Barros Silva](#),^{1,3,*} and [Precil Diego Miranda de Menezes Neves](#)^{4,5}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9760714/>

抄録

1

気道は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)の主要な感染部位であり、いくつかの国では多くの人が集中治療室に入院している。しかし、肺病変に加えて、新型コロナウイルスによる腎障害が高い罹患率と死亡率に関連する重要な因子であることが証明され、世界中の専門家が警鐘を鳴らしている。大規模な予防接種の登場により、死亡者数は劇的に減少しており、パンデミックに対処する最善の方法としてのワクチン接種の重要性が浮き彫りになっている。このワクチンには否定できない有効性があるが、その使用に伴う腎への副作用、特に一部の症例報告で言及されている糸球体症の出現または再活性化に注目すべきである。この研究の目的は、COVID-19 の感染およびワクチン接種と関連する主な腎の形態学的所見を同定し、病態生理学的機序、主な臨床的特徴、および転帰を解明することであった。

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute kidney injury, COVAN, kidney biopsy, vaccination, kidney morphology

はじめに

2019年12月に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)の最初の報告が報告されて以来、主な感染部位は上気道であることが十分に確認されてきたが、多くのエビデンスから、気道に加えて心臓、肝臓、腎

*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。

臓など他の臓器にも重度の影響が及ぶ可能性があることが実証されている(1)。新型コロナウイルスによる急性腎障害(AKI)は、患者の重度の臨床状態と関連しており、その結果として予後の悪化につながる(2)。損傷の機序は完全には解明されていないが、現在では、危篤状態の患者における血行動態不安定に続発する急性尿細管壊死の範囲を超えることが知られている(2)。

ウイルス S タンパクが宿主細胞表面上のアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)受容体に結合することで、SARS-CoV-2 感染が誘発される。これらの受容体は、肺、心臓、および腎臓の II 型肺胞上皮細胞に大量に存在する。ウイルスの細胞内への組み込みは、ウイルス表面に存在する「スパイク」と呼ばれるタンパク質が ACE2 に結合し、膜貫通型セリンプロテアーゼ 2 型(TMPRSS 2)を活性化することによって細胞内に取り込まれることで起こり、これにより細胞内でのウイルス複製が開始される(3)。

剖検による研究では、腎疾患の既往がない患者においても、腎臓がウイルスの特別な標的器官であることが示されている。これはおそらく、ウイルス感染を可能にする ACE2, TMPRSS 2, カテプシン L などのタンパク質の高発現によるものと考えられる(4)。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法による尿中のウイルス断片の検出は、感染後 2～3 週目に感染患者の 21-50%で認められ、ウイルスによる腎向性の可能性が示唆された(5)。

昨年に新型コロナウイルスに対するワクチンが登場して以来、感染経過、合併症発生率、および死亡率は好ましい方向に変化しており、これにより死亡数は大幅に減少している。しかしながら、ワクチン接種の普及に伴い、腎障害を含むワクチンの有害作用が世界的に懸念されている(6)。大規模な予防接種が開始されて以来、新たな糸球体症の出現または以前の糸球体症の再活性化を伴う腎疾患の症例集積研究の発表が増加しているが、関連する機序、危険因子、および長期的な影響についてはまだ十分に確立されていない(7)。

検索方法

このレビューの目的は、SARS-CoV-2 感染に関連する最新の文献および新型コロナウイルスに対するワクチン接種後に報告された腎障害の主な形態学および病態生理学的側面に焦点を当てて説明することであった。この記述的レビューは、PUBMED/MEDLINE、PUBCOVID19、および GOOGLE SCHOLAR データベースでの包括的な文献検索に基づいて行われた。「Glomerular」、「Glomerulopathy」、「Kidney」、「Tubular」、「Proteinuria」、「COVID-19」、「SARS-CoV-2」、「SARS-CoV vaccine」に関連するキーワードをブール値の組合せで使用した。

COVID-19 感染に関連する腎臓の形態学的所見

COVID-19 感染患者における急性腎障害は、集中治療室(ICU)における予後不良の主要な危険因子の 1 つであることが証明されている。SARS-CoV-2 感染患者における AKI の発生率には 5-56%のばらつきがあることが複数の研究で示されているが、この頻度の高さと望ましくない転帰との関連性については、複数の研究で一貫して報告されている(8,9)。

腎障害は、軽度のタンパク尿(44%)および顕微鏡的血尿(27%)から腎代替療法(RRT)を必要とする AKI まで様々である(10)。ICU 患者の約 20%が発症後 15 日以内に RRT を必要としたが、AKI に至る機序はまだ十分に確立されていない(11)。多数の研究で腎障害の多因子性の病因が提唱されており、重度のウイルス感染症に起因する血行動態の不安定性が主な因子であることが強調されている。その他にも、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の不均衡、補体系カスケードの調節異常、凝固亢進状態、炎症メディエータの放出(「サイトカインストーム」)などの機序も関連していた(9)。

しかしながら、一部の研究では腎障害の他の病因も提唱されており、ウイルスが ACE2 受容体を介して尿細管上皮および足細胞に直接作用し、ミトコンドリア機能障害、急性尿細管壊死、および糸球体症を引き起こすことが強調されている(11)。

糸球体損傷

AKI の有無にかかわらず、糸球体損傷は COVID-19 感染時の腎損傷の重要な原因である(12)。多くの研究が発表されており、最も頻度の高い糸球体損傷の種類はポド細胞変性であり、虚脱型糸球体症(collapsing glomerulopathy:CG)がウイルス感染に伴うネフローゼ症候群の主な原因であることが示されている(13)。しかし、糸球体病変が広範囲の病変(図 1)から構成される一連の生検症例を評価した結果、膜性糸球体腎炎、微小病変疾患、IgA(免疫グロブリン A)腎症、非虚脱型の巣状および分節性糸球体症などが明らかにされた(14)。

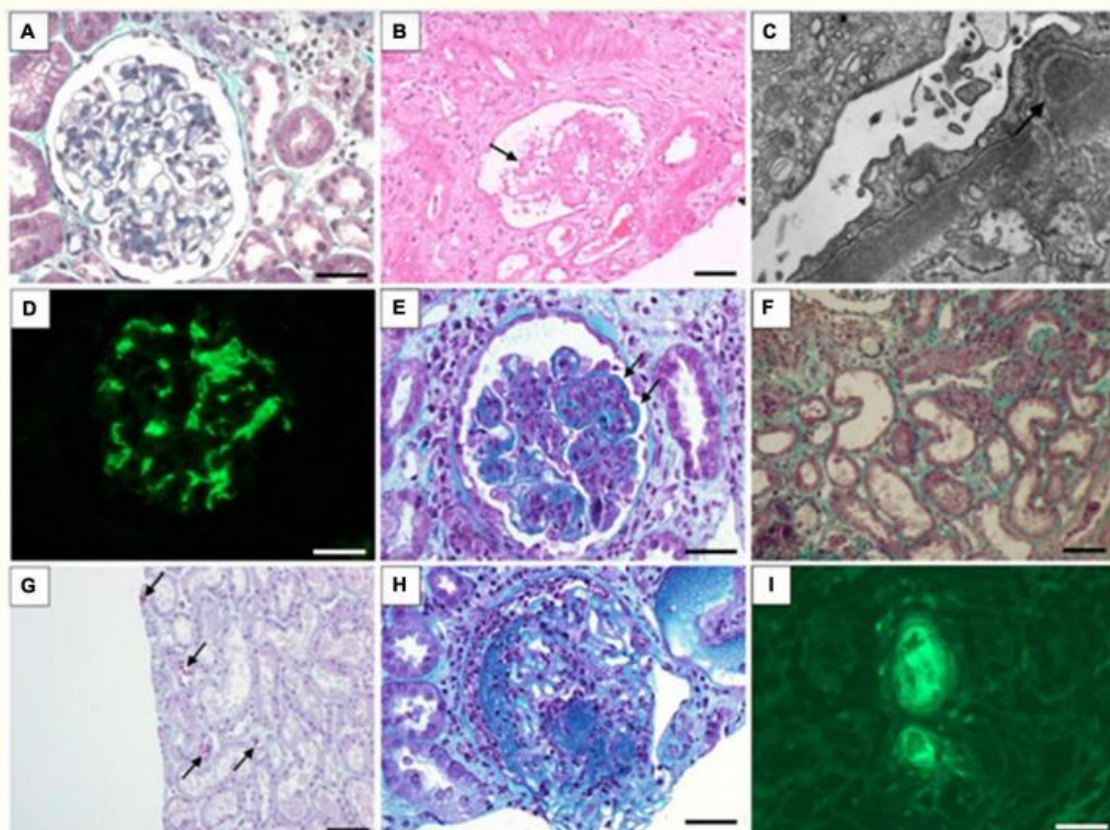


図 1

腎生検における COVID-19 感染に関連する形態学的所見。(A)微小変化群の正常な糸球体(マッソントリクローム染色);(B)虚脱型糸球体症の糸球体虚脱と足細胞過形成(矢印)(ヘマトキシリン-エオジン染色);(C)膜性腎症の上皮下沈着(電子顕微鏡);(D)IgA 腎症のメサンギウム IgA 沈着(免疫蛍光);(E)クラス IV ループス腎炎の Endocapilar 増殖とワイヤーループ状ヒアリン沈着(マッソントリクローム染色);(F)急性尿細管障害の拡張した尿細管における扁平な尿細管上皮細胞(マッソントリクローム染色);(G)拡張した尿細管と管には横紋筋融解症による赤橙色の顆粒円柱が含まれる(マッソントリクローム染色);(H)免疫複合体性半月体形成性糸球体腎炎の場合の糸球体壊死と半月体形成(マッソントリクローム染色);(I)蛍光は血栓性微小血管症の血管内血栓を示す(フィブリノーゲンに対する抗体で検出)。(A,D,H,I):Barr=20µm;(B,G,F):Barr=50µm。

この意味で、腎生検は糸球体疾患の組織学的診断を同定するとともに、可能性のある他の多様な病理組織学的診断を際立たせることから、SARS-CoV-2 感染に関して不可欠なツールである(15)。

COVID 関連腎症

虚脱型糸球体症は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症との関連で最初に報告され、後に「HIV 関連腎症」(HIVAN)として認識されるようになった。その後の研究により、アフリカ系アメリカ人に APOL-1 の高リスク遺伝子型(HRG-APOL1)が存在すると、HIVAN の発生リスクが 30-90%と有意に上昇することが示された(16)。現在では、パルボウイルス B19, サイトメガロウイルス感染症、エプスタイン・バール・ウイルスなど、他の種類のウイルス感染症でも CG の発生リスクが高まることが知られている。一部の研究では、「インターフェロンフットプリント」として特徴づけられる内皮の管状網状封入体の存在を考慮すると、CG 症例に共通する因子はインターフェロンの活性化である可能性があることも指摘されている(16)。

COVID-19 に関しては、多くの患者が COVID-19 関連腎症(COVAN)と診断されており、特に HRG-APOL1 を有する患者でその傾向が強い。この遺伝子型が存在すると、ウイルス感染がある場合にインターフェロンを介した足細胞障害のリスクが高まる(8)。SARS-CoV-2 感染後に CG を発症した患者 23 人を対象とした研究では、患者の 91%が黒人であった。さらに、遺伝子型解析を受けた 17 人の患者のうち、16 人(94%)が HRG-APOL1 を示した。フォローアップでは、RRT を必要とした COVAN 患者 7 例が透析を中止できたが、タンパク尿および慢性腎臓病に関する予後は依然として保留されていた(17)。

AKI とネフローゼ型タンパク尿を有し、新型コロナウイルスに感染したアフリカ系アメリカ人の患者 6 人を対象とした研究では、腎生検で最も多く認められた診断は、広範な足細胞突起の消失と局所的/びまん性の急性尿細管障害を伴う CG であった。注目すべきは、6 人の患者のうち 3 人が HRG-APOL1 を有しており、生検でウイルス粒子の証拠が認められた患者はいなかったことである。したがって、重要な病原因子として、COVID-19 に対する遺伝的素因とサイトカインを介した宿主応答という「2 つのヒット」を組み合わせられた機序があるという仮説を検証することになる(12)。

ある多施設共同研究では、2020 年 3 月から 2021 年 3 月までに米国、インド、スイスで COVID-19 に感染した患者(240 例の自己腎と 44 例の移植片)から採取された 284 例の腎生検(240 例の自己腎と 44 例の移植片)

が評価された。統計解析では、COVAN が最も多くみられた所見であり、62 例(25.8%)に認められ、そのうち 91.7%が HRG-APOL1 と関連していた(18)。

表 1 は、一連の症例報告の文献レビューから得られた COVID-19 の成人および小児患者における自然腎生検所見を示している。このレビューでは、米国、インド、スイス、イタリア、フランスで実施された多中心性研究と単中心性研究が対象とされた。症例報告および小規模な症例集積研究(5 例未満)は含まれていない。

表 1

COVID-19 患者における自己腎の生検所見:症例集積報告(n=331)のレビュー(14,18,62-67)。

診断	症例数	%
虚脱型糸球体症	94	28.4
急性尿細管障害	46	13.9
糖尿病性腎症	32	9.7
巣状糸球体硬化症(FSGS)	25	7.6
微小変化群	18	5.4
膜性腎症	15	4.5
pauci-immune(微量免疫)半月体形成性糸球体腎炎	13	3.9
血栓性微小血管症	12	3.6
感染症関連糸球体腎炎(GN)	9	2.7
ミオグロビン円柱腎症	9	2.7
IgA 腎症	9	2.7
動脈炎/Arterionephrosclerosis	9	2.7
ループス腎炎	7	2.1
アミロイドーシス	5	1.5
単クローン性 IgG 沈着を伴う増殖性糸球体腎炎	4	1.2
急性間質性腎炎	4	1.2
クリオグロブリン血症性糸球体腎炎	3	0.9
HSP 腎炎	2	0.6
皮質性梗塞	2	0.6
抗糸球体基底膜抗体疾患	2	0.6
急性腎盂腎炎	2	0.6

診断	症例数	%
軽鎖円柱腎症	2	0.6
C3 系球体腎炎	1	0.3
単クローン性 IgGγ沈着を伴う膜性糸球体腎炎	1	0.3
細線維性糸球体腎炎	1	0.3
軽鎖沈着症	1	0.3
ヘモグロビン円柱腎症	1	0.3
菲薄糸球体基底膜病	1	0.3
鎌状赤血球腎症	1	0.3

[別のウィンドウで開く](#)

COVID-19, coronavirus disease 2019; HSP, ヘノッホ-シェーンライン紫斑病。

膜性腎症

COVID-19 パンデミックに関連した膜性腎症(MN)の症例は、これまでほとんど報告されていない。3 カ国で実施された多施設共同研究では、生来の腎生検 240 例中 11 例(4.6%)のみに MN が認められ、そのうち 4 例がホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)陽性であった(18)。Kudose らは、76 人の感染患者のうち 5 人(6.6%)で MN を検出し、そのうち 2 人で PLA2R が陽性であった(17)。報告されたある症例では、軽度の COVID-19 と診断されてから 4 週間後に MN PLA2R 陽性となり、ネフローゼ症候群、AKI、免疫抑制療法に対する部分奏効が認められた患者がいた(19)。

しかし、COVID-19 に関連する MN 症例の大半で PLA2R が陰性であったことから、糸球体病変は感染症に続発するものであるという仮説が強化された(10,17,18)。病態生理学的機序は依然として不明であるが、SARS-CoV-2 感染に伴う MN は、ウイルスに対する免疫応答の増悪に続発する可能性がある(10)。大半の専門家は、腎機能の変化やその他の合併症がみられない MN 症例では免疫抑制を延期することを提案しているが、COVID-19 に関連した MN の臨床経過および転帰に関するデータはまだほとんど得られていない(19)。

免疫グロブリン A 腎症

IgAN は世界で最も頻度の高い糸球体疾患である(20)。COVID-19 関連の IgAN 症例の一部は、パンデミックが始まって以来、文献で報告されている。Huang らは、COVID-19 感染後に濃色尿、腎機能障害、およびタンパク尿がみられ、生検で IgAN であることが証明され、グルココルチコイドおよびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬による 3 日間の治療で完全に回復した 65 歳女性の症例を報告した(21)。別の研究では、COVID-19 感染から 3 週間後に急性腎障害、ネフローゼ型タンパク尿、および血尿が認められた患者の症例が報告された。腎生検の結果は急性 IgA 優性感染関連糸球体腎炎と一致し、免疫組織化学検査で腎組織にウイルスが検出された(22)。COVID-19 患者の腎生検を評価した 2 つの大規模シリーズにおいて、IgAN の頻度は同程度であり、診断

された症例はそれぞれ 2.6%と 2.9%であった(17,18)。明らかに、SARS-CoV-2 感染によってもたらされる炎症環境と「サイトカインストーム」は、感染しやすい人では誘因として作用する(22)。

微小変化群

May らによる多施設共同研究では、微小変化群(MCD)と診断された患者はわずか 11 人であり、これは評価対象症例の 4.6%に相当する(18)。Yamada ら(23)は、25 年前に腎移植を受けた 49 歳の患者に発生した MCD 様足細胞障害の症例を報告した。この患者は COVID-19 の感染後にネフローゼ症候群を発症し、腎機能が悪化した。電子顕微鏡検査では、微小絨毛への変化を伴う足細胞突起の著しい消失が認められた。グルココルチコイドおよびアンジオテンシン II 受容体阻害薬による治療後に臨床的改善が認められたが、最長 6 週間にわたりタンパク尿の上昇が持続した(23)。MCD の正確な機序は不明であるが、病因がウイルス感染によって引き起こされる T リンパ球の活性化およびサイトカインの放出に関連している可能性がある。COVID-19 時の糸球体症を評価した研究では、患者 17 例中 1 例で MCD が認められた(14)。これは、COVID-19 患者における HRG-APOL-1 関連の MCD に関する文献で最初に報告された症例であり、「インターフェロンフットプリント」の存在が明らかにされたことから、素因を有する個人におけるサイトカインを介した足細胞障害の役割の重要性が実証された。

ループス腎炎

過去の研究では、エプスタイン・バール・ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、パルボウイルス B19 感染症、HIV 感染症などの擬態を伴うウイルス感染症と、全身性エリテマトーデス(SLE)の発症または再活性化との間に強い関連性があることが実証されている(24)。ループス腎炎を誘発する SARS-CoV-2 感染の機序には、インターフェロン γ 、腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン 2(IL-2),IL-6,IL-7,IL-10 などの炎症性サイトカインの大量放出に伴う強い免疫応答の誘発と、抗環状シトルリン化ペプチド抗体や抗核抗体などの自己抗体の産生が関連している可能性がある(25)。

Kudose らが報告した症例集積研究では、ループス腎炎(クラス IV+V)が 1 例(7.14%)検出された(17)。これに対して May らは、本来の腎生検結果の 2.5%に相当する 6 例のループス腎炎を検出し(18)、そのうち硬化性ループス腎炎が 3 例、膜性ループス腎炎が 2 例、軽微なメサングウムループス腎炎(ループス足細胞症)が 1 例であった。Zamani らが公表した研究では、COVID-19 感染後に SLE およびループス腎炎クラス I と診断された患者に対し、グルココルチコイドによる 3 日間のパルス療法に加えて、月 1 回のシクロホスファミド点滴と連日の経口プレドニゾン投与が行われた(25)。患者は 6 カ月後に症状の改善、蛋白尿、および抗 DNA 抗体レベルの正常化を示して退院した。

pauci-immune(微量免疫)半月体形成性糸球体腎炎

Kudose らが公表した研究で報告された COVID-19 患者の生検 14 例では、半月体形成性糸球体腎炎は認められなかった(17)。しかし、May ら(18)による多施設共同の論文では、11 例の半月体形成性糸球体腎炎症例が認められ、そのうち 8 例が抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性であった(18)。半月体形成性糸球体腎炎は、免疫調節異常に関連する様々な病態に起因する(26)。Uppal ら(27)が公表した研究では、2 人の患者が COVID-19

の感染から数日～2週間後に pauci-immune 半月体形成性糸球体腎炎(PICGN)と診断された。両患者とも、SARS-CoV-2 に対する逆転写 PCR(RT-PCR)で陰性と判定された後にグルココルチコイドのパルス療法を受けた後、リツキシマブの点滴を受け、リツキシマブの投与から1カ月後に腎機能および症状の改善が認められた(27)。

この糸球体損傷のサブタイプの出現を説明するために提唱された機序の1つは、尿毒症状態に関連する「サイトカインストーム」と関連している可能性があり、これは感染症に対して不十分な反応を引き起こし、ANCA 関連血管炎に至る可能性がある(26,27)。もう1つの関連する機序は、宿主側の因子が「セカンドヒット」(SARS-CoV-2 感染を想定)に起因する特定の種類の腎病変の素因となるというものである(27)。

尿細管間質コンパートメントの損傷

自己腎および同種移植片を含む一連の症例で生検を受けた COVID-19 患者 17 人中 6 人では、急性尿細管障害が主な診断であった。4 人の患者は腎毒性の可能性がある薬剤に曝露しており、1 人の患者は有酸素性円柱を伴う横紋筋融解症を発症していた(14)。これらの症例における腎障害の病因は多因子性で複雑であり、敗血症、低酸素症、血行動態不安定、腎毒性物質への曝露、多臓器合併症などがある(14)。

腎組織は ACE2 受容体が豊富であり、新型コロナウイルスの主要な感染標的の1つとして特徴づけられる。腎臓におけるこれらの受容体の主な発現部位は、近位尿細管の頂端膜刷子縁であり、より程度は低い足細胞内にも存在する(9)。

尿細管におけるウイルスの直接的な細胞傷害作用は、ミトコンドリア機能障害、急性尿細管壊死、尿細管性蛋白尿、および血尿を引き起こす尿細管損傷の機序と考えられる主な病因としてすでに報告されている(14)。COVID-19 感染における尿細管機能障害の原因として提示されているもう1つの機序は急性間質性腎炎であり、急性間質性腎炎は AKI のまれな原因ではないにもかかわらず、viralus 感染との関連ではほとんど認識されておらず、診断も不十分である。提唱されている主な機序は、尿細管に対するウイルスの直接作用と、薬剤またはウイルスに関連するその他の因子に続発する間接作用である(5)。対照的に、最新の知見にもかかわらず、腎生検を受けた患者 284 人を対象とした大規模多施設研究では、腎組織からウイルス粒子は直接検出されなかったことから、この病変には多因子性の病因があるという仮説が裏付けられた(18)。

COVID-19 感染患者における AKI の原因として横紋筋融解症の可能性も報告されており、これには RRT の必要性和高い死亡率が関連している(28,29)。多因子性の病因にもかかわらず、ウイルスの直接作用に起因する全身性の筋損傷、「サイトカインストーム」、および低酸素血症環境が主な原因と考えられている(18,28-30)。筋損傷によりミオグロビンを含有するヘム色素が大量に放出され、それにより尿細管内腔が閉塞されることで、急性尿細管壊死に至る可能性がある(30)。

尿細管障害の病因に関する主な仮説はショックに続発する虚血であるが、血行動態の障害または重度の肺の変化がない状態で急性尿細管壊死が存在することが研究によって実証されている。したがって、尿細管病変が

主に虚血性であるという仮説は、急性尿細管壊死の全症例をカバーしているとは考えられず、一部の症例では直接的なウイルスの細胞傷害作用が主な機序である可能性が示されている(31)。

血管損傷

多数の症例から、新型コロナウイルスの感染が血栓形成傾向の炎症状態を引き起こし、多様な臨床像と転帰を伴う動脈または静脈血栓症に至る可能性があることが示されている(32,33)。COVID-19 では、脳卒中、AKI,ならびに全身性および冠動脈炎の報告が増加している(34)。COVID-19 によってもたらされる凝固障害のシナリオは通常、プロトロンビン時間やDダイマーおよびフィブリノーゲンの血清中濃度などの検査結果の変化によって証明される。

血栓形成促進性の炎症状態に関連する機序は、マクロファージおよび単球の活性化ならびに炎症メディエーターの放出に続発する内皮損傷と関連している可能性があり、最終的には血小板の活性化、トロンビンの産生、およびフィブリン血栓形成に至る(9,33)。凝固促進状態を正当化するために提唱されている別の機序は、補体系の活性化であり、微小血管系に重大な損傷を引き起こす。COVID-19 患者では、C5dの血漿中濃度上昇およびC5b-9の内皮沈着に関連して、全身性の血栓形成傾向および微小血管損傷が生じていることを示す強力なエビデンスも報告されている(34)。

腎臓における内皮機能障害、凝固カスケードの活性化、および微小循環血栓症の存在は、AKIの危険因子である可能性がある(9)。腎組織における血栓性変化の有病率については、ある多施設共同研究でも報告されており、この研究では分析対象となった生来の腎生検240例のうち5例に血栓性微小血管症が認められた(18)。COVID-19感染と全身性血管炎の間には様々なパターンで相関が認められるが、その機序はまだ十分に確立されていない。「血栓フィルター」とともに機能する肺泡毛細血管床より遠位の肺血管における血栓症の症例は、全身性微小塞栓症のシナリオに続発するものではなく、COVID-19に関連する血管炎と同様のシナリオに基づくものであり、腎臓を含む様々な臓器に影響を及ぼす可能性がある(32-34)。

COVID-19により死亡した患者7人を対象とした一連の剖検では、散在性の尿細管周囲毛細血管におけるフィブリンに富んだ微小血栓、血小板に富んだ大きな微小血栓を伴う血栓性微小血管症、間質における微小出血のほか、近位尿細管および足細胞におけるウイルス粒子が認められた(35)。

腎生検時の SARS-CoV-2 感染の併存症および重症度

ほとんどの患者(70%)は症候性であり、腎生検時に中等度から重度の疾患が認められ、併存疾患が非常に多くみられた(85%)。したがって、これらの病態は前述の腎損傷発生の危険因子と考えられる。中等度から重度の感染症とは、入院、酸素投与、集中治療、機械的人工換気、および透析を必要とする感染症を指す。最も多くみられた併存症は、高血圧、糖尿病、肥満であった。

COVID-19 ワクチン接種後にみられた腎障害の形態学的所見

新型コロナウイルスによる汚染と死亡率の曲線を抑制するため、世界中で 82 億回以上の COVID-19 ワクチン接種が行われており、その結果、いくつかの国で感染者数と死亡者数が大幅に減少している(36)。COVID-19 ワクチン接種との関連では腎臓への有害作用はまれであるが、腎臓を含む様々な臓器で有害作用が認められた症例がいくつか報告されており、腎臓専門医にとって懸念事項となっている(37)。

髄膜炎菌 C 型および B 型ウイルス、インフルエンザ、ジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)に対するワクチンなど、最も多様なワクチンによって生み出される免疫応答が、ネフローゼ症候群の発症または再活性化を誘発する可能性があることは十分に確立されている(36-40)。しかしながら、COVID-19 に対するワクチン接種後の状態に関連して最近公表された研究では、ネフローゼ状態に加えて、急性尿細管壊死や血栓性微小血管障害など、他の形態の腎障害も報告されている(表 1)。この意味で、腎学界とその他の専門領域は、ワクチン接種後に感染した患者の症例の経過に警戒を怠らず、その機序と関連する転帰について理解を深めている(7,39)。

糸球体損傷

新型コロナウイルスに対するワクチンは、いずれも糸球体疾患に関連したものであるが、メッセンジャーリボ核酸(RNA)(Pfizer-BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA1273)をベースとしたワクチンが最も広く使用されていることが、ほとんどの研究で示されている(38)。文献レビューに基づくワクチン接種後の COVID-19 腎障害の特徴を表 2 に要約する。

表 2

文献レビューに基づくワクチン接種後の COVID-19 腎障害の特徴(n=82)。

Glomerular injury	N	Vaccine	Number of cases per dose	Time from vaccine to diagnosis
IgA nephropathy (7, 39, 40, 68-72)	27	Pfizer-12	1st dose: 5	3 h to 6 weeks
		Moderna-10	2nd dose: 22	
		Sinopharm-1		
		Astrazeneca-1		
		RNAm*-3		
Minimal change disease (6, 7, 39, 40, 44, 54, 55, 63, 73-75)	21	Pfizer-11	1st dose: 11	2 days to 4 weeks
		Moderna-7	2nd dose: 8	
		Astrazeneca-2		
		RNAm*-1		
Crescentic glomerulonephritis (40, 42, 76-79)	12	Pfizer-6	1st dose: 2	2 days to 4 weeks
		Moderna-5	2nd dose: 8	
		Covaxin-1		
Membranous nephropathy (7, 40, 80)	7	Pfizer-3	1st dose: 2	1 day to 4 weeks
		Moderna-3	2nd dose: 5	
		Johnson-1		
		Moderna-5		
Lupus nephritis (40, 80-83)	5	Pfizer-2	1st dose: 4	2 days to 1 week
		Astrazeneca-2	2nd dose: 1	
		Moderna-1		
Collapsing glomerulopathy (37, 38)	4	Moderna-2	1st dose: 2	1 s to 3 weeks
		Astrazeneca-2	2nd dose: 2	
Anti-glomerular basement membrane (7, 39)	3	Pfizer-2	1st dose: 1	1 day to 2 weeks
		Moderna-1	2nd dose: 2	
Focal segmental glomerulosclerosis (7)	1	Pfizer-1	2nd dose: 2	3 weeks
Scleroderma renal crisis (38)	1	Pfizer-1	1st dose: 1	1 day
C3 glomerulonephritis (84)	1	Astrazeneca-1	1st dose: 1	1 week

[別のウィンドウで開く](#)

*本書の発行時点では、Pfizer 社と Moderna 社が使用可能なワクチンであった。

メッセンジャーRNA ベースのワクチンの使用後に腎障害を発症した患者 13 人を対象とした一連の公表症例では、新たに診断された糸球体症が 8 人(62%)の患者で、以前の病態の再活性化が 5 人(38%)の患者で認められた。この研究で最も多くみられた糸球体症は IgAN(38%)であり、続いて MN(23%)およびポドサイト症(23%)であった(7)。別の症例集積研究では、mRNA 関連(27)およびアデノウイルス(2)のワクチンを接種された患者において、1 カ月後に腎機能および糸球体症候群に変化が認められた。生検の主な所見は、IgAN(10),MCD(7),CG(2),半月体形成性糸球体症(6),MN(3),ループス腎炎(1)(38)であった。COVID-19 ワクチン接種後に最も多くみられた糸球体損傷の症状は、ネフローゼ症候群または腎炎症候群と肉眼的血尿を伴う AKI であり、続いて腎炎症候群と腎機能が維持されたネフローゼ症候群であった(7,38)。

糸球体腎炎は通常、予防接種から 3 週間後に発症し、その大半は 1 週以内に発生する(37)。IgAN の活性化時間は、Pfizer-BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA1273 の 2 回目の接種から 1-2 日後であったのに対し、MCD は通常 1 回目の接種から 7 日目に出現したことから、これら 2 つの疾患の出現に対する予防接

種の直接的影響が示唆された(38)。さらに、D'Agati らが発表した研究では、ワクチンの接種と症状の発現との間に時間的に強い関連性が認められることから、ワクチンが糸球体に直接作用するとの仮説が裏付けられ、足細胞病変の誘因として T 細胞を介した迅速な反応が示唆されている(41)。

ワクチン接種後に糸球体症を発症した患者の大半は、病理組織学的診断に基づいて免疫抑制療法を受けていた。ある症例集積研究では、27 人の患者が免疫抑制療法を受け、追跡調査された。そのうち 8 人は腎機能が完全に回復し、5 人は部分的な回復を示し、14 人は改善せず、5 人は血液透析を必要とした(38)。別の研究では、13 人の患者のうち 10 人が追跡され、そのうち 9 人が免疫抑制を受けた。8 人の患者が治療に反応した(6 人は免疫抑制療法、2 人は保存的治療)(7)。

血管炎

ANCA 関連血管炎におけるワクチンの関与は、全身性の場合と、腎系に限定される場合がある(39)。COVID-19 ワクチン接種後に ANCA 関連血管炎を発症した 29 例を対象としたレビューでは、24 例がワクチン接種後に診断され、残りの症例では既存の血管炎の再発または悪化が認められた(40)。症例は予防接種の 2-37 日後に発生し、大半が RNA ワクチンに関連したものであった。最も多くみられた抗体はミエロペルオキシダーゼ-ANCA(15)であったが、プロテイナーゼ 3-ANCA(3)、二重陽性(3)、および抗糸球体基底膜抗体(40)も認められた；約 50%が 1 回目の投与後、50%が 2 回目の投与後に生じ、両方の投与後に生じることもあった(39,40)。

腎障害はワクチン関連血管炎症例の 93%に認められた。最も多くみられた病理組織学的所見は、半月体形成性糸球体腎炎とフィブリノイド壊死であり、免疫蛍光検査では管内増殖と沈着は認められなかった(40)。Pfizer 社と BIONTECH 社による COVID-19 の mRNA ワクチン接種後にミエロペルオキシダーゼ血管炎と横紋筋融解症が発生した症例も報告されており、その骨髓生検では、ミオグロビン円柱と間質の炎症を伴う重度の急性尿細管病変に加えて、PICGN が認められた(42)。

COVID ワクチン関連血管炎の正確な機序は完全には解明されていない。分子擬態の機序に加えて、RNA ワクチンは自然免疫系および獲得免疫系の異常な活性化につながる可能性があり、特に遺伝的素因をもつ個人では、これが自己免疫疾患を誘発する基盤となる可能性がある(41-43)。不活化ワクチンに関しては、SARS-CoV-2 タンパク質に対する免疫応答に関連して自己免疫が誘導される可能性もある(44)。COVID-19 ワクチン関連血管炎のほとんどの症例では、通常の血管炎治療と同様に免疫抑制に反応する傾向がみられた(42-45)。

横紋筋融解症

筋肉痛は、様々な種類の COVID-19 ワクチンに関連する最も一般的な副作用の 1 つであり、しばしば軽度で自然に軽快する(46)。筋炎や横紋筋融解症など、入院を必要とする重症例の頻度は低かった(47,48)。この観察結果から、ワクチン関連の横紋筋融解症の報告例は過小評価されていると考えることができる。

横紋筋融解症の症例が数例報告されているが、その大半は mRNA ワクチンに関連したものである(47-49)。しかしながら、ChAdOx1nCoV-19(AstraZeneca 社)や Ad26.COV2.S(Johnson&Johnson 社)などの他のワクチンに

もこの合併症との関連が報告されている(50,51)。臨床像は、腎機能障害を伴わない軽度の臨床像(48)から、AKI,RRT,コンパートメント症候群、および死亡を伴う重度の臨床像(49,52,53)まで様々である。ワクチン接種から発症までの期間は、1～14 日と幅がある(50,51,53,54)。

ワクチン接種に続発する横紋筋融解症が、主にインフルエンザワクチン接種後に発生した例が過去に報告されている(55)。COVID ワクチンのこの種の有害作用に関連する機序は十分に解明されておらず、一部の症例ではスタチン系薬剤の使用や神経筋疾患の既往などの交絡因子が関与している可能性が報告されている(47,53)。しかし、これはアジュバントに対する過剰な免疫応答に起因する可能性があり、過去の COVID-19 ウイルスへの曝露によって増強された可能性がある(46,54)。臨床医は COVID-19 ワクチン接種の合併症として横紋筋融解症が発生する可能性を認識しておくべきであり、その理由は、そのような症例では早期診断と積極的な水分補給や AKI を増強する因子の除去などの介入が予後改善に極めて重要となる可能性があるためである(56)。

免疫介在性腎疾患患者に対するワクチン接種の推奨

新型コロナウイルスに対するワクチン接種に関連した有害作用にもかかわらず、予防接種は依然として新規症例数と死亡率をコントロールするための主要な手段である。糸球体症とタンパク尿を併発している患者では、主に免疫グロブリンが尿中に排泄されるため、重症感染症のリスクが高くなる可能性があり、利用可能な予防措置を講じることが重要である(57)。しかしながら、免疫介在性腎疾患の集団に特異的なさらなる研究が必要である。

患者の現在の病状および免疫抑制の使用について考慮すべきである。B 細胞除去薬、ミコフェノール酸モフェチル、グルココルチコイドなどの免疫抑制薬を投与されている患者では、ワクチンに対する液性免疫応答が低下する可能性があることが知られている(57-60)。例えば、リツキシマブを使用する場合は、B 細胞の再構築を可能にし、ワクチンに対する反応を最大化するために、この薬剤の投与を中止してから最大 6 カ月間、ワクチン接種を延期する必要が生じることがある(59,60)。

メッセンジャーRNA に基づくワクチンに関連する活性化または再活性化した糸球体疾患の数が増加しているにもかかわらず、これらのワクチンが推奨されないことに対する決定的なデータは依然として不足しており、他のワクチンに損害を与えている(38)。小児集団に対しては、アデノウイルスベクターワクチンおよび免疫抑制療法の年齢制限を考慮し、mRNA ワクチンが推奨される(61)。ワクチン接種後は再発の徴候をモニタリングし、基礎疾患に対する通常の推奨に従って治療を行うことも推奨されている(61)。

しかしながら、COVID-19 ワクチンと腎病変との関係について利用可能な推奨事項およびデータは依然として不足している。これはワクチンが開発され適用されたのが 2020 年後半になってからの新しい疾患であるため、現在の情報は症例報告と症例集積研究に基づいている。症例報告は医薬品安全性監視に有用であり、薬剤およびワクチンに関連する有害事象を検出するための最初の情報源となるが、この種の科学的情報だけでは、ワクチンと腎病変との間に明確な因果関係を確立するには不十分である。これらの事例を Bradford Hill の因果関係の基準に従って分析すると、時間性、一貫性、妥当性、類似性が認められる。一貫性は、異なる場所や状況

で観察された事象が繰り返されたことによるものとも考えられる。しかし、現在までにすべての基準が満たされているわけではなく、因果関係の確立に用いることはできない。

結論

COVID-19 によって引き起こされる腎障害は、本疾患の進化的経過に強い影響を及ぼし、その結果として合併症発生率と死亡率が上昇する。この研究の目的は、SARS-CoV-2 感染に関連した腎障害の主な形態、ならびに形態学的所見および関連すると考えられる病態生理学的機序を解明することであった。主な腎の変化は、COVID-19 に対する最も多様なワクチン接種を受けた患者で認められた。しかしながら、上述の知見にもかかわらず、集団ワクチン接種は最も多様な研究において安全であることが証明されており、新規症例を制御し、入院および死亡を減少させる主要な手段となっており、特に慢性腎臓病患者の集団でその傾向が強い。

著者の貢献

IP,NF,GS,PN:概念化(conceptization)IP,DC,GS:方法論 IP,GS,PN:データの収集と原案作成 IP,DC,DS,NF,GS,PN:ライティングレビューと編集。DC,GS,および PN:監督著者全員が論文に貢献し、提出されたバージョンを承認した。

謝辞

Rede EBSEH と CAPES に感謝したい。

利益相反

著者らは、利益相反の可能性があると解釈されるような商業的または財政的関係が一切ない状況で研究が実施されたことを宣言している。

出版社の注意事項

本稿で述べられている主張はすべて著者の主張のみであり、必ずしも関連組織の主張や出版社、編集者、査読者の主張を代表するものではない。本稿で評価される可能性のある製品、または製造業者が主張する可能性のある製品は、いずれも出版社によって保証または保証されたものではない。

参考文献

1. Drain PK. Rapid diagnostic testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* (2022) 386:264–72. 10.1056/NEJMcp2117115 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Musah S. Uncovering SARS-CoV-2 kidney tropism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2021) 22:509. 10.1038/s41580-021-00370-w [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* (2020) 382:1653–9. 10.1056/NEJMs2005760 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spermhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* (2020) 383:590–2. 10.1056/NEJMc2011400 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *ClinKidney J.* (2021) 14:2151–7. 10.1093/ckj/sfab107 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, Varadi-Levi R, Zamir D, Tobar A, et al. Minimal change disease following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis.* (2021) 78:142–5. 10.1053/j.ajkd.2021.03.010 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, Zoghby Z, Garg A, Hogan MC, et al. COVID-19 vaccination and glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* (2021) 6:2969–78. 10.1016/j.ekir.2021.09.008 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol.* (2020) 21:449. 10.1186/s12882-020-02112-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med.* (2020) 87:619–31. 10.3949/ccjm.87a.20072 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Miao J, Fidler ME, Nasr SH, Larsen CP, Zoghby ZM. Membranous nephropathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report. *Clin Nephrol Case Stud.* (2021) 9:11–8. 10.5414/CNCS110379 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* (2020) 8:738–42. 10.1016/S2213-2600(20)30229-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 High-risk genotype. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:1688–95. 10.1681/ASN.2020050558 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Sethi S, D’Costa MR, Hermann SM, Nasr SH, Fervenza FC. Immune-complex glomerulonephritis after COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* (2021) 6:1170–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:1959–68. 10.1681/ASN.2020060802 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, Shahidi S, Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19

- infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis.* (2020) 14:239–42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* (2020) 16:565–7. 10.1038/s41581-020-0332-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kudose S, Santoriello D, Bombback AS, Sekulic M, Batal I, Stokes MB, et al. Longitudinal outcomes of COVID-19-associated collapsing glomerulopathy and other podocytopathies. *J Am Soc Nephrol.* (2021) 32:2958–69. 10.1681/ASN.2021070931 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma EV, Haun RS, et al. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int.* (2021) 100:1303–15. 10.1016/j.kint.2021.07.015 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Guo W, Tan PH, Baikunje S. Membranous nephropathy in a patient with COVID-19 infection. *J Nephrol.* (2022) 35:351–5. 10.1007/s40620-021-01165-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Soares MF. An update on pathology of IgA nephropathy. *J Bras Nefrol.* (2016) 38:435–40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Huang Y, Li XJ, Li YQ, Dai W, Shao T, Liu WY, et al. Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. *BMC Nephrol.* (2020) 21:504. 10.1186/s12882-020-02163-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Pérez A, Torregrosa I, D’Marco L, Juan I, Terradez L, Solís MA, et al. IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis following SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* (2021) 13:587. 10.3390/v13040587 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Yamada M, Rastogi P, Ince D, Thayyil A, Adela Mansilla M, Smith RJH, et al. Minimal change disease with nephrotic syndrome associated with coronavirus disease 2019 after apolipoprotein L1 risk variant kidney transplant: a case report. *Transplant Proc.* (2020) 52:2693–7. 10.1016/j.transproceed.2020.08.012 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol.* (2022) 234:108898. 10.1016/j.clim.2021.108898 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zamani B, MoeiniTaba SM, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep.* (2021) 15:29. 10.1186/s13256-020-02582-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Antonelou M, Evans RDR, Henderson SR, Salama AD. Neutrophils are key mediators in crescentic glomerulonephritis and targets for new therapeutic approaches. *Nephrol Dial Transplant.* (2022) 37:230–8. 10.1093/ndt/gfaa206 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep.* (2020) 5:2079–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Haroun MW, Dieiev V, Kang J, Barbi M, Marashi Nia SF, Gabr M, et al. Rhabdomyolysis in COVID-19 patients: a retrospective observational study. *Cureus*. (2021) 13:e12552. 10.7759/cureus.12552 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol*. (2021) 93:1387–95. 10.1002/jmv.26653 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. de Oliveira P, Cunha K, Neves P, Muniz M, Gatto G, Salgado Filho N, et al. Renal morphology in coronavirus disease: a literature review. *Medicina (Kaunas)*. (2021) 57:258. 10.3390/medicina57030258 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. (2020) 98:228–31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. (2020) 194:101–15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. (2020) 130:3950–3. 10.1172/JCI140183 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. (2021) 3:e224–33. 10.1016/S2665-9913(20)30420-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine*. (2020) 25:100434. 10.1016/j.eclinm.2020.100434 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Chan ATP, Tang SCW. De novo and relapsing glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: how much do we know? *Nephrology (Carlton)*. (2022) 27:5–6. 10.1111/nep.14013 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Neves PD, Caires RA, Guimarães MP, Costalonga EC, Cavalcante LB, Costa E Silva VT, et al. Collapsing glomerulopathy following SARS-CoV-2 adenovirus-vector-based vaccine: report of 2 cases. *Kidney Int*. (2022) 101:637–9. 10.1016/j.kint.2021.12.016 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Li NL, Coates PT, Rovin BH. COVID-19 vaccination followed by activation of glomerular diseases: does association equal causation? *Kidney Int*. (2021) 100:959–65. 10.1016/j.kint.2021.09.002 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Izzedine H, Bonilla M, Jhaveri KD. Nephrotic syndrome and vasculitis following SARS-CoV-2 vaccine: true association or circumstantial? *Nephrol Dial Transplant*. (2021) 36:1565–9. 10.1093/ndt/gfab215 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Caza TN, Cassol CA, Messias N, Hannoudi A, Haun RS, Walker PD, et al. Glomerular disease in temporal association to SARS-CoV-2 vaccination—a series of 29 cases. *Kidney360*. (2021) 2:1770–80. 10.34067/KID.0005372021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. D'Agati VD, Kudose S, Bomback AS, Adamidis A, Tartini A. Minimal change disease and acute kidney injury following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Kidney Int.* (2021) 100:461–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Shakoor MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-associated vasculitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis.* (2021) 78:611–3. 10.1053/j.ajkd.2021.06.016 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Prabhakar A, Naidu G, Chauhan P, Sekar A, Sharma A, Sharma A, et al. ANCA-associated vasculitis following ChAdOx1 nCoV19 vaccination: case-based review. *Rheumatol Int.* (2022) 42:749–58. 10.1007/s00296-021-05069-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to “potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases”. *Clin Immunol.* (2021) 224:108665. 10.1016/j.clim.2021.108665 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Hakrrouch S, Tampe B. Case report: ANCA-associated vasculitis presenting with rhabdomyolysis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis after Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccination. *Front Immunol.* (2021) 12:762006. 10.3389/fimmu.2021.762006 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother.* (2022) 18:2002083. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, Gianniki M, Tsifetaki N. COVID-19 vaccine-related myositis. *QJM.* (2021) 114:424–5. 10.1093/qjmed/hcab043 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Nassar M, Chung H, Dhayaparan Y, Nyein A, Acevedo BJ, Chicos C, et al. COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr.* (2021) 15:102170. 10.1016/j.dsx.2021.06.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Mack M, Nichols L, Guerrero DM. Rhabdomyolysis secondary to COVID-19 vaccination. *Cureus.* (2021) 13:e15004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Gelbenegger G, Cacioppo F, Firbas C, Jilma B. Rhabdomyolysis following Ad26.COV2.S COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel).* (2021) 9:956. 10.3390/vaccines9090956 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Huang ST, Lee TJ, Chen KH, Sun HY, Chen WT, Hsieh SC, et al. Fatal myositis, rhabdomyolysis and compartment syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Microbiol Immunol Infect.* (2022):S1684–1182(22)00057–3. 10.1016/j.jmii.2022.04.003 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Tan A, Stepien KM, Narayana STK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis. *QJM.* (2021) 114:596–7. 10.1093/qjmed/hcab077 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Banamah TA, Bogari AA, Neyazi A, Kotbi E, Almaghraby H, Atwah F. Severe rhabdomyolysis complicated with acute kidney injury required renal replacement therapy after Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus*. (2022) 14:e25199. 10.7759/cureus.25199 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Al-Rasbi S, Al-Maqbali JS, Al-Farsi R, Al Shukaili MA, Al-Riyami MH, Al Falahi Z, et al. Myocarditis, pulmonary hemorrhage, and extensive myositis with rhabdomyolysis 12 days after first dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case report. *Am J Case Rep*. (2022) 23:e934399. 10.12659/AJCR.934399 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Callado RB, Carneiro TG, Parahyba CC, Lima Nde A, da Silva Junior GB, Daher Ede F. Rhabdomyolysis secondary to influenza A H1N1 vaccine resulting in acute kidney injury. *Travel Med Infect Dis*. (2013) 11:130–3. 10.1016/j.tmaid.2012.11.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Unger K, Ponte CD, Anderson D. A possible case of COVID-19 booster vaccine-associated rhabdomyolysis and acute kidney injury. *J Pharm Technol*. (2022) 38:247–50. 10.1177/87551225221093944 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. (2011) 36:4–8. 10.1016/j.jaut.2010.07.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. (2005) 9:158–69. 10.1186/cc2978 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. (1994) 24:427–36. 10.1016/s0272-6386(12)80899-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Stevens KI, Frangou E, Shin JIL, Anders HJ, Bruchfeld A, Schönermarck U, et al. Perspective on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated kidney diseases: consensus statements from the ERA-IWG and EUVAS. *Nephrol Dial Transplant*. (2022) 37:1400–10. 10.1093/ndt/gfac052 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol*. (2022) 37:757–64. 10.1007/s00467-021-05330-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. (2021) 12:gfab042. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Gambella A, Barreca A, Biancone L, Roccatello D, Peruzzi L, Besso L, et al. Spectrum of kidney injury following COVID-19 disease: renal biopsy findings in a single Italian pathology service. *Biomolecules*. (2022) 12:298. 10.3390/biom12020298 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Nasr SH, Alexander MP, Cornell LD, Herrera LH, Fidler ME, Said SM, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19, kidney injury, and proteinuria. *Am J Kidney Dis*. (2021) 77:465–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google](#)]

[Scholar](#)]

65. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:1948–58. 10.1681/ASN.2020050699 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Nomura E, Finn LS, Bauer A, Rozansky D, Iragorri S, Jenkins R, et al. Pathology findings in pediatric patients with COVID-19 and kidney dysfunction. *Pediatr Nephrol.* (2022) 15:1–7. 10.1007/s00467-022-05457-w [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. *Am J Kidney Dis.* (2021) 77:82–93.e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Fernández P, Alaye ML, Chiple MEG, Arteaga J, Douthat W, Fuente J, et al. Glomerulopathies after vaccination against COVID-19. Four cases with three different vaccines in Argentina. *Nefrologia.* (2021): 10.1016/j.nefro.2021.09.003 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Nakatani S, Mori K, Morioka F, Hirata C, Tsuda A, Uedono H, et al. New-onset kidney biopsy-proven IgA vasculitis after receiving mRNA-1273 COVID-19 vaccine: case report. *CEN Case Rep.* (2022) 25:1–5. 10.1007/s13730-021-00677-9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Hanna C, Herrera Hernandez LP, Bu L, Kizilbash S, Najera L, Rheault MN, et al. IgA nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney Int.* (2021) 100:705–6. 10.1016/j.kint.2021.06.032 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Kudose S, Friedmann P, Albajrami O, D’Agati VD. Histologic correlates of gross hematuria following Moderna COVID-19 vaccine in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* (2021) 100:468–9. 10.1016/j.kint.2021.06.011 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Lo WK, Chan KW. Gross haematuria after mRNA COVID-19 vaccination in two patients with histological and clinical diagnosis of IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* (2022) 27:110–1. 10.1111/nep.13992 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Pran K, Cohen AWS, Weerasinghe N, Vilayur E. Report of two cases of minimal change disease following vaccination for COVID-19. *Nephrology (Carlton).* (2022) 27:111–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Psyllaki A, Stavrakaki I, Androvitsanea A, Gakiopoulou H, Petrakis I, Stylianou K. Two cases of glomerular involvement after vaccination against COVID-19: epiphenomenon or causality? *Clin Kidney J.* (2021) 15:574–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Park HJ, An WS, Rha SH, Kim SE, Lee SM. Minimal change glomerulonephritis following the second dose of the Moderna COVID-19 vaccine. *QJM.* (2022) 115:490–1. 10.1093/qjmed/hcac094 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* (2021) 100:473–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

77. Dube GK, Benvenuto LJ, Batal I. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Kidney Int Rep.* (2021) 6:3087–9. 10.1016/j.ekir.2021.08.012 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Kim S, Jung J, Cho H, Lee J, Go H, Lee JH. A child with crescentic glomerulonephritis following SARS-CoV-2 mRNA (Pfizer-BioNTech) vaccination. *Pediatr Nephrol.* (2022):1–4. 10.1007/s00467-022-05681-4 [Epub ahead of print]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Bansal SB, Rana AS, Manhas N, Rana A. Post COVID vaccination (COVAXIN™ -BB152 V) pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Indian J Nephrol.* (2022) 32:495–7. [[Google Scholar](#)]
80. Tuschen K, Bräsen JH, Schmitz J, Visedyk M, Weidemann A. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int.* (2021) 100:941–4. 10.1016/j.kint.2021.07.019 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Sekar A. Lupus nephritis flare post Moderna mRNA-1273 coronavirus vaccine. *QJM.* (2022) 114:882–3. 10.1093/qjmed/hcab284 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Zavala-Miranda MF, González-Ibarra SG, Pérez-Arias AA, Uribe-Uribe NO, Mejia-Vilet JM. New-onset systemic lupus erythematosus beginning as class V lupus nephritis after COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* (2021) 100:1340–1. 10.1016/j.kint.2021.09.009 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Kim HJ, Jung M, Lim BJ, Han SH. New-onset class III lupus nephritis with multi-organ involvement after COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* (2022) 101:826–8. 10.1016/j.kint.2022.01.013 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Sekar A, Gowdar T, Rangarajan N. C3 glomerulonephritis post COVID-19 vaccination: a case report and review of the literature. *Brown J Hosp Med.* (2022) 1. 10.56305/001c.37264 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from *Frontiers in Medicine* are provided here courtesy of **Frontiers Media SA**
