

[BMC Endocr Disord.](#) 2023; 23: 164.

Published online 2023 Aug 4. doi: [10.1186/s12902-023-01424-0](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01424-0)

PMCID: PMC10403898

PMID: [37542216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37542216/)

Autoimmune diabetes mellitus after COVID-19 vaccination in adult population: a systematic review of case reports

成人集団における COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫性糖尿病:症例報告の系統的レビュー

[Ali S Alsudais](#),^{1,2} [Raghad S Alkanani](#),^{1,2} [Abdulaziz B Fathi](#),^{1,2} [Saleh S Almuntashiri](#),^{1,2} [Jafar N Jamjoom](#),^{1,2} [Mustafa A Alzhrani](#),^{1,2} [Alaa Althubaiti](#),¹ and [Suhaib Radi](#)^{1,2,3}

[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

Background(背景)

自己免疫性/1型糖尿病(T1DM)は、2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のワクチンなどのアジュバント投与後にまれに発生すると最近報告された事象である。この系統的レビューは、COVID-19 ワクチンと1型糖尿病との潜在的な関連性について、入手可能な全ての文献をレビューすることを目的とした。

方法

Directory of Open Access Journals、MEDLINE、Google Scholar、および Scopus で、開始時から 2022 年 7 月までに公表された全研究を系統的に検索した。COVID-19 ワクチンの接種後 8 週間以内に 1 型糖尿病を発症したと報告した論文が含まれていた。Joanna Briggs Institute(JBI)の症例報告に対する批判的評価チェックリスト(Critical Appraisal Checklist for Case Reports)に従って、2 人のレビュー担当者が独立してバイアスのリスク評価を行った。

*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。

結果

COVID-19 ワクチンの接種後に 1 型糖尿病と診断された患者 12 人を対象とした 8 件の適格な研究が検索された。2 回目の接種を受けた 6 人(50%)が 1 型糖尿病を報告した。5 例(41.7%)が糖尿病性ケトアシドーシスを発症し、そのうち 4 例はワクチン接種後 8 日以内に発症した。患者 5 人(41.7%)に遺伝的感受性が認められ、RNA 結合モチーフタンパク質 45(RBM45/DRB1)および主要組織適合抗原複合体クラス II,DQB1(HLA-DQB1)の変異が顕著であった。

判定

このレビューでは、COVID-19 ワクチンの接種直後に少数の新規発症糖尿病症例が同時発生し、特に遺伝的感受性を有する症例でその傾向が強いことを示した。高齢であるにもかかわらず、これらの患者は 1 型糖尿病と類似した表現型を示した。COVID-19 ワクチンと 1 型糖尿病の発症には因果関係がある可能性があるが、全体的な有益性がリスクを上回るため、ワクチン接種に関する決定に影響を及ぼすべきではない。因果関係を評価し、自己免疫疾患の発症における COVID-19 ワクチン由来抗原の潜在的な役割を明らかにするには、さらに大規模な前向き試験が必要である。

プロトコルの登録

PROSPERO-CRD42022342093.

補足情報

オンライン版には補足資料が含まれており、10.1186/s12902-023-01424-0 で入手できる。

Keywords: COVID-19 vaccine, Autoimmune diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus

重要性の記述

COVID-19 ワクチンが急速かつ広範に開発されたことで、自己免疫疾患を含む多くの合併症が発生している。このレビューでは、COVID-19 ワクチンの接種直後に少数の新規発症糖尿病症例が同時に発生していることを示した。高齢であるにもかかわらず、これらの患者は 1 型糖尿病と同様の表現型を示し、遺伝的感受性を有する患者ではリスクが高くなる。ほとんどが糖尿病性ケトアシドーシスを呈し、インスリン療法を必要とする。しかしながら、発生率は依然としてまれであり、全体的な有益性はリスクを上回る。このような合併症の可能性を認識し、患者を適切にスクリーニングして治療することが重要となるであろう。

補足情報

オンライン版には補足資料が含まれており、10.1186/s12902-023-01424-0 で入手できる。

*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。

Background(背景)

2019年12月以降、2019年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック(世界的大流行)により、世界中の医療システムに健康、社会、経済的に深刻な負担が生じている[1,2].COVID-19の感染拡大を抑制するために、多くの戦略と予防策(例、社会的隔離、個人衛生、フェイスマスクの着用、頻繁な手洗い)が世界的に導入されている。しかしながら、COVID-19パンデミックの進行を予防するのに十分な集団免疫を獲得するには、防御ワクチンが必要である。最終的には多くのワクチンが臨床用として承認され、全世界で約120億回の接種が行われている[3,4].世界的に最も多く接種されているCOVID-19ワクチンは、メッセンジャーRNA(例、mRNA-1273[Moderna社]およびBNT162b2[Pfizer社-BIONtech社]),ウイルスベクター(例、ChAdOx1-S[Vaxzervria社]),または不活化ウイルス(例、CoronaVac[Sinovac Biotech社])に基づくものである。[3,4].

このウイルスの前例のない被害により、多くのバイオ医薬品企業が複数のワクチンの開発を加速させたが、開発のペースがあまりにも速いため、一般集団からは安全性に関する懸念が提起されている。COVID-19ワクチンの躊躇の原因を解明した研究では、ワクチンの副作用に対する懸念からワクチン接種を躊躇する確率が31%上昇したことが報告されている[5].COVID-19ワクチンについて報告されている有害作用の大半は、発熱、疲労、頭痛などの非特異的なものである[6].しかし、COVID-19ワクチンと自己免疫/1型糖尿病(T1DM)との間に複雑な関係があることを示唆するエビデンスが新たに得られている[7].COVID-19ワクチンなどのウイルス由来タンパク質を含む可能性のあるアジュバントを遺伝的素因を有する個人に投与すると、1型糖尿病などの自己免疫カスケードが活性化される可能性がある[7].エビデンスは曖昧であるが、ワクチン誘発性血栓性血小板減少症、自己免疫性肝疾患、免疫グロブリンA(IgA)腎症、ギラン-バレー症候群など、他の自己免疫症状も示唆されている[8].これに関連して、1型糖尿病は大きな社会的関心事である。そこで本研究では、COVID-19ワクチンと1型糖尿病との潜在的な関連性に関する文献およびエビデンスをレビューすることを目的とした。COVID-19関連糖尿病の臨床像と転帰を説明し、報告の質を評価する。

方法

治験実施計画書、登録及び検索方法

この症例報告の系統的レビューは、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis(PRISMA)ガイドライン[9]に従って実施され、PROSPEROのオンラインデータベース(識別子:CRD42022342093)に登録された。

言語や国の制限なしに、発表されたすべての研究を最初から特定するために、系統的な文献検索が実施された。この検索は2022年7月に以下のデータベースで実施された。Directory of Open Access Journal,MEDLINE,Google Scholar,およびScopus.('COVID-19'OR'SARS-CoV-2')AND('Autoimmune Diseases'OR'Type 1 Diabetes Mellitus'OR'Autoimmune Disorder'OR'Autoimmune')AND('Vaccines'OR'COVID-19 Vaccines'OR'Immunization')という検索語句を用い

て実施された。詳細な質問事項を補遺表 1 に示す。2022 年 10 月に関連論文の参考文献リストから追加研究を検索した。

適格基準

COVID-19 ワクチンの接種を受け、接種後 8 週間以内に 1 型糖尿病を発症した患者の症例報告および症例集積研究の検索が実施された。T1DM の診断は、疾患を引き起こすことが知られている陽性抗体(抗グルタミン酸脱炭酸酵素[抗 GAD]抗体、抗チロシンホスファターゼ[抗 IA 2]抗体、膵島細胞抗体、またはインスリン自己抗体)の存在によって、または抗体が陰性の場合には急性発症後の C ペプチド低値によって確定されなければならない。しかしながら、この研究では、患者データが重複する論文、ワクチン接種から 3 カ月以降に糖尿病を発症したと報告した論文、糖尿病の診断が十分に記録されていないか不明確であった症例を報告した論文、およびワクチン接種前に 1 型糖尿病であることが判明していた症例を報告した論文は除外された。

検査の選択

前述の 4 つのデータベースで詳細な文献検索が行われ、1264 の論文が同定された。事前に定義されたデータベースへのアクセスは、Saudi Digital Library によって許可された。すべての論文は Microsoft Excel にエクスポートされ、重複の削除とスクリーニングのプロセスは手作業で行われた。著者 2 人(AsA および AbF)が独自に 1264 件の論文すべてを特定の適格基準に従って精査した。レビュー後、1254 件の論文が除外され、10 件が最初に保持された。著者が 2 つの論文について対立を提起し、第 3 著者(SR)が著者間の対立の解決に関与した結果、両論文が除外された。残りの 8 つの論文は組み入れ基準を満たし、解析の対象とされた(図 1)。適格な研究は 2021 年 10 月から 2022 年 7 月の間に発表された。

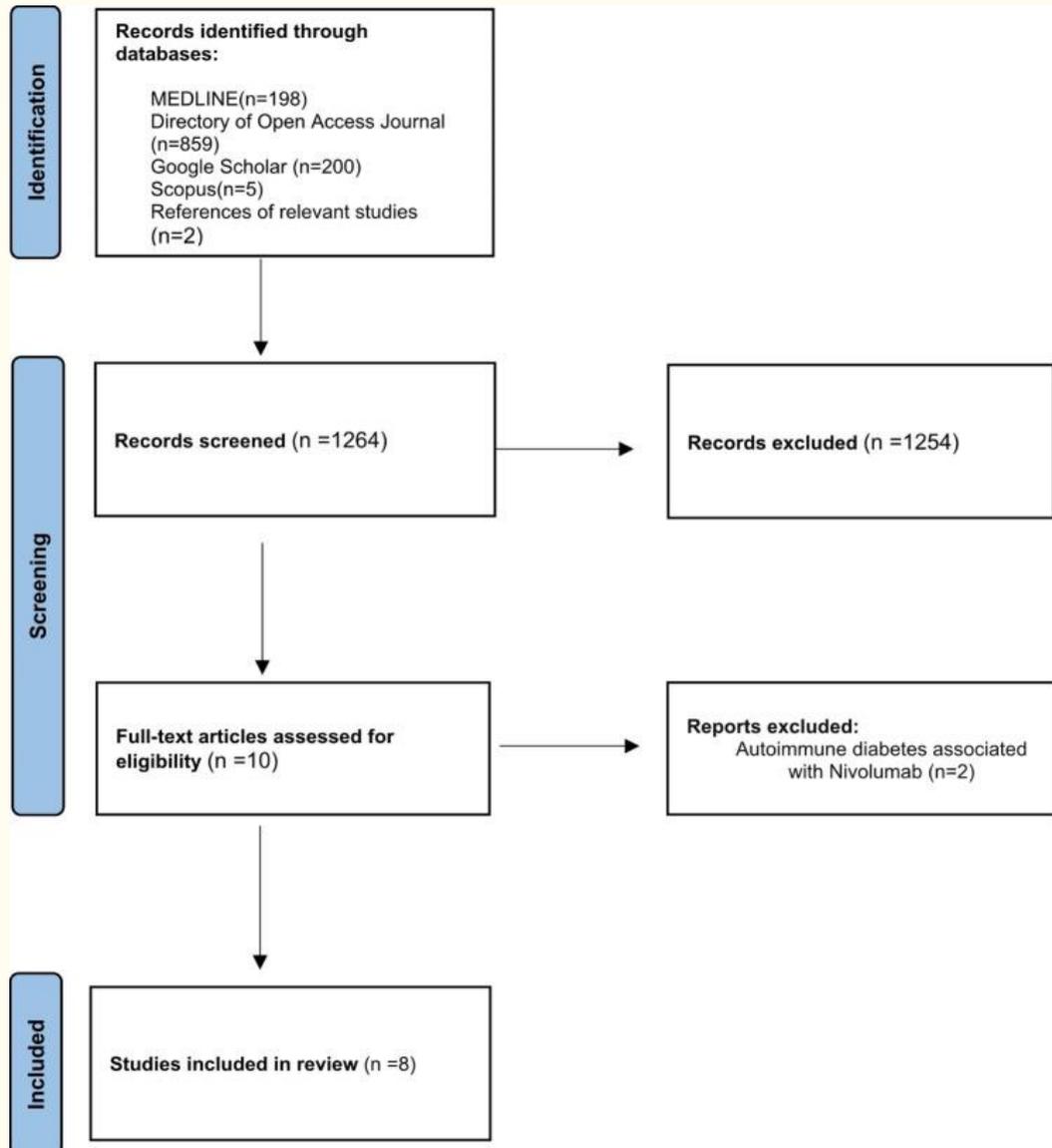


図 1

試験の選択フローチャート

データの抽出と質の評価

データは事前に定義されたテンプレートを用いて Microsoft Office Excel で抽出された。抽出されたデータには以下の情報が含まれていた: 著者の詳細、公表年、研究の特徴、患者の人口統計学的特性、患者の家族および自己免疫疾患または糖尿病の既往、ワクチンの種類、症状の発症(接種後)、徴候と症状、ワクチン接種後の診断日、糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)、抗体の有無、空腹時 C ペプチド値、刺激後 C ペプチド値、ワクチン接種前のヘモグロビン A1C(HbA1C)値、診断時の HbA1C 値、遺伝的感受性、その他の 1 型糖尿病の誘因。2 人のレビュー担当者が独立してバイアスのリスク評価を行った。Joanna Briggs Institute(JBI)の症例報告に対する批判的評価チェックリスト(Critical Appraisal Checklist for Case Reports)に従い、8 項目の尺度に基づいて「はい」、「いいえ」、「該当せず」のスコアで評価した[10]。

データ解析

このレビューは記述的なものであるため、連続変数については中央値(範囲)、カテゴリ変数については頻度と割合を用いて記述統計を用いてデータを記述した。全ての計算に Microsoft Excel ソフトウェアを用いた。

結果

適格な研究の特徴と患者の特徴

このレビューでは、対象とした 8 論文[11-18]のうち 12 症例を対象とし、表 1 に要約した。全患者が COVID-19 ワクチンの接種後に 1 型糖尿病と診断された。患者 12 名中 7 名(58.3%)が女性であった。患者特性の要約を表 2 に示す。患者の年齢中央値は 49 歳であった。7 人の患者で BMI(body mass index)が報告され、そのうち 4 人は正常(18.9~5-24 kg/m²), 2 人は低体重、1 人は過体重であった。患者 3 名(25%)に 2 型糖尿病の家族歴が記録された。1 例(8.3%)に白斑や橋本甲状腺炎などの自己免疫疾患の家族歴が認められた。患者 3 名(25%)に他の自己免疫疾患(白斑および橋本甲状腺炎)の既往歴があった。さらに、患者 2 名(16.7%)に 7 年を超える 2 型糖尿病の既往があり、食事療法と経口抗糖尿病薬で効果的にコントロールされていた。7 人(58.3%)に Pfizer-BioNTech ワクチンが、2 人(16.7%)に Moderna mRNA-1273 ワクチンが、1 人(8.3%)に CoronaVac が、1 人(8.3%)に ChAdox1-s ワクチンが接種された。最後の患者(8.3%)は 2 種類のワクチンを 4 回接種された。最初に CoronaVac の接種を 2 回受け、続いて Pfizer-BioNTech の接種を 2 回受けたところ、その後症状が出現した。

表 1

診察時における症例の臨床的特徴およびベースラインの臨床検査結果

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10	Case 11	Case 12
First Author (reference)	Yano et al. 2022 [11]	Bieve et al. 2022 [12]	Bieve et al. 2022 [12]	Sasaki et al. 2022 [13]	Sakurai et al. 2022 [14]	Sasaki et al. 2022 [15]	Tang et al. 2022 [16]	Patrizio et al. 2021 [17]	Aydoğan et al. 2022 [18]	Aydoğan et al. 2022 [18]	Aydoğan et al. 2022 [18]	Aydoğan et al. 2022 [18]
Country	Japan	Italy	Italy	Japan	Japan	Japan	China	Italy	Turkey	Turkey	Turkey	Turkey
Age (years)	51	57	61	73	36	45	50	52	56	48	27	36
Sex	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M	F	M
BMI (kg/m ²)	18.3	N/A	N/A	N/A	N/A	20.6	18.1	N/A	27.4	21.9	20	22.8
Medical history	None	N/A	Acquired hypothyroidism	- Osteoporosis	- Non-tuberculous mycobacterial infection	- Diet-controlled type 2 diabetes	None	None	- Vitiligo	- Hashimoto thyroiditis	- T2DM for 8 years on oral agents	None
Family history	T2DM (father)	T2DM, vitiligo, Hashimoto's thyroiditis	N/A	None	None	N/A	T2DM (mother)	N/A	N/A	None	None	None
Type of vaccination	Moderna mRNA-1273	ChAdOx1-S	Pfizer-BioNTech	Moderna mRNA-1273	Pfizer-BioNTech	Pfizer-BioNTech	CoronaVac	Pfizer-BioNTech	Pfizer-BioNTech	Pfizer-BioNTech	Pfizer-BioNTech	Pfizer-BioNTech and CoronaVac
Duration from vaccination to symptoms onset (weeks)	4 (28 days)	1 (8 days)	Since receiving the 2nd dose of the vaccine	4	<1 (3 days)	1 (6 days)	1 (6 days)	4	2 (15 days)	8	3	3
Dose after which	1st	1 st	2nd	2nd	1 st	1 st	1 st	2nd	2nd	2nd	2nd	4th

[別のウィンドウで開く](#)

略語:T2DM:2 型糖尿病、Anti-GAD:抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体、Anti-IA2:抗チロシンホスファターゼ抗体、Anti-Thyroid IgA:抗トランスグルタミナーゼ IgA 抗体、TPOAb:TransGlut ペルオキシダーゼ抗体、TRAb:甲状腺刺激ホルモン受容体抗体、TgAb:サイログロブリン抗体、DKA:糖尿病性ケトアシドーシス、N/A:情報なし、F:女性、M:男性*この患者は甲状腺ホルモンの値が正常であったため、潜在性自己免疫性甲状腺疾患と診断された。^この患者は COVID-19 ワクチン接種後に T1DM を発症しただけでなく、Graves 病も発症した。

表 2

患者特性の要約

一定		記述統計
年齢、年齢の中央値(範囲)		50.5(27-73)
性別、n(%)	女性	7(58.3)
	男性	5(41.7)
接種したワクチンの種類、n(%)	Moderna mRNA-1273	2(16.7)
	ChAdOx1-S 製剤	1(8.3)
	Pfizer-BioNTec 社	7(58.3)
	コロナバックス	1(8.3)
ワクチン接種から発症までの期間、中央値(範囲)週数	Pfizer-BioNTec 社と CoronaVa	1(8.3)
	1 回目	5(41.7)
	2 回目	6(50)
症状出現後の用量、n(%)	4 回目	1(8.3)
	自己免疫疾患の既往歴、n(%)	3(25)期
診察時の糖尿病性ケトアシドーシス(DKA),n(%)		5(41.7)

[別のウィンドウで開く](#)

6 人の患者(50%)が 2 回目の投与を受けた後に 1 型糖尿病を報告し、投与から 8 週間以内に症状が現れた。さらに、5 例(41.7%)が初回投与後に 1 型糖尿病を発症し、症状は投与から 4 週間以内に発現した。4 回目の投与後に 1 例(8.3%)が 1 型糖尿病を発症し、3 週間以内に症状が発現した。ワクチン接種から発症までの最短期間は 3 日間であったが、最長期間は約 8 週間であった。DKA は患者 5 人(41.7%)で記録され、1 人(8.3%)は DKA 発症前に受診したが、残りの患者(6 人;50%)は T1DM 発症時に DKA に関するデータがなかった。10 名(83.3%)の患者で C ペプチド値が定量され、記録され、9 名(75%)で抗体が記録された。12 人の患者のうち 6 人は C ペプチド低値と抗体陽性によって T1DM と診断され、3 人は C ペプチド低値のみ、3 人は抗体陽性のみによって診断された。存在する最も一般的な抗体は抗 GAD であった(n=8;66.7%)。ワクチン接種前の HbA1c 値について有効なデータが得られていた患者は 5 人のみで、そのうち 2 人は高値(HbA1c \geq 7%),1 人は

前糖尿病状態(HbA1c=5.9%),2人は正常値(HbA1c≤5.6%)であった。ワクチン接種後のデータでは、HbA1cのデータが報告されていない1例を除き、全例で1型糖尿病を示唆する非常に高いHbA1c値が認められた。診断時の推定平均HbA1c値は9.96%であった。ステロイド使用、膵疾患、ウイルスなどの1型糖尿病発症を引き起こす可能性のある誘因は報告されておらず、確立されていない。患者5人(41.7%)に遺伝的感受性が認められ、RNA結合モチーフタンパク質45(RBM45/DRB1)および主要組織適合抗原複合体クラスII,DQB1(HLA-DQB1)の変異が顕著であった。

Basal-bolus インスリン療法レジメンは、1人の患者を除く全ての患者において、急性の症状を修正するための治療モードとして用いられた。最後の患者はインスリンを拒否し、食事療法を受けたが、良好な反応を示した。治療を受けた患者11人中8人はインスリン療法のみで十分な血糖コントロールを達成したが、残りの3人は介入後の状態に関するデータが不足していた。退院後の状態に関するデータが得られた7人の患者のうち2人はインスリンを中止し、食事の変更のみで管理されており、血糖コントロール良好が示された(補足表2)。

本研究は症例報告の系統的レビューを具体化したものであり、原著論文は被験者からインフォームドコンセントを取得するという倫理的義務を完全に遵守している。

質の評価

対象となった研究の全体的な質は中等度から良好であった。2つの研究は質が中程度と分類され[12,17],残りの研究は質が良好と分類された(表3)。JBIツールの質問7は、介入が検討されなかったため、このシステマティックレビューには適用されなかった。各試験の質に関する評価の詳細を付録(補足表3)に示す。

表3

含まれる記事の特徴

第一著者[参考文献番号]	質スコア*	全体的な質
Yano et al.2022[11]	6	良好
Bleve et al.2022[12]	4	中期
Sasaki et al.2022[13]	7	良好
Sakurai et al.2022[14]	6	良好
Sasaki et al.2022[15]	6	良好
Tang et al.2022[16]	7	良好
Patrizio et al.2021[17]	4	中期
Aydoğan ら 2022[18]	7	良好

[別のウィンドウで開く](#)

*JBI のリスクアセスメントツールを使用した

判定

我々の知る限りでは、これは COVID-19 ワクチン関連 1 型糖尿病の報告症例を対象とした最初で最大規模の系統的レビューである。8 つの論文を対象としたこの系統的レビューでは、診断時の自己抗体の存在または C ペプチド低値のいずれかによって定義される T1DM に関する 12 の症例報告が同定された。12 人の患者に 4 種類のワクチンが接種された。それらは全て mRNA、組換え DNA、ウイルスベクター、または不活化ウイルスワクチンであり、ほとんどの症例(83.3%)で mRNA ベースのワクチンが接種されていた。12 人の患者のうち、41.7% が初回投与後に 1 型糖尿病の症状を発症し、そのうち 80% が最初の 10 日以内に症状を発症した。しかし、50% の患者が 2 回目の投与後に症状を発症した。症状発現までの平均期間は数日から数週間とばらつきがあり、最短で接種後 3 日間、最長で接種後 8 週間であった。5 人(41.7%)の患者がコントロール不良の糖尿病合併症である DKA を発症し、そのうち 4 人はワクチン接種後 8 日以内に発症した。

この研究で患者を評価した結果、遺伝的感受性と自己免疫疾患の既往を除けば、1 型糖尿病発症の危険因子はないことが明らかになった。感染症、ステロイド使用、膵疾患などの自己免疫疾患を発症する誘因は認められなかった。BMI は大半が正常または低体重であった。いずれの患者も T1DM 発症のピーク年齢からは程遠く、通常は小児期であった(表 4)。遺伝的感受性は 5 人の患者についてのみ検討された。1 例に自己免疫疾患の家族歴が認められた。すでに 3 人の患者が橋本甲状腺炎や白斑などの自己免疫疾患と診断されていた。自己免疫疾患の患者は他の自己免疫疾患を発症する可能性が高いが、通常は誘因が必要である。ワクチン接種前に HbA1c 値が上昇していた 2 人の患者は、2 型糖尿病であることが判明していた。しかし、ワクチン接種後に HbA1c 値が有意に上昇し、ワクチンが引き金となって自己抗体が発現して 1 型糖尿病に移行した可能性が高い。長スタンドタイプ 2 型糖尿病は β 細胞不全および C ペプチド低値につながる可能性があるが、経口剤で良好にコントロールされており、自己抗体が産生されていたことから、2 型糖尿病である可能性は低い。2 人の患者では、HgA1c の有意な上昇(10%を超える)を示す C ペプチドのデータがなかった。しかし、両者とも自己免疫疾患の個人歴または家族歴があり、糖尿病の既往はなかった。HgA1C の有意な上昇(10%を超える)に加えて、1 型糖尿病関連抗体の存在は、これら 2 症例が 2 型糖尿病ではなく 1 型糖尿病であるという仮説を支持する可能性がある。さらに、3 人の患者が COVID-19 ワクチンの接種から 1 週間以内に DKA を急速に発症した。これは偶然の一致かもしれないが、診断時に HbA1C 値が約 7%であったという事実は、重度の高血糖がごく最近発症したことを示している。さらに、これらの患者は遺伝的感受性を有しており、これらの遺伝子は劇症 1 型糖尿病と関連付けられており、このことがケトン血症の非常に急速な発症の理由である可能性がある。

表 4

自己免疫性糖尿病の病型間の特徴の類似点および相違点[19,20]

特徴	通常の 1 型糖尿病	成人における遅発性自己免疫性糖尿病(LADA)	COVID-19 ワクチン接種後に発症した自己免疫性糖尿病
発症年齢	小児期に最もよくみられる	成人年齢(30-50 歳);ただし、あらゆる年齢で発生しうる	成人年齢(25-75 歳)

*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。

特徴	通常の 1 型糖尿病	成人における遅発性自己免疫性糖尿病(LADA)	COVID-19 ワクチン接種後に発症した自己免疫性糖尿病
典型的な体重	正常低体重	正常-過体重	正常低体重
発症時の症状	急性	潜行性	急性
インスリンを必要とするまでの期間	発症時	数カ月～数年	発症時
自己抗体の存在	あり	あり	あり
C ペプチド濃度	低～検出不能	正常低値	低～検出不能
他の自己免疫疾患の既往歴または家族歴	あり	あり	あり
遺伝的感受性	あり	あり	あり
診察時の DKA	よくみられる	まれ	よくみられる
ハネムーン期	あり(通常 6-18 カ月以降)	なし	ありうる(4-8 週以降)

[別のウィンドウで開く](#)

T1DM の発症および診断後、1 例(n=11)を除く全患者が強化基礎ボラスインスリン療法レジメンで管理された。2 名の患者はインスリン用量を着実に減量し、低血糖エピソードの再発によりインスリン治療を中止した。インスリン療法を中止した患者はハネムーン期(または部分寛解期)に入ったと提案された。これは一部の糖尿病患者の経過中にみられる段階であり、膵 B 細胞活性の亢進とインスリン感受性の亢進が関与し、インスリン療法が不要になるまでインスリン依存性が進行性に低下する[8]。この段階は新たに T1DM と診断された患者の 3-61%にみられ、診断後 6 カ月から 1 年以内に最も高い発生率を示すと報告されているが、その病態生理は依然として不明である[8]。部分寛解した患者の多くは、低用量インスリン療法(0.5 U/kg/日未満)または一部の経口抗糖尿病薬を必要とする。薬剤の使用を完全に控えた患者は、何の薬剤も投与せずに HbA1c 値を 6%未満、血糖値を正常に維持した場合、完全寛解と分類される[8,21,22]。興味深いことに、退院後の追跡データが得られた患者 4 人のうち 2 人(50%)はインスリン投与を中止しており、血糖コントロール良好を示したことから、ハネムーン期であった可能性が示唆された。この移行は診断から約 3 カ月後に生じたが、これは通常の 1 型糖尿病患者よりも比較的短い期間である。対象とした症例の大半については長期の追跡情報が得られていないため、このような症例における寛解率と寛解期間について決定的な結論を下すことはできない。

COVID-19 ワクチンは、免疫系の過剰刺激、自己抗体産生、分子擬態など複数の経路を介して自己免疫疾患の誘因として作用することが提唱されている[23]。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-COV-2)ワクチンは、軽症から重症の感染者において、複数のサイトカインの放出を伴う「サイトカインストーム」を引き起こし、炎症状態を誘導することが示唆されている。重症 COVID-19 患者では、抗リン脂質抗体および抗核抗体、インターフェロン中和自己抗体、ならびにミエロペルオキシダーゼ(MPO/p-ANCA)およびプロテイナーゼ 3(PR3/c-

ANCA)に対する抗好中球細胞質抗体が産生されたことから、過剰刺激は自己免疫疾患の発症と関連している[4]。

さらに、COVID-19に関連する自己免疫疾患は1型糖尿病だけではない。複数の症例報告から、SARS-CoV-2 ワクチンとギラン・バレー症候群[24]、グレーヴス病[6,25]、温冷自己免疫性溶血性貧血[26]、川崎病[27]との関連が示唆されている。COVID-19 ワクチン接種後に様々な自己免疫型が発現する基礎は、SARS-CoV-2 とヒトタンパク質の間の配列相同性にあると考えられている。ウイルスを攻撃するために作られた新しい抗体は、宿主の細胞と交差反応する可能性がある。SARS-CoV-2 と共通するヒトタンパク質の多くは、攪乱されると病原性を示す可能性があることが確認されている(例、突然変異、変化、不適切な機能)[23]。

自己免疫の発現によって示されるように、mRNA ワクチンは他の全てのワクチンと比較してワクチン接種後の1型糖尿病症例を増加させる。mRNA ベースの COVID-19 ワクチンは、接種後に有害事象や局所有害反応が発生するリスクのプール比が他の全てのワクチンよりも高くなっている[6]。さらに、まれではあるが、ワクチン接種後の自己免疫の発現は既知のリスクであり、アジュバントによる自己免疫/炎症性症候群(ASIA 症候群)という用語に分類されており、ワクチン接種に起因する副作用やその他の合併症をカバーしている。この症候群は、既存の遺伝的危険因子を有する個人において、ワクチンに含まれるアジュバントへの曝露後に自己免疫経路が活性化することにより発生すると考えられている。

明確に説明されているわけではないが、mRNA ワクチン接種後の有害反応率が高いことは、集団におけるワクチンの躊躇とコンプライアンスに大きく影響するため、重要である。Sallam が実施したワクチンの接種率に関する系統的レビュー[28]では、SARS-CoV-2 のワクチン接種率には国によって大きなばらつきがあることが示され、クウェートとヨルダンではそれぞれ 23.4%と 28.3%という低い水準から、エクアドルとマレーシアではそれぞれ 97.0%と 94.3%という高い水準までばらつきがみられた。躊躇の原因として最も多かったのは、疾患リスクに対する認識が低かったこと、予防接種の安全性と有効性に対する信頼が欠如していたこと、およびワクチンの購入費用が手頃であったことと接種時期が遅かったことである[28]。したがって、本研究で提示されたような情報を提示する際には、その知見をワクチン接種プログラム全体と関連づけて考えることが重要である。これまでに 128 億 5000 万回以上の COVID-19 ワクチン[29]が接種されており、少数の接種者がワクチン接種による重度の有害作用を経験している。世界中で 660 万人が死亡し[29]、深刻な入院により世界中の医療システムに負担がかかった結果、多くの人々がケアを受けられなくなったことから明らかなように、住民に個別接種を接種して病気の伝播を予防することの有益性は、ワクチン接種のリスクをはるかに上回るものである。

事項制約事項

我々のレビューには複数の限界があった。第一に、対象となった論文が症例報告と一連の症例報告であったことを考慮すると、情報の不足は重大な問題である。例えば、BMI、HbA1c 値、遺伝的感受性、感染症などの自己免疫疾患の誘因への曝露歴など、複数のパラメータがこの研究の参加者のベースライン測定値として機能することが期待されていた。ワクチン誘発性糖尿病の表現型が1型糖尿病と類似しているかどうかを評価するために用いられる。残念なことに、これらの測定値の多くが評価対象の症例報告に含まれていなかった。症例報告

のうち 2 件では、総合的な質のスコアが中程度であった。このスコアの低さは、診断および臨床検査に関して重要な欠測変数によるものであった。完全なデータが得られている患者では T1DM 発症の主要な危険因子は認められないが、これらの一連の情報またはその欠如により、ワクチン接種が T1DM 発症の原因であると確信をもって結論することは制限される。第二に、COVID-19 ワクチン接種が引き金となって 1 型糖尿病発症が過小診断され、過小評価されている可能性があり、特に抗体および C ペプチドの検査が限られている可能性のある低所得国ではその可能性が高い。そのような国では、診断時の年齢が高いことを考慮すると、これらの患者のほとんどが 2 型糖尿病と分類される可能性がある。

結論

このレビューでは、COVID-19 ワクチンの接種直後に、特に遺伝的感受性を有する患者において、少数の新規発症糖尿病症例が同時に発生していることが示された。高齢であるにもかかわらず、これらの患者は 1 型糖尿病と類似した表現型を示した。大半の患者が DKA を呈し、インスリン療法を必要としたが、インスリン必要量が急速に減少する可能性があるため、綿密なモニタリングが必要であった。さらに、他の点では良好にコントロールされている 2 型糖尿病患者において、原因不明の突然の重度高血糖と糖尿病関連自己抗体の出現を伴う HbA1c の上昇がみられた場合は、1 型糖尿病への移行の可能性について医師に注意を喚起すべきである。この COVID-19 誘発性 1 型糖尿病には過小評価と過小診断がある可能性がある。それでも、世界中で膨大な数のワクチンが接種されていることと比較すると、その発生率は依然としてまれである。いくつかの症例報告では、COVID-19 ワクチンと 1 型糖尿病の発症との間に関連性がある可能性があるが、全体的な有益性がリスクを上回るため、このことがワクチン接種に関する決定に影響を及ぼすべきではない。因果関係を評価し、自己免疫疾患の発症における COVID-19 ワクチン由来抗原の潜在的な役割を明らかにするには、さらに大規模な前向き試験が必要である。

電子的補助資料

以下は電子的な補足資料へのリンクである。

[Supplementary Material 1](#) ^(34K, docx)

謝辞

なし。

著者の貢献

A.S.A.、A.B.F.および S.R.はスクリーニングに寄与した。A.S.A.、R.S.A.及び S.R.はデータを抽出し、適格な試験の質を評価した。A.B.F.、J.N.J.、S.S.A.および M.A.A.が原稿を執筆した。A.S.A.、R.S.A.、A.B.F.、J.N.J.、S.S.A.、M.A.A.、A.A.、S.R.は、研究デザインの開発に貢献し、重要な知的内容について原稿を批判的にレビューおよび改訂し、公表さ

れる原稿の最終承認を与え、研究のあらゆる側面について説明責任を負うことに同意した。著者全員が重要な知的内容について批判的な改訂を行った。

資金源

なし。

データの利用可能性

抽出されたデータおよび品質評価の詳細は付録に記載されている。責任著者への合理的な要請があれば、さらに詳細なデータを入手できる場合がある。

デklarレーション

参加することに対する倫理的な承認と同意

倫理面での承認は必要なかった。今回の調査は症例報告の系統的レビューであり、元の論文はインフォームド・コンセントを得るという倫理原則を遵守していた。

公表に関する同意

該当なし。

登録承認日及び試験/試験の登録番号

プロトコル登録:PROSPERO-CRD42022342093,日付:04/07/2022.

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

*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。

参考文献

1. Pak A, Adegboye OA, Adekunle AI, Rahman KM, McBryde ES, Eisen DP. Economic Consequences of the COVID-19 outbreak: the need for epidemic preparedness. *Front Public Heal*. 2020;**8**:19. doi: 10.3389/FPUBH.2020.00241. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Chang AY, Cullen MR, Harrington RA, Barry M. The impact of novel coronavirus COVID-19 on noncommunicable disease patients and health systems: a review. *J Intern Med*. 2021;**289**:450–62. doi: 10.1111/JOIM.13184. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA*. 2021;**325**:1318–20. doi: 10.1001/JAMA.2021.3199. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accessed 26 Oct 2022.
5. Hassen HD, Welde M, Menebo MM. Understanding determinants of COVID-19 vaccine hesitancy; an emphasis on the role of religious affiliation and individual's reliance on traditional remedy. *BMC Public Health*. 2022;**22**:1–11. doi: 10.1186/S12889-022-13485-2/FIGURES/2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Kouhpayeh H, Ansari H. Adverse events following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022;**109**:108906. doi: 10.1016/J.INTIMP.2022.108906. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;**34**:101412. doi: 10.1016/j.beem.2020.101412. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Moole H, Moole V, Mamidipalli A, Dharmapuri S, Boddireddy R, Taneja D, et al. Spontaneous complete remission of type 1 diabetes mellitus in an adult – review and case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015;**5**:28709. doi: 10.3402/jchimp.v5.28709. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;**372**:n71. doi: 10.1136/BMJ.N71. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Critical Appraisal Tools | JBI. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Accessed 20 Nov 2022.
11. Yano M, Morioka T, Natsuki Y, Sasaki K, Kakutani Y, Ochi A, et al. New-onset type 1 diabetes after COVID-19 mRNA vaccination. *Intern Med*. 2022;**61**:1197–200. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.9004-21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Blevé E, Venditti V, Lenzi A, Morano S, Filardi T. COVID-19 vaccine and autoimmune diabetes in adults: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 2022;**45**:1269–70. doi: 10.1007/S40618-022-01796-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Sasaki H, Itoh A, Watanabe Y, Nakajima Y, Saisho Y, Irie J, et al. Newly developed type 1 diabetes after coronavirus disease 2019 vaccination: a case report. *J Diabetes Investig*. 2022;**13**:1105–8. doi: 10.1111/JDI.13757. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Sakurai K, Narita D, Saito N, Ueno T, Sato R, Niitsuma S, et al. Type 1 diabetes mellitus following COVID-19 RNA-based vaccine. *J Diabetes Investig*. 2022;**13**:1290–2. doi: 10.1111/JDI.13781. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

15. Sasaki K, Morioka T, Okada N, Natsuki Y, Kakutani Y, Ochi A, et al. New-onset fulminant type 1 diabetes after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *J Diabetes Investig.* 2022;**13**:1286–9. doi: 10.1111/JDI.13771. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Tang X, He B, Liu Z, Zhou Z, Li X. Fulminant type 1 diabetes after COVID-19 vaccination. *Diabetes Metab.* 2022;**48**. 10.1016/J.DIABET.2022.101324. [PMC free article] [PubMed]
17. Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun.* 2021;**125**. 10.1016/J.JAUT.2021.102738. [PMC free article] [PubMed]
18. Aydoğan B, Ünlütürk U, Cesur M. Type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Endocrine.* 2022;**78**:42. doi: 10.1007/S12020-022-03130-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2017;**41 Supplement1**:13–27. doi: 10.2337/dc18-S002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Grill VLADA. A type of diabetes in its own right? *Curr Diabetes Rev.* 2019;**15**:174–7. doi: 10.2174/1573399814666180716150905. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Infante M, Fabbri A, Padilla N, Pacifici F, Di Perna P, Vitiello L, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine does not impact the Honeymoon Phase in Type 1 diabetes: a Case Report. *Vaccines.* 2022;**10**:1096. doi: 10.3390/vaccines10071096. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Oyibo SO. Partial remission of diabetes in a young adult while testing positive for several islet cell autoantibodies: a Case Report, Literature Review, and patient perspective. *Cureus.* 2022;**14**. [PMC free article] [PubMed]
23. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;**20**:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci.* 2020;**41**:3149. doi: 10.1007/S10072-020-04693-Y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Lui DTW, Lee KK, Lee CH, Lee ACH, Hung IFN, Tan KCB. Development of Graves' Disease after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a Case Report and Literature Review. *Front Public Heal.* 2021;**9**:778964. doi: 10.3389/FPUBH.2021.778964. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;**190**:29. doi: 10.1111/BJH.16794. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;**10**. 10.1542/HPEDS.2020-0123. [PubMed]
28. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: a concise systematic review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines.* 2021;**9**:1–15. doi: 10.3390/vaccines9020160. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 22 Nov 2022.

Articles from BMC Endocrine Disorders are provided here courtesy of **BMC**