

[J Endocrinol Invest](#). 2022; 45(10): 1835–1863.

Published online 2022 Mar 26. doi: [10.1007/s40618-022-01786-7](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01786-7)

PMCID: PMC8960081

PMID: [35347651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347651/)

# Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence

## COVID-19 ワクチン接種後の甲状腺機能障害:予備的エビデンスの基礎的レビュー

[A. Jafarzadeh](#),<sup>1,2,3</sup> [M. Nemati](#),<sup>4,5</sup> [S. Jafarzadeh](#),<sup>6</sup> [P. Nozari](#),<sup>1</sup> and [S. M. J. Mortazavi](#)<sup>7</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960081/>

### 抄録

---

#### 目的

mRNA ベースのワクチン、ウイルスベクターベースのワクチン、不活化ワクチンなど、数種類の COVID-19 ワクチンの安全性と有効性が WHO によって承認されている。このワクチンは、抗スパイクタンパク質中和抗体を誘導することで、重症の SARS-CoV-2 感染に対する防御効果を付与することができる。しかしながら、SARS-CoV-2 ワクチンは甲状腺疾患などの非常にまれな合併症との関連が報告されている。このレビューは、COVID-19 ワクチン接種後にみられる甲状腺異常の主な特徴を明らかにすることを目的として実施された。

#### 方法

COVID-19 ワクチン接種後の甲状腺疾患の報告を収集するため、電子データベース内で包括的な検索が実施された。

## 結果

このレビューを含めて報告された 83 例のうち、甲状腺異常が最も多くみられたのは mRNA ベースのワクチンの接種後であり(68.7%),次いでウイルスベクターワクチン(15.7%),不活化ワクチンの接種後で 14.5%であった。亜急性甲状腺炎(SAT)は COVID-19 ワクチン接種に関連する甲状腺疾患で最も多く、全症例の 60.2%を占め、次いでグレーヴス病(GD)が 25.3%であった。さらに、限局性有痛性甲状腺炎(3.6%),無痛性甲状腺炎(3.6%),GD と SAT の併発(2.4%),甲状腺眼症(1.2%),顕性甲状腺機能低下(1.2%),非定型亜急性甲状腺炎(1.2%),TPP を伴う無痛性甲状腺炎(1.2%)などの症例も報告されている。全体では、SAT 症例の 58.0%および GD 症例の 61.9%で、最初のワクチン接種後に症状の発現がみられ、発症時期の中央値はそれぞれ 10.0 日(範囲:3-21 日)および 10.0 日(範囲:1-60 日)であった。さらに、2 回目の接種から症状が発現した患者の割合は、SAT 患者で 40.0%,GD 患者で 38.1%であり、接種からの経過期間の中央値はそれぞれ 10.5 日(範囲:0~5-37 日)および 14.0 日(範囲:2-35 日)であった。

## 結論

幸いなことに、COVID-19 ワクチン接種に関連した甲状腺機能障害のほぼ全例で、治療後の転帰が良好であった。パンデミックの終息および/または死亡率の低下という観点から見た COVID-19 ワクチン接種のベネフィットは、一過性の甲状腺機能障害などのまれな合併症のリスクを上回る可能性がある。

**Keywords:** Thyroid, COVID-19, Thyroiditis, Subacute thyroiditis, Graves' disease

## はじめに

---

2019 年末に COVID-19 が発生して以来、2022 年 2 月 20 日までに 4 億 2600 万例以上の感染例と 5,800,000 例の死亡例が報告されている[1].現在のところ、COVID-19 に対する根治的な治療法は確認されていないが、様々な種類のワクチンが開発されており、その中には、COVID-19 の重症型に対して高い防御効果を誘導できる革新的な技術ベースのワクチン(mRNA ベースおよびウイルスベクターベースのワクチン)も含まれている。2021 年 11 月 15 日、世界保健機関(World Health Organization:WHO)は、一部の mRNA ベースのワクチン(Moderna 社および Pfizer/BioNTech 社),ウイルスベクターベースのワクチン(AstraZeneca/Oxford 社および Johnson and Johnson 社),ならびに不活化ワクチン(Sinopharm 社, Sinovac 社、および Covaxin 社)が安全かつ効果的であることを確認した[2,3].2022 年 2 月 20 日現在、全世界で合計 104 億回を超えるワクチン接種が行われている[1].COVID-19 ワクチンは、抗スパイク(S)タンパク質中和抗体を誘導することで予防効果をもたらす可能性がある[4]。現在使用可能な COVID-19 ワクチンの全

体的な安全性および有効性が複数の研究で示されている[5-7]。しかし、様々な種類の COVID-19 ワクチンを接種した後に、甲状腺疾患などワクチン接種後の合併症が数例発生している[5]。

甲状腺ホルモンはほとんど全ての有核細胞に影響を及ぼし、代謝、成長、造血、生殖などの生命活動の調節に基本的な役割を果たしている[8,9]。甲状腺由来ホルモンは多くの臓器の機能を調節し、体内の恒常性を維持している[10]。甲状腺疾患は高頻度で発生し、全ての患者の全般的な健康に悪影響を及ぼす。甲状腺疾患は、甲状腺の構造的異常と分泌機能障害の所見に基づいて診断される[8,10]。上記の説明に基づき、多くの薬剤およびワクチンの安全性を評価する際には、甲状腺機能への影響に特に注意を払う必要がある。この腺に対する COVID-19 ワクチンの副作用に注目したことが調査され、主に症例報告/症例集積研究としていくつかの論文で報告された。しかし、得られた知見を比較して統合するための包括的な見解を得るには、サマリーレビューが必要である。そのため、我々は公表された論文をレビューして結果をまとめた。

## 方法

---

我々は、PubMed,PMC,Web of Science,Scopus で 2022 年 2 月 20 日までの索引記事を検索することにより、COVID-19 ワクチン接種後の甲状腺機能障害に関する全ての報告を特定するために文献のレビューを実施した。以下のキーワードが使用された:COVID-19,SARS-CoV-2,ワクチン、ワクチン接種、甲状腺、甲状腺炎、グレーヴス病(GD)。組み入れ基準は、SARS-CoV-2 ワクチンの接種、症例報告、および承認された甲状腺機能障害を有する患者の症例集積研究であった。英語で書かれていない記事はこの分析から除外された。80 件の論文のうち、40 件の論文が解析対象として適切であり、計 83 人の甲状腺機能障害患者が対象とされた。

## COVID-19 ワクチン接種後の甲状腺機能障害

---

全ての種類の COVID-19 ワクチンの接種後に甲状腺疾患が確認されている。COVID-19 ワクチン接種に関連する甲状腺疾患の特徴を明らかにするため、投与されたワクチンの種類に基づいて分類した(表(表 1).1)。このレビューに含まれた 83 例の報告症例のうち、甲状腺異常が最も多くみられたのは mRNA ベースのワクチンの接種後であり[57/83(68.7%)],次いでウイルスペクターワクチン[13/83(15.7%)],不活化ワクチンの接種後では 12/83(14.5%)であった。さらに、COVID-19 ワクチン接種に関連する甲状腺疾患としては SAT が最も多く、全症例の 50/83(60.2%)を占め、次いで GD が 21/83(25.3%)であった。さらに、限局性有痛性甲状腺炎[3/83(3.6%)],無痛性甲状腺炎[3/83(3.6%)],GD と SAT の併発[2/83(2.4%)]の症例も報告されている。甲状腺眼症、顕性甲状腺機能低下、非定型亜急性甲状腺炎、および甲状腺中毒性周期性四肢麻痺を伴う無痛甲状腺炎(TPP)が低頻度で認められた[各疾患で 1/83(1.2%)](表(表 11))。

**表 1**

ワクチンの種類別に見た COVID-19 ワクチン接種後の甲状腺疾患の分布

甲状腺疾患	mRNA ベースのワクチン	ベクターベースのワクチン	不活化ワクチン	計
亜急性甲状腺炎[a]	31	6	12	50(60.2%)
グレーヴス病	16	5	-	21(25.3%)
限局性有痛性甲状腺炎	3	-	-	3(3.6%)
無痛性甲状腺炎	3	-	-	3(3.6%)
GD と SAT の同時実施	1	1	-	2(2.4%)
甲状腺眼疾患	1	-	-	1(1.2%)
TPP に伴う無痛性甲状腺炎	-	1	-	1(1.2%)
顕性甲状腺機能低下症	1	-	-	1(1.2%)
異型亜急性甲状腺炎	1	-	-	1(1.2%)
総	57(68.7%)	13 例(15.7%)	12(14.5%)	83(100.0%)

[別のウィンドウで開く](#)

GD グレーヴス病、SAT 亜急性甲状腺炎、TPP 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺

【a】亜急性甲状腺炎患者 1 例でワクチンの種類が報告されなかった

### COVID-19 ワクチン接種後の亜急性甲状腺炎

肉芽腫性甲状腺炎または de Quervain 甲状腺炎としても知られる亜急性甲状腺炎(SAT)は、ウイルス感染またはウイルス感染後の炎症反応によって引き起こされ、自然治癒する炎症性疾患である[11,12].最近(約 2-6 週間前)のウイルス感染は、遺伝的に感受性の高い人では誘因となると考えられている[12].SAT の発生機序には、麻疹、ムンプス、コクサッキー、風疹、アデノウイルスなどの一部のウイルス感染症が、直接的またはウイルスに対する炎症反応を介して関連しているとされている[12].SARS-CoV-2 感染は SAT 発症の誘発因子として作用する可能性もある[11].HLA-Bw35,HLA-B67,HLA-B35,HLA-DRB1\*08,HLA-DRB1\*01,HLA-B\*18:01,HLA-DRB1\*01,HLA-C\*04:01 など、いくつかの HLA ハプロタイプが SAT と関連づけられている[13-15].

SAT の最も一般的な症状は前頸部痛であるが、頸部痛を伴わない SAT の症例も報告されている [12,16,17].SAT の臨床経過はしばしば 3 つの相に分けられ、最初の数カ月間は甲状腺中毒症、約 3 カ月間は甲状腺機能低下症、最終的には甲状腺機能正常となる[17,18]。

表 22 に、2022 年 2 月 20 日までに報告された COVID-19 ワクチン接種に関連した SAT 症例 50 例の主な特徴を要約する。ワクチンの種類別にみると、SAT 症例の分布は、mRNA ベースのワクチンでは 50 例中 31 例(62.0%),不活化ワクチンでは 50 例中 12 例(24.0%),ベクターベースのワクチンでは 50 例中 6 例(12.0%)であった(表(表 11,表 2).2))。SAT の 1 症例では、ワクチンの種類と銘柄が報告されなかった[19](表(表 22))。

表 2

COVID-19 ワクチン接種後に亜急性甲状腺炎を発症した症例の特徴

Country (case no.)	Gender-age, years	Vaccine name (Vaccine type)	Onset time of symptoms- Primary clinical symptoms	Physical, histopathological examination of thyroid	Thyroid function tests (TFTs)	Other related laboratory tests	Medication and Outcome	Ref
Germany (1)	F-26	AstraZeneca (Vector-based)	- 14 days after 1st dose-  - Cervical pain	- TPE: Thyroid tenderness with pain on palpation. Neck lymphadenopathy  - TUSG: Hypochoic parts with reduced blood flow  - Pathologic: Mononuclear lymphocytic cells, follicular cells, granulomatous cells, and multinucleated giant cells	- FT3 (3.72 ng/L), FT4 (9.3 ng/L), TSH (1.75 mIU/L) were normal	- Anti-TG, anti-TPO, and anti-TSH were negative  - Elevated CRP (29.4 mg/l) and WBC (14,300 cell/ $\mu$ l) count	- Treatment with Ibuprofen and prednisolone completely improved symptoms within 2 weeks	[25]
Germany (2)	F-49	Moderna (mRNA-based)	- 14 days after 1st dose-  - Headaches and difficulty in concentrating and then a right cervical sore throat	- TUSG: Distinct ill-defined hypochoic area with decreased blood flow  - Pathologic: Follicular cells, lymphocytes, macrophages, and multinucleated giant cells	- Euthyroid status, although TSH (0.5 mIU/l) level was in the low zone of normal range	- Elevated CRP (21.9 mg/L) level	- Ibuprofen, then diclofenac due to gastrointestinal intolerance  - Symptoms improved after 2 weeks  - The patient discontinued the treatment and at the four-week follow-up, displayed thyrotoxicosis with positive anti-TPO  - Symptoms improved after treatment with prednisolone	
USA (3) <sup>1</sup>	F-42	Moderna (mRNA-based)	- 5-6 days after the 2nd dose  - Earache radiating down to the lateral and anterior neck	- TUSG: The right lobe had a heterogeneous mass, while the left lobe had a hypochoic-heterogeneous mass	- Low TSH (<0.0005 IU/mL), low T3 (1.90 ng/dL), normal FT4 (1.51 ng/dL)	- Anti-TPO (<0 IU/mL) was negative  - High ESR (81 mm/h)	- NSAIDs  - Neck pain and TFTs were improved at 2 months	[26]

## 別のウィンドウで開く

【1】結腸腺癌の既往歴がある。【2】患者には喘息およびジルベール病の既往があった。【3】1カ月前に子宮内膜炎に感染し、治療を受けた。【4】患者は高血圧の治療を受けていた。【5】喘息は良好にコントロールされていた。【6】COVID-19 ワクチン接種後、患者は両側性視神経炎とともに甲状腺炎を発症した。\*および\*:患者は互いに姉妹であった。略語:赤沈:赤血球沈降速度;CRP:C 反応性タンパク;TSH:甲状腺刺激ホルモン;T3:トリヨードサイロニン;T4:サイロキシン。TSI:甲状腺刺激免疫グロブリン;Tc:テクネチウム;TRAbs:甲状腺刺激ホルモン受容体抗体;FT3:遊離 T3;FT4:遊離 T4;TFT:甲状腺機能検査;TPO:甲状腺ペルオキシダーゼ;TG:サイログロブリン;TSHR:Thyroid-stimulating hormone receptor;TPE:Thyroid physical examination;TUSG:甲状腺超音波検査;TSG:甲状腺シンチグラフィ;2 回目の接種から 26 日後に臨床検査が行われた。TSH:(0.27~4.2μU/mL),FT4:(0.93-1.70 ng/dL),FT3:(2.3-4.5 pg/mL),赤沈:(0-20 mm/時)。CRP:(0~5 mg/L),抗 TG 抗体:(0.115 IU/mL),抗 TPO 抗体(0-34 IU/mL),抗 TSHR 抗体(0~1.5 U/L)

ワクチンのブランド別では、SAT 症例の 25/50(50.0%)が Pfizer 社のワクチン接種後、11/50(22.0%)が Sinovac 社(Life Sciences 社、北京)のワクチン接種後、6/50(12.0%)が AstraZeneca 社のワクチン接種後、6/50(12.0%)が Moderna 社のワクチン接種後、1/50(2.0%)が Covaxin 社(Bharat Biotech 社、インド)のワクチン接種後に報告された。

SAT の頻度は中年女性で最も高く、女性患者は全体の 75.0~0-80%を占める[20,21]。患者の性別によると、SAT 症例の 36/50(72.0%)が女性であったのに対し、14/50(28.0%)が男性であり、女性/男性の比率は約 2.57:1 であった。年齢の中央値は、SAT の女性で 39.5 歳(範囲:26-73 歳),SAT の男性で 45.5 歳(範囲:26-75 歳)であった。女性では 36 人中 19 人(52.8%),男性では 14 人中 10 人(71.4%)で、最初のワクチン接種後に SAT 症状が発現し、その中央値はそれぞれ 10.0 日(範囲:3-21 日)および 10 日(範囲:3-15 日)であった(表(表 3).3)。女性では 36 人中 16 人(44.4%),男性では 14 人中 4 人(28.6%)で、2 回目のワクチン接種後に SAT 症状が発現し、それぞれの中央値は 6.5 日後(範囲:0~5-30 日)および 18.5 日後(範囲:7-37 日)であった。全体では、50 人中 29 人(58.0%)の患者で 1 回目のワクチン接種後に SAT 症状が発現し、発現までの期間の中央値は 10.0 日(範囲:3-21 日)であったのに対し、2 回目のワクチン接種後には 50 人中 20 人(40.0%)の患者で症状が発現し、発現までの期間の中央値は 10.5 日(範囲:0.5-37 日)であった。SAT の女性 1 名では症状の発現時期が報告されなかった。報告された SAT 症例はドイツ、米国、ギリシャ、スペイン、トルコ、英国、キプロス、イラン、韓国、アイルランド、ブラジルを含む 11 カ国からのものであった(表(表 22))。

表 3

## COVID-19 ワクチン接種後の男女別の被験者の年齢および甲状腺疾患関連症状の発現時期

Thyroid disorders	Gender	No (%)	Age, years -mean $\pm$ SD Median (min-max)	Cases with disease onset after 1st dose	Onset time after 1st dose (days)	Cases with disease onset after 2nd dose	Onset time after 2nd dose (days)
Subacute thyroiditis	Men	14 (28.0)	49.21 $\pm$ 15.34	10 (71.4% <sup>c</sup> )	9.50 $\pm$ 4.32 <sup>a</sup>	4 (28.6% <sup>c</sup> )	20.25 $\pm$ 12.41 <sup>a</sup>
			45.5 (26-75)		10 (3-15) <sup>b</sup>		18.5 (7-37) <sup>b</sup>
	Women <sup>e</sup>	36 (72.0)	41.63 $\pm$ 10.97	19 (52.8% <sup>c</sup> )	10.73 $\pm$ 6.08	16 (44.4% <sup>c</sup> )	11.25 $\pm$ 10.57
			39.5 (26-73)		10.0 (3-21)		6.5 (0.5-30)
	Total	50 (100.0)	43.76 $\pm$ 12.65	29 (58.0% <sup>d</sup> )	10.31 $\pm$ 5.49	20 (40.0% <sup>d</sup> )	13.05 $\pm$ 11.23
			40 (26-75)		10 (3-21)		10.5 (0.5-37)
Graves' disease	Men	5 (23.8)	46.40 $\pm$ 15.89	2 (40.0% <sup>c</sup> )	14.50 $\pm$ 0.70	3 (60.0% <sup>c</sup> )	19.33 $\pm$ 15.01
			46 (30-70)		14.5 (14-15)		28.0 (2-28)
	Women	16 (76.2)	49.37 $\pm$ 15.44	11 (68.8% <sup>c</sup> )	15.18 $\pm$ 20.08	5 (31.2% <sup>c</sup> )	15.60 $\pm$ 11.45
			44 (28-73)		7.0 (1-60)		14.0 (5-35)
	Total	21 (100)	48.66 $\pm$ 15.20	13 (61.9% <sup>d</sup> )	15.07 $\pm$ 18.33	8 (38.1% <sup>d</sup> )	17.0 $\pm$ 11.96
			46 (28-73)		10 (1-60)		14.0 (2-35)

別のウィンドウで開く

7

【a,b】発現時期をそれぞれ平均値 $\pm$ 標準偏差及び中央値(最小値-最大値)で示す。

【c,d】性別及び症状の発現時期別にそれぞれ百分率を算出した。

【e】亜急性甲状腺炎の女性 1 名については、症状の発現時期が報告されていない

SAT の特徴として、赤血球沈降速度(赤沈)や C 反応性タンパク(CRP)などの炎症指標が実質的に上昇していることが挙げられる[22].SAT の超音波検査上の特徴としては、境界不明瞭で低エコーの不均一な領域や弱い血管分布などがある[23,24].検討した症例では、甲状腺の超音波検査またはシンチグラフィーの画像は SAT の特徴と一致していた。COVID-19 ワクチン接種に関連する SAT では、主に頸部痛の臨床的特徴、甲状腺中毒症に関連する甲状腺機能検査(TFT)(遊離 T4 高値を伴う TSH 低値),ならびに確定診断のための超音波検査およびシンチグラフィーの所見が認められた。治療および転帰の面では、ステロイドおよび非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)が症状の改善、甲状腺中毒症の消失、炎症マーカーの正常化に有効であった。

## COVID-19 ワクチン接種後のグレーヴス病

自己免疫疾患であるグレーヴス病(Graves'disease:GD)は、甲状腺刺激ホルモン受容体(thyroid-stimulating hormone receptor:TSHR)に対するアゴニスト自己抗体によって引き起こされ、下垂体の調節とは無関係に甲状腺機能亢進症を誘発する[50].甲状腺刺激抗体(TSAb)が甲状腺細胞の TSHR に結合すると、細胞増殖、甲状腺の成長、ならびに T4 および T3 ホルモンの過剰分泌が誘導される[51].抗 TSHR 抗体、抗 TPO 抗体、および抗 TG 抗体は、GD 患者のそれぞれ 90.0%,80.0%,および 50.0~0-60%に認められる[52].

\*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。

環境的および遺伝的パラメータの組合せが GD の発生に寄与する可能性がある。GD 感受性と特定の HLA 遺伝子(HLA-A\*68,HLA-B\*08,HLA-DRB1\*03,DQB1\*02,DQA1\*0501 など)との関連が報告されている[53,54]。甲状腺分子と感染因子との分子擬態により、一部の細菌感染症(エルシニア・エンテロコリチカ[Escherichia coli]や Helicobacter pylori など)やウイルス感染症(C 型肝炎や先天性風疹症候群)では、交差反応性抗体が誘導されることで GD が誘発されることがある[53]。さらに、B 型インフルエンザウイルス、泡沫状ウイルス、パルボウイルス B19,およびエプスタイン・バーン・ウイルスも GD の発生に寄与する可能性がある[51]。GD と COVID-19 との関連性も示され、COVID-19 の発生から約 30-60 日後に主に女性が罹患していた。COVID-19 関連の過剰炎症反応が GD 発症の引き金となる可能性がある[53]。

表表 44 に、2022 年 2 月 20 日に報告された COVID-19 ワクチン接種関連の GD 症例 21 例の主な特徴を要約する。報告された GD 症例では、主要な臨床症状、TFT,および甲状腺の超音波検査またはシンチグラフィ画像が GD の特徴と一致していた。GD は COVID-19 ワクチン接種に関連する甲状腺疾患としては 2 番目であり、全症例の 31.6%を占める。ワクチンの種類別にみると、GD 症例の分布は、mRNA ベースのワクチンでは 21 例中 16 例(76.2%),ベクターベースのワクチンでは 21 例中 5 例(23.8%)であった。ワクチンブランド別にみると、GD 患者の分布は、Pfizer 社製ワクチンでは 21 例中 14 例(66.7%),AstraZeneca 社製ワクチンでは 21 例中 4 例(19.0%),Moderna 社製ワクチンでは 21 例中 2 例(9.5%),Janssen 社製ワクチンでは 21 例中 1 例(4.8%)であった(表(表 44))。

表 4

## COVID-19 ワクチン接種後にグレーブス病を呈した症例の特徴

Country (Case NO.)	Gender-age, years	Vaccine name (vaccine type)	Onset time of symptoms-primary clinical symptoms	Physical, histopathological examination of thyroid	Thyroid function tests (TFTs)	Other related laboratory tests	Medication and outcome	Ref
Spain (1) <sup>1</sup>	F-38	Pfizer (mRNA-based)	- 12 days after 1st dose - Insomnia, nervousness, high sweating	- TPE: Gland enlargement, particularly in the right lobe - TSG: Hyper-functional diffuse goiter - TUSG: An increase in vascularity and a generalized reduction in echogenicity with some echogenic septum	- Low TSH (<0.008 μIU/mL) and elevated FT4 (2.01 ng/dL) and FT3 (7.46 pg/mL)	- Anti-TG (36.57 IU/mL), Anti-TPO (3303.71 IU/mL) and TSI (12.54 UI/mL) were positive	- Methimazole was started	[28]
Austria (2)	F-71	Pfizer (mRNA-based)	- 35 days after 2nd dose - Sweating, palpitations	TUSG: A significant shift with several confluent anechogenic regions and enhanced vascularization - TSG: The left lobe was small, while the right lobe was bigger, with a patchy inhomogeneous tracer distribution. A little increase in uptake was seen	- Elevated FT3 (11.10 pg/mL) and FT4 (3.56 ng/dl)	- Anti-TRAb (4.2 IU/l) were positive	- TFTs were quickly corrected using thyreostatic therapy	[55]
Austria (3)	M-46	Pfizer (mRNA-based)	- 15 days after 1st dose - Blood testing indicated hyperthyroidism	- TSG: Thyroid was slightly enlarged. Large anechogenic regions with enhanced vascularization were seen in the hypoechoic parenchyma. Inhomogenous	- FT4 (1.63 ng/dl) was in upper borderline limit and FT3 (5.18 pg/mL) was elevated	- Anti-TRAb (2.9 IU/l) was positive	- TFTs were quickly corrected using thyreostatic therapy	

\*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。



[別のウィンドウで開く](#)

【1】患者は統合失調症を有していた。【2】動脈性高血圧および COVID-19 の既往があった。【3】患者は心不全を伴うグレーヴス病を発現した。【4】1 回前に実施された CT 血管造影によると、患者には甲状腺の腫大が認められた。【5】尋常性白斑の既往があり、2 型糖尿病をコントロールしていた。【6】患者にはグレーヴス病の既往があった。

赤沈赤血球沈降速度;CRP:C 反応性タンパク、TSH 甲状腺刺激ホルモン、T3トリヨードサイロニン、T4 サイロキシン、TSI 甲状腺刺激免疫グロブリン、Tc テクネチウム、TRAbs 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体、FT3 遊離 T3,FT4 遊離 T4,TFT 甲状腺機能検査、TPO 甲状腺ペルオキシダーゼ、TG サイログロブリン、TSHR 甲状腺刺激ホルモン受容体、TPE 甲状腺身体診察、TUSG 甲状腺超音波検査、TSG 甲状腺シンチグラフィ

【a】2 回目投与 4 日後に甲状腺関連検査が実施された。

GD はあらゆる年齢の人に発生するが、妊娠可能年齢の女性に多く、男女比は 5-10:1 である[50,51]。患者の性別によると、GD 症例の 16/21(76.2%)が女性であったのに対し、5/21(23.8%)が男性であり、女性/男性比は 3.2:1 であった(表(表 3).3)。年齢の中央値は GD 女性で 44 歳(範囲:28-73 歳),GD 男性で 46 歳(範囲:30-70 歳)であった。女性では 16 人中 11 人(68.8%),男性では 5 人中 2 人(40.0%)で、最初のワクチン接種後に GD 症状が発現し、中央値はそれぞれ 7 日(範囲:1-60 日),14.5 日(範囲:14-15 日)であった。女性では 16 人中 5 人(31.2%),男性では 5 人中 3 人(60.0%)で、2 回目のワクチン接種後に GD 症状が発現し、それぞれの中央値は 14 日後(範囲:5-35 日),28 日後(範囲:2-28 日)であった。全体では、21 例中 13 例(61.9%)の患者で 1 回目のワクチン接種後に GD 症状が発現し、発現時期の中央値はワクチン接種後 10 日(範囲:1-60 日)であったのに対し、2 回目のワクチン接種後には 21 例中 8 例(38.1%)の患者で症状が発現し、発現時期の中央値はワクチン接種後 14 日(範囲:2-35 日)であった(表(表 3).3)。過去の甲状腺異常が 2 例の GD 症例で認められた(表(表 4).4)。報告された GD 症例は、スペイン、オーストリア、オーストラリア、メキシコ、韓国、中国、米国、タイ、イタリア、ベルギーを含む 10 カ国からのものであった(表(表 44))。

### COVID-19 ワクチン接種後にみられる他の甲状腺疾患

表 55 に、COVID-19 ワクチン接種後に限局性有痛性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎、GD と SAT の併発、甲状腺眼症、顕性甲状腺機能低下、非定型亜急性甲状腺炎、および甲状腺中毒性周期性四肢麻痺を伴う無痛甲状腺炎を発症した 12 症例の主な特徴を要約する。Pfizer 社のワクチン接種後に限局性有痛性甲状腺炎が 3 人の女性(年齢中央値 38.0 歳[範囲:35-59 歳])で報告された。無痛性または無痛性甲状腺炎は、炎症による甲状腺濾胞の破壊によって引き起こされ、その結果、あらかじめ産生された T3 および T4 が放出され、一過性の甲状腺中毒症を引き起こす。患者は甲状腺中毒症の症状を示すが、SAT とは異なり、甲状腺に疼痛や圧痛はない。2~12 週間で甲状腺中毒症の状態は自然に回復し、患者は甲状腺機能正常の状態に戻るか、一時的な甲状腺機能低下期を経験する[64]。さらに、mRNA ベースのワクチン(Pfizer 社および Moderna 社)の 1 回目の接種を受けた 3 人の患者(女性 2 人、男性 1 人)の年齢の中央値は 32.0 歳(範囲:29-34 歳)であった。2 人の患者(女性 1 人と男性 1 人で、それぞれ 69 歳と 39 歳)では、Pfizer 社または Janssen 社のワクチンの 1 回目の接種後に GD と SAT が同時に認められた。

表 5

## COVID-19 ワクチン接種後に他の甲状腺疾患を呈した症例の特徴

Country (case no.)	Thyroid disorder	Gender-age (years)	Vaccine name (vaccine type)	Onset time of symptoms-primary clinical symptoms	Physical, histopathological examination of thyroid	Thyroid function tests (TFIs)	Other related laboratory tests	Medication and outcome	Ref
Spain (1) <sup>1</sup>	Silent thyroiditis	M-32	Pfizer (mRNA-based)	- 10 days after 1st dose - Weight loss, insomnia, nervousness	TUSG: Changes in the parenchyma were consistent with an inflammatory condition  - TSG: Thyroid parenchyma activity was completely absent, indicating thyroiditis	- Low TSH (0.01 $\mu$ IU/mL) and elevated FT4 (2.37 ng/dL).	- Anti-TG (42 IU/mL), Anti-TPO (186 IU/mL) were positive	- Treatment was not given, due to mild symptoms  - After 8 weeks, overt hypothyroidism was found, thus treatment was started with levothyroxine	[28]
USA (2) <sup>2</sup>	Thyroid eye disease	F-50	Pfizer (mRNA-based)	- 3 days after 2nd dose- - Eye irritation, tears, orbital pain, proptosis of the eyes bilaterally	- Orbital imaging and thyroid-related tests were consistent with a thyroid eye disease	- Normal levels of TSH, T4, and FT3	- TSI (2.29 UI/mL) was positive	- Treatment with teprotumumab improved the congestive symptoms	[68]
Australia (3) <sup>3</sup>	Focal painful thyroiditis	F-35	Pfizer (mRNA-based)	- 4 days after 1st dose - Right-sided neck pain - After 2nd dose of	- TUSG: Right lobe lesions  - Pathology: Atypia, Aspirate was paucicellular with scattered follicular cells, macrophages, and	- TSH (2.03 mIU/L) and FT4 (11.4 pmol/L) were normal	-NR	NR	[56]

別のウィンドウで開く

【1】患者は 1 型糖尿病であった。【2】患者には眼症症状を伴わない管理されたグレーブス病の既往があった。【3】この患者には良性結節に対する左甲状腺半切除の既往があった。【4】1 回目の接種の 3 カ月前から無症候性の COVID-19 感染の既往があった。【5】無症候性甲状腺機能低下症の既往があった。【6】この患者は甲状腺疾患やその他の自己免疫疾患の既往がなく、毎日 15 本のタバコを吸っていた。略語:赤沈:赤血球沈降速度;CRP:C 反応性タンパク;TSH:甲状腺刺激ホルモン;T 3:トリヨードサイロニン;T4:サイロキシン。TSI:甲状腺刺激免疫グロブリン;Tc:テクネチウム;TRAbs:甲状腺刺激ホルモン受容体抗体;FT3:遊離 T3;FT4:遊離 T4;TFT:甲状腺機能検査;TPO:甲状腺ペルオキシダーゼ;TG:サイログロブリン;TSHR:TSH 受容体;TPE:甲状腺の身体診察;TUSG:甲状腺超音波検査;TSG:甲状腺シンチグラフィ

甲状腺眼症(TED)は、バセドウ病またはバセドウ病眼症としても知られ、自己限定性の眼窩炎症性疾患であり、視力を損ない、衰弱させることがある。TED は女性に多く、女性と男性の比率は約 5.5:1 である[65,66]。TED 患者の大多数は GD の生化学的指標を示す。しかし、TED は甲状腺機能低下症や甲状腺機能正常の人でも発症することがある[65]。抗 TSHR 抗体および抗インスリン様成長因子 1(IGF-1)抗体による線維芽細胞の活性化は、TED の発生に寄与している。Th1 細胞、B 細胞、マクロファージ、および肥満細胞も浸潤する[67]。外眼筋の炎症は眼球突出および眼球運動制限につながる。視神経が圧迫されると、視神経症や不可逆的な視力障害を引き起こす[65]。GD がコントロールされている 50 歳の米国人女性が、Pfizer 社-BIONTECH 社製ワクチンの 2 回目の接種から 3 日後に TED を発症した[68]。明白な甲状腺機能低下、非定型 SAT、および甲状腺中毒性周期性四肢麻痺を伴う無痛甲状腺炎(TPP)を発現した他の 3 症例の特徴も表 55 に示した。

## COVID-19 ワクチン接種による甲状腺機能障害の機序

この研究結果から、COVID-19 ワクチン接種後に甲状腺疾患が発生することが示唆される。SAT の発生は、インフルエンザ[72-75]、ヒトパピローマウイルス[76,77]、および B 型肝炎ワクチン[78]の接種後にも報告されている。インフルエンザワクチン接種後に報告された 8 例の SAT では、ワクチン接種後 2-60 日以内に症状が発現していた[72-75,79]。いずれの症例も治療が成功し、完全に回復した[79]。甲状腺細胞は、アンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)と呼ばれる SARS-CoV-2 受容体と、ウイルス感染を促進する膜貫通型プロテアーゼであるセリン 2(TMPRSS2)を発現している[80]。したがって、SARS-CoV-2 は甲状腺組織を直接攻撃する可能性があり、COVID-19 の感染中および感染後に甲状腺機能障害を引き起こす。SARS-CoV-2 は、SAT, GD, および橋本甲状腺炎のドライバーと考えられる[80]。システマティックレビューの結果から、COVID-19 患者の 13-64%に甲状腺機能障害がみられることが示され、COVID-19 に関連する臨床的重症度と甲状腺異常との間にも正の相関が認められた[81]。SARS-CoV-2 関連の SAT は主に COVID-19 患者に発生し、年齢は 18-63 歳、女性が症例の 73.6%を占めた[80]。

しかし、甲状腺異常の病因は今後の研究でまだ証明されていない。感染症と同様に、ワクチンも分子擬態、エピトープ拡大、ポリクローナル活性化、バイスタンダー活性化、潜在性抗原決定基の提示など、様々な機序を介して自己免疫疾患の発症に関与する[5]。ワクチンの抗原成分が自己抗原と構造的類似性を共有している場合、ワクチン抗原に対する免疫応答は、類似の自己抗原を示す宿主細胞にまで及ぶ可能性がある。遺伝的に感受性の高い人では、ワクチン接種抗原と甲状腺蛋白間の分子擬態が自己免疫反応を誘発する可能性がある[82]。SARS-CoV-2 関連タンパク質に対する免疫応答の結果、甲状腺細胞に対する交差反応性免疫応答が生じる可能性がある。SARS-CoV-2 の S タンパク質に対する抗体は TPO と強力に反応することが示されている[83]。これらの抗体は、感受性の高い患者において分子擬態を介して自己免疫を惹起する役割を担っている可能性がある[84]。SARS-CoV-2 の S タンパク質、核タンパク質、および膜タンパク質は、いずれも TPO と交差反応する。BLAST マッチングによると、いくつかの TPO 関連遺伝子配列は、複数の SARS-CoV-2 タンパク質の遺伝子配列と類似性を示す。その結果、SARS-CoV-2 に対して産生された抗体が自己免疫性甲状腺炎の発生に寄与している可能性がある。SARS-CoV と SARS-CoV-2 のゲノム配列には高い類似性があるため、SARS 患者では甲状腺濾胞細胞の破壊もみられる可能性がある[82]。SARS-CoV-2 と甲状腺タンパク質との交差反応により、COVID-19 ワクチン接種後に自己免疫性甲状腺炎が発生する可能性がある。注目すべきは、分子的類似性の存在は必ずしも自己免疫を引き起こさないということである。自己免疫疾患を引き起こすには、分子擬態に加えて、組織損傷、長期の炎症反応、遺伝的素因などの他の因子が必要な場合がある。例えば、ライム病ワクチンは *Borrelia burgdorferi* の外表面タンパク質 A の抗原決定基で構成されており、このタンパク質は白血球接着分子の 1 つであるヒトリンパ球機能関連抗原 1 と高い類似性を示す[85]。このように類似性がみられたことから、このワクチンの安全性に懸念が生じたが、ライム病ワクチンの接種を受けた個人で関節炎のリスクが上昇するという徴候は認められなかった[86,87]。

COVID-19 ワクチンと甲状腺抗原、特に TPO との間の分子擬態によって甲状腺自己免疫が誘発されるのであれば、ワクチン接種後の橋本甲状腺炎の増加が報告されていない理由はまだ説明がつかない。SAT と GD は診断を容易にする臨床症状の急速な発現を特徴とするため、これは調査の欠如と過小評価による可能性が高

い。しかし、橋本甲状腺炎は慢性で緩徐な経過をたどり、通常は甲状腺関連自己抗体の出現から数年後に甲状腺機能低下症(およびそれによる症状)が発生する[52]。SARS-CoV-2 ワクチン接種後に橋本甲状腺炎の発生率も上昇するかどうかを確認するために、ワクチン接種前後の甲状腺関連自己抗体を測定する前向き研究と、ワクチン未接種の対照群との比較を行うべきである。

バイスタンダーによる活性化は、抗原に非特異的なプロセスであり、自己反応性 T 細胞の活性化をもたらす[5,88]。バイスタンダーによる活性化では、免疫病理学的反応または感染による宿主組織の損傷により、隔離されていた自己抗原が放出され、抗原提示細胞(APC)および自己反応性 Th 細胞が活性化される。その後、活性化されたマクロファージと自己反応性 T 細胞がサイトカインを産生し、それにより局所炎症を促進する Th 細胞がさらに動員される[5,88]。異常なサイトカインおよびケモカインの産生は、主要組織適合抗原複合体(MHC)クラス II 分子の異常な発現につながる可能性があり、おそらく自己抗原の提示を介してウイルス性疾患の病因に寄与している[84]。様々な T 細胞サブセットの不均衡が一部の甲状腺疾患に関連している[89,90]。

さらに、COVID-19 ワクチン由来の S タンパク質は、ACE 2 発現甲状腺細胞に直接結合して甲状腺機能障害を引き起こす可能性がある。この可能性のある別の機序により、全ての種類の SARS-CoV-2 ワクチンの接種後に甲状腺機能障害が発生することを説明できる可能性がある。ワクチンには、防御標的抗原以外にも、その抗原に対する免疫応答を増強するアジュバント、安定化剤、保存剤などの成分が含まれている場合があり、ときに製造過程での細菌や真菌の混入を防ぐために微量の抗生物質が含まれていることもある[5]。ワクチンのアジュバント(アルミニウムやチメロサルなど)は、ループス患者に対するインフルエンザワクチン接種後の抗カルジオリピン抗体の増加や、HPV ワクチン接種後の抗甲状腺抗体および抗卵巣抗体の増加など、自己抗体のレベルと関連していた[86]。ここで提示した知見は、SAT および GD を含む甲状腺異常のほとんどの症例が mRNA ベースのワクチンによるワクチン接種後に観察されたことを示している。mRNA をベースとする新規の COVID-19 ワクチンにはアジュバントは含まれていないが、mRNA には免疫刺激特性が備わっているため、アジュバントとして作用する可能性がある[91]。実際に、エンドソームの Toll 様受容体(TLR7 や TLR8 など)やレチノイン酸誘導性遺伝子 I(RIG-I)などの細胞質センサーが mRNA を認識する可能性があり[92,93]、遺伝的に感受性の高い人では炎症反応が増強されて自己免疫応答が増幅される。

ワクチン接種後の SAT および GD の発生率は、男性と比較して女性で高かった。ほとんどの自己免疫疾患と同様に、これらの観察結果は性ホルモンの免疫学的作用によるものと考えられる。例えば、テストステロンは制御性 T(Treg)細胞に関連する活性を亢進させるが、エストロゲンは抑制する[94]。ワクチン誘発性自己免疫とヒト白血球抗原(HLA)遺伝子との関連も指摘されている。さらに、サイトカイン遺伝子の遺伝子多型は、サイトカインの過剰発現および炎症反応亢進を引き起こし、好ましくない結果をもたらす可能性がある[86,95,96]。

## 結論

ワクチン接種による自己免疫反応の発生率に関する報告は、過小評価されている可能性がある[86]。効果的なモニタリングシステムが欠如しており、新たに甲状腺機能障害と診断された患者の大多数でワクチン接種状況が確認されていないためである。現在、世界で最も大規模なワクチン接種が行われており、ワクチンに関連した

プロセスおよび/またはワクチンに依存しないプロセスの結果として、甲状腺異常の症例が間違いなく発生する。したがって、ワクチン接種群と非接種群を用いた前向き研究を実施して、妥当なリスク/ベネフィット評価と信頼できる甲状腺疾患の数値を確立すべきである。幸いなことに、COVID-19 ワクチン接種に関連した治療後の甲状腺機能障害例のほぼ全例で良好な転帰が観察された。

世界的に見て、各種の COVID-19 ワクチンの接種率に関する正確な情報はない。2022 年 2 月 22 日現在、欧州各国におけるワクチンの種類別の接種回数は以下のとおりである: Pfizer 社: 5 億 9237 万回、Moderna 社: 1 億 4335 万回、AstraZeneca 社: 6739 万回、Johnson&Johnson 社: 1850 万回、Sinopharm 社: 229 万回、Sputnik V 社: 185 万回[97]。したがって、特定のワクチンを接種した後に甲状腺疾患の発生率が上昇するのは、そのワクチンの接種率が高いことに起因する可能性がある。さらに、一部の国ではワクチン接種後の甲状腺合併症のモニタリングを強化する可能性がある。ワクチン接種後の甲状腺疾患の報告は、因果関係を証明するものではないことに注意すべきである。この問題をより明確に描くためには、対照群を用いたさらなる縦断的研究が必要である。医師は、可能性のある症例を診断して管理し、有害事象を軽減するために、これらの甲状腺疾患の典型的および非典型的な臨床症状についてよく知っておくべきである。

## 謝辞

---

本研究に対する資金提供は受けなかった。

## デクラレーション

---

利益相反

著者らに利益相反はない。

ヒトまたは動物が関与する研究

適用されない。

インフォームドコンセント

適用されない。

## 脚注

---

### 出版社の注意事項

\*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。

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。

## 参考文献

1. World Health Organization (2022) WHO COVID-19 dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhabaei E, Heshmat-Ghahdarjani K. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 vaccines: an overview. *Cardiol Therapy*. 2021 doi: 10.1007/s40119-021-00248-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. World Health Association. COVID-19 vaccines advice. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice> Accessed 18 Dec 2021.
4. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):28–28. doi: 10.1038/s41541-021-00292-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and autoimmune diseases. *Vaccines*. 2021;9(8):815. doi: 10.3390/vaccines9080815. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Lim HX, Arip M, Yahaya AAA-F, Jazayeri SD, Poppema S, Poh CL. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccines in clinical trials. *Front Biosci*. 2021;26(11):1286–1304. doi: 10.52586/5024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301–316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Jafarzadeh A, Poorgholami M, Izadi N, Nemati M, Rezayati M. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin Invest Med*. 2010;33(5):E271–E279. doi: 10.25011/cim.v33i5.14352. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czaplą N, Markowska M, Petriczko J, Kledzik J, Jędrzejczyk-Kledzik A, Palma J, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(16):3609. doi: 10.3390/jcm10163609. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med*. 2021 doi: 10.1007/s42399-021-00912-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027–1039. doi: 10.1007/s11154-021-09648-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, Kimura A, Sasazuki T. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3653–3656. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530615. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, Stasiak B, Kowalski ML, Lewiński A. Subacute thyroiditis is associated with HLA-B\*18:01, -DRB1\*01 and -C\*04:01-the significance of the new molecular background. *J Clin Med.* 2020;9(2):534. doi: 10.3390/jcm9020534. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2100–2105. doi: 10.1210/jc.2002-021799. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Al-Tikrity MA, Magdi M, Abou Samra AB, Elzouki AY. Subacute thyroiditis: an unusual presentation of fever of unknown origin following upper respiratory tract infection. *Am J Case Rep.* 2020;21:e920515. doi: 10.12659/ajcr.920515. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;22(4):803–815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2646–2655. doi: 10.1056/NEJMra021194. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Patel KR, Cunnane ME, Deschler DG. SARS-CoV-2 vaccine-induced subacute thyroiditis. *Am J Otolaryngol.* 2021;43(1):103211. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Görges J, Ulrich J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Long-term outcome of subacute thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(11):703–708. doi: 10.1055/a-0998-8035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):223–233. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Li JH, Daniels GH, Barbesino G. Painful subacute thyroiditis is commonly misdiagnosed as suspicious thyroid nodular disease. *Mayo Clinic Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):330–337. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.12.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Formenti AM, Agosti B, Castellano M. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. *Acta Radiol.* 2014;55(4):429–433. doi: 10.1177/0284185113498721. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Vural Ç, Paksoy N, Gök ND, Yazal K. Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: fine-needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases. *Cytojournal.* 2015;12:9. doi: 10.4103/1742-6413.157479. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Bornemann C, Woyk K, Bouter C. Case report: two cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2

- vaccination. *Front Med.* 2021;8:737142. doi: 10.3389/fmed.2021.737142. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Plaza-Enriquez L, Khatiwada P, Sanchez-Valenzuela M, Sikha A. A case report of subacute thyroiditis following mRNA COVID-19 vaccine. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:8952048. doi: 10.1155/2021/8952048. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Siolos A, Gartzonika K, Tigas S. Thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases and review of the literature. *Metabol Open.* 2021;12:100136. doi: 10.1016/j.metop.2021.100136. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, López-González AA, Dotres K, Masmiquel L. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021 doi: 10.1007/s40618-021-01707-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Chatzi S, Karampela A, Spiliopoulou C, Boutzios G. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 vaccination: a report of two sisters and summary of the literature. *Hormones.* 2021;21(1):177–179. doi: 10.1007/s42000-021-00332-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Şahin Tekin M, Şaylısoy S, Yorulmaz G. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination in a 67-year-old male patient: a case report. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4090–4092. doi: 10.1080/21645515.2021.1947102. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Oyibo SO. Subacute thyroiditis after receiving the adenovirus-vectored vaccine for coronavirus disease (COVID-19) *Cureus.* 2021;13:e16045. doi: 10.7759/cureus.16045. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2600–2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Franquemont S, Galvez J. Subacute thyroiditis after mRNA vaccine for Covid-19. *J Endocr Soc.* 2021;5:A956–A957. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1954. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Jeeyavudeen MS, Patrick AW, Gibb FW, Dover AR. COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis: an unusual suspect for de Quervain's thyroiditis. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e246425. doi: 10.1136/bcr-2021-246425. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Kyriacou A, Ioakim S, Syed AA. COVID-19 vaccination and a severe pain in the neck. *Eur J Intern Med.* 2021;94:95–96. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Saygılı ES, Karakilic E. Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Reports.* 2021;14:e244711. doi: 10.1136/bcr-2021-244711. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Soltanpoor P, Norouzi G. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination. *Clin Case Rep.* 2021;9:e04812. doi: 10.1002/ccr3.4812. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



38. Schimmel J, Alba EL, Chen A, Russell M, Srinath R. Letter to the editor: thyroiditis and thyrotoxicosis after the SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Thyroid*. 2021;31(9):1440. doi: 10.1089/thy.2021.0184. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Ratnayake GM, Dworakowska D, Grossman AB. Can COVID-19 immunisation cause subacute thyroiditis? *Clin Endocrinol*. 2021 doi: 10.1111/cen.14555.10.1111/cen.14555. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Lee KA, Kim YJ, Jin HY. Thyrotoxicosis after COVID-19 vaccination: seven case reports and a literature review. *Endocrine*. 2021;74(3):470–472. doi: 10.1007/s12020-021-02898-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Khan F, Brassill MJ. Subacute thyroiditis post-Pfizer-BioNTech mRNA vaccination for COVID-19. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021:21–0142. doi: 10.1530/edm-21-0142. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Leber HM, Sant'Ana L, Konichi da Silva NR, Raio MC, Mazzeo T, Endo CM, Nascimento H, de Souza CE. Acute thyroiditis and bilateral optic neuritis following SARS-CoV-2 vaccination with CoronaVac: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(6):1200–1206. doi: 10.1080/09273948.2021.1961815. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, Selek A, Cantürk Z, Gezer E, Köksalan D, Bayraktaroğlu T. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5120–5125. doi: 10.1080/21645515.2021.2013083. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Pandya M, Thota G, Wang X, Luo H. Thyroiditis after coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccine: a case series. *AACE Clin Case Rep*. 2021 doi: 10.1016/j.aace.2021.12.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Pla Peris B, Merchante Alfaro AÁ, Maravall Royo FJ, Abellán Galiana P, Pérez Naranjo S, González Boillos M. Thyrotoxicosis following SARS-COV-2 vaccination: a case series and discussion. *J Endocrinol Invest*. 2022 doi: 10.1007/s40618-022-01739-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Bostan H, Unsal IO, Kizilgul M, Gul U, Sencar ME, Ucan B, Cakal E. Two cases of subacute thyroiditis after different types of SARS-CoV-2 vaccination. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 doi: 10.20945/2359-3997000000430. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Jhon M, Lee SH, Oh TH, Kang HC. Subacute thyroiditis after receiving the mRNA COVID-19 vaccine (Moderna): the first case report and literature review in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e39. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Vasileiou V, Paschou SA, Tzamali X, Mitropoulou M, Kanouta F, Psaltopoulou T, Kassi GN. Recurring subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccine: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022;33:e00378. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00378. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Yorulmaz G, Sahin Tekin M. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2022

- doi: 10.1007/s40618-022-01767-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, Patrizio A, Giusti C, Gonnella D, Cristaudo A, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521–521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. *Endocrine*. 2021;73(2):243–254. doi: 10.1007/s12020-021-02770-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Mehraji Z, Farazmand A, Esteghamati A, Noshad S, Sadr M, Amirzargar S, Yekaninejad MS, Amirzargar A. Association of human leukocyte antigens class I and II with Graves' Disease in Iranian population. *Iran J Immunol*. 2017;14(3):223–230. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Zetting G, Krebs M. Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J Endocrinol Invest*. 2021;45(1):227–228. doi: 10.1007/s40618-021-01650-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Raven LM, McCormack AI, Greenfield JR. Letter to the editor from Raven: three cases of Subacute Thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2600–2605. doi: 10.1210/clinem/dgab822. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of Graves' Disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid*. 2021;31(9):1436–1439. doi: 10.1089/thy.2021.0142. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. 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 Health*. 2021;9:778964. doi: 10.3389/fpubh.2021.778964. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Weintraub MA, Ameer B, Sinha Gregory N. Graves Disease following the SARS-CoV-2 vaccine: case series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021;9:23247096211063356. doi: 10.1177/23247096211063356. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Sriprapradang C, Shantavasinkul PC. Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination. *Endocrine*. 2021;74(3):473–474. doi: 10.1007/s12020-021-02902-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. 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;125:102738. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102738. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Pierman G, Delgrange E, Jonas C. Recurrence of Graves' Disease (a Th1-type Cytokine Disease) following SARS-CoV-2 mRNA vaccine administration: a simple coincidence? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(9):002807–002807. doi: 10.12890/2021\_002807. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Goblirsch TJ, Paulson AE, Tashko G, Mekonnen AJ. Graves' disease following administration of second dose of SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12):e246432. doi: 10.1136/bcr-2021-246432. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Sakiyama R. Silent thyroiditis. *J Fam Pract.* 1986;23:367–369. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. McAlinden C. An overview of thyroid eye disease. *Eye Vis.* 2014;1:9–9. doi: 10.1186/s40662-014-0009-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):273–279. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, Poślednik KB, Mirza S, Szczepański MJ. Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7453260–7453260. doi: 10.1155/2019/7453260. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Rubinstein TJ. Thyroid eye disease following COVID-19 vaccine in a patient with a history Graves' Disease: a case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(6):e221–e223. doi: 10.1097/iop.0000000000002059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Capezzone M, Tosti-Balducci M, Morabito EM, Caldarelli GP, Sagnella A, Cantara S, Alessandri M, Castagna MG. Silent thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases. *J Endocrinol Invest.* 2022 doi: 10.1007/s40618-021-01725-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Nakaizumi N, Fukata S, Akamizu T. Painless thyroiditis following mRNA vaccination for COVID-19. *Hormones.* 2022 doi: 10.1007/s42000-021-00346-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Giusti M, Maio A. Acute thyroid swelling with severe hypothyroid myxoedema after COVID-19 vaccination. *Clin Case Rep.* 2021;9:e05217. doi: 10.1002/ccr3.5217. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Hernán Martínez J, Corder E, Uzcategui M, Garcia M, Sostre S, Garcia A. Subacute thyroiditis and dyserythropoiesis after influenza vaccination suggesting immune dysregulation. *Bol Asoc Med P R.* 2011;103(2):48–52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(7):506. doi: 10.1007/bf03346633. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(4):1033–1034. doi: 10.1080/21645515.2015.1117716. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Passah A, Arora S, Damle NA, Reddy KS, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of Subacute Thyroiditis following

- influenza vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):713–714. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_237\_18. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, Radice S. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015;61(1–2):90–96. doi: 10.1007/s12026-014-8567-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Xie Q, Mu XY, Li SQ. Subacute thyroiditis following HPV vaccination: a case report. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;52(6):1047–1048. doi: 10.12182/20211160506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J.* 1998;45(1):135. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. 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(1):101412. doi: 10.1016/j.beem.2020.101412. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14:6191–6221. doi: 10.2147/jir.s332705. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, Campenni A, Treglia G, Deandrei D. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2021 doi: 10.1007/s40336-021-00419-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2020;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Jadali Z. COVID-19 and thyroid infection: learning the lessons of the past. *Acta Endocrinol.* 2020;16(3):375–376. doi: 10.4183/aeb.2020.375. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, Field JA, Steere AC, Huber BT. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science.* 1998;281(5377):703–706. doi: 10.1126/science.281.5377.703. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Vadalà M, Poddighe D, Laurino C, Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA J.* 2017;8(3):295–311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun.* 2001;16(3):309–318. doi: 10.1006/jaut.2000.0491. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

88. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94(1):54–62. doi: 10.1002/jmv.27292. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Safdari V, Alijani E, Nemati M, Jafarzadeh A. Imbalances in T cell-related transcription factors among patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17(2):e174–e180. doi: 10.18295/squmj.2016.17.02.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Janyga S, Marek B, Kajdaniuk D, Ogrodowczyk-Bobik M, Urbanek A, Buidak Ł. CD4+ cells in autoimmune thyroid disease. *Endokrynol Pol.* 2021;72(5):572–583. doi: 10.5603/EP.a2021.0076. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):195–197. doi: 10.1038/s41577-021-00526-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118102. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol.* 2019;10:594. doi: 10.3389/fimmu.2019.00594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Singh RP, Bischoff DS. Sex hormones and gender influence the expression of markers of regulatory T cells in SLE patients. *Front Immunol.* 2021;12:619268. doi: 10.3389/fimmu.2021.619268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018;38:BSR20180143. doi: 10.1042/BSR20180143. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Davarpanah E, Jafarzadeh A, Nemati M, Bassagh A, Abasi MH, Khosravimashizi A, Kazemipoor N, Ghazizadeh M, Mirzaee M. Circulating concentration of interleukin-37 in Helicobacter pylori-infected patients with peptic ulcer: Its association with IL-37 related gene polymorphisms and bacterial virulence factor CagA. *Cytokine.* 2020;126:154928. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154928. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, Hasell J, Macdonald B, Beltekian D, Roser M (2020) "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. '<https://ourworldindata.org/coronavirus>'.