

[BMC Gastroenterol.](#) 2022; 22: 433.

Published online 2022 Oct 13. doi: [10.1186/s12876-022-02507-3](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02507-3)

PMCID: PMC9559550

PMID: [36229799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36229799/)

New-onset and relapsed liver diseases following COVID-19 vaccination: a systematic review

COVID-19 ワクチン接種後の新規発症および再発した肝疾患:システマティックレビュー

[Saad Alhumaid](#),¹ [Abbas Al Mutair](#),^{2,3,4} [Ali A. Rabaan](#),^{5,6,7} [Fatemah M. ALShakhs](#),⁸ [Om Prakash Choudhary](#),⁹ [Shin Jie Yong](#),¹⁰ [Firzan Nainu](#),¹¹ [Amjad Khan](#),⁷ [Javed Muhammad](#),¹² [Fadil Alhelal](#),¹³ [Mohammed Hussain Al Khamees](#),¹⁴ [Hussain Ahmed Alsouaib](#),¹⁵ [Ahmed Salman Al Majhad](#),¹⁵ [Hassan Redha AL-Tarfi](#),¹⁵ [Ali Hussain ALyasin](#),¹⁵ [Yaqoub Yousef Alatiyyah](#),¹⁶ [Ali Ahmed Alsultan](#),¹⁷ [Mohammed Essa Alessa](#),¹⁸ [Mustafa Essa Alessa](#),¹⁹ [Mohammed Ahmed Alissa](#),¹⁹ [Emad Hassan Alsayegh](#),¹⁹ [Hassan N. Alshakhs](#),¹⁹ [Haidar Abdullah Al Samaeel](#),²⁰ [Rugayah Ahmed AlShayeb](#),²¹ [Dalal Ahmed Alnami](#),²¹ [Hussain Ali Alhassan](#),²² [Abdulaziz Abdullah Alabdullah](#),²² [Ayat Hussain Alhmed](#),²³ [Faisal Hussain AlDera](#),²⁴ [Khalid Hajissa](#),²⁵ [Jaffar A. Al-Tawfiq](#),^{26,27,28} and [Awad Al-Omari](#)^{29,30}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9559550/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

Background(背景)

COVID-19 ワクチン接種後の肝疾患は極めてまれであるが、発生する可能性はある。門脈血栓症、自己免疫性肝炎、肝酵素上昇、肝損傷などが COVID-19 ワクチンの潜在的な影響である可能性を示唆するエビデンスが蓄積されている。

*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。

目的

COVID-19 ワクチン接種後の新規発症および再発肝疾患に関するシステマティックレビューの結果を説明すること。

方法

この系統的レビューでは、2020年12月1日から2022年7月31日までに英語の言語制限付きで公表されたCOVID-19 ワクチン接種後の新規発症または再発肝疾患の発生率に関する研究のための Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses PRISMA ガイドラインを用いて、Proquest、Medline、Embase、PubMed、CINAHL、Wiley online library、Scopus および Nature を検索した。

結果

この系統的レビューの定性的統合には、118の論文からの275の症例が含まれた。COVID-19 ワクチン接種後に最も多く観察された病態は自己免疫性肝炎(138例)であり、次いで門脈血栓症(52例)、肝酵素上昇(26例)、肝損傷(21例)の順であった。その他の症例としては、内臓静脈血栓症、肝臓の急性細胞性拒絶反応、黄疸、肝腫大、急性肝不全、肝性ポルフィリン症などがある。急性肝不全(n=4,50%)、門脈血栓症(n=25,48.1%)、内臓静脈血栓症(n=6,42.8%)、黄疸(n=1,12.5%)、肝酵素上昇(n=2,7.7%)、および自己免疫性肝炎(n=3,2.2%)を対象とした症例のいずれにおいても、死亡が報告された。ほとんどの患者は重篤な合併症もなく容易に治療され、回復し、長期の肝臓治療を必要としなかった。

結論

COVID-19 ワクチン接種後に報告された肝疾患のエビデンスによって、この世界的なパンデミックに対するワクチン接種が阻止されるべきではない。これまでに行われた数億件のワクチン接種と比較すると、報告された症例数は非常に少なく、COVID-19 ワクチン接種によりもたらされる予防効果はリスクをはるかに上回っている。

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Disease, Hepatic, Liver, Pathology, Safety, Side effect, Systematic review, Vaccine, Vaccination

Background(背景)

2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチン接種は、現在の世界的なパンデミックを終息させる上で極めて重要なステップである。Pfizer-BioNTech社、Oxford Uni-AstraZeneca社、Moderna社、Johnson&Johnson社、Sinovac-CoronaVac社、Covishield社、Sinopharm社などのワクチンは急速に開発され、安全であると判断され、2020年初めから緊急使用許可の下で承認され、広く使用されている。2022年5月1日現在、全世界で50億回以上の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)ワクチンが接種されている[1]。そのため、COVID-19 ワクチン接種に関連して新たな安全性、有害作用、または毒性の懸念が浮上し

*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。

ている。COVID-19 ワクチンに対する有害反応がよく報告されているが、その大半は肝臓を介したものではない。COVID-19 ワクチン接種後に最も多くみられる有害作用は、局所痛、疲労、頭痛、筋肉痛である[2]。COVID-19 の予防に使用される全てのワクチンで肝毒性はまれであるが、発生する可能性はある。門脈血栓症[3-5]、自己免疫性肝炎[6-8]、肝酵素上昇[9-11]、肝損傷[12,13]などが COVID-19 ワクチンの影響である可能性を示唆するエビデンスが蓄積されている。COVID-19 ワクチンは通常、2 回または 3 回のスケジュールで短期間のみ接種され[14,15]、COVID-19 の予防に使用される一部のワクチンでみられる軽度かつ一過性の肝臓への有害作用は、COVID-19 感染の症状と徴候に大きく左右される。さらに、中等度および重度の COVID-19 患者では、急性肝炎[16]、肝酵素値上昇[17,18]、肝損傷[19]が報告されているが、ワクチンが関与したとは考えられない。SARS-CoV-2 ワクチンとこれらの肝疾患との関連性が偶発的なものか、因果関係があるのかは、まだ解明されていない。

COVID-19 ワクチンの接種を受けた患者における肝毒性の発生率を検討するために公表された新規の症例報告および症例集積研究を踏まえて、COVID-19 ワクチンの接種後に発生した肝疾患の範囲を明らかにするために、最新の文献を系統的にレビューする。我々のレビューにより、臨床医がこれらのまれな有害事象について十分に理解することが期待される。

方法

デザイン

このシステマティックレビューは、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines PRISMA に従って実施した[20]。以下の電子データベースを検索した:PROQUEST,MEDLINE,EMBASE,PUBMED,CINAHL,WILEY ONLINE LIBRARY,SCOPUS および NATURE with Full Text。次のキーワードを使用しました:("COVID-19"OR"SARS-CoV-2"OR"Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"OR"Coronavirus Disease 2019"OR"2019 novel coronavirus")AND vaccine OR vaccination AND("liver histopathology"OR"liver disease"OR"liver disease"OR"liver toxicity"OR"hepatotoxicity")。検索は 2020 年 12 月 1 日から 2022 年 7 月 31 日までの間に英語で発表された論文に限定された。選択した各記事のタイトルと要約に基づいて、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の新規発症または再発した肝疾患の発生について議論し、報告している記事を選択した。

選択・除外基準

組み入れ基準は以下の通りである:(1)SARS-CoV-2 ワクチン接種後の新規発症または再発した肝疾患に焦点を当てた公表症例報告、症例集積研究およびコホート研究で、対象集団として成人が含まれていた;(2)SARS-CoV-2 ワクチン接種後の患者における新規発症または再発した肝疾患の発生率を報告した実験的または観察的デザインの研究;および(3)言語が英語に制限されていた。除外基準は以下の通りである:(1)SARS-CoV-2 ワクチン接種による新規発症または再発肝疾患に関するデータを報告しなかった研究;(2)COVID-19 ワクチン接種後に特定された新規発症または再発肝疾患の症例に関する詳細を報告しなかった研究;(3)COVID-19 ワクチン接種歴のない患者における新規発症または再発肝疾患を報告した研究;および(4)重複した公表文献。

*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。

データの抽出

6人の著者(Saad Alhumaid、Abbas Al Mutair、Ali Rabaan、Fatemah 人 M.ALShakhs、Shin Jie Yong、Hussain Ahmed Alsouaib)は、検索された全ての研究を批判的にレビューし、最も関連性が高いと判断された研究を選択した。データは、関連する調査研究から個別に慎重に抽出された。論文は症例報告または症例集積研究に分類された。以下のデータは特定の研究から抽出されたものである:著者;公表年;研究実施場所;研究デザインと背景;年齢;男性患者の割合;患者の民族;ワクチン接種日から肝病変を認めて来院するまでの期間;医学的併存症;ワクチンの銘柄と用量(1回目接種、2回目または3回目接種の場合);肝病変が新規発症または再発した場合;患者の臨床所見;臨床検査の異常指標;生検および放射線学的画像所見;実施された治療;研究バイアスのリスクの評価;治療成績(生存または死亡);表 11 に記載。

表 1

COVID-19 ワクチン接種後の新規発症および再発肝疾患に関するエビデンスが得られた研究(n=118 研究)の特徴の要約(2021-2022 年)

Author, year, study location	Study design, setting	Age (years) ^a	Male, n (%)	Ethnicity ^b	Time to presentation from day of vaccination (days)	Comorbidities, n	Vaccine brand and dose	New onset or relapse	Clinical presentation	Laboratory findings	Biopsy findings ^c	Imaging	Treatment received, n	Modified NOS score; and treatment outcome
<i>Acute cellular rejection of the liver</i>														
Hughes et al. 2022 [21], United States	Retrospective case report, single centre	65	1 (100)	1 White (Caucasian)	2	1 Cryptogenic cirrhosis 1 Liver transplant recipient 1 Coronary artery disease 1 Diabetes mellitus 1 Hyperlipidaemia	Pfizer-BioNTech, dose 1 [n=1]	New-onset [n=1]	1 Extremity weakness 1 Paraesthesia ascending to bilateral hands 1 Hyporeflexia 1 Loss of pinprick sensation 1 Difficulty with walking 1 Bilateral cranial nerve 7 palsies 1 Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	1 Raised liver enzymes 1 Raised bilirubin 1 Thrombocytopenia 1 Raised white blood cells 1 High CRP	Mild acute rejection in his graft Innumerable new bile duct lesions [n=1]	1 IVIG	1 Steroid	(NOS, moderate) 1 survived
Sarvar et al. 2022 [60], United States	Retrospective case-series, single centre	Median (IQR): 54 (51-66)	4 (80)	5 White (Caucasian)	Mean (SD): 11.6 (4.8)	5 Liver transplant recipients 3 Non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis 2 Alcohol-related cirrhosis 2 History of acute cellular	Moderna, dose 1 and dose 2 [n=3] Pfizer-BioNTech, dose 1 and dose 2 [n=2]	New-onset [n=3] Relapsed [n=2]	Not reported [n=5]	3 Raised liver enzymes 4 Raised bilirubin	Typical features of T cell-mediated ACRL including portal inflammation of predominantly mixed activated lymphocytes, portal vein phlebitis and bile duct injuries [n=5]	Not performed [n=5]	9 Steroid 1 Everolimus 2 Tacrolimus 1 Cyclosporine 1 Mycophenolate mofetil	(NOS, moderate) 5 survived

[別のウィンドウで開く](#)

ACRL 肝臓の急性細胞性拒絶反応; AIDS 後天性免疫不全症候群; AIH 自己免疫性肝炎; AMA 抗ミトコンドリア抗体; ANA 抗核抗体; 抗 SLA 抗可溶性肝抗原; APTT 活性化部分トロンボプラスチン時間; ARDS 急性呼吸窮迫症候群; ASMA 抗平滑筋抗体; ATA 抗サイログロブリン抗体; COVID-19 coronavirus disease 2019; 心肺蘇生; CPT II カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症; CRP C 反応性タンパク; CT コンピュータ断層撮影; 脳死後の DBD 提供; DIC 播種性血管内凝固症候群; DIPS 直接肝内門脈大循環短絡術; ds-DNA 二本鎖 DNA 抗体; DOAC 直接経口抗凝固薬; DVT 深部静脈血栓症; ERCP 内視鏡的逆行性胆道膵管造影; 赤沈; F-T4 遊離サイロキシン; FFP 新鮮凍結血漿; FT-3 遊離トリヨードサイロニン; GCS グラスゴーコーマスケール; ヘモグロビンヘモグロビン; HCC 肝細胞癌; HCQ ヒドロキシクロロキン; hs-cTnT 高感度心筋トロポニン検査; IgG 免疫グロブリン G; IgM 免疫グロブリン M; INR 国際標準化比; 静注静注; IVIG 免疫グロブリン静注; ITP 免疫性血小板減少症; LC-1 肝細胞質抗原 1 型; LDH 乳酸脱水素酵素; MV 機械的人工換気; MRI 磁気共鳴画像; NAFLD 非アルコール性脂肪性肝疾患; NSTEMI 非 ST 上昇型心筋梗塞; NOS Newcastle Ottawa Scale; PF4 血小板因子 4; PSRBC 濃厚赤血球輸

*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。

血;PT プロトロンビン時間;SD standard deviation;SIADH 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群;SOB 息切れ;TIPS 経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術;TSH 甲状腺刺激ホルモン

データは中央値(25-75 パーセンタイル値)で示す。

【b】黒人患者には、アフリカ系アメリカ人、黒人アフリカ人、アフリカ人およびアフリカ系カリブ人の患者が含まれる

【c】生検所見は各施設の報告書に基づいて報告される。生検は独立してレビューされなかった

質の評価

研究の質の評価は、主に改訂 Newcastle Ottawa Scale(NOS)に基づいて行われ、選択された研究の質が評価された[21].比較可能性と調整に関する項目は NOS から削除され、症例の選択と代表性、転帰と曝露の確認に焦点を当てた項目は維持されている[22].Modified NOS は、バイアスの可能性が高いかどうかを示すために「はい」と「いいえ」の回答をそれぞれ要求する 5 つの項目で構成されており、これらの項目は単群試験に適用された[22].研究の質は、5 つの基準全てを満たした場合に良好、4 つの基準を満たした場合に中等度、3 つ以下を満たした場合に不良と判定された。質の評価は 6 人の著者(Mohammed Hussain Al Khamees,Yaqoub Yousef Alatiyyah,Ali Ahmed Alsultan,Hassan N.Alshakhs,Haidar Abdullah Al Singapore,Rugayah Ahmed AlShayeb)によって独立して実施され、意見の相違はコンセンサスによって解決された。Samaeel

データ解析

我々は主に、COVID-19 ワクチン接種による肝毒性が確認された症例の割合を検討した。この割合は、COVID-19 ワクチンによって誘発された肝臓の病態の種類(門脈血栓症、自己免疫性肝炎、肝酵素上昇など)に基づいてさらに分類された。データの記述には記述統計が用いられた。連続変数については、平均及び標準偏差を用いてデータを要約し、カテゴリ変数については、頻度及び割合を報告した。全ての統計解析に Microsoft Excel 2019(Microsoft Corp.,Redmond,USA)を用いた。

結果

研究の特徴と質

合計 1587 件の公表文献が特定された(図 1)。研究の選択基準を満たさなかった重複論文および論文を除外した後、118 の論文がこの系統的レビューの定性的統合に含まれた。これらの論文から同定された 200 例と 75 例の報告を、確定診断、臨床検査、生検、画像所見に基づいて分類して提示している[3-13,23-128].対象とした試験の詳細な特徴を表 1.1 に示す。107 件の症例報告[3-12,23-41,43-47,49-51,55,57-59,61-63,65-68,70-125,127,128]と 11 件の症例集積研究[13,42,48,52-54,56,60,64,69,126]があった。これらの試験は、米国(n=20)、イタリア(n=15)、ドイツ(n=10)、英国(n=9)、日本(n=6)、インド(n=5)、スペイン(n=4)、サウジアラビア(n=4)、フランス(n=4)、オーストリア(n=3)、スイス(n=4)、イラン(n=4)、韓国(n=3)、トルコ(n=2)、アイルランド(n=2)、ポルトガル(n=2)、ギリシャ(n=2)、オランダ(n=2)、デンマーク(n=2)、シンガポール(n=2)、ブラジル(n=1)、オマーン(n=1)、コロンビア(n=1)、中国(n=1)、イスラエル(n=1)、台湾(n=1)、クウェート(n=1)、ノルウェ

ー(n=1)、メキシコ(n=1)、マレーシア(n=1)、タイ(n=1)、コンゴ民主共和国(n=1)およびオーストラリア(n=1)で実施された。複数の国で実施された研究は2件のみであった(n=2)[60,126]。これらの試験の大多数は単施設で実施されたものであり[3-12,23-41,43-51,55-59,61-63,65-125,127,128]、多施設で実施されたものは8試験のみであった[13,42,52-54,60,64,126]。修正 NOS を用いて、バイアスについて全ての症例報告および症例集積研究を評価した。32 件の研究は方法論的質が高く、83 件は方法論的質が中程度、3 件は方法論的質が低いと判断された。表表 11。

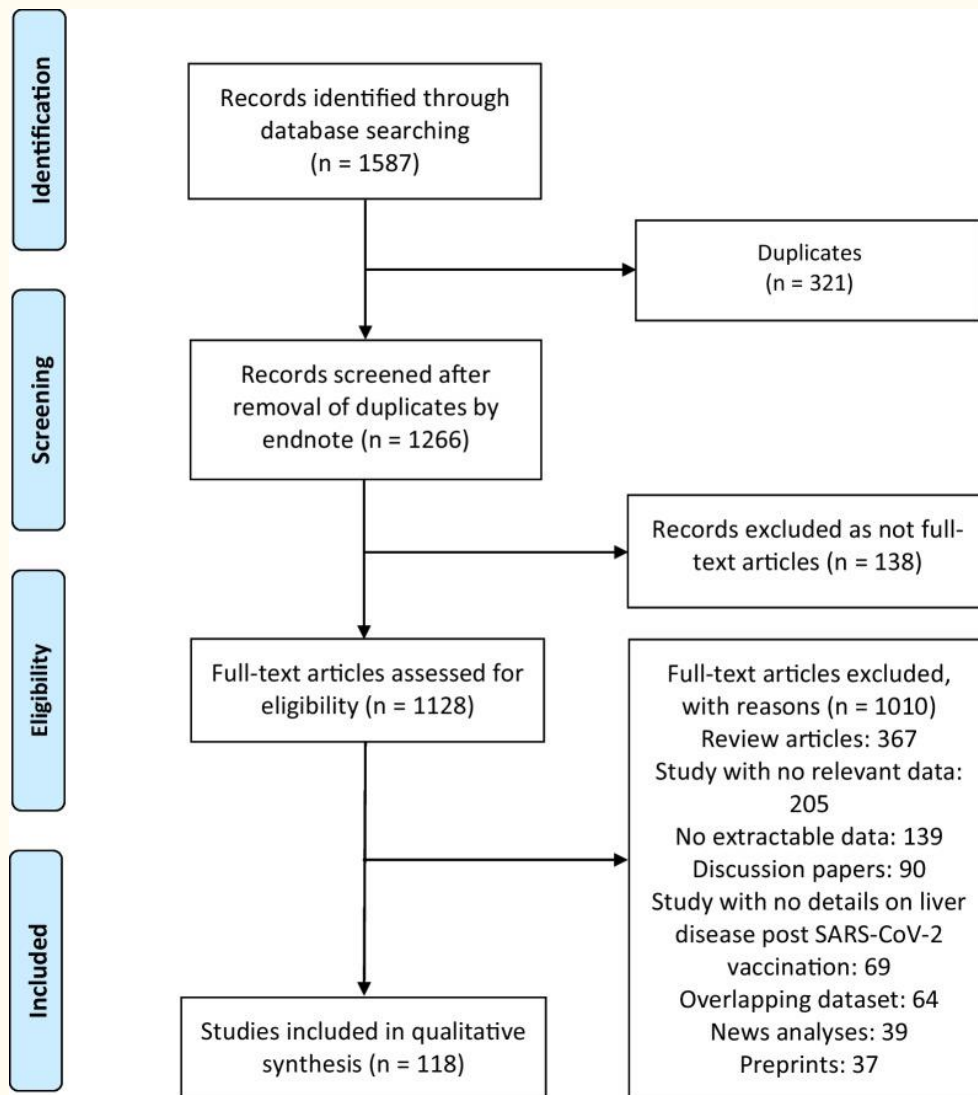


図 1

文献検索とシステマティックレビューに含まれる研究からのデータ抽出の流れ図

自己免疫性肝炎

自己免疫性肝炎(AIH)は、COVID-19 ワクチン接種後に最初に報告された最も頻度の高い肝疾患であった[新規発症例 83 例[6-8,37,41,68,84,85,87,97,99,101-108,110,112,115,117-120,123,124,126,127]および既知の症例 4 例[43,80,86,104];新規発症または再発が報告されなかった 51 例の事象[42]](表 1 参照)。これらの AIH

症例で最も多くみられた臨床症状は、疲労(n=75)[99,102-104,112,118,119,124,126,127],黄疸(n=68),[6-8,37,42,68,84,85,97,99,102,104-108,110,112,115,117,118,123,126,127],悪心(n=60)[68,108,112,123,126,127],腹痛(n=25)[7,37,68,105,126],そう痒(n=10)[6,37,99,101,105,110,117,127],そう痒(n=10)[126],暗色尿(n=10)[6,7,68,84,103,104,106,108,110,123],肝腫大(n=6)[6,7,85,102,103,123],発熱(n=5)[84,104,117,123],倦怠感(n=4)[84,85,97,112],食欲不振(n=4)[8,102,104,112],および眼の黄色化(n=4)[8,103,112,]であった。118AIH 症例のうち 4 例は無症状であった[43,80,86,87]。この集団の四分位範囲(IQR)の年齢の中央値は 59 歳[41~72 歳]であり、ほとんどの研究[n=90,65.2%][6-8,43,68,80,84,86,87,97,99,103,105-108,110,112,115,118-120,123,124,126]で COVID-19 ワクチン接種後に診断された AIH 患者では女性の優位性が高く、患者の大多数は白人(n=34,24.6%)[6,7,41-43,68,80,85-87,97,99,102,103,105-108,112,120,127]およびアジア人(n=13,9.4%)[8,84,110,115,117-119,123,124]であった。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 14 日(7-20 日)であった。これら 138 例のうち、Pfizer-BioNTech(1 回目接種後 8 例、2 回目接種後 8 例、3 回目接種後 3 例)[6,41,43,68,84,87,99,105,106,112,115,119,120,123,124,127],Moderna(1 回目接種後 9 例、2 回目接種後 3 例)[7,8,80,85,97,99,102,103,107,108,117,126],Oxford Uni-AstraZeneca(1 回目接種後 3 例、2 回目接種後 2 例、3 回目接種後 1 例)[37,86,99,101,115,126]のワクチン接種後にそれぞれ 77 例、29 例、29 例が報告された。10 名の AIH 患者には甲状腺障害の既往[橋本甲状腺炎(n=6)[42,103,106,112]および甲状腺機能低下症(n=4)[68,86,104,127]]があり、7 名の患者には既往がなかった[7 名、5.1%][85,97,110,115,117,119,123]が、一部の患者には高血圧(n=17,12.3%)[6,101,112,118,126],糖尿病(n=15,10.9%)[102,104,126],高脂血症(n=6,4.3%)[8,84,105,106,115,118]および関節リウマチ(n=2,1.4%)[42]の既往があった。これらの AIH 症例の中には、肝臓の病態[未確定の既存の肝疾患(n=12,8.7%)[126],非アルコール性脂肪性肝疾患(n=7,5.1%)[126],原発性胆汁性胆管炎(n=5,3.6%)[41,80,84,115,126],C 型肝炎(n=2,1.4%)[124,126],肝移植患者(n=2,1.4%)[43,126],B 型肝炎(n=1,0.7%)[120],自己免疫性肝炎(n=1,0.7%)[43],黄疸(n=1,0.7%)[104],肝硬変(n=1,0.7%)[41],高トランスアミナーゼ血症(n=1,0.7%)[86]]の既往歴を有するものもあった。AIH 症例の多く(n=22,15.9%)[6,8,43,68,80,85-87,97,99,102,104,105,108,110,115,117,119,120,124]または報告されなかった症例(n=100,72.5%)[41,42,126]では、放射線画像検査で著明な所見は認められなかったが、肝生検では 1 例を除く全例で AIH に一致する病理組織学的所見が認められた[42]。COVID-19 ワクチン接種後に AIH を発症した患者は、抗核抗体陽性(n=92)[6-8,37,41,42,80,84-87,97,99,101-104,106,108,110,112,115,117-119,123,124,126],免疫グロブリン G 上昇(n=89)[7,8,37,41,68,80,84-87,97,101-108,110,112,115,117-120,123,124,126],肝酵素上昇(n=55)[6-8,37,41-43,68,80,84-87,97,99,101-108,110,112,115,117-120,123,124,126,127],ビリルビン上昇(n=41)[6-8,37,41,42,68,80,84,85,97,99,101-108,110,112,115,117,118,123,124],抗平滑筋抗体陽性(n=24)[8,37,42,97,103,107,108,112,118,126],または国際標準化比高値(n=6)[80,84,99,104]である可能性が高かった。予想されたように、これらの AIH 症例で処方された薬物療法のほとんどはステロイド(n=82)[6-8,37,41,43,68,80,84-87,97,99,101-108,110,112,115,118,120,123,124,126,127]とアザチオプリン(n=20)[37,41,43,68,80,86,97,103,110,112,118,126]であったが、薬物療法はこれらの AIH 患者(n=12,8.7%)では多く報告されていなかった[42]。死亡した AIH 患者の臨床転帰は 3 例(2.2%)[99,104,115]であったが、AIH 症例のうち 123 例(89.1%)が回復し[6-8,37,41,43,68,80,84-87,97,99,101-108,110,112,115,117-120,123,124,126,127],最終的な治療転帰は多くの AIH 患者(n=12,29.3%)で報告されなかった[42]。

門脈血栓症

門脈血栓症(PVT)は、COVID-19 ワクチン接種後に 2 番目に多く報告された肝臓の病態であり(52 例の新規発症例)、頭蓋外血栓症(n=21)[3,5,52-54,56,59,61,63-67,76,91,95,98,111]、頭痛(n=20)[3-5,31,51-53,55,58,64-67,91,111,116]、頭蓋内出血(n=17)[3,31,53,54,95,111]、腹痛(n=16)[3-5,52,53,57-59,61,65,76,91,96,98,116]、脳静脈洞血栓症(n=13)[30,31,54,55,66,95,109]、嘔吐(n=8)[3,31,53,64,67,96,98]、発熱(n=8)[52,53,58,64,67,96,116]、悪心(n=6)[31,53,66,96,116]、痙攣発作(n=5)[3,31,61,67,111]であった(表 1 参照)。この集団の年齢の四分位範囲(IQR)の中央値は 47.5(32.5~55)歳であり、ほとんどの研究[n=28,53.8%][4,30,31,51,53,58,61,62,64,65,67,76,91,96,98,109,111,116]で COVID-19 ワクチン接種後に診断された PVT 患者では女性の優位性が高く、患者の大多数は白人(n=44,84.6%)[3-5,30,49,51-54,57,61-66,76,91,95,96,98,109,111,116]およびインド人(n=6,11.8%)[31,55,56,59]であった。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 10 日(7-13 日)であった。51 例中 45 例(1 回目の接種後に 44 例、2 回目の接種後に 1 例)が Oxford Uni-AstraZeneca 社のワクチン接種後に報告された[3-5,31,49,51,52,54-56,58,59,61,62,64,65,67,76,91,95,96,98,109,111]。残り 6 例の PVT 症例は、Johnson&Johnson 社による COVID-19 ワクチン接種後に報告されたものである[30,53,57,63,66]。14 人の PVT 患者が脳死ドナーであり(n=14,27.4%)[95,109]、7 人の患者には病歴がなかった(n=7,13.7%)[4,5,52,64,66]が、一部の患者には経口避妊薬の常用歴があった(n=6,11.5%)[31,51,54,54,64,111,116]。PVT 患者には、糖尿病(n=3)[56,59,67]、片頭痛(n=3)[51,65,111]、甲状腺疾患(甲状腺機能低下症および甲状腺腫)(n=4)、肥満(n=3)[61,63,116]の既往があった患者はほとんどいなかった。しかし、5 例の PVT については病歴が報告されず[3,30,62,91,98]、4 例の PVT については以前に肝疾患と診断されていた[アルコール性肝硬変(n=2)、非アルコール性脂肪性肝疾患(n=1)、C 型肝炎(n=1)][56,57]。このレビューに含まれ、COVID-19 ワクチン接種後に PVT を発症したと考えられた患者のほぼ全員に放射線画像検査で PVT が認められたが[3-5,30,31,49,51-59,61-67,76,91,95,96,98,109,111]、肝臓の病理組織学的検査に基づいて診断されたのは、COVID-19 ワクチン接種後に PVT を呈した計 3 例のみであった[30,54,98,116]。COVID-19 ワクチン接種後に PVT を発症した患者では、血小板減少(n=36)[3-5,30,31,49,51-55,57,58,61-67,76,91,95,96,98,109,111]、D ダイマー高値(n=34)[3-5,30,31,49,51-55,57,58,61-67,91,95,98,109]、血小板因子 4 に対する抗体陽性(n=23)[3-5,30,49,51-55,57,58,61,63,65,66,76,91,111]、国際標準化比高値(n=10)[31,53,57,63,64,67,91,98]、活性化部分トロンボプラスチン時間高値(n=8)[53,54,62,67,98,109]、ヘモグロビン低値(n=7)[61-63,67,76,96,98]、肝酵素上昇(n=7)[51,57,58,65,67,91,96]を呈する可能性が高かった。予想されたとおり、これらの PVT 症例で処方された薬物療法薬剤の大半は抗凝固薬(26 例、51%)であり、その内訳はヘパリン(10 例)、抗凝固薬(9 例)、フォンダパリヌクス(9 例)、アルガトロバン(7 例)、アピキサバン(5 例)、ダルテパリン(3 例)、リバーロキサバン(3 例)、ワルファリン(1 例)、ダナパロイド(1 例)、チンザパリン(1 例)であった[3-5、30、31、49、51-53、55-59、61、63-67、76、91、96、111、116]。多くの患者が免疫グロブリンの静脈内投与(19 例、37.2%)[3-5,30,31,49,52,53,55,57,58,61,63,65,66,76,91,111]およびステロイド(11 例、21.6%)[5,49,52,57,58,61,63,64]も処方されていたが、これらの PVT 患者(18 例、35.3%)の多くで薬物療法は報告されていなかった[54,95,98,109]。死亡した PVT 患者の臨床転帰は 25 例(48.1%)[30,31,53,54,56,61,62,64,67,95,98,109]であったが、回復した PVT 症例は 23 例(44.2%)[3-5,49,51-59,61,63,65,66,76,96,111,116]であり、昏睡に陥った PVT 患者はほとんどいなかった(n=3,5.9%)[64]。

肝酵素の上昇

肝酵素(RLE)の上昇は、COVID-19 ワクチン接種後に報告された疾患のうち 3 番目に多くみられた疾患(26 例)であった(新規発症 24 例[9-11,23,25-28,32,33,36,38-40,46,70,77,79,83,94,114,121]および再発 2 例[89,93])(表 1 参照)。COVID-19 ワクチン接種後に RLE を呈した症例で最も多くみられた臨床症状は、発熱(11 例)[9,10,25,28,38,70,77,79,83,114,121],発疹(8 例)[25,32,38,39,79,83,89,94],浮腫(8 例)[25,32,40,79,83,89],筋力低下(6 例)[26,28,46,77,79,83,89],疲労(5 例)[9,25-27,83],息切れ(5 例)[26,77,78,83,89],嘔吐(5 例)[9,11,39,77,89],腹痛(5 例)[39,46,83,89,121],頭痛(5 例)[23,33,38,83,121],筋肉痛(4 例)[9,25,38,77]であった。この集団の四分位範囲(IQR)の年齢の中央値は 49 歳(32.7~68.2 歳)であり、COVID-19 ワクチン接種後に RLE が認められた患者の性別割合は全研究で同程度であり[女性(n=13)[10,11,27,28,32,33,36,39,40,78,83,93,94],男性(n=13)[9,23,25,26,38,46,70,77,89,114,121]],患者の大多数は白人(n=13,50%)であった。[9,11,23,25-27,32,38,46,77,83,93,94,121]とアラブ系(n=4,15.4%)[39,114]であった。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 7 日(5-11~4.5 日)であった。これら 25 例のうち 11 例、9 例、4 例が、それぞれ Pfizer-BioNTech(1 回目の接種後に 5 例、2 回目の接種後に 6 例)[9,10,25,27,28,38-40,79,83,93],Oxford Uni-AstraZeneca(1 回目の接種後に 8 例、2 回目の接種後に 1 例)[23,32,33,36,46,77,114],Moderna(1 回目の接種後に 4 例)[26,70,89,94]のワクチン接種後に報告された。Johnson&Johnson 社の COVID-19 ワクチン接種後に RLE を呈した症例は 2 例しか報告されていない[11,121]。RLE を発症した患者のうち 6 例は高血圧であり[11,27,33,38,83,89],9 例は病歴がなかった(n=9,34.1%)[9,10,26,28,32,39,40,46,121]が、これらの症例のうち肝疾患の既往が判明していたものはほとんどなかった[B 型慢性肝炎(n=1)[83],アルコール性肝疾患(n=1)[70],慢性肝疾患(n=1)[36],門脈圧亢進症(n=1)[36],C 型肝炎(n=1)[89],代償性肝硬変(n=1)[25]]。画像検査では、RLE を呈した症例(10 例、40%)[11 例、23 例、25 例、28 例、38 例、77 例、79 例、83 例、93 例、94 例]または未実施の症例(3 例、12%)[10 例、27 例、36 例]の多くで特筆すべき所見は認められなかったが、脂肪肝および胆嚢ポリープ(1 例)[70 例],肝硬変(1 例)[89 例],肝静脈の突然の虚脱(1 例)[40 例]はほとんど認められなかった。肝生検では、白血球破碎性血管炎(n=1)[36],drug reaction with eosinophilia(n=1)[32],巨細胞性動脈炎(n=1)[23],形質細胞様樹状細胞(n=1)[10],皮膚筋炎(n=1)[28]と一致する病理組織学的所見が認められたが、ほとんどの症例(n=18,%)で病理組織学的検査が実施されなかった[9,11,25-27,33,38,39,70,77,79,83,89,93,114,121]。COVID-19 ワクチン接種後に RLE を発症した患者では、C 反応性タンパク高値(n=14)[10,11,23,25,32,33,36,38,70,33,36,114,121],血小板減少症(n=13)[10,11,27,33,39,83,89,93,94,114,121],乳酸脱水素酵素高値(n=11)[10,11,26,27,33,36,39,46,83,89,93],ビリルビン高値(n=10)[10,11,26,27,38,39,79,83,89,114],ヘモグロビン低値(n=7)[11,27,33,38,39,114],クレアチニン高値(n=6)[10,11,28,33,46,77,89],網状赤血球数高値(n=5)[26,27,39,83,93],D ダイマー高値(n=5)[10,33,40,46,114],白血球高値(n=4)[11,27,39,77],白血球高値(n=4)[26,33,36,79],フェリチン高値(n=4)[10,38,79,89]である可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に RLE を発症した患者に処方された薬物療法薬の大半は、ステロイド(n=19)[9-11,23,25-28,32,33,36,38,39,46,70,78,83,93,94],免疫グロブリン静注(n=8)[9,10,27,28,33,40,93,94],抗菌薬(n=7)[9,46,114,121]であった。死亡した RLE 患者の臨床転帰は 2 例(7.7%)で報告された[46,114]が、RLE 症例のうち 22 例(84.6%)が回復し[9,10,23,25-28,32,33,36,38-40,70,77,79,83,93,94,114,121],最終的な治療転帰は RLE 患者 2 例(2 例、7.7%)で報告されなかった[11,89]。

急性肝障害

急性肝障害(ALIs)は、COVID-19 ワクチン接種後に 4 番目に多く報告された疾患(21 例)であった[新規発症 16 例[12,13,44,99,113,122]および再発 5 例[13]](表 1 参照)。COVID-19 ワクチン接種後に ALIs を発症した患者で最も多くみられた臨床症状は、腹部圧痛(n=3)[12,113],黄疸(n=2)[44,113],眼球黄染(n=2)[12,44],筋力低下(n=2)[12,44],嘔吐(n=2)[12,113]であった。この集団の四分位範囲(IQR)の年齢の中央値は 61 歳(41.5-68)であり、ほとんどの研究で COVID-19 ワクチン接種後に診断された ALIs 患者は女性が多く[n=14,66.7%][12,13,99,113,122],民族は大多数の患者(n=16,80%)で報告されていなかった[13]。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 24 日(7.5-31 日)であった。この 20 例のうち 16 例が Pfizer-BioNTech[12,13,99,113,122]のワクチン接種後に、4 例が Moderna[13]のワクチン接種後に報告された。Sinopharm 社の COVID-19 ワクチン接種後に肝損傷が報告された症例は 1 例のみであった[44]。これらの症例のほとんどは、肝疾患[慢性肝疾患(n=6)[13],AIH(n=4)[13],肝硬変(n=3)[13],C 型肝炎ウイルス(n=1)[13],薬物性肝障害(n=1)[13],アルコール性肝疾患(n=1)[99],肝移植レシピエント(n=1)[99]]の既往を有していた。画像検査では、ALI を発症した少数の症例(n=4,19%)で著明な所見は認められなかったが[13,99,122],肝生検では 1 例で AIH に一致する病理組織所見が認められたが[13],多くの患者(n=10,47.6%)では生検が行われなかった[13,44,99,113,122]。COVID-19 ワクチン接種後に ALIs を発症した患者では、肝酵素上昇(n=20)[12,13,44,99,122],ビリルビン上昇(n=15)[12,13,44,99],国際標準化比高値(n=8)[13,113],抗核抗体陽性(n=5)[13],抗平滑筋抗体陽性(n=4)[13]である可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に ALIs を発症した患者に処方された薬物療法薬の大半は、ステロイド(n=8)[13]と N-アセチルシステイン(n=3)[13,113]であった。COVID-19 ワクチン接種後に ALI を経験した患者は全員が回復した(n=21,100%)[12,13,44,99,113,122]。

内臓静脈血栓症

内臓静脈血栓症(SVT)は、COVID-19 ワクチン接種後に報告された疾患のうち 5 番目に多くみられた疾患(14 例)であった(新規発症例 14 例[47,48,50,60])(表 1 参照)。COVID-19 ワクチン接種後に SVT を発症した患者で最も多くみられた臨床症状は、腹部圧痛(n=2)[47,50],疲労(n=2)[48,60],悪心(n=2)[47,60],頭痛(n=2)[50,60]であった。この集団の年齢の四分位範囲(IQR)の中央値は 55 歳(48.2~61 歳)であり、ほとんどの研究で COVID-19 ワクチン接種後に診断された SVT 患者は女性が多く(n=12,60%)[47,48,50,60],全患者が白人(白人)民族(n=20,100%)であった[47,48,50,60]。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 8.5 日(6.7-13.2)であった。これら 14 例の SVT のうち 13 例は Oxford Uni-AstraZeneca 社のワクチン接種後に報告されたものであり[47,48,60],Johnson&Johnson 社の COVID-19 ワクチン接種後に SVT を発症した症例は 1 例のみであった[50]。意外なことに、SVT 症例の大半には病歴がなかった(11 例、73.3%)[47,48,50,60]。SVT 患者の放射線画像検査では、脳静脈血栓症(9 例)[60],播種性血管内凝固症候群(5 例)[60],肺塞栓症(3 例)[60]が認められた。COVID-19 ワクチン接種後に SVT を発症した患者では、血小板減少(n=14)[47,48,50,60],血小板因子 4 抗体に対する抗体陽性(n=13)[48,50,60],D ダイマー高値(n=10)[47,48,50,60],活性化部分トロンボプラスチン時間高値(n=6)[50,60],国際標準化比高値(n=5)[60],フィブリノーゲン低値(n=5)[50,60]がみられる可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に SVT を発症した患者に処方された薬物療法薬の大半は、ヘパリン(n=7,50%)[48,50,60],抗凝固薬(n=4,28.6%)[47,48,50,60],および免疫グロブリン静注(n=3,21.4%)[47,48,50]であった。死亡した SVT 患者の臨床転帰は 6 例(42.8%)であったが[60],8 例(57.1%)は回復した[47,48,50,60]。

肝臓の急性細胞性拒絶反応

急性肝細胞性拒絶反応(acute cellular rejection of the liver:ACRL)は、COVID-19 ワクチン接種後に報告された疾患の中で 6 番目に頻度の高い疾患(8 例)であった(新規発症 6 例と再発 2 例[29,34,69,82])(表 1 参照)。この集団の四分位範囲(IQR)の年齢の中央値は 59.5(52.5-64.7)であり、ほとんどの研究で COVID-19 ワクチン接種後に診断された ACRL 患者は男性が多く[n=5,62.5%][34,69],全患者が白人(白人)民族(n=8,100%)であった[29,34,69,82]。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 11 日(7.5-17.2)であった。この ACRL 症例 8 例のうち 4 例は Pfizer-BioNTech 社のワクチン接種後に報告されたものであり[29,34,69],この ACRL 症例 8 例のうち 4 例は Moderna 社の COVID-19 ワクチン接種後に報告されたものである[69,82]。ACRL 症例はいずれも肝臓に関連する既往歴[非アルコール性脂肪肝関連肝硬変(n=3)[69],アルコール性肝硬変(n=2)[69],急性細胞性拒絶反応の既往(n=2)[69],自己免疫性肝硬変(n=1)[29],特発性肝硬変(n=1)[34],肝硬変(n=1)[82],末期肝疾患(n=1)[29],C 型肝炎ウイルス(n=1)[82],肝細胞癌(n=1)[82]]を有していた。ACRL 症例の肝生検では、急性肝拒絶反応に一致する典型的な特徴[主に混合活性化リンパ球による混合門脈炎、胆管損傷、および内皮炎]が認められた(n=7,87.5%)[29,34,69,82]。COVID-19 ワクチン接種後に ACLR を経験した患者では、肝酵素上昇(n=6)[29,34,69,82],ビリルビン上昇(n=5)[34,69],血小板減少(n=2)[29,34]がみられる可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に ACRL を発症した患者に処方された薬物療法薬の大半は、ステロイド(n=12),IVIg(n=2)[29,34],免疫抑制薬(n=4)[タクロリムス(n=2),エベロリムス(n=1)およびシクロスポリン(n=1)][69],ミコフェノール酸モフェチル(n=2)[69,82]であった。COVID-19 ワクチン接種後に ACRL を経験した患者は全員が回復した(n=8,100%)[29,34,69,82]。

黄疸

COVID-19 ワクチン接種後に報告された疾患のうち 7 番目に多かったのは黄疸(8 例)であった(新規発症 6 例[71-75 年、81 年],再発 2 例[90 年、125 年])(表 1 参照)。この集団の四分位範囲(IQR)の年齢の中央値は 55 歳[39~60 歳]であり、COVID-19 ワクチン接種後に黄疸が認められた患者の性別割合は全研究で同程度であり[女性(n=4)[73,75,81,90],男性(n=4)[71,72,74,125]],ほとんどの患者が白人(Caucasian)民族(n=4,50%)[73,81,90,125]およびアラブ人(n=2,28.6%)[71,75]であった。COVID-19 ワクチン接種から受診までの期間の中央値(IQR)は 4 日(2.2-9.2)であった。これら 8 例の黄疸のうち 6 例と 2 例は、それぞれ Pfizer-BioNTech による COVID-19 ワクチン接種後[72,73,75,81,90,125]と Oxford Uni-AstraZeneca による COVID-19 ワクチン接種後[71,74]に報告されたものである。病歴のない黄疸例はほとんどなかった(n=3,37.5%)[72,74,75]。COVID-19 ワクチン接種後に黄疸を経験した患者では、ビリルビン上昇(n=7)[72-75,81,90,125],肝酵素上昇(n=5)[72,74,81,90,125],血小板減少(n=4)[71,72,74],網状赤血球数高値(n=4)[71-73,75],Hb 低値(n=4)[71-73,75],LDH 高値(n=3)[71,74,75]である可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に黄疸がみられた患者に処方された薬物療法薬の大半は、ステロイド(4 例)[71-73,81]とリツキシマブ(3 例)[71,72,75]であった。COVID-19 ワクチン接種後に黄疸がみられた患者は、門脈圧亢進症、B 型および C 型肝炎、ならびに肝硬変の既往があり最終的に死亡した 1 例を除き、全員が回復した(7 例、87.5%)[71-75,81,125][90]。

急性肝不全

筆者らのレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に急性肝不全(AHF)が 4 例報告され[新規発症 4 例 [35,45,78,128]],これらの症例でよくみられる臨床症状として腹痛(n=3)[45,78,128],悪心(n=2)[35,78],筋肉痛(n=2)[45,78],疲労(n=2)[35,45]が認められた(表 1 参照)。患者の年齢中央値は研究間で 24~53 歳であった。AHF 症例のうち 2 例は男性で、1 例は女性であった[民族:白人=2[35,45],ペルシア人=2[78,128]]。AHF は、Pfizer 社と BIONtech 社による COVID-19 ワクチン[35,45]または Oxford Uni-AstraZeneca 社による COVID-19 ワクチン[78,128]の接種により、1-10 日以内に患者に発生した。AHF 症例のうち 3 例は病歴がなかった(n=3,75%)[35,45,78]。COVID-19 ワクチン接種後に AHF を発症した患者では、肝酵素上昇(n=4)[35,45,78,128],ビリルビン上昇(n=3)[45,78,128],および INR 高値(n=3)[45,78,128]が認められる可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に AHF を発症した患者に最も多く処方された薬物療法はステロイド(n=4,100%)であり[35,45,78,128],AHF 患者の 1 人が新たに肝移植を受けた[45]。これらの AHF 患者のうち、2 例が生存し[35,45],2 例が死亡した[78,128]。

肝腫大

今回のレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に肝腫大が 3 例報告された(新規発症例 3 例[24 例、88 例、100 例])(表 1 参照)。患者の年齢中央値は研究間で 22~69 歳であった。全例が女性であった(n=3,100%)[民族:白人=2[88,100],インド人=1[24]]。患者は Oxford Uni-AstraZeneca 社(n=1)[100],Pfizer 社-BIONtech 社(n=1)[88],および Covishield 社(n=1)[24]による COVID-19 ワクチン接種後 1-10 日以内に肝腫大を発症した。COVID-19 ワクチン接種後に肝腫大を発症した患者 2 例には病歴がなかったが[88,100],1 例に感染性黄疸の既往があった[24]。COVID-19 ワクチン接種後に肝腫大を経験した患者では、血小板減少症(n=2)[24,100],C 反応性タンパク高値(n=2)[88,100],赤血球沈降速度高値(n=2)[24,88],乳酸脱水素酵素高値(n=2)[24,100]を呈する可能性が高かった。COVID-19 ワクチン接種後に肝腫大がみられた患者に最も多く処方された薬物療法はステロイドであった(n=3,100%)[24,88,100]。COVID-19 ワクチン接種後に肝腫大がみられた患者は、全員が回復した(n=3,100%)[24,88,100]。

肝性ポルフィリン症

34 歳の白人女性が Oxford Uni-AstraZeneca 社製ワクチンの接種後に肝性ポルフィリン症を発症し、腹痛、赤色尿、低ナトリウム血症を呈して集中治療室への収容が必要になった症例が報告されている[1 例が新たに発症した[92]](表 1 参照)。患者は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を発症した後、急性肝性ポルフィリン症と診断され、ヘミンによる治療で完全に回復した[92]。

討論

COVID-19 ワクチン接種後には、かなりの範囲の肝疾患が観察された。筆者らのレビューで報告された主要な病態として、AIH は循環自己抗体と血清グロブリン値の上昇を特徴とする肝臓の慢性炎症性疾患と定義されてい

*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。

る[129].AIH は世界中のあらゆる民族にみられ、あらゆる年齢の小児および成人が罹患し、女性が優勢である[130].患者自身の肝抗原に対する免疫寛容の喪失が、根底にある主な発病機序と考えられており、遺伝的に感受性の高い人では、病原体や生体異物などの環境因子が引き金となって発症すると考えられている[130].COVID-19 ワクチン接種と AIH に関連する機序は依然として不明であるが、この現象に関連する可能性が最も高いプロセスとして分子擬態が浮上している[131].実際、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 S1 に対する抗体は、一部のヒト組織タンパク質に高い親和性を示した[132].Pfizer 社-BiOnTech 社、Oxford Uni-AstraZeneca 社、および Moderna 社のワクチンは同じウイルスタンパク質をコードしているため[133],素因のある患者では自己免疫疾患を誘発する可能性がある。AIH の診断は、特徴的な血清学的および組織学的所見に加え、他の病型の慢性肝疾患を除外することに基づく[134]。AIH はしばしば臨床的および検査上の特徴から強く疑われるため、非侵襲的検査で典型的な所見が認められる患者では、肝生検は必ずしも必要ではない[135]。肝生検の所見は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の AIH の報告と相関している。Pfizer-BioNTech[6,41,43,68,84,87,99,105,106,112],Moderna[7,8,80,85,97,99,102,103,107,108],Oxford Uni-AstraZeneca[37,86,99,101],Covishield[104]および Sinovac-CoronaVac[110]のワクチンを接種した AIH 症例では、全例で壊死性肝炎が認められた。AIH は比較的まれな疾患であり、免疫抑制療法により疾患活動性がコントロールされている場合は、AIH 患者に対して抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種を行うべきである[136].抗 SARS-Cov-2 ワクチン接種後に新たに AIH を急性発症した患者は、American Association for the Study of Liver Diseases[137],British Society of Gastroenterology[138]および European Association for the Study of the Liver[139]の最新のガイドライン(グルココルチコイド単剤療法またはグルココルチコイドとアザチオプリンの併用による初期治療を推奨している)に従って管理すべきである。治療の目的は安定した寛解の導入である。生化学的寛解とは、トランスアミナーゼおよび免疫グロブリン G の値が正常値に低下することと定義され[130].無治療の場合、症候性 AIH 患者の 5 年生存率は約 50%である[140].しかし、治療を行った場合の 10 年生存率は約 90%である[141].その後の管理方針は、患者が最初の治療にどのように反応するか(寛解、不完全奏効、治療失敗、薬剤不耐性),また治療を中止した場合に再発するかどうかによって依存する[137-139].

PVT は、血栓による門脈閉塞が突然発症した状態と定義されている[142].PVT は門脈本幹またはその肝内分枝に発生する可能性があり、脾静脈または上腸間膜静脈にまで及ぶこともあり、閉塞は完全に起こることもあれば部分的に起こることもある[142].SARS-CoV-2 に対する COVID-19 ワクチンの使用に関連した PVT の発生機序は、ワクチンに含まれるウイルスタンパク質と遊離 DNA が血小板因子 4 に結合して新抗原を産生し、その後血小板因子 4 に対する抗体が産生されて血小板が活性化され、凝固が促進されることによると示唆されている[143].SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後の PVT のリスクは、一般集団における背景リスクより高いとは考えられないことに注意すべきであり、この知見はこの症候群のまれで散発的な性質と一致している[54].COVID-19 ワクチン接種による急性 PVT 患者には、抗凝固療法が推奨される[144].抗凝固療法は PVT に対する主な治療法の 1 つであり、脳内出血の拡大などの禁忌がない限り用いられる[144].抗凝固薬の選択は、患者の臨床状態と予想される抗凝固療法中止の必要性(出血リスクまたは侵襲的処置の必要性に基づく)に依存する[144].PVT 患者には低分子ヘパリンの投与を開始し、患者の状態が安定して侵襲的処置が計画されなくなった時点で、アルガトロバン、ダナパロイド、フォンダパリヌクス、直接作用型経口抗凝固薬(アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバンなど)などのヘパリン以外の抗凝固薬に切り替えることで、迅速な抗凝固療法が可能となる[144].COVID-19 ワクチン接種後に PVT が発生した場合、特に血小板減少症を有する患者に対しては、免

疫グロブリンの静脈内投与(IVIG)を遅らせてはならない[143].IVIG の使用を支持するエビデンスは、PVT に最も近い他の形態の自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症での IVIG の使用から得られており、IVIG は直接的な抗体媒介性の毒性作用を有すると予想される[54].アルブミンではなく血漿交換も、病的抗体の濃度を一時的に低下させ、フィブリノゲン減少症に関連する凝固障害をある程度改善させる上で効果的となりうる[144].血小板輸血を回避することは極めて重要であり、このような治療を行えば、抗体を介したさらなる血小板活性化および凝固障害の基盤が形成されると考えられる[54].

COVID-19 ワクチン接種後の RLE により、肝損傷症例の約 74.5%,AHF 症例の約 3.8%が発生した。2020 年 12 月 1 日から 2022 年 7 月 31 日までの間に世界中で Pfizer-BioNTech 社、Oxford Uni-AstraZeneca 社、Moderna 社、Johnson&Johnson 社、Sinovac-CoronaVac 社、Covishield 社、および Sinopharm 社のワクチンの接種を受けた患者から得られた本レビューの対象とした全ての自発報告のうち、肝機能検査で異常が認められた患者は 106 人[6-13,23,25-29,32-46,51,57,58,60,65,67-70,72,74,77-87,89-91,93,94,96,97,99,101-108,110,112,114]であり、このうち RLE が認められた患者は 79 人[6-8,12,13,29,34,35,37,41-45,51,57,58,60,65,67-69,72,74,78,80-82,84-87,90,91,96,97,99,101-108,110,112]であり、最終的に AHF に至った症例は 4 例[35,45,78,99]であった。このシステマティックレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に急性肝障害と診断された症例の統合発生率は女性の方がはるかに高いことが示されており[12,13,99,113],これは女性の方が薬物性肝障害を発症しやすいという以前の知見と一致している[145].このことは、これらの薬物が自己免疫的特徴を伴う薬物性肝障害をしばしば引き起こし、女性が薬物性 AIH に罹患しやすいという事実と関連している可能性がある[146].肝障害は本質的に慢性であり、時間とともに重症度が増す[147].慢性肝障害の例としては、肝硬変、脂肪肝、線維化、癌などがある。しかし、ALI は急速に発生し、COVID-19 ワクチンによる肝不全が含まれることがある[147].肝酵素およびビリルビンの血清中濃度は、一般的に肝損傷の非侵襲的診断に用いられる。しかし、これらの診断パラメータは本質的に特異的なものではなく、特定のタイプの肝障害を同定するために用いることはできない[148].例えば、ヒトでは肝障害がなくても(アルコール、肥満、筋損傷など)肝酵素が増加することがある[149].さらに、血清アミノトランスフェラーゼ値の上昇が遅すぎて治療介入ができない場合もある(例、アセトアミノフェンの急性毒性)[150].したがって、血清 RLE およびビリルビンは、異なる種類の肝損傷を区別できないことがあり、また肝疾患の重症度および臨床転帰の予測と常に良好に相関するとは限らない;これらは特異的な指標というよりもむしろ一般的な指標である。COVID-19 ワクチン接種後に RLE を認識して治療することは重要であるが、RLE を伴うこれらのまれな症例に対して、特に客観的な所見がない場合には、常に重篤と判定しないことも同様に重要である。COVID-19 ワクチン接種後に RLE が確認された症例の大半は回復しており、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種をやめさせるべきではない。

慢性肝疾患(CLD)患者、特に肝硬変、肝細胞悪性腫瘍、肝移植の候補者、および肝移植後の免疫抑制患者は、COVID-19 感染のリスクが高く、それが死亡率の上昇につながると考えられている[151].したがって、CLD 患者に COVID-19 を含む様々な疾患に対するワクチン接種を可能な限り早期に行うことは、重要な予防措置である[152].しかし、これらの患者では免疫応答が障害されているため、予防接種による即時かつ長期的な防御反応が不完全になる可能性がある[152].進行した CLD 患者は自然免疫および液性免疫が欠損しており[153,154],肝移植レシピエントは免疫抑制薬を必要とし、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体反応が鈍化している[155].CLD 患者と肝移植患者では、COVID-19 ワクチンを 3 回接種しても、免疫応答が大幅に低下し、抗体

応答が検出限界未満または不十分となることが示されている[155,156][157-159]。現時点では、この集団における COVID-19 ワクチンに対する免疫原性を改善する効果的な対策は依然として不明であり、緊急に必要とされている[155]。COVID-19 ワクチンが免疫を介した肝臓の拒絶反応を引き起こす可能性があるという大きな懸念があるが[29,34,69,82]、幸いなことに、肝移植患者における COVID-19 ワクチンの接種率は極めて高い[160,161]。いくつかの比較試験および症例集積研究では、SARS-CoV-2 に対する標準的な予防接種を受けた患者では、予防接種を受けていない対照群と比較して拒絶反応のリスクが上昇しないことが示されたことに言及する価値がある[155,162-166]。このレビューに含まれた COVID-19 ワクチン接種後の ACRL 症例は、いずれも重篤な合併症を伴うことなく容易に治療されたことに留意することが重要であり、これらの知見をもって、CLD 患者または肝移植患者への COVID-19 ワクチン接種を控えさせるべきではない[29,34,69,82]。CLD および肝胆道癌の患者ならびに肝移植レシピエントに対する SARS-CoV-2 に対するワクチン接種が推奨されており、これらの肝病態を有する患者の家族およびこれらの患者を治療する医療従事者に対して優先的に接種すべきである[152]。

SVT には、門脈、腸間膜、脾静脈血栓症、バッド-キアリ症候群などがあり、これらはまれな部位の静脈血栓塞栓症の症状である[167]。SVT は下肢の深部静脈血栓症や肺塞栓症よりも発生率が低く、PVT とバッド-キアリ症候群がそれぞれ最も頻度の高い SVT と最も頻度の低い SVT である[167]。SVT は極めてまれな疾患であるが、医療従事者にとっては極めて重度で厄介な疾患となる可能性があり、おそらくそれほど「まれ」というわけではない[168]。COVID-19 ワクチン接種後に報告された SVT および PVT の症例は、ほぼ全例が Oxford Uni-AstraZeneca 社のワクチンを使用した結果として発生したものであり[3-5,31,47-49,51,52,54-56,58-62,64,65,67,76,91,95,96,98,109,111]、Johnson&Johnson 社の COVID-19 ワクチン接種後には PVT の症例が 6 例[30,53,57,63,66]、SVT の症例が 1 例[50]報告されていることから、Oxford Uni-AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンへの曝露歴があり、重度の腹痛、悪心または嘔吐、疲労、黒色便、持続性の高熱などの症状がみられる患者では、PVT または SVT がほとんど存在しないことを疑うべきである。

我々のレビューで評価された 173 例のうち、Oxford Uni-AstraZeneca 社(79 例)[3-5,23,31-33,36,37,46-49,51,52,54-56,58-62,64,65,67,71,74,76-78,86,91,92,95,96,98-101,109,111,114]、Pfizer-BioNTech 社(57 例)[6,9,10,12,13,25,27-29,34,35,38-41,43,45,68,69,72,73,75,79,81,83,84,87,88,90,93,99,105,106,112,113]、および Moderna 社(24 例)[7,8,13,26,69,70,80,82,85,89,94,97,99,102,103,107,108]が、ワクチン接種後の肝疾患発症と関連する COVID-19 ワクチンとして最も頻度が高いと考えられる(図 2 参照)。症例数の増加は、これらの COVID-19 ワクチンに対して生じた免疫応答に起因している可能性がある[131,132,143]ほか、おそらくは症例の大多数が北米、欧州、アジアの一部の国で報告されたものであり、これらの国では Oxford Uni-AstraZeneca 社、Pfizer 社-BIONtech 社、および Moderna 社のワクチンがより入手しやすく、確立されたワクチン接種プログラムで広く使用されているという事実起因していると考えられる[169,170]。

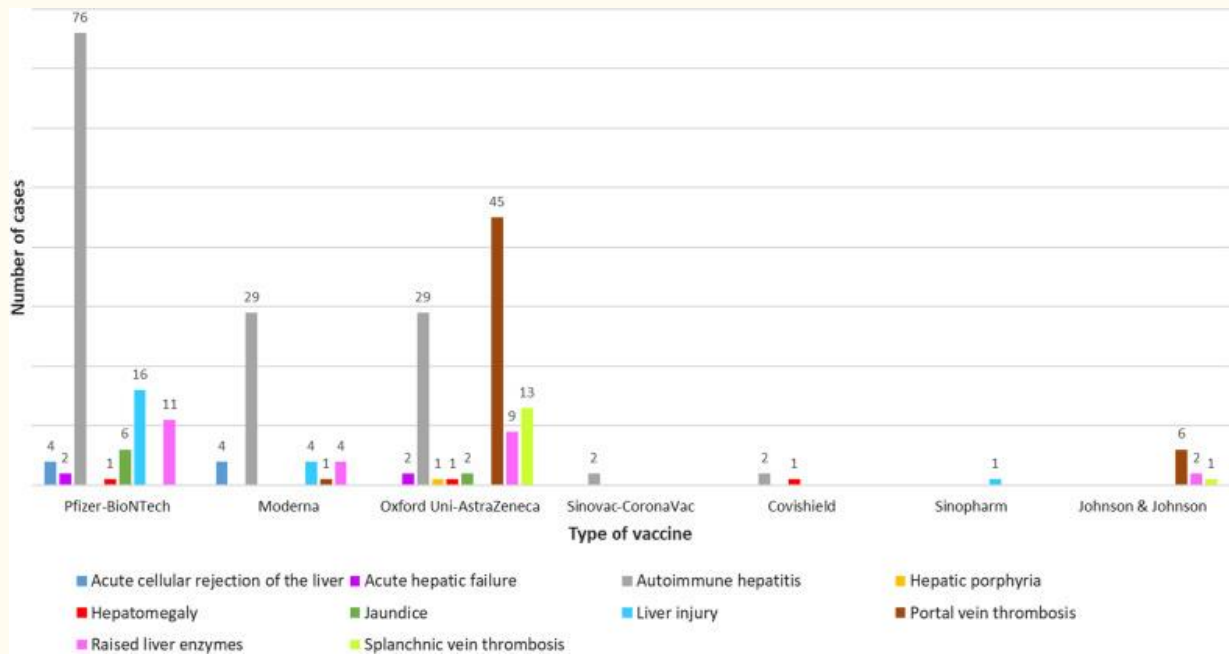


図 2

肝臓の病態と投与された COVID-19 ワクチンの種類に関する要約

事項制約事項

第一に、ここで考察したエビデンスの大半は少数の症例集積研究と多数の症例報告に基づくものであったが、その多くは小規模で単一施設で実施されたものであり、現在の COVID-19 ワクチン接種の状況に必ずしも一般化できるわけではない。第二に、このレビューに含まれた研究はいずれも後ろ向きのデザインであり、臨床症例記録に依存していたために報告バイアスが生じていた可能性がある。第三に、研究対象集団には成人患者が含まれていたため、この結果を小児患者に一般化することはできない。最後に、研究はシステマティックレビューの国際的な前向き登録機関である Prospero に登録されなかった。なぜなら、登録することで余分な作業が増える可能性があり、その利点は重複を避けることにほぼ限定されていたからである。

結論

COVID-19 ワクチン接種後に一連の肝疾患が極めてまれに発生する可能性があり、免疫介在性である可能性が高い。COVID-19 ワクチン接種後に肝疾患が発生したとの報告があっても、ワクチン接種をためらうべきではない。これまでに行われた数億件のワクチン接種と比較すると、報告された症例数は非常に少なく、COVID-19 ワクチン接種によりもたらされる予防効果はリスクをはるかに上回っている。

謝辞

本稿の作成に必要なエビデンスの提供に貢献してくれた著者とその同僚に感謝の意を表したい。また、本稿を改善する上で非常に有益で貴重なコメントと提案をいただいた査読者にも感謝の意を表する。

Abbreviations

ACRL	Acute cellular rejection of the liver
AHF	Acute hepatic failure
AIH	Autoimmune hepatitis
ALIs	Acute liver injuries
COVID-19	Coronavirus disease 2019
NOS	Newcastle–Ottawa scale
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
PVT	Portal vein thrombosis
RLEs	Raised liver enzymes
SVT	Splanchnic vein thrombosis

著者の貢献

SA、AAM、AR、FMA、SJY、AA-O は、このシステマティックレビューに等しく貢献した。SA、AAM、FMA および AAR は、この系統的レビューを主導したコアチームであった。SA、AAM、AR、FMA、SJY 及び HAA が試験を特定し、選択した。MHAK、YYA、AAA、HNA、HAAS、RAA が研究の質の評価を行った。SA, FN, AK, JM, FA, ASAM, HRA-T, AHA, MEA, MEA および MAA がデータを収集した。SA, AAM, OPC, EHA, DAA, HAA, AAA, AHA, FHA, KH, JAA-T, AAR, AA-O が草稿を執筆した。責任著者は、記載された著者全員が著者資格の基準を満たしており、その基準を満たす他の著者が除外されていないことを証明する。著者全員が原稿の最終版を承認した。

資金源

なし。

データと資料の利用可能性

データは要求に応じて入手可能であり、データの要求については著者に連絡すること。

デklarレーション

倫理委員会の承認と参加への同意

適用されない。

公表に関する同意

適用されない。

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。

貢献者に関する情報

Saad Alhumaid, Email: as.vog.hom@diamuhlaas.

Abbas Al Mutair, Email: moc.liamtoh@0804sabba.

Ali A. Rabaan, Email: moc.liamg@naabara.

Fatemah M. ALShakhs, Email: as.vog.hom@shkahslaf.

Om Prakash Choudhary, Email: moc.liamg@yrahduohc.mo.rd.

Shin Jie Yong, Email: ym.ude.yawnus.liami@7y.nihs.

Firzan Nainu, Email: di.ca.sahnu@uniannazrif.

Amjad Khan, Email: kp.ude.hou@77nahkdajmard.

Javed Muhammad, Email: kp.ude.hou@dammahum.devaj.

Fadil Alhelal, Email: as.vog.hom@alidaf.

Mohammed Hussain Al Khamees, Email: as.vog.hom@seemahklahom.

Hussain Ahmed Alsouaib, Email: as.vog.hom@biauoslah.

Ahmed Salman Al Majhad, Email: as.vog.hom@dahjamlasa.

Hassan Redha AL-Tarfi, Email: as.vog.hom@ifratlah.

Ali Hussain ALyasin, Email: as.vog.hom@nisaylaa.

Yaqoub Yousef Alatiyyah, Email: as.vog.hom@hayyitalay.

Ali Ahmed Alsultan, Email: as.vog.hom@natluslaaa.

Mohammed Essa Alessa, Email: as.vog.hom@asselaem.

Mustafa Essa Alessa, Email: as.vog.hom@assilaem.

Mohammed Ahmed Alissa, Email: as.vog.hom@assilam.

Emad Hassan Alsayegh, Email: as.vog.hom@hgeyaslae.

Hassan N. Alshakhs, Email: as.vog.hom@shkahslah.

Haidar Abdullah Al Samaeel, Email: as.vog.hom@leemaslah.

Rugayah Ahmed AlShayeb, Email: as.vog.hom@beyahslar.

Dalal Ahmed Alnami, Email: as.vog.hom@imanlad.

Hussain Ali Alhassan, Email: as.vog.hom@nasahlauh.

Abdulaziz Abdullah Alabdullah, Email: as.vog.hom@halludbalaba.

Ayat Hussain Alhmed, Email: as.vog.hom@ahtaya.

Faisal Hussain AlDera, Email: as.vog.hom@aredlahf.

Khalid Hajissa, Email: moc.oohay@389145dilahk.

Jaffar A. Al-Tawfiq, Email: moc.hahj@qifwat.raffaj.

Awad Al-Omari, Email: moc.bibahlanamialusrd@iramo.dawa.

参考文献

1. World Health Organization. COVID-19 vaccination dashboard 2022 [01 May 2022]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
2. Hernández AF, Calina D, Poulas K, Docea AO, Tsatsakis AM. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? *Toxicol Rep.* 2021;**8**:871–879. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz W-R, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol.* 2021;**268**(12):4483–4485. doi: 10.1007/s00415-021-10599-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Öcal O, Stecher S-S, Wildgruber M. Portal vein thrombosis associated with ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;**6**(8):676. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00197-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Strobel D, Haberkamp S, Zundler S. Portal vein thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) after Covid vaccination with ChAdOx1 nCoV-19. *Ultraschall Med Eur J Ultrasound*. 2021;**42**(05):551–552. doi: 10.1055/a-1579-9303. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J Hepatol*. 2021;**75**(1):222–224. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Garrido I, Lopes S, Simões MS, Liberal R, Lopes J, Carneiro F, Macedo G. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine—more than a coincidence. *J Autoimmun*. 2021;**125**:102741. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102741. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Tan CK, Wong YJ, Wang LM, Ang TL, Kumar R. Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination: True causality or mere association? *J Hepatol*. 2021;**75**(5):1250–1252. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Chai Q, Nygaard U, Schmidt RC, Zaremba T, Møller AM, Thorvig CM. Multisystem inflammatory syndrome in a male adolescent after his second Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Acta Paediatr*. 2022;**111**(1):125–127. doi: 10.1111/apa.16141. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Watanabe H, Ashida M, Satomi N, Koike Y, Kuwatsuka S, Murota H. Histopathological analysis of skin reactions after coronavirus disease 2019 vaccination: increment in number of infiltrated plasmacytoid dendritic cell. *J Dermatol*. 2022;**49**(7):732–735. doi: 10.1111/1346-8138.16374. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26. COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021;**49**:441.e3–441.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Mann R, Sekhon S, Sekhon S. Drug-induced liver injury after COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021;**13**(7):e16491. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
13. Shroff H, Satapathy SK, Crawford JM, Todd NJ, VanWagner LB. Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: a multicenter case series. *J Hepatol*. 2022;**76**(1):211–214. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.024. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, Lewis N, Natarajan K, Stenehjem E, Grannis SJ. Waning 2-dose and 3-dose effectiveness of mRNA vaccines against COVID-19—associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance—VISION network, 10 states, August 2021–January 2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;**71**(7):255. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for people who are moderately or severely immunocompromised 2022 [07 May 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>.
16. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;**115**(6):941–942. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Al Mutair A, Alhumaid S, Alhuqbani WN, Zaidi ARZ, Alkoraisi S, Al-Subaie MF, AlHindi AM, Abogosh AK, Alrasheed AK, Alsharafi AA. Clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of mild-to-moderate COVID-19 patients in Saudi Arabia: an observational cohort study. *Eur J Med Res*. 2020;**25**(1):1–8. doi: 10.1186/s40001-020-00462-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Al Salman K, Al Dossary N, Omar A, Alismail M, Al Ghazal AM, Jubarah MB, Al SH. Clinical features and prognostic factors of intensive and non-intensive 1014 COVID-19 patients: an experience cohort from Alahsa, Saudi Arabia. *Eur J Med Res*. 2021;**26**(1):1–13. doi: 10.1186/s40001-021-00517-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: the current evidence. *U Eur Gastroenterol J*. 2020;**8**(5):509–519. doi: 10.1177/2050640620924157. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;**151**(4):264–269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ott Ott Hosp Res Inst*. 2011;**2**(1):1–12. [[Google Scholar](#)]
22. Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, Prokop LJ, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Martin J, Petersen BT, Pearson RK. Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;**87**(1):30–42.e12. doi: 10.1016/j.gie.2017.08.025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Sauret A, Stievenart J, Smets P, Olagne L, Guelon B, Aumaître O, André M, Trefond L. Case of giant cell arteritis after SARS-CoV-2 vaccination: a particular phenotype? *J Rheumatol*. 2022;**49**(1):120. doi: 10.3899/jrheum.210724. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Patil S, Patil A. Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: a case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021;**20**(10):3103. doi: 10.1111/jocd.14386. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Mücke VT, Knop V, Mücke MM, Ochsendorf F, Zeuzem S. First description of immune complex vasculitis after COVID-19 vaccination with BNT162b2: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;**21**(1):1–6. doi: 10.1186/s12879-021-06655-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Gaignard M-E, Lieberherr S, Schoenenberger A, Benz R. Autoimmune hematologic disorders in two patients after mRNA COVID-19 vaccine. *HemaSphere*. 2021;**5**(8):e618. doi: 10.1097/HS9.0000000000000618. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Gadi SR, Bruncker PA, Al-Samkari H, Sykes DB, Saff RR, Lo J, Bendapudi P, Leaf DE, Leaf RK. Severe autoimmune hemolytic anemia following receipt of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Transfusion*. 2021;**61**(11):3267–3271. doi: 10.1111/trf.16672. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Wu M, Karim M, Ashinoff R. COVID-19 vaccine-associated dermatomyositis. *JAAD Case Rep*. 2022;**23**:58–60. doi: 10.1016/j.jdc.2022.02.023. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Valsecchi M, Lauterio A, Crocchiolo R, De Carlis R, Pugliano M, Centonze L, Ferla F, Zaniboni M, Veronese S, Podda GM. New-onset antibodies to platelet factor 4 following liver transplantation from a donor with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Liver Transpl*. 2022;**28**(2):314–316. doi: 10.1002/lt.26277. [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

30. Uzun G, Bohnert BN, Althaus K, Nann D, Nadalin S, Heyne N, Fend F, Haap M, Bakchoul T. Organ donation from a brain dead donor with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S: the risk of organ microthrombi. *Transplantation*. 2022;**106**(3):e178–e180. doi: 10.1097/TP.0000000000004039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Tiwari AM, Zirpe KG, Gurav SK, Bhirud LB, Suryawanshi RS, Kulkarni SS. Case of suspected SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): the dilemma for organ donation. *Indian J Crit Care Med*. 2022;**26**(4):515. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

32. O'Connor T, O'Callaghan-Maher M, Ryan P, Gibson G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep*. 2022;**20**:14–16. doi: 10.1016/j.jdc.2021.11.028. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Khajavirad N, Salehi M, Haji Ghadery A, Khalili H, Arab Ahmadi M, Dehghan Manshadi SA, Zare DA. Serious events following COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Vaxzevria): a short case series from Iran. *Clin Case Rep*. 2022;**10**(2):e05390. doi: 10.1002/ccr3.5390. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Hughes DL, Brunn JA, Jacobs J, Todd PK, Askari FK, Fontana RJ. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 mRNA vaccination in a liver transplantation recipient with favorable treatment response. *Liver Transpl*. 2022;**28**(1):134–137. doi: 10.1002/lt.26279. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Hieber M-L, Sprute R, Eichenauer DA, Hallek M, Jachimowicz RD. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after SARS-CoV-2 vaccination. *Infection*. 2022:1–6. [PMC free article] [PubMed]

36. Fritzen M, Funchal GDG, Luiz MO, Durigon GS. Leukocytoclastic vasculitis after exposure to COVID-19 vaccine. *An Bras Dermatol*. 2022;**97**(1):118–121. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Camacho-Domínguez L, Rodríguez Y, Polo F, Gutierrez JCR, Zapata E, Rojas M, Anaya J-M. COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *J Transl Autoimmun*. 2022;**5**:100140. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100140. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Brown M, Garbajs NZ, Garces JPD, Tekin A, Bansal V, Das S, Muigai M, Boisseau R, Khan SA, Gajic O. 218: a case of adult multisystem inflammation syndrome following COVID-19 vaccine. *Crit Care Med*. 2022;**50**(1):93. doi: 10.1097/01.ccm.0000807196.91337.21. [CrossRef] [Google Scholar]

39. Alrashdi M, Alanazi S, Almoaqly K, Alshaya A, Alanazi S. Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2022:1–6. [PMC free article] [PubMed]

40. Sung PS, Oh JS, Choi JI. Acute Budd-Chiari syndrome with thrombotic thrombocytopenia after BNT162b2 mRNA vaccination. *Liver Int*. 2022;**42**(6):1447. doi: 10.1111/liv.15242. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Romero-Salazar FL, Lista MV, Gómez-Domínguez E, Ibarrola-Andrés C, Gómez RM, Vázquez IF. SARS-CoV-2 vaccine, a new autoimmune hepatitis trigger? *Rev Esp Enferm Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig*. 2022;**114**(9):567–568. [PubMed] [Google Scholar]

42. Rigamonti C, Coco B, Brunetto M, Labanca S, Giannini E, Magro B, Fagioli S, Baroni GS, Sgamato C, Miele L. Clinical features of patients with new onset of autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccination. *Dig Liver Dis.* 2022;**54**:S48. doi: 10.1016/j.dld.2022.01.093. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Mahalingham A, Duckworth A, Griffiths WJ. First report of post-transplant autoimmune hepatitis recurrence following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Transpl Immunol.* 2022;**72**:101600. doi: 10.1016/j.trim.2022.101600. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Ghorbani H, Rouhi T, Vosough Z, Shokri-Shirvani J. Drug-induced hepatitis after Sinopharm COVID-19 vaccination: a case study of a 62-year-old patient. *Int J Surg Case Rep.* 2022;**93**:106926. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.106926. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Efe C, Harputluoğlu M, Soylu NK, Yilmaz S. Letter to the editor: Liver transplantation following severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 vaccination-induced liver failure. *Hepatology.* 2022;**75**(6):1669–1671. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
46. Cirillo E, Esposito C, Giardino G, Azan G, Fecarotta S, Pittaluga S, Ruggiero L, Barretta F, Frisso G, Notarangelo LD. Case report: severe rhabdomyolysis and multiorgan failure after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Front Immunol.* 2022;**13**:1146. doi: 10.3389/fimmu.2022.845496. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. van Dijk MM, Veldman HD, Aarts F, Barten DG, van den Bergh JP, Dielis AW. A case of unusual mild clinical presentation of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol.* 2022;**27**(1):100590. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100590. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, Donnerstag F, Weißenborn K, Höglinger G, Maasoumy B. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood J Am Soc Hematol.* 2021;**138**(4):350–353. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt A-H, Skattør TH, Tjønnfjord GE. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;**384**(22):2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;**384**(20):1964–1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Tølbøl Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J, Harboe ZB, Roed C, Jensen TØ, Kolte L, El Fassi D, Hillingsø J, Radziwon-Balicka A. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv.* 2021;**5**(12):2569–2574. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004904. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Thaler J, Jilma P, Samadi N, Roitner F, Mikušková E, Kudrnovský-Moser S, Retzl J, Preiss R, Quehenberger P, Pabinger I. Long-term follow-up after successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2021;**207**:126–130. doi: 10.1016/j.thromres.2021.09.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers SF. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;**325**(24):2448–2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;**384**(23):2202–2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Ramdeny S, Lang A, Al-Izzi S, Hung A, Anwar I, Kumar P. Management of a patient with a rare congenital limb malformation syndrome after SARS-CoV-2 vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia (VITT) *Br J Haematol*. 2021;**195**(3):299. doi: 10.1111/bjh.17619. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Premkumar M, Bhujade H, Karki T, Chaluvashetty SB, Kaur H, Duseja AK, Singh V. New portal vein thrombosis in cirrhosis-is the thrombophilia exacerbated due to vaccine or COVID-19? *J Clin Exp Hepatol*. 2021;**12**(3):1025–1028. doi: 10.1016/j.jceh.2021.10.149. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Major A, Carll T, Chan CW, Christenson C, Aldarweesh F, Wool GD, Cohen KS. Refractory vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) managed with delayed therapeutic plasma exchange (TPE) *J Clin Apheresis*. 2022;**37**(1):117–121. doi: 10.1002/jca.21945. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Lin C-Y, Wang C-H, Hsiao P-J. Unusual fever, headache, and abdominal pain in a healthy woman. *Gastroenterology*. 2021;**161**(5):1387–1389. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.039. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Kulkarni AV, Reddy J, Singh JR, Sreekanth V, Reddy A, Sharma M, Nutalapati C, Rao PN, Reddy DN. Exercise caution with ChAdOx1 COVID-19 vaccination in chronic Budd-Chiari syndrome with a thrombophilic genetic predisposition. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;**12**(2):716–717. doi: 10.1016/j.jceh.2021.07.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;**384**(22):2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A, Nicolini E, Pulcinelli F, Cerbelli B, Merenda E, Schiavo O, Sbardella E, Berto I. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2021;**12**(1):1–7. doi: 10.1038/s41467-021-25010-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. D'agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, Sirabella G, Marano I, Granata V, Grassi R. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med*. 2021;**11**(4):285. doi: 10.3390/jpm11040285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Curcio R, Gandolfo V, Alcidi R, Giacomino L, Campanella T, Casarola G, Rossi R, Chiatti L, D'abbondanza M, Commissari R. Vaccine-induced massive pulmonary embolism and thrombocytopenia following a single dose of janssen AD26. COV2. S vaccination. *Int J Infect Dis*. 2022;**116**:154–156. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.345. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Ciccone A, Zanotti B. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;**89**:115–117. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Asmat H, Fayeye F, Alshakaty H, Patel J. A rare case of COVID-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) involving the veno-splanchnic and pulmonary arterial circulation, from a UK district general hospital. *BMJ Case Rep CP.* 2021;**14**(9):e244223. doi: 10.1136/bcr-2021-244223. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Asif S, Kesireddy M, Koepsell SA, Gonzalez-Castellon MA, Gundabolu K, Baljevic M. Cerebral venous sinus thrombosis due to thrombosis with thrombocytopenia syndrome following Ad26. COV2. S: a first real-world case report of a male subject. *Neurohosp.* 2021;**12**(2):346–351. doi: 10.1177/19418744211055065. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Aladdin Y, Algahtani H, Shirah B. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with disseminated intravascular coagulation and death following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;**30**(9):105938. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105938. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Fimiano F, D'Amato D, Gambella A, Marzano A, Saracco G, Morgando A. Autoimmune hepatitis or drug-induced autoimmune hepatitis following Covid-19 vaccination? *Liver Int.* 2022;**42**(5):1204–1205. doi: 10.1111/liv.15224. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Sarwar R, Adeyi OA, Lake J, Lim N. Acute cellular rejection in liver transplant recipients following vaccination against COVID-19: a case series. *Liver Transpl.* 2022;**28**(8):1388–1392. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
70. Kishimoto M, Ishikawa T, Odawara M. Subacute thyroiditis with liver dysfunction following coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: report of two cases and a literature review. *Endocr J.* 2022;**69**(4):947–957. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0629. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Al-Ahmad M, Al-Rasheed M, Shalaby NAB. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with possible association with AstraZeneca-Oxford COVID-19 vaccine. *EJHaem.* 2021;**2**(3):534–536. doi: 10.1002/jha2.219. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura following BNT162b2 mRNA coronavirus disease vaccination in a Japanese patient. *Intern Med.* 2022;**61**(3):407–412. doi: 10.2169/internalmedicine.8568-21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Pérez-Lamas L, Moreno-Jiménez G, Tenorio-Núñez MC, Velázquez-Kennedy K, Jiménez-Chillón C, Astibia-Mahillo B, Núñez-Torrón C, García-Gutiérrez V, Jiménez-Martín A, Vallés-Carboneras A, López-Jiménez JF. Hemolytic crisis due to Covid-19 vaccination in a woman with cold agglutinin disease. *Am J Hematol.* 2021;**96**(8):E288–E291. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
74. Peralta-Amaro AL, Tejada-Ruiz MI, Rivera-Alvarado KL, Cobos-Quevedo ODJ, Romero-Hernández P, Macías-Arroyo W, Avendaño-Ponce A, Hurtado-Díaz J, Vera-Lastra O, Lucas-Hernández A. Atypical Kawasaki disease after COVID-19 vaccination: a new form of adverse event following immunization. *Vaccines.* 2022;**10**(1):126. doi: 10.3390/vaccines10010126. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

75. Al Aoun S, Motabi I. Cold agglutinin disease after COVID-19 vaccine. *Br J Haematol.* 2021;**195**(5):650. doi: 10.1111/bjh.17674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Umbrello M, Brena N, Vercelli R, Foa RA, Femia M, Rossi U, Podda GM, Cortellaro F, Muttini S. Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report. *J Crit Care.* 2021;**65**:72–75. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Tan A, Stepien KM, Narayana STK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis. *QJM Int J Med.* 2021;**114**(8):596–597. doi: 10.1093/qjmed/hcab077. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Sohrabi M, Sobhrakhshankhah E, Ziaei H, Ataeekachuee M. Acute liver failure after vaccination against of COVID-19; a case report and review literature. *Respir Med Case Rep.* 2022;**35**:101568. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Sharabi A, Shiber S, Molad Y. Adult-onset still's disease following mRNA COVID-19 vaccination. *Clin Immunol (Orlando, Fla)* 2021;**233**:108878. doi: 10.1016/j.clim.2021.108878. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Zhou T, Fronhoffs F, Dold L, Strassburg CP, Weismüller TJ. New-onset autoimmune hepatitis following mRNA COVID-19 vaccination in a 36-year-old woman with primary sclerosing cholangitis—should we be more vigilant? *J Hepatol.* 2022;**76**(1):218–220. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Wong CY, Rios EJ. Cutaneous hypersensitivity reaction with acute hepatitis following COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;**16**:44–46. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.08.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Vyhmeister R, Enestvedt CK, VanSandt M, Schlansky B. Steroid-resistant acute cellular rejection of the liver after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA vaccination. *Liver Transpl.* 2021;**27**(9):1339–1342. doi: 10.1002/lt.26097. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Waqar SHB, Khan AA, Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine. *Int J Hematol.* 2021;**114**(5):626–629. doi: 10.1007/s12185-021-03190-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Suzuki Y, Kakisaka K, Takikawa Y. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination: need for population based-epidemiological study. *Hepatology.* 2021;**75**(3):759–760. doi: 10.1002/hep.32280. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Tun GSZ, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol.* 2021;**76**(3):747–749. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Torrente S, Castiella A, Garmendia M, Zapata E. Probable autoimmune hepatitis reactivated after COVID-19 vaccination. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;**45**:115–116. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.10.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Palla P, Vergadis C, Sakellariou S, Androutsakos T. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination: A rare adverse effect? *Hepatology.* 2022;**75**(2):489–490. doi: 10.1002/hep.32156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

88. Manzo C, Natale M, Castagna A. Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: a case report and review of literature. *Aging Med.* 2021;**4**(3):234–238. doi: 10.1002/agm2.12171. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Malayala SV, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Purpuric Rash and Thrombocytopenia After the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2021;**13**(3):e14099. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
90. Lensen R, Netea MG, Rosendaal FR. Hepatitis C virus reactivation following COVID-19 vaccination—a case report. *Int Med Case Rep J.* 2021;**14**:573. doi: 10.2147/IMCRJ.S328482. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Kadam N, Ramavathu KV, Kamath N, Min KK. Imaging findings in a patient with suspected vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia. *BJR Case Rep.* 2022;**8**(1):20210138. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Jud P, Hackl G, Reisinger AC, Horvath A, Eller P, Stadlbauer V. Red urine and a red herring—diagnosing rare diseases in the light of the COVID-19 pandemic. *Z Gastroenterol.* 2021;**60**(9):1326–1331. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Jawed M, Khalid A, Rubin M, Shafiq R, Cemalovic N, editors. Acute immune thrombocytopenia (ITP) following COVID-19 vaccination in a patient with previously stable ITP. *Open forum infectious diseases.* Oxford University Press US; 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
94. Hines A, Shen JG, Olazagasti C, Shams S. Immune thrombocytopenic purpura and acute liver injury after COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep CP.* 2021;**14**(7):e242678. doi: 10.1136/bcr-2021-242678. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. UK Donor VITT Transplant Study Group, Greenhall GHB, Ushiro-Lumb I, Pavord S, Currie I, Perera MTPR, Hartog H, Hill QA, Mohamed I, Khurram MA, Motallebzadeh R, Jones G, Marshall A, Pollok JM, Torpey N, Pettigrew GJ, Mehra S, Sharma H, Calder F, Kessar N, Nath J, Roy D, Oniscu GC, Clancy M, Santhanakrishnan K, Mascaro J, Lim S, Berman M, Madden S, Mumford L, Mirza D, Watson C, McGowan O, Thorburn D, Ravanani R, Hunt BJ, Callaghan CJ, Roberts DJ, Forsythe J. Organ transplantation from deceased donors with vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia. *Am J Transplant.* 2021 Dec;**21**(12):4095–4097. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
96. Graça LL, Amaral MJ, Serôdio M, Costa B. Extensive thrombosis after COVID-19 vaccine: Cause or coincidence? *BMJ Case Rep CP.* 2021;**14**(8):e244878. doi: 10.1136/bcr-2021-244878. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Goulas A, Kafiri G, Kranidioti H, Manolakopoulos S. A typical autoimmune hepatitis (AIH) case following Covid-19 mRNA vaccination. More than a coincidence? *Liver Int.* 2022;**42**(1):254–255. doi: 10.1111/liv.15092. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Fanni D, Saba L, Demontis R, Gerosa C, Chighine A, Nioi M, Suri JS, Ravarino A, Cau F, Barcellona D, Botta MC, Porcu M, Scano A, Coghe F, Orrù G, Van Eyken P, Gibo Y, La Nasa G, D'aloja E, Marongiu F, Faa G. Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: a report of an autoptic case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;**25**(15):5063–5069. [[PubMed](#)]
99. Erard D, Villeret F, Lavrut P-M, Dumortier J. Autoimmune hepatitis developing after COVID 19 vaccine: presumed guilty? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;**46**(3):101841. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101841. [[PMC free](#)]

[article](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

100. Cory P, Lawrence H, Abdulrahim H, Mahmood-Rao H, Hussein A, Gane J. Lessons of the month 3: haemophagocytic lymphohistiocytosis following COVID-19 vaccination (ChAdOx1 nCoV-19) *Clin Med*. 2021;**21**(6):e677–e679. doi: 10.7861/clinmed.2021-0564. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

101. Clayton-Chubb D, Schneider D, Freeman E, Kemp W, Roberts SK. Autoimmune hepatitis developing after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccine. *J Hepatol*. 2021;**75**(5):1249–1250. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, Cerny A, Dayer E, Vergani D, Beretta-Piccoli BT. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: A novel clinical entity? *J Autoimmun*. 2021;**123**:102706. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102706. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

103. Vuille-Lessard É, Montani M, Bosch J, Semmo N. Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021;**123**:102710. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102710. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

104. Rela M, Jothimani D, Vij M, Rajakumar A, Rammohan A. Auto-immune hepatitis following COVID vaccination. *J Autoimmun*. 2021;**123**:102688. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102688. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Lodato F, Larocca A, D’Errico A, Cennamo V. An unusual case of acute cholestatic hepatitis after mRNA BNT162b2 (Comirnaty) SARS-CoV-2 vaccine: coincidence, autoimmunity or drug-related liver injury. *J Hepatol*. 2021;**75**(5):1254–1256. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

106. Rocco A, Sgamato C, Compare D, Nardone G. Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: may not be a casualty. *J Hepatol*. 2021;**75**(3):728–729. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

107. McShane C, Kiat C, Rigby J, Crosbie Ó. The mRNA COVID-19 vaccine—A rare trigger of autoimmune hepatitis? *J Hepatol*. 2021;**75**(5):1252–1254. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

108. Londoño M-C, Gratacós-Ginès J, Sáez-Peñataro J. Another case of autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccination—still casualty? *J Hepatol*. 2021;**75**(5):1248–1249. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

109. Centonze L, Lauterio A, De Carlis R, Ferla F, De Carlis L. Successful liver transplantation from a deceased donor with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia causing cerebral venous sinus and hepatic veins thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Transplantation*. 2021;**105**(10):e144. doi: 10.1097/TP.0000000000003875. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Cao Z, Gui H, Sheng Z, Xin H, Xie Q. Exacerbation of autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination. *Hepatology*. 2021;**75**(3):757–759. doi: 10.1002/hep.32269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

111. Bersinger S, Lagarde K, Marlu R, Pernod G, Payen J-F. using nonheparin anticoagulant to treat a near-fatal case

- with multiple venous thrombotic lesions during ChAdOx1 nCoV-19 vaccination-related vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Crit Care Med.* 2021;**49**(9):e870–e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000005105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Avci E, Abasiyanik F. Autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccine: New-onset or flare-up? *J Autoimmun.* 2021;**125**:102745. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102745. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Alqarni MM, Faloudah AZ, Alsulaihebi AS, Halawani HK, Khan AS. A Case of Hepatotoxicity After Receiving a COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2021;**13**(12):e20455. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
114. Alkindi S, Elsadek RA, Pathare AV. Safety Warning for ChAdOx1 nCov-19 Vaccine in Patients with Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;**13**(1):e2021059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
115. Shahrani S, Sooi CY, Hilmi IN, Mahadeva S. Autoimmune hepatitis (AIH) following coronavirus (COVID-19) vaccine-No longer exclusive to mRNA vaccine? *Liver Int.* 2022;**42**(10):2344–2345. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
116. Repp ML, Cohen S, Kibbey C. Acute portal vein thrombosis secondary to COVID-19 vaccination. *Cureus.* 2022;**14**(7):e26825. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
117. Nyein CM, Liew ZHS, Leow W-Q, Yeong PSJ, Ho GH. Severe de novo liver injury after Moderna vaccination—not always autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2022;**77**(2):556–558. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Mekritthikrai K, Jaru-Ampornpan P, Komolmit P, Thanapirom K. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19 vaccine: the first case from inactivated vaccine. *ACG Case Rep J.* 2022;**9**(7):e00811. doi: 10.14309/crj.0000000000000811. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Lee SK, Kwon JH, Yoon N, Lee SH, Sung PS. Immune-mediated liver injury represented as overlap syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *J Hepatol.* 2022;**77**(4):1209–1211. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Lasagna A, Lenti MV, Cassaniti I, Sacchi P. Development of hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination in patient with cancer during immunotherapy: a case report. *Immunotherapy.* 2022;**14**(12):915–925. doi: 10.2217/imt-2021-0342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Kyungu FM, Katumba AM, Kamwira HL, Mayikuli AV, Mala A, Banza MI, Manirou HM, Tosali FB, Mulenga PC. Acute acalculous cholecystitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Pan Afr Med J.* 2022;**41**:291. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
122. Kawasaki Y, Matsubara K, Hori M, Isome K. Liver injury and cytopenia after BNT162b2 COVID-19 vaccination in an adolescent. *Pediatr Int.* 2022;**64**(1):e15178. doi: 10.1111/ped.15178. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Kang SH, Kim MY, Cho MY, Baik SK. Autoimmune hepatitis following vaccination for SARS-Cov-2 in Korea: Coincidence or autoimmunity?. *J Korean Med Sci.* 2022;**37**(15):e116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
124. Hasegawa N, Matsuoka R, Ishikawa N, Endo M, Terasaki M, Seo E, Tsuchiya K. Autoimmune hepatitis with history of HCV treatment triggered by COVID-19 vaccination: case report and literature review. *Clin J Gastroenterol.* 2022;**15**(4):791–795. doi: 10.1007/s12328-022-01654-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Guri Y, Vosbeck J, Dickenmann M, Jetter A, Bernsmeier C. Exacerbation of familial intrahepatic cholestasis in conjunction with COVID-19 vaccination. *J Hepatol.* 2022;77(3):872–874. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
126. Efe C, Kulkarni AV, Terziroli Beretta-Piccoli B, Magro B, Friedrich Staettermayer A, Cengiz M, Clayton-Chubb D, Lammert C, Bernsmeier C, Gül Ö. Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. *Hepatology.* 2022. 10.1002/hep.32572. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
127. Boettler T, Csernalabics B, Salié H, Luxenburger H, Wischer L, Alizei ES, Zoldan K, Krimmel L, Bronsert P, Schwabenland M. SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):653–659. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.040. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Barary M, Sharifi-Razavi A, Rakhshani N, Sio TT, Ebrahimpour S, Baziboroun M. Fulminant hepatitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(7):e6066. doi: 10.1002/ccr3.6066. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Harputluoglu M, Caliskan AR, Akbulut S. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: Indications, and recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *World J Transpl.* 2022;12(3):59. doi: 10.5500/wjt.v12.i3.59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1–21. doi: 10.1038/nrdp.2018.17. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020;68(5):310–313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. 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 (Orlando, Fla)* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: the status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1–25. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. van Beers JJ, Koek GH, Damoiseaux JG. The role of autoantibodies in the diagnosis of autoimmune liver disease: lessons learned from clinical practice. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):259–267. doi: 10.1093/jalm/jfab099. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):57–63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Lleo A, Cazzagon N, Rigamonti C, Cabibbo G, Lai Q, Muratori L, Carbone M. Clinical update on risks and efficacy of anti-SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune hepatitis and summary of reports on post-vaccination liver injury. *Dig Liver Dis.* 2022;54(6):722–726. doi: 10.1016/j.dld.2022.03.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, Vierling JM, Alsawas M, Murad MH, Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines

- from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020;**72**(2):671–722. doi: 10.1002/hep.31065. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;**60**(12):1611–1629. doi: 10.1136/gut.2010.235259. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
139. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, Lammert F, Lenzi M. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;**63**(4):971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Heneghan MA. Autoimmune hepatitis: Treatment 2022 [05 May 2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-treatment>.
141. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol*. 2012;**47**(5):498–503. doi: 10.1007/s00535-012-0586-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Garfield HSKOA-AK. Portal vein thrombosis: StatPearls; 2022 [13 September 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534157>.
143. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J, Handtke S, Wolff M, Aurich K, Lalk M, Methling K, Völker U. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood J Am Soc Hematol*. 2021;**138**(22):2256–2268. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
144. Bogovic N, Doenecke A, Hart C, Lürken L, Heimerl S, Eissnert C, Schlitt HJ, Bitterer F. Covid19 vaccination-associated portal vein thrombosis—an interdisciplinary clinical challenge. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;**46**(8):101932. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101932. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;**33**(9):928–939. doi: 10.1177/0960327113512860. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. de Lemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL, editors. *Drug-induced liver injury with autoimmune features Seminars in liver disease*. New York: Thieme Medical Publishers; 2014. [PubMed] [Google Scholar]
147. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;**13**(3):131–149. doi: 10.1038/nrgastro.2015.219. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Verslype C. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *Acta Clin Belg*. 2004;**59**(5):285–289. doi: 10.1179/acb.2004.042. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, Iijima H. Sarcopenic obesity in liver cirrhosis: possible mechanism and clinical impact. *Int J Mol Sci*. 2021;**22**(4):1917. doi: 10.3390/ijms22041917. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;**12**(1):119–130. doi: 10.1517/14656566.2011.537261. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
151. Fraser J, Mousley J, Testro A, Smibert OC, Koshy AN, editors. *Clinical presentation, treatment, and mortality rate in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019: a systematic review and quantitative analysis*

- Transplantation proceedings*. Amsterdam: Elsevier; 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;**74**(4):944–951. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Liaskou E, Hirschfield GM. Cirrhosis-associated immune dysfunction: novel insights in impaired adaptive immunity. *EBioMedicine*. 2019;**50**:3. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.056. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Lebossé F, Gudd C, Tunc E, Singanayagam A, Nathwani R, Triantafyllou E, Pop O, Kumar N, Mukherjee S, Hou TZ. CD8+ T cells from patients with cirrhosis display a phenotype that may contribute to cirrhosis-associated immune dysfunction. *EBioMedicine*. 2019;**49**:258–268. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, Katchman E, Levi S, Hourli I, Lubezky N. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;**75**(2):435–438. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Thuluvath PJ, Robarts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2021;**75**(6):1434–1439. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Meunier L, Sanavio M, Dumortier J, Meszaros M, Faure S, Beodya JU, Echenne M, Boillot O, Debourdeau A, Pageaux GP. Mycophenolate mofetil decreases humoral responses to three doses of SARS-CoV-2 vaccine in liver transplant recipients. *Liver Int*. 2022;**77**:S771. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, Couat C, Esposito L, Lavayssière L, Izopet J, Kamar N. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2021;**22**(1):322. doi: 10.1111/ajt.16775. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;**385**(7):661–662. doi: 10.1056/NEJMc2108861. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Costantino A, Invernizzi F, Centorrino E, Vecchi M, Lampertico P, Donato MF. COVID-19 vaccine acceptance among liver transplant recipients. *Vaccines*. 2021;**9**(11):1314. doi: 10.3390/vaccines9111314. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Giannini EG, Marengo S. High acceptance rate of COVID-19 vaccination in liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;**75**(2):483–484. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, Teles AT, Werbel WA, Avery RK, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Safety of the first dose of SARS-CoV-2 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2021;**105**(5):e56–e57. doi: 10.1097/TP.0000000000003654. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AA, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Immunogenicity of a

- single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;**325**(17):1784–1786. doi: 10.1001/jama.2021.4385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination. *Liver Transpl*. 2022;**28**(3):514. doi: 10.1002/lt.26327. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Calleri A, Saracco M, Pittaluga F, Cavallo R, Romagnoli R, Martini S. Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination in patients awaiting liver transplantation: Fact or fancy? *Liver Transpl*. 2022;**28**(2):180–187. doi: 10.1002/lt.26312. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Strauss AT, Hallett AM, Boyarsky BJ, Ou MT, Werbel WA, Avery RK, Tobian AA, Massie AB, Hamilton JP, Garonzik-Wang JM. Antibody response to severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 messenger RNA vaccines in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2021;**27**(12):1852–1856. doi: 10.1002/lt.26273. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;**15**:449. doi: 10.2147/VHRM.S197732. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: an emerging cause of splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol*. 2021;**23**:100356. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100356. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Basak P, Abir T, Al Mamun A, Zainol NR, Khanam M, Haque MR, Milton AH, Agho KE. A global study on the correlates of gross domestic product (GDP) and COVID-19 vaccine distribution. *Vaccines*. 2022;**10**(2):266. doi: 10.3390/vaccines10020266. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Bollyky TJ, Gostin LO, Hamburg MA. The equitable distribution of COVID-19 therapeutics and vaccines. *JAMA*. 2020;**323**(24):2462–2463. doi: 10.1001/jama.2020.6641. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from BMC Gastroenterology are provided here courtesy of **BMC**