

CLINICAL COMMENTARY REVIEW VOLUME 11,ISSUE 11,P3305-3318,NOVEMBER 2023

## An Update in COVID-19 Vaccine Reactions in 2023: Progress and Understanding

### 2023 年の COVID-19 ワクチン反応に関する最新情報:進歩と理解

[Kimberly G Blumenthal](#)<sup>1</sup>, [Matthew Greenhawt](#)<sup>2</sup>, [Elizabeth J Phillips](#)<sup>3</sup>, [Nancy Agmon-Levin](#)<sup>4</sup>, [David B K Golden](#)<sup>5</sup>, [Marcus Shaker](#)<sup>6</sup>

公開日:July 04,2023DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.057>

2019 年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックが最初に宣言されてから 3 年が経過し、最初の COVID-19 ワクチンが導入されてから 2 年が経過した。それ以来、世界中で 132 億回の COVID-19 ワクチン接種が行われており、その大半がメッセンジャーRNA ワクチンの複数回接種であった。COVID-19 ワクチン接種後には軽度の局所のおよび全身的有害作用がよくみられるが、予防接種後の重篤な有害作用はまれであり、特に接種回数が多い場合と比較するとまれである。即時型反応および遅延型反応は比較的よくみられ、アレルギー反応および過敏反応と同様に認められる。それにもかかわらず、副反応が再発したり、続発症を引き起こしたり、再接種の禁忌となったりすることは一般にまれである。この Clinical Management Review では、COVID-19 ワクチン反応の最新の展望、そのスペクトラムと疫学、評価と管理に推奨されるアプローチを提示する。

#### Key words

- [Vaccine](#)
- [COVID-19](#)
- [mRNA vaccine](#)
- [Vaccine reaction](#)
- [Allergic reaction](#)
- [Hives](#)
- [Skin](#)

#### 使用した略語:

[AEFI](#) (adverse effect following immunization), [BCC](#) (Brighton Collaboration Criteria), [CDC](#) (Centers for Disease Control and Prevention), [COVID-19](#) (coronavirus disease 2019), [DLLR](#) (delayed large local reaction), [GRADE](#) (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation), [ISRR](#) (immunization stress-related response), [mRNA](#) (messenger RNA), [PEG](#) (polyethylene glycol), [PS](#) (polysorbate), [SARS-CoV-2](#) (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

#### [カテゴリー1 CME のクレジットに関する情報](#)

現在では、本号のレビュー記事を読むことで、期間限定で無料で単位を取得することができる。以下の指示に注意してください。

**学習プロセスへの医師の参加方法:**これらの活動の中核となる資料は、本誌本号または JACI:In Practice Web サイト([www.jaci-inpractice.org/](http://www.jaci-inpractice.org/))で閲覧可能である。付属の検査は、[www.jaci-inpractice.org/](http://www.jaci-inpractice.org/)からオンラインでのみ提出できる。ファックスまたはその他のコピーは受理されない。

**初版発行日:**2023 年 11 月 1 日これらのコースの単位は 2024 年 10 月 31 日まで取得できる。

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。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。

**著作権に関する声明:**Copyright©2023-2025.無断複写・転載を禁じます。

**全体的な目的/目標:**アレルギー疾患の研究、治療または管理を行う者に対して、アレルギー疾患の重要な側面に関する優れたレビューを提供すること。

**対象者:**アレルギー疾患の領域に属する医師および研究者

**認定/提供者の声明および単位の指定:**米国アレルギー・喘息・免疫学会(American Academy of Allergy,Asthma&Immunology:AAAAI)は、Accreditation Council for Continuing Medical Education(ACCME)より、医師を対象とした生涯教育の提供について認定を受けている。AAAAIは、このジャーナルベースの生涯教育活動を1.00 AMA PRA Category 1 Credit™に指定している。医師はその活動への参加の程度に応じた信用のみを主張すべきである。

**デザイン委員会メンバーのリスト:**Kimberly G.Blumenthal,MD,MSc,Matthew Greenhawt,MD,MBA,MSc,エリザベス J.Phillips,MD,Nancy Agmon-Levin,MD,David B.K.Golden,MD,and Marcus Shaker,MD,MSc(著者);David A.Khan,MD(編集者)

**学習目標:**

- 1.COVID-19 ワクチン反応の疫学的状況を説明するため。
- 2.COVID-19 ワクチンに対する即時型反応および遅延型反応の臨床像を記述すること。
- 3.再接種に関する現行のガイダンスを再検討すること。
- 4.COVID-19 ワクチンに対する反応を報告した個人の評価および管理の指針となるエビデンス基盤を詳述すること。

**商業的支援の認識:**この生涯教育は外部からの商業的支援を受けていない。

**商業的利益との関連する財務的関係の開示:**著者および査読者全員が、関連する金銭的關係はないと報告した。

## はじめに

2023年2月の時点で、2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染者数は7億5500万人を超えており、世界全体では680万人がCOVID-19により死亡しており、このうち米国だけで100万人以上が死亡している。【1】重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)のワクチン接種は、COVID-19感染を完全に予防するわけではないが、COVID-19の重症化、入院、および死亡を予防する上で依然として極めて重要な要素である。また、メッセンジャーRNA(mRNA)ワクチン接種による免疫が時間とともに減弱するため、引き続き増量が必要であることも明らかになっている。【2】【3】世界中で132億回以上のCOVID-19ワクチンが接種されている。【1】米国では、これまでに接種されたワクチンのほぼ全て(97%)がmRNAベースのCOVID-19ワクチンであった。【4】しかしながら、米国では、適格集団の19%がワクチン接種を全く受けておらず、31%が一連の初回接種を完了しておらず、84%が推奨される追加接種をまだ受けていない。【4】不完全接種は公衆衛生に大きな影響を及ぼす;不完全接種者はCOVID-19感染のリスクが高くなる。【5】伝播【6】死亡率に影響を及ぼす可能性がある【7】追加接種を受けた個人では、入院および死亡のリスクが低下する。【7】【8】【9】【10】【11】COVID-19ワクチンが定期予防接種スケジュールに追加され、SARS-CoV-2オミクロン変異株の進化に伴い2価ワクチンの追加接種が導入されるなど、ワクチン接種に関する方針は進化を続けている。【12】ワクチンの有害作用に対する恐怖は、初回およびその後のワクチン接種に対するワクチンの躊躇と関連している。【13】【14】【15】追加接種を受けたがらない患者では、受け入れられない理由として最も多かったのは過去の副作用であった。【16】【17】mRNAベースのCOVID-19ワクチンの導入当初は、即時型反応の存在が大きな懸念事項であった。この恐れは時間の経過とともに軽減されてきたが、ワクチン接種後に反応がみられた患者におけるCOVID-19ワクチン接種の安全性については、患者と臨床医の間で依然として懸念が残っている可能性

\*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。

があり、特に多くの反応が「アレルギー性」とみられ、臨床的には即時型および遅延型過敏反応と同様の症状を呈することを考慮すると、なおさらである。【18】

## ワクチン反応のスペクトラム

### 直ちに全身

#### ワクチンに対する即時型アレルギー反応の症状

ワクチン接種直後の推定アレルギー反応は、典型的にはワクチン接種から4時間以内に発生し、可能性のある複数の器官系に影響を及ぼしうる症状を伴う。これらは、肥満細胞および好塩基球の脱顆粒を示す他の誘因と同様である。【19】【20】皮膚および粘膜症状には、新たに発症したじんま疹または血管性浮腫(単独の口唇所見を含む)、そう痒を伴うまたは伴わない発赤、およびそう痒を伴う両眼の充血などがある。呼吸器の徴候および症状としては、呼気時の笛音または吸気性喘鳴(stridor)、上気道の血管性浮腫、呼吸窮迫(頻呼吸、チアノーゼ、低酸素症、呻吟、副筋使用)、鼻炎を伴うまたは伴わない咳嗽またはくしゃみなどが、医療従事者により記録されることがある。心血管系の徴候および症状には、確認された低血圧、または血管迷走神経性失神に典型的な皮膚または呼吸器症状を伴わない短時間の意識消失とは異なる意識消失などがある。消化管症状はまれであるが、新たに発症した嘔吐または下痢などがある。【19】

#### ワクチン関連アナフィラキシー

ワクチン関連アナフィラキシーは、即時型アレルギー続発症の中で最も懸念されるものであり、COVID-19 ワクチンの初回接種 100 万回当たり 7.9 例に発生している(判定症例;非判定率は接種 100 万回当たり 33.5 例)。【18】まれではあるが、COVID 以外のワクチンでは 100 万人当たり 1.3 例という過去の発生率を上回るペースで増加している可能性がある。【21】幸いなことに、このような反応が反復可能であることはほとんどなく、IgE が主要な機序であるとは考えられない。再接種時に重度の即時型アレルギー反応を繰り返すリスクは 0.16% であり、非重度の即時型反応を起こすリスクは 13.65% である。【22】

ワクチン関連アナフィラキシーは、Brighton Collaboration Criteria(BCC)を用いて診断されており、この基準は専門家以外による post hoc adverse effect after immunization(AEFI)の評価用に設計されている。最小限の情報で BCC を適用することがしばしば必要であり、したがって、ある事象が本当にアナフィラキシーを表していたという確実性のレベルは様々である。【19】【23】2022 年には、口唇腫脹のみを呼吸器症状と誤って分類し、客観的所見では裏付けられない主観的な呼吸器症状を過度に強調することで、アナフィラキシー症例を過大評価していたことがデータから示唆されたことを受けて、BCC が更新された。【24】更新された基準には、肥満細胞の放出および重度のアナフィラキシーを示す客観的な新規発症の消化管症状も含まれている。【19】以前の BCC と更新された BCC の比較を表 I に示す。

表 I 症例の定義と 2007 年版(第 1 版)と 2022 年版(第 2 版)の相違点ブライトン共同計画アナフィラキシーの大基準および小基準

診断基準	BCC バージョン 1(2007)	BCC バージョン 2(2022)	備考
------	-------------------	-------------------	----

トピック

定義	アナフィラキシーは、以下のように複数(2つ以上)の器官系に関連する症候が突然発症し、かつ急速に進行することを特徴とする臨床症候群である:	アナフィラキシーは急性に発症し、患者の以前の安定した状態に著しい変化をもたらし、以下を特徴とする:典型的には複数の器官系(皮膚/粘膜/呼吸器/心血管/消化管)を同時にまたは連続的に侵すが、短期間で(最初の	BC-V2 では突然の発症が除外されており、急速な進行についてより明確な記述が提供されており、多臓器障害がより明確に定義されている。V1 および V2 ともに、あらゆるレベルの診断の確実性を得るためには急速な進行が必要である
----	--	--	--

診断基準	BCC バージョン 1(2007)	BCC バージョン 2(2022)	備考
主要な皮膚	全身じん麻疹(みみずばれ)または全身性紅斑;局所性または全身性の血管性浮腫;皮疹を伴う全身性そう痒	症状または徴候の発現から1時間以内に起こる症状および徴候の急速な進行 ワクチン接種部位以外の部位の蕁麻疹;ワクチン接種部位以外の部位の皮膚の血管性浮腫(腫脹);そう痒を伴う全身性(広範な)紅斑(発赤)	蕁麻疹および血管性浮腫の記述子としての generalized の削除。注射部位の蕁麻疹および血管性浮腫が除外される
小皮	皮疹を伴わない全身性そう痒;全身性のチクチクする感覚;注射部位に限局した蕁麻疹様発疹;眼の充血およびそう痒	そう痒を伴う全身性(広範な)皮膚の紅斑(発赤);眼の充血および/またはそう痒、両眼性かつ新規発症;そう痒を伴わない全身性(広範な)皮膚の紅斑(発赤)	副次的な基準として、発疹を伴わない全身性のそう痒、全身性のチクチクした感覚、注射部位の限局性蕁麻疹の除去。眼の充血および/またはそう痒の新規発症を含めること
主な呼吸器	両側性の笛音(気管支攣縮);吸気性喘鳴;上気道の腫脹(口唇、舌、咽頭、口蓋垂、または喉頭);呼吸窮迫:以下のうち2つ以上:頻呼吸、呼吸補助筋(胸鎖乳突筋、肋間筋)の使用増加、陥没呼吸、チアノーゼ、呻吟	呼吸時の笛音(聴診器を使用してもよいし使用しなくてもよい);吸気性喘鳴(聴診器を使用してもよいし使用しなくてもよい);上気道粘膜の血管性浮腫(舌、咽頭、口蓋垂、および喉頭の腫脹を医療従事者が明確に確認できる)-これには単独の口唇腫脹は含まれない;呼吸窮迫の2つの指標:頻呼吸、チアノーゼ、酸素飽和度90%未満の低酸素症、呻吟、胸壁の陥凹、呼吸補助筋の使用増加	医療専門職によって記録された喘鳴の腫脹を含む。上気道の血管性浮腫の徴候としての口唇腫脹の除去。酸素飽和度90%未満の測定された低酸素症を含める
小呼吸	持続する乾性咳嗽;声嘎れ;喘鳴(wheeze)または吸気性喘鳴(stridor)を伴わない呼吸困難;咽喉閉鎖感;くしゃみ、鼻漏	咳嗽および/またはくしゃみおよび/または鼻水の新規発症および持続	軽微な症状(報告された呼吸困難、咽喉閉鎖感)と徴候(声嘎れ)は削除された。軽微な呼吸器症状(咳嗽および/またはくしゃみおよび/または鼻水)が残存しているが、これは新たに発症したものであり、持続するものでなければならぬと明記されている。
心血管系	測定された低血圧非代償性ショックの臨床診断であり、以下の3つ以上の組合せにより示唆される:頻脈、3秒を超える毛細血管再充満試験時間、中心血液量の減少、意識レベルの低下または意識消失	低血圧を測定した。血管迷走神経性反応に典型的な短時間の自己消散的な意識消失以外の意識消失	非代償性ショック(低血圧または意識消失以外)の臨床的特徴は、基準を簡略化するために主要基準から除外されている。意識消失は低血圧の主要な基準として挿入されている。血管迷走神経性失神をアナフィラキシーと鑑別するために、「血管迷走神経性反応に典型的な短時間の自己消散的な意識消失以外」という警告が挿入されている。
小心血管	以下のうち少なくとも2つの組合せにより示唆される末梢循環の低下:頻脈、血圧低下を伴わない3秒を超える毛細血管再充満試験時間、意識レベルの低下	なし	軽微な心血管系の基準を全て削除した。
主な消化管症状	なし	新規発症の嘔吐;新規発症の下痢	下痢および嘔吐が主要な基準として含まれている
消化管の小病変	下痢;腹痛;悪心;嘔吐	なし	軽微な基準を全て削除した。
主な検査施設	なし	肥満細胞のトリプターゼ上昇	肥満細胞トリプターゼが主要な基準として含まれており、臨床検査の正常上限を超える;または(1.2×ベースラインのトリ

診断基準	BCC バージョン 1(2007)	BCC バージョン 2(2022)	備考
小検査室	肥満細胞のトリプターゼ上昇	なし	プターゼ)+2 ng/L を超えると定義されている。
レベル 1	主要な皮膚科の基準に1つ以上該当し、かつ主要な心血管系基準に1つ以上該当し、かつ/または主要な呼吸器系基準に1つ以上該当する	主要な皮膚/粘膜病変があり、かつ呼吸器、心臓、消化管、臨床検査などの主要な器官系に病変が1つ以上ある	
レベル 2	1つ以上の主要心血管系および1つ以上の主要呼吸器系の基準または1つ以上の主要心血管系または呼吸器系の基準および1つ以上の副次的基準(1つ以上の器官系[心血管系または呼吸器系以外]に関連するもの)または(1つ以上の主要皮膚系)かつ(1つ以上の副次的心血管系および/または副次的呼吸器系の基準)	呼吸器、心臓、消化管、臨床検査を含む2つ以上の主要臓器への浸潤(皮膚/粘膜への浸潤は除外するが、他の臓器に由来するものでなければならない)	
レベル 3	2つ以上の異なる器官/カテゴリーのそれぞれから、心血管系または呼吸器系の副基準に該当する基準が1つ以上、かつ副基準に該当する基準が1つ以上	呼吸器、心臓、消化管、臨床検査などの重大な臓器系への浸潤が1つ以上あり、かつ皮膚/粘膜または呼吸器に由来する軽微な臓器系への浸潤が1つ以上あり、それらは異なる器官系に由来する必要がある	
レベル 4	症例の定義を満たすには証拠が十分なアナフィラキシーの報告	レビューのために提供された情報が不十分であり、どのレベルの確実性も満たしていない。これには、何らかの徴候および/または症状の記載がないアナフィラキシーを記録した報告が含まれる場合がある。	
レベル 5	記載なし	レビューのために十分な情報が提供され、いかなる確実性のレベルにおいても症例の定義を満たさないと判断された場合	

- [新しいタブでテーブルを開く](#)

## 原因、機序、およびリスク

米国で配布されているワクチンには、ポリエチレングリコール(PEG)2000 とトロメタミンを含有する mRNA ベースの COVID-19 ワクチン、アデノウイルスベクターベースの COVID-19 ワクチン、ポリソルベート 80(PS 80)を添加剤として含有するタンパク質サブユニットワクチンなどがある。PEG(および程度はかなり低い PS 80 とトロメタミン)が IgE 媒介性反応の原因として疑われているが、証明はされていない。【18】【25】【26】【27】いくつかの国では、PEG および PS アレルギーの個人に対して COVID-19 ワクチンの接種を禁止しているが、データからは、これらの集団では初回反応および反復反応の可能性が低く、PEG または PS に対する皮膚テストでは予測できないことが示唆されている。【18】【26】ある研究では、反応が抗 PEG IgG 機構(例、補体活性化関連偽アレルギー)を介して起こる可能性が示唆された。【26】【28】COVID-19 ワクチンの mRNA に対するアレルギー反応について報告/自己報告された症例を対象としたいくつかの観察研究では、女性や食物および薬剤/ワクチンに対する反応などのアレルギー症状の既往を報告した個人では、これらの反応がより起こりやすい可能性があることが指摘されている。【29】【30】【31】しかしながら、現時点では再現性のある危険因子に関する決定的なエビデンスは証明されていない。

## 即時型アレルギー反応に類似する非アレルギー性の病態

COVID-19 ワクチンの接種では、即時型アレルギー反応を、そのような反応に酷似した類似現象と鑑別することが課題となっている。このようなワクチン接種後の現象は、予防接種ストレス性反応(immunization wound response:ISRR),不安またはストレス誘発性症状(例、紅潮、じんま疹、および呼吸困難)として現れる一連の良性症状、血管迷走神経性反応、または解離性神経症状さえも反映している。【19】【32】【33】わが国の研究では、Moderna 社のワクチンによる ISRR の発生率は 100 万接種当たり 2129 例と推定され、危険因子としては若年であること、女性であること、アレルギー、甲状腺疾患、および精神障害の既往などが挙げられている。【34】世界保健機関(World Health Organization)は、ストレス反応とアナフィラキシーを鑑別するための有用なガイドラインを提供している。【35】誘発性喉頭閉塞(例、呼吸困難、喘鳴、および咽喉閉鎖感を呈することがある声帯機能不全)が単独で、または ISRR の一部として生じ、急性気管支攣縮に類似することがある。【19】【33】ISRRs には、肥満細胞の活性化やメディエーターの放出は関与しない。古い BCC を用いることで、ISRRs の一部の症状をアナフィラキシーの大基準または小基準に分類することができる。【19】

## 遅延型過敏反応または有害皮膚反応

### 概要

COVID-19 ワクチンは、遅延型(4 時間を超える)の様々な皮膚反応との関連が報告されており、遅延型の大きな局所反応(DLLRs,すなわち接種部位またはその付近の皮膚反応)から麻疹様発疹を含む全身性反応まで様々である。【36】【37】【38】蕁麻疹(急性、慢性[6 週間以上持続],および誘発性[皮膚描記症])【36】【37】【39】【40】ばら色糝糠疹様の発疹【36】【37】【41】凍瘡【36】【37】【42】【43】水疱性類天疱瘡【44】その他(図 1)【36】【44】【45】【46】mRNA COVID-19 ワクチン接種後の遅延型皮膚反応の発生率は 1~2%と推定されている。【47】



図 1 mRNA COVID-19 ワクチン接種後の遅延型皮膚反応(A)遅延型の大きな局所反応。(B)蕁麻疹(急性、誘発可能[皮膚描記症])。(C)麻疹様(D)ワクチンに関連した丘疹および局面の発疹。

- [大きな画像を表示する](#)
  - [図形ビューア](#)
- [高解像度画像のダウンロード](#)
  - [ダウンロード\(PPT\)](#)

## 遅発性の大きな局所反応

DLLRs は全てのワクチンに続いて報告されているが、Moderna 社の mRNA ワクチン(mRNA-1273,Spikevax)が最も一般的なようである。【45】【48】Moderna 社が最初に実施した臨床試験では、DLLRs に関するデータは限られていた(1 回目の投与後で 0.8%,2 回目の投与後で 0.2%)。mRNA ワクチン接種後の DLLRs は、古典的には接種の 8 日後に接種部位またはその付近に生じ、発赤、硬結、および圧痛を伴う。形態は紅斑性の標的状斑から大きな局面まで様々で、病変の直径は典型的には 5~20 cm である。典型的には 4~5 日かけて消退し、治療は支持療法(例、氷冷、抗ヒスタミン薬、および外用コルチコステロイド)による。【45】DLLRs は、病理学

的には T 細胞介在性遅延型過敏反応と一致するようであるが【45】予測どおりに再発して悪化する反応ではなく、必ずしも臨床的に一貫しているとは限らず、散発的に再発し、再発時にはより軽度となることがある。【49】

## 蕁麻疹/血管性浮腫

蕁麻疹は COVID-19 ワクチン接種後に報告されており、mRNA ワクチン接種後の方が頻度が高いようである。蕁麻疹の発生率は 1~2% の範囲であり、リスクは用量を問わず一貫しているようである。【47】【50】血管性浮腫の有無にかかわらず、蕁麻疹は即時に発現するが、遅発性に発現することの方が多い。mRNA ワクチンの追加接種後によくみられる症状は、mRNA ワクチン接種から約 10 日後の蕁麻疹である。【39】【51】オンラインの臨床レジストリーを用いて、患者(平均年齢 42 歳;女性 88%,白人 82%)における血管性浮腫および/または蕁麻疹のイベントに関する 60 件の報告が検討され、少数(17%)の患者に慢性自然蕁麻疹の基礎病歴が認められた。症例は一般的にコルチコステロイド治療および緊急または救急診療を受けたが、入院を必要とする症例はまれであり、エピネフリンの筋肉内投与を受けた症例はほとんどなかった。単変数解析の結果、Pfizer 社 (BNT162b2, Comirnaty 社) のワクチンと Moderna 社のワクチンでは蕁麻疹および血管性浮腫の発現に差がある可能性が示され、Pfizer 社のワクチンでは典型的に蕁麻疹の発現が早かったのに対し、Moderna 社のワクチンでは蕁麻疹の発現が遅く、持続期間が長かった。【52】具体的には、遅発性蕁麻疹の発生率が Moderna 社の方が Pfizer-BioNTech 社より高かった(69%対 26%; $P<.001$ )。Moderna 社の解決時間は Pfizer-BioNTech 社よりも 1 週間を超えることが多かった(31%対 6%; $P=.014$ )。【52】

COVID-19 ワクチン接種後に急性蕁麻疹を発症した一部の患者は、6 週間以上持続する蕁麻疹と定義される慢性蕁麻疹を発症する。【39】【53】【54】【55】【56】発生率は不明であるが、現在までにワクチン接種者のうち相当数が罹患しており、COVID-19 ワクチン接種後に慢性蕁麻疹と診断された個人で構成されるオンラインのプロワクチン支援グループには、2023 年 3 月 27 日時点で 7400 人のメンバーが参加していた。【53】多くの AEFI は自己限定性であり、ほとんどが 3 日未満の短期間で消失するが【57】

COVID-19 ワクチン接種後の蕁麻疹は長期にわたり、生活の質やワクチン接種に対する躊躇に影響を及ぼす可能性がある。オンライン患者登録研究において、COVID-19 ワクチン接種後に蕁麻疹を発症した 265 人がオンラインで蕁麻疹コントロール検査を完了した。【58】回答前の 4 週間で、これらの患者は蕁麻疹の身体症状を呈し(非常に重症または重症、73%)、生活の質にも影響が及んでいた(非常に重症または重症、61%)。【59】

## ワクチン関連の丘疹および局面の発疹

臨床的に T 細胞媒介性であると考えられる皮膚反応の重要な一群が、58 例の病理組織学的検討のための生検を実施した皮膚科登録から同定された。【60】臨床的には明確な反応パターンがみられるが、病理は単一の病理組織学的過程のスペクトラムのようである。このスペクトラムの最も重症な部分では、患者は生検で劇的な海綿状態を特徴とする水痘様発疹を呈することがある。卵円形の鱗屑を伴う局面および海綿状態(境界面の変化を伴う)を伴うばら色秕糠疹など、中等度の病変が現れることもある。軽症例では、生検時に境界面の変化を示す湿疹様発疹を患者が経験することがある。【36】

## その他の皮膚反応

COVID-19 ワクチン接種後に遅発性皮膚反応が発生する他の臨床パターンとしては、以下のような水疱性類天疱瘡などがある。【44】皮膚過敏症、帯状疱疹【61】扁平苔癬様、凍瘡、好中球性皮膚病、白血球破壊性血管炎、多形紅斑、麻疹様、および先端紅痛症。【36】【62】【63】急性汎発性発疹性膿疱症、大多形紅斑、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応、スティーブンス-ジョンソン症候群様疾患など、COVID-19 ワクチン接種後にみられた重度の皮膚有害反応も、mRNA からの症例報告ではほとんど報告されていない。【64】【65】【66】および非 mRNA【67】構成体

## 因果関係

遅延型反応では、反応を COVID-19 ワクチンと関連付けることがますます困難になっており、皮膚反応がワクチン接種によるものであることを証明できない場合も多い。臨床的にベストプラクティスとなるのは、標準化された因果関係の評価を用いることであろう。【68】

また、接種から一定期間が経過していることを考慮する(例、Centers for Disease Control and Prevention[CDC] は mRNA ベースの COVID-19 ワクチンに対して 21 日間を採用/提案している)。【69】

研究におけるベストプラクティスは、因果関係の評価を強化するために、ワクチン接種以外で発生するこれらの同じ反応の発生リスクを考慮することであろう。【70】【71】【72】

標準的な悪性度分類を適用することは、臨床診療と研究発見の両方に有益であろう。【69】

## 危険因子

遅発性反応および皮膚反応のリスクは、女性および Moderna 社の mRNA を用いた COVID-19 ワクチン接種者で高い。【31】【36】アレルギー疾患の既往も孤立性皮膚反応の危険因子となりうる。【31】

医療従事者の前向きコホートを用いて、従業員は「高リスク」のアレルギーがあることを自己同定した(「ワクチン、注射薬、またはその他のアレルゲンに対する過去の重度のアレルギー反応の自己報告」)。【31】補正後モデルでは、「高リスク」のアレルギー歴は mRNA 発現後の COVID-19 ワクチン接種後の蕁麻疹(補正後リスク比、3.81;95%CI,2.33-6.22)および血管性浮腫(補正後リスク比、4.36;95%CI,2.52-7.54)のリスク上昇と関連していた。【31】蕁麻疹と血管性浮腫を最も識別しやすいと考えられる臨床医療従事者に限定した感度分析では、「高リスク」のアレルギーを自己報告した場合、蕁麻疹(リスク比[RR],7.39;95%CI,3.33-16.40)および血管性浮腫(RR,4.76;95%CI,1.53-14.82)のリスク増加との関連が認められた。【31】アトピーの既往は、

Oxford/AstraZeneca 社のワクチン接種後の皮膚反応のリスク増加と関連している可能性がある。【73】タイで実施された SARS-CoV-2 の弱毒生ワクチンに関する研究では、アトピーの既往(アレルギー性鼻炎、喘息、蕁麻疹、または食物アレルギーと定義)がワクチン接種後の蕁麻疹( $P<.001$ )および局所反応( $P>.001$ )のリスク上昇と関連していた。【73】

## その他の AEFI

COVID-19 ワクチン接種後に最もよくみられる有害事象は、反応原性、自然に軽快する良性のものである。これらには、局所作用(すなわち、注射部位の痛み)ならびに発熱、筋肉痛、頭痛、疲労などの全身徴候および症状が含まれる。【74】これらの有害事象は一般に軽度で、数日しか持続しない。さらに、COVID-19 ワクチンの臨床試験では、プラセボ群の 35%が同様の局所および全身の症候を経験しており、介入による望ましくない結果への期待が自己達成的な予言となった場合に生じる、有意な「ノセボ」反応が実証された。【75】CDC の Vaccine Safety Datalink では、他にもいくつかの AEFI が評価されている。【76】CDC のワクチン有害事象報告(Vaccine Adverse Event Reporting)という自己報告データベースがあり【77】追加調査を促す統計的基準を満たすものはほとんどない。ただし、J&J/Janssen の COVID-19 ワクチンには以下のような重大なシグナルが関連している:(1)Thrombosis with thrombocytosis syndrome が、接種 100 万回当たり約 4 例に発生している【78】(2)ギラン-バレー症候群は主に 50 歳以上の男性にみられ、Pfizer-BioNTech または Moderna の mRNA COVID-19 ワクチンを使用した場合と比較して 21 倍高い。【72】同様に、心筋炎と心膜炎も mRNA ベースの COVID-19 ワクチンに関連する有意なシグナルを示しており、青年および若年成人男性では mRNA ワクチンの 2 回目の接種から 7 日以内に発生率が最も高くなる(接種 100 万回当たり 52.4~106.9 例)。【79】

## 管理と予防

### 直ちに全身

ワクチン過敏症に一致する COVID-19 ワクチンによる即時型の全身反応はまれである。急性期における初期管理には、ワクチン反応および症状の状況を慎重に評価することを含めるべきであり、これが ISRR またはアナフィラキシーを含む即時型過敏反応と一致する可能性があるかどうかを評価する。【33】

\*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。

皮膚症状に対しては、抗ヒスタミン薬による治療と患者を安心させることで典型的には十分である。しかし、重度のまたは進行性の反応をエピネフリンの筋肉内投与や抗ヒスタミン療法で治療したり、体位変換、酸素投与、および適応があれば輸液による支持的管理の必要性を評価したりするための閾値は低くすべきである。【80】

初回またはその後の COVID-19 ワクチン接種に対する即時型アレルギー反応の疑いに関して、その後のワクチン接種に関する CDC の文言は依然として保守的である。【81】このことは現在のエビデンスと矛盾しており、Allergy and Immunology のコミュニティが推奨しているワクチン有害反応に対するアプローチ(この状況における 2 回目以降の COVID-19 ワクチン接種の安全性を支持している)と一致するように更新する必要がある。【82】COVID-19 ワクチンの初回 mRNA ワクチンに対して即時型アレルギー反応を示した個人への再接種に関するメタアナリシスでは、重度の反応が再発するリスクがまれにあることが実証されており、そのような患者には、訓練を受けたアレルギー専門医の監督下で、またはそれが不可能な場合にはアナフィラキシーの評価および管理ならびに ISRRs の認識について訓練を受けた者がいる状況で、安全に再接種を行うことができる。【22】2012 年版の Adverse Reaction to Vaccines practice パラメータでは、即時型アレルギー反応が疑われる状況で段階的な投与が必要かどうかを判断するために、ほとんどのワクチンおよびワクチン添加剤について皮膚テストを行うことが提案されているが【82】データは、このアプローチが COVID-19 mRNA ワクチンおよび添加剤との併用では有用性が限られることを示唆している。【28】【83】【84】【85】ワクチンまたは添加剤の試験を評価した研究のメタアナリシスでは、次の投与に対して直ちに重度のアレルギー反応を起こす可能性が高い個人を同定する際に、特異度が高いにもかかわらず感度が非常に低いことが示されている(表 II)。【86】コンセンサス GRADE に基づくガイダンスでは、即時型反応の既往があり追加接種を希望する人には再接種を強く推奨し、ワクチン接種を中止すべき人または再反応のリスクがある人をリスク層別化する手段としてワクチンまたはワクチン添加剤の検査を行わないことを強く推奨し、反応のリスクを低減するために分割投与(段階的)または前投薬を行わないことを条件付きで推奨している。【87】注意すべき点として、ワクチンおよび添加剤の検査を行わないように勧めるエビデンスが強く推奨されており、確実性が中等度のエビデンスによっても支持されているが、一部の薬物およびワクチンアレルギーの専門家は、COVID-19 ワクチンアナフィラキシーの既往がある患者に対してワクチンの皮膚テストを行うことを選択する可能性がある。さらに、2 回目の即時型または遅延型反応に対する抗ヒスタミン薬の前投薬の臨床的有効性を評価するようにデザインされた薬剤疫学研究はこれまでに実施されていないため、最初の反応後に次のワクチン接種を考慮するためのアプローチに関するガイダンスは、依然として患者の好みにある程度左右される可能性がある。

表 II Summary における初回 mRNA COVID-19 反応の診断検査成績

検査試薬	TP 期	FP 期	FN 型	TN 型	セレン	95%CrI 種	95%CrI	PLR 期	NLR 群
全ての薬剤、併用	5.	27	88	458	0.03	0.00~0.080.980.95-1	2.75	0.99	
いずれかの mRNA ワクチン	3	8	11	95	0.2	0.01~0.520.970.9~1	4.75	0.84	
mRNA-1273 ワクチン(Moderna 社)	2	6	1	27	0.59	0.08~0.980.760.01~1	2.3	0.52	
BNT162b2 ワクチン(Pfizer-BioNTech)	1	2	10	68	0.1	0.00~0.380.990.94-1	1.3	0.92	
PEG 療法	1	11	45	240	0.02	0.00~0.070.990.96-1	2	0.99	
±									
PS 期	1	8	32	123	0.03	0.00~0.110.970.91-1	1.5	0.99	
±									
感度分析(全薬剤、併用)									
試験に組み入れられた初回投与アナフィラキシー患者	5.	26	82	435	0.03	0.00~0.090.980.95-1	6.5	0.89	
初回投与時にアナフィラキシーを発症した患者は試験に組み入れなかった	0	0	10	10	0.07	0.00~0.450.980.76-1	2.5	0.97	
段階別負荷試験は許容される	4	15	45	197	0.08	0.01~0.230.970.9~1	1.4	0.98	
段階別負荷試験は許可されない	1	11	47	248	0.01	0.00~0.060.990.96-1	2	0.99	
前投薬の許可	0	11	54	183	0.00	0.00~0.030.980.93-1	0.5	1	
前投薬の禁止	5.	15	38	280	0.09	0.01~0.250.980.94-1	3.67	0.92	
2 回目のアナフィラキシーの予測のみ可能	2	26	12	433	0.11	0.01~0.320.980.95-1	6.5	0.89	

CrI:Credible interval、FN:偽陰性、FP:偽陽性、NLR:陰性尤度比、PLR:陽性尤度比、Se:感度、TN:真陰性、TP:真陽性。

\*段階的負荷(graded challenge)および前投薬(premedication)を用いた研究も含まれていた。

†試験した分子量の PEG を含む。

‡試験したポリオキシエチレングループ番号を含む。

- [新しいタブでテーブルを開く](#)

ブランドまたはワクチンプラットフォームの切り替え【88】【89】または COVID-19 ワクチンに対する即時型アレルギー反応の既往がある人への追加接種については、十分に研究されておらず、必要であるとは考えられていないものの、依然として嗜好に応じたケアの選択肢である。CDC は、COVID-19 ワクチンに対して重度のアレルギー反応を起こしたことがある患者には、同じ種類の COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種を行わないよう推奨しているが、これは現在のエビデンスと矛盾することであり、同じワクチン構成体であっても 2 回目以降の COVID-19 ワクチンの安全性を支持する Allergy and Immunology コミュニティの経験を反映させるための更新が必要である。自然感染とワクチンによる免疫の組み合わせに関する新たなデータは、このような個人に対する追加接種の決定にさらに影響を及ぼす可能性があり、COVID-19 感染に対する防御免疫を構成するものが十分に解明されていないことを考慮すると、この選択も選択しやすいケアである。

### 遅延型過敏反応または有害皮膚反応

COVID-19 ワクチン接種後に遅発性皮膚反応を呈した患者の大多数では、今後の COVID-19 ワクチン接種に禁忌はない。例外としては、COVID-19 ワクチン接種後に重度の皮膚有害反応を呈した患者などが考えられる。実際、皮膚反応が予測どおりに再発するかどうかは不明であり、同じ COVID-19 ワクチン構成体であっても耐性が生じたという症例報告や症例報告がある。ワクチン接種後 3 日以内に生じた遅延型皮膚反応に関する研究では、1 回目の接種で皮膚反応がみられた患者の 83%で 2 回目の接種で再発がみられなかった。【47】

しかしながら、慢性蕁麻疹、水疱性類天疱瘡様皮疹、またはワクチンに関連した丘疹および局面の出現など、長く持続して強い影響を及ぼす遅延型反応の多くでは、ワクチン接種を繰り返す前に皮膚反応を最適にコントロールすることが推奨される。局所、経口、または注射(例、慢性蕁麻疹に対するオマリズマブ)によってもコントロールが可能である。【39】または水疱性類天疱瘡様【90】薬剤。DLLR の既往がある患者やワクチン接種後に急性蕁麻疹がみられた患者など、アレルギー反応に対して毎日の投薬を継続する必要がない患者では、抗ヒスタミン薬の前投薬を考慮してもよい。この方法の有効性は対照研究では証明されていないが、ワクチン接種の数日前に抗ヒスタミン薬の投与を開始し、最後のワクチン接種でアレルギー反応が起こった日まで継続することが有害である可能性は低く、患者共同の意思決定の一部となりうる。コルチコステロイドの前投薬が有用であることを支持するエビデンスはなく、ワクチンの免疫応答に影響を及ぼす可能性があるため推奨されない。【91】【92】

一部の臨床医は、再接種に関する共同意思決定の指針として SARS-CoV-2 に対する抗体を評価することを検討しているが、SARS-CoV-2 に対する免疫防御との相関関係はまだほとんど解明されておらず、臨床的防御につながる抗体レベルは存在しない。既存の市販の血清学的検査には以下のものがある:Roche(スイス、バーゼル)Elecsys 社の抗 SARS-CoV-2 S 抗体検査(SARS-CoV-2 スパイク(S)タンパク質受容体結合ドメインに対する抗体;抗スパイク抗体を評価)および Roche 社の抗 SARS-CoV-2 N 抗体検査(SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドドメインに対する抗体;抗ヌクレオカプシド抗体を評価)。これらの検査は半定量的であり、中和免疫学と関連する。【93】【94】SARS-CoV-2 の T 細胞応答も、全身応答とウイルス侵入部位に常在する応答の両方とも明らかに重要であり、臨床診療に情報を提供するためにこれらを測定する標準化または妥当性が確認された機構は存在しない。

特定の COVID-19 ワクチンに反応した患者には、ワクチンへのアクセスのしやすさと保健当局による承認という観点から、全症例に対して別のワクチンの使用(Pfizer 社から Moderna 社への変更、その逆の変更、または mRNA ワクチンから非 mRNA ワクチンへの変更)を考慮してもよい。ワクチンの入手可能性は依然として重要な考慮事項である。例えば、米国では 2023 年 5 月 7 日をもって Janssen の投与が中止された。【95】そして、ほとんどの人に推奨される唯一の非 mRNA ワクチンは、Novavax 社が製造する蛋白サブユニットワクチンである。現在、このワクチンは全てのワクチンセンターで使用できるわけではなく、本稿執筆時点でオミクロン株ワクチンは使用できず、過去にブースト接種を受けたことのある個人に対する追加接種はできない。【96】

## その他の AEFI

患者が重度または重大な AEFI に罹患した症例における意思決定の指針となるデータは限られているが、CDC からの注意事項および禁忌に関するガイダンスがある。【97】現在の CDC のガイダンスでは、将来のワクチン接種に対する予防措置として COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎または心膜炎に言及しており、十分なデータが得られるまで再接種を行わないか、急性エピソードの消失から 1 年以上経過するまで待つよう推奨している。【95】意思決定の指針となる症例集積データが限られているため、ギラン-バレー症候群または血小板減少症を伴う血栓症などの他の AEFI も予防措置または禁忌とすべきである。個々の症例では、患者とその反応を具体的に考慮し、患者の共同意思決定の一環としてリスクとベネフィットについて話し合うことが必要である。

## 患者の評価

報告されているワクチン反応のスペクトラムとそれらの反応のリスクを増減させる因子に関する知識は、ワクチン接種が推奨される患者を評価する上で有用である。これには、以前のワクチン接種に対して反応を示したことのある個人と、ワクチンの適応となる個人の集団全体の両方が含まれる。後者では、初回接種またはその後の接種を行う前に、ワクチンに対する有害反応の潜在的または疑いのある危険因子について、全てのワクチン候補をスクリーニングすることの有用性に関する問題が扱われている。これらの因子には、アレルギー/アトピーの既往、アナフィラキシーの既往、添加剤アレルギー(既知または疑い)、多剤感受性、その他の因子が含まれることが示唆されている。スクリーニングは、重度の副作用の頻度が高く、副作用のリスクのある患者を特定するための意味のある検査または因子がある場合にのみ正当化される。集団スクリーニングに関して、米国の集団 (n=300,000,000) を対象としたあるコンピュータシミュレーションでは、ワクチン接種歴のない個人を対象にリスクで層別化したワクチン接種を行うと、ワクチン接種の遅れとワクチン接種に対する躊躇の結果、500,596,316 ドルの費用と 7,607 人の命が失われる可能性があることが示唆された。【98】リスク低減策としてのスクリーニングまたは検査には時間と費用がかかるため、患者と臨床医の双方にとってワクチン接種の継続が困難になる可能性がある。

以前のワクチン接種に対して反応を示した患者の評価は、反応のタイミング、主観的および客観的な症状発現、ならびにそれらが既知の病態生理学的過程を反映しているかどうかを含む反応の詳細な病歴から始まる。【99】ワクチン反応の潜在的リスクについて患者を評価する際には、勧告では、反応の発生確率、種類、および重症度を決定する因子だけでなく、その勧告が患者および社会全体に望ましい結果をもたらすかどうかも考慮しなければならない。【100】【101】患者の評価は、患者、医師、地域社会(社会)という異なる視点から行われる(図 2)。【102】

What the patient wants to know	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Why is it important to get the vaccine?</li> <li>✓ What are the possible side effects? Are there possible serious reactions?</li> <li>✓ Do I have higher risk for reaction to the vaccine (or for severe disease) because of prior allergies or reactions (or other factors)?</li> </ul>
What the clinician wants to know	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Are there risk factors that should be evaluated before initial or repeat vaccination?</li> <li>✓ What are the patient's values and preferences?</li> <li>✓ What is the public health impact of vaccination or non vaccination?</li> </ul>
What the community wants to know	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ What measures can improve public health and reduce the impact (and cost) of the disease or any adverse reactions to the vaccine?</li> <li>✓ What are the most impactful outcomes (prevention of disease; prevention of hospitalization; prevention of mortality)?</li> </ul>

図 2 ワクチンに対する反応の潜在的リスクに関する個人の評価

- [大きな画像を表示する](#)
  - [図形ビューア](#)
- [高解像度画像のダウンロード](#)
  - [ダウンロード\(PPT\)](#)

患者はワクチン接種の重要性と起こりうる害について知りたがっている。患者にとって重要なアウトカムは、COVID への感染を回避すること、重症感染症(入院)を回避すること、およびワクチンによる有害作用を回避することである。有害反応の頻度または重症度に影響を及ぼす因子を認識し、有害反応のリスクを予測または最小化できる検査や介入があるかどうかを認識することが重要である。ワクチン接種後にみられる症状のうち、重度ではなく自然に消失するものについては、通常は臨床医の懸念は小さいが、そのような軽度の症状は、患者がワクチン接種を躊躇する原因となりうる。COVID-19 ワクチン接種後に蕁麻疹を発症した Massachusetts General Hospital Vaccine Allergy Registry の回答者 271 人を対象とした研究では、大半の回答者(186 人[69%])が、たとえ推奨されたとしても、今後 COVID-19 ワクチンの接種を受ける可能性は低いと報告した。【59】

臨床医は、ワクチンに対する反応のリスクについて個人を評価することに関して何が推奨されるかを知りたいと考える。患者評価に関する推奨では、潜在的な有益性または有害性の可能性に加えて、共同意思決定モデルの一部としての患者/家族の価値観および希望を考慮に入れるべきである。しかし勧告には、費用、公平性、実現可能性(患者にとっては、例えば治療の負担;システムにとっては、例えば治療を効果的に行うことができるか、特別な専門知識が必要か)などの公衆衛生および地域社会の価値観も組み込まれている。【100】【101】

地域社会は、最小限のリスクと最小限の費用で公衆衛生を最大化する方策を知りたがっている。患者はワクチンの潜在的な有益性または有害性を経験するが、必要とされる費用および資源は地域社会および社会全体で共有される。【103】費用や資源を個々の患者に対する医師の意思決定に組み込むべきかどうかについては議論があり、政治的な意味合いを帯びる可能性がある。しかしながら、何も行動を起こさない場合の費用とリスクは、医師と地域社会が考慮しなければならない。感染力が強く、感染の重症度が高ければ高いほど、経済的および社会的な機能不全や不安定性を引き起こす大きな混乱を回避するために、全例にワクチン接種を行うことの重要性が高まる。COVID-19 の場合、ワクチン接種者と比較してワクチン未接種者では、COVID-19 感染症の発生率が 3 倍高く、COVID-19 関連死の発生率は 16 倍高かった。2 価(BA.4/BA.5)ワクチンの追加接種により、COVID-19 感染症の発生率と死亡率はさらに低下した。【7】【104】ワクチン接種によって得られる防御効果、特に COVID-19 感染による死亡に対する防御効果は、ほとんどの接種対象者にとって潜在的なリスクを上回る。個人にワクチン接種を行わない場合の公衆および個人の健康上のリスク(ウイルス感染とさらなる感染拡大、COVID-19 の重症度、および死亡率)は、有害反応の絶対リスクと比較して考慮する必要があり、このことを知っておくことで、重症度の低い有害作用をより受け入れやすくなる可能性がある。

患者の希望は、有害作用の種類および頻度に関する患者の理解および信念、ならびに予防接種を受けない場合の感染症の重症度のリスクに関する患者の懸念の程度に影響される。【103】

ワクチン接種の躊躇は多くの因子に起因する可能性がある。躊躇を最小限に抑え、集団を最大限に保護するためには、信頼できる情報源、ワクチン接種施設、および個人の医療提供者から得られたエビデンスに基づく正確な情報を利用することが不可欠である。COVID-19 ワクチンの接種は複数の社会人口学的特性と関連しており、ある研究では、親および保護者が高い学業成績( $P<.001$ ),高い収入( $P=.048$ ),高い医療保険( $P=.05$ ),高い医療リテラシー( $P=.024$ ),および高い医療計算能力( $P=.049$ )を有している場合に、ワクチン接種を受ける可能性が高くなることが明らかにされた。【105】

## 共同意思決定

医学的な推奨には強いものもあれば条件付きのものもあり、患者、医師、政策立案者に影響を及ぼす(表 III)。【100】強い勧告はほとんど常に遵守され、質の指標として使用することができるが、条件付きの勧告はより微妙である。条件付きの推奨を行うには、患者の希望および状況をよりよく認識する必要があり、個々の患者に対して異なる選択が適切である可能性があることを認識する必要がある。医学的な推奨が条件付きである場合には、それを政策基準やパフォーマンス指標のベンチマークとみなすことは通常適切ではない。【100】

表 III 強力な推奨と条件付き推奨の意味

意味	強く推奨する	条件付きの推奨
患者向け	このような状況にある個人の全員またはほぼ全員が、推奨される行動方針を望むであろう。	この状況にある個人の大半は提示された行動方針を望むであろうが、多くの個人は望まないであろう。

意味	強く推奨する	条件付きの推奨
医師向け	全員またはほぼ全員が、推奨された一連の患者によって適切な選択肢は異なり、臨床医は患者が自身の価値観や措置を受けるべきである。個人の価値観や希望に沿った管理方針を決定できるよう支援しなければならない。意思決定に沿った意思決定を支援するために正決定支援ツールは、個人が自身の価値観や希望に沿った意思決定を行式な意思決定支援ツールが必要になる可うの役に立つ可能性がある。医師は決定に向けて取り組む際には、患者の性能は低い。	この勧告は、パフォーマンス指標としての利
政策立案者	用を含め、ほとんどの状況で方針として採用政策決定には、実質的な議論と多くの利害関係者の関与が必要である。	用を、ほとんどの状況で方針として採用政策決定には、実質的な議論と多くの利害関係者の関与が必要である。
にとつて	用することができる。ガイドラインに従ってこ政策は地域によっても異なる可能性が高い。パフォーマンス指標では、この勧告を遵守することは、質の基準または管理の選択肢について十分な検討が行われているという事実	に焦点をパフォーマンスの指標として用いることができ置く必要がある。

Chu et al.の許可を得て転載【100】

• [新しいタブでテーブルを開く](#)

推奨が強力なものか条件付きのものかは、エビデンスの確実性に大きく影響されるが、それはトピックに情報を与えるエビデンスの量だけでなく、利用可能なエビデンスの試験デザインにも依存する。【100】【102】それでも、試験デザイン自体はエビデンスの確実性を判断するのに十分ではなく、ランダム化比較試験でさえバイアス、不正確さ、一貫性のなさ、間接性、公表バイアスのリスクの影響を受ける可能性がある。エビデンスの確実性は、高い、中等度、低い、非常に低いなどの評価が可能である。【102】

しかしながら、エビデンスだけでは、ある推奨が強固なものか条件付きのものかを完全に判断することはできず、その判断は、便益と害のバランス、公平性、実行可能性、受容性、費用対効果など、患者および集団に対する医療提供の実践的側面にも依存する。【100】【103】【102】したがって、全ての医学的推奨は、望ましいと考えられるアウトカムと望ましくないと考えられるアウトカムのバランスを反映したものとなる(図 3)。【100】【102】このエビデンスから推奨への変換(method of evidence to recommendation translation)とは、医学的推奨に対する GRADE(Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)アプローチを示したものであり、American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology や American College of Allergy, Asthma, and Immunology など 19 カ国の 110 を超える組織で採用されている。【106】GRADE は即時型全身反応に使用されているが、我々の知る限りでは、遅延型過敏反応や有害皮膚反応、その他の AEFI に対しては現在まで使用されていない。

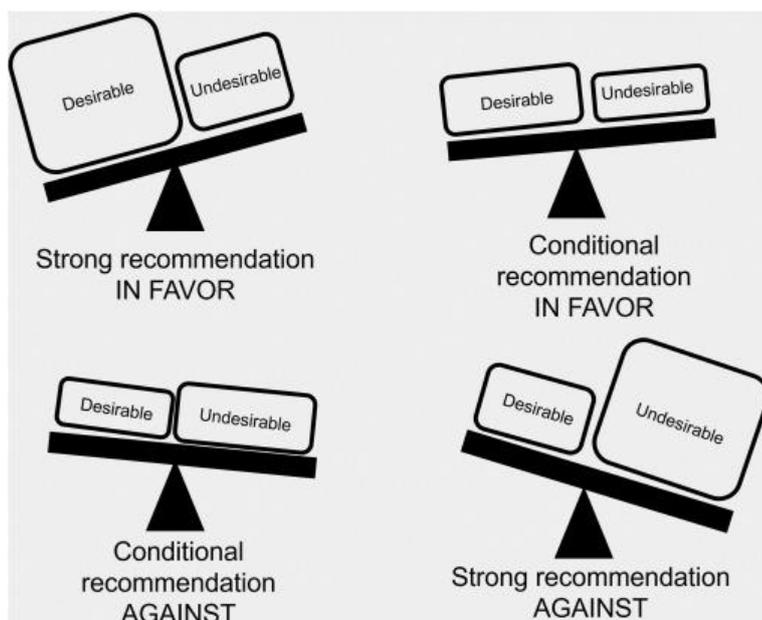


図 3 GRADE に関する推奨事項と強い推奨事項と条件付き推奨事項のバランス医学的推奨は、エビデンスの強さ、便益と害のバランス、公平性、実行可能性、受容性、および費用対効果などのいくつかの因子に基づいて、強固なものにも条件付きのものにもなりうる。これらの考慮事項を明確に評価し、望ましい効果と望ましくない効果のバランスを考慮して、一連の行動に対して強いまたは条件付きの推奨を行うか否かを決定する。条件付き推奨は共同意思決定のためのナビゲーションシグナルである。出典: Brozek et al.【103】また、Shaker らの論文からも転載している。【102】

- [大きな画像を表示する](#)
  - [図形ビューア](#)
- [高解像度画像のダウンロード](#)
  - [ダウンロード\(PPT\)](#)

条件付きの推奨は、共同意思決定のためのナビゲーションシグナルとして認識されるべきである。【100】【103】【102】共有意思決定(shared decision making)は、医療コミュニケーションの重要かつ広く認識されたパラダイムであり、ここでは患者が医療上の信念や希望を含めた自身の状況において専門家として尊重される一方で、臨床医は豊富な臨床経験とともに目の前の医学的決定に関連する専門知識を提供する価値あるパートナーである。【107】【108】患者と臨床医間のパートナーシップは、患者の選択に情報を与える反復的な対話を可能にし、決定の不確実性と後悔が少なく、より大きな自律性と自信を特徴とする医学的決定につながる。共同意思決定(shared decision making)は、患者の目標と希望を引き出す「チームトーク」、選択肢を明確にする「オプショントーク」、希望に応じた意思決定を行う「ディシジョントーク」という相互に関連する3つの会話によって特徴づけられる。【107】【108】

アレルギー反応のリスクがあると考えられる患者に対する COVID-19 ワクチン接種の臨床診療に推奨策を組み込む上では、推奨の強さと共同での意思決定を理解することが中心となる。【18】【88】COVID-19 ワクチンに対する即時型アレルギー反応のリスクに関して公表された最初の系統的レビュー、メタアナリシス、GRADE 評価、および国際合意文書において、多くの推奨事項が強固なものであったが(COVID-19 ワクチンまたは添加剤に対する重度の反応の既往がない個人に対するワクチン接種の推奨など)、いくつかは条件付きであった。重要なことに、エビデンスが進歩している。例えば、2021年の専門家委員会は、研究以外の場で COVID-19 ワクチンの添加剤に対するルーチンの皮膚テストを実施しないよう提案したが、2023年の更新では、添加剤のテストの感度が非常に低いことを示唆したシステムティックレビューとメタアナリシスの公表を受けて、添加剤のテストを実施しないよう強く勧告した(表 II)。【86】

## 結論

世界的な COVID-19 ワクチンの入手可能性には現在ギャップと不平等があるが、世界的なパンデミックの発生から1年も経たないうちに COVID-19 ワクチンが便宜的に生産・導入されたことは、前例のない世界的な成功例である。COVID-19 ワクチンの普及には、アレルギー専門医と免疫専門医が重要な役割を果たしてきた。さらに、COVID-19 ワクチンの接種に禁忌となるアレルギーの既往がないこと、および COVID-19 ワクチンの1回目とその後の接種後に発生する反応はほとんど再現性がないことを裏付けるデータに、これらの知見が大きく貢献している。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後に直ちに全身性または遅発性の皮膚の有害反応が生じた場合には、評価および管理において患者の共同意思決定が重要なステップとなる可能性がある。ワクチン接種に対する躊躇は依然として世界的に高い水準にあり、Allergy and Immunology のコミュニティは、ワクチン接種を躊躇する患者または COVID-19 ワクチンに対する反応後に評価を受けるために来院する患者に対してエビデンスに基づくワクチンカウンセリングを提供することで、公衆衛生の取り組みを引き続き支援することができる。アレルギー専門医および免疫専門医が主導する現在進行中の一次研究、メタアナリシス、および GRADE の推奨事項も、COVID-19 ワクチン接種に関するエビデンスに基づく情報と推奨事項によって、臨床医、患者、および公衆衛生当局を支援することができる。

## REFERENCES

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2021. Accessed August 24, 2021. <https://covid19.who.int/>
- Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time from vaccine. *Nat Commun* 2021;12:6379.
- Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:e85.
- US Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker: COVID-19 vaccinations in the United States. Accessed February 7, 2023. [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations\\_vacc-total-admin-ratetotal](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations_vacc-total-admin-ratetotal)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule: summary of evidence. 2021. Accessed February 7, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/partial-covid-19-vaccination-summary>
- Massonnaud CR, Roux J, Colizza V, Crépey P. Evaluating COVID-19 booster vaccination strategies in a partially vaccinated population: a modeling study. *Vaccines (Basel)* 2022;10.
- Johnson AG, Linde L, Ali AR, DeSantis A, Shi M, Adam C, et al. COVID-19 incidence and mortality among unvaccinated and vaccinated persons aged 12 years by receipt of bivalent booster doses and time since vaccination—24 U.S. jurisdictions, October 3, 2021–December 24, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:145–52.
- Prasad N, Derado G, Nanduri SA, Reses HE, Dubendris H, Wong E, et al. Effectiveness of a COVID-19 additional primary or booster vaccine dose in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents during widespread circulation of the omicron variant—United States, February 14–March 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:633–7.
- Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, COVID-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ* 2022;376:e069761.
- Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:2413–20.
- Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection—increasing community access to testing program, United States, September–November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1526–30.
- Murthy N, Wodi AP, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:141–4.
- Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrahi M, Zigron A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2020;35:775–9.
- Freeman D, Loe BS, Chadwick A, Vaccari C, Waite F, Rosebrock L, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in the UK: the Oxford coronavirus explanations, attitudes, and narratives survey (Oceans) II. *Psychol Med* 2022;52:3127–41.
- Kaiser Family Foundation. KFF/The Washington Post Frontline Health Care Workers Survey. Updated March 2021. Accessed April 1, 2023. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/poll-finding/kff-washington-post-health-care-workers/> 16. Rzymiski P, Pomiedziłek B, Fal A. Willingness to receive the booster COVID-19 vaccine dose in Poland. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1286.
- Yoshida M, Kobashi Y, Kawamura T, Shimazu Y, Nishikawa Y, Omata F, et al. Factors associated with COVID-19 vaccine booster hesitancy: a retrospective cohort study. Fukushima vaccination community survey. *Vaccines (Basel)* 2022;10:515.
- Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3546–67.
- Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, Kelso JM, Kochhar S, Yu-Hor Thong B, et al. Anaphylaxis: revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine* 2023;41:2605–14.
- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummel DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32.
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:868–78.
- Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA Jr, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;182:376–85.
- Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5675–84.
- Hourihane JO, Byrne AM, Blümchen K, Turner PJ, Greenhawt M. Ascertainment bias in anaphylaxis safety data of COVID-19 vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2562–6.
- Banerji A, Wickmer PG, Saffir, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1423–37.
- Copaescu AM, Rosa-Duque JS, Phillips EJ. What have we learned about the allergenicity and adverse reactions associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: one year later. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;129:40–51.
- Azenha Rama T, Moço Coutinho R, Mota D, Moreira A, Cernadas J. Hypersensitivity to the Moderna COVID-19 vaccine caused by tromethamine: PEG is not always the culprit excipient. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32:414–5.
- Warren CM, Snow TT, Lee AS, Shah MM, Heider A, Blomkalns A, et al. Assessment of allergic and anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines with confirmatory testing in a US regional health system. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2125524.
- Macy E, Pandya S, Sheikh J, Burnette A, Shi JM, Chung J, et al. Population-based incidence, severity, and risk factors associated with treated acute-onset COVID-19 mRNA vaccination-associated hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:827–36.
- Shavit R, Maoz-Segal R, Iancovici-Kidon M, Offengenden I, Haj Yahia S, Machnes Maayan D, et al. Prevalence of allergic reactions after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among adults with high allergy risk. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2122255.
- Li L, Robinson LB, Patel R, Landman AB, Fu X, Shenoy ES, et al. Association of self-reported high-risk allergy history with allergy symptoms after COVID-19 vaccination. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2131034.
- Immunization Stress-Related Response: A Manual for Program Managers and Health Professionals to Prevent, Identify and Respond to Stress-Related Responses Following Immunization. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Picard M, Stone CA Jr, Greenhawt M. Management of patients with immediate reactions to COVID-19 vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:413–5.
- Imai K, Tanaka F, Kawano S, Esaki K, Arakawa J, Nishiyama T, et al. Incidence and risk factors of immediate hypersensitivity reactions and immunization stress-related responses with COVID-19 mRNA vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2667–76.e10.
- World Health Organization. Immunization stress-related responses: A synopsis of the manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. 2019. Accessed May 23, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVPPEM-SAV-2019.08>
- McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:46–55.
- Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero-Riesco M, Revilla-Nebreda D, Solà-Truyols A, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2022;186:142–52.
- Jedlowski PM, Jedlowski MF. Morbilliform rash after administration of PfizerBioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol Online J* 2021;27:13030/qt4xs486zg.

39. → Wolfson AR, Freeman EE, Blumenthal KG. Urticaria 12 days after COVID-19 mRNA booster vaccination. *JAMA* 2022;327:1702-3. [↩](#)
40. → Anvari S, Samarakoon U, Fu X, Jagers J, Gonzalez-Estrada A, Chong HJ, et al. Urticaria and/or angioedema events secondary to mRNA COVID-19 vaccinations—updates from a national case registry (Abstract). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;149:Supp AB314. [↩](#)
41. → Marcantonio-Santa-Cruz OY, Vidal-Navarro A, Pasqua D, Gimenez Arnan AM, Pujol RM, Martin-Ezquerro G. Pityriasis rosea developing after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e721-2. [↩](#)
42. → Pileri A, Guglielmo A, Raone B, Patrizi A. Chilblain lesions after COVID-19 mRNA vaccine. *Br J Dermatol* 2021;185:e3-e3. [↩](#)
43. → Lopez S, Vakharia P, Vandergriff T, Freeman EE, Vasquez R. Pemphig after COVID-19 vaccination. *Br J Dermatol* 2021;185:445-7. [↩](#)
44. → Tomayko MM, Damsky W, Fathy R, McMahon DE, Turner N, et al. Subepidermal blistering eruptions, including bullous pemphigoid, following COVID-19 vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:750-1. [↩](#)
45. → Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021;384:1223-7. [↩](#)
46. → Sotiriou E, Tsentemidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakiriis E. Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e857-9. [↩](#)
47. → Robinson LB, Fu X, Hashimoto D, Wickner P, Shenoy ES, Landman AB, et al. Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. *JAMA Dermatol* 2021;157:1000-2. [↩](#)
48. → Samarakoon U, Alvarez-Arango S, Blumenthal KG. Delayed large local reactions to mRNA Covid-19 vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N Engl J Med* 2021;385:662-4. [↩](#)
49. → Blumenthal KG, Ahola C, Anvari S, Samarakoon U, Freeman EE. Delayed large local reactions to Moderna COVID-19 vaccine: a follow-up report after booster vaccination. *JAAD Int* 2022;8:3-6. [↩](#)
50. → Kadali → RAK, → Inasawa → R, → Peruru → S, → Gajula → V, → Madathala → RR. [↩](#)  
Chennaiahgari N, et al. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: a randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *J Med Virol* 2021;93:4420-9. [↩](#)
51. → Bianchi L, Hansel K, Biondi F, Napolitano M, Patruno C, Fabbrocini G, et al. Delayed urticaria after the third dose of mRNA COVID-19 vaccine: a case series. *Dermatol Ther* 2022;35:e15680. [↩](#)
52. → Anvari S, Samarakoon U, Fu X, Jagers J, Gonzalez-Estrada A, Chong HJ, et al. Urticaria and/or angioedema secondary to mRNA COVID-19 vaccines: updates from a United States case registry. *Allergy* 2023;78:283-6. [↩](#)
53. → Chronic Spontaneous Urticaria After COVID-19 Vaccine Support Group. 2021. Accessed May 20, 2022. <https://www.facebook.com/groups/442950024085956/> [↩](#)
54. → Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pongkittilar B, Pochanapan O, Rujitharanawong C. Disease activity of patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccines. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2022;in press. [↩](#)
55. → Pescosolido E, Muller YD, Sabaté-Brescó M, Ferrer M, Yerly D, Caubet JC, et al. Clinical and immunological data from chronic urticaria onset after mRNA SARS-CoV-2 vaccines. *Clin Exp Allergy* 2022;52:1343-6. [↩](#)
56. → Purayil S, Thalappil S, Al-Nesf M, Kocaturk E. Chronic urticaria and COVID-19 vaccination: Qatar data (preliminary report of COVAC-CU-international). *Qatar Med J* 2022;2022:2. [↩](#)
57. → Siangphoe U, Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Ali K, Berman G, et al. Associations of immunogenicity and reactogenicity after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA-1273 vaccine in the COVE and TeenCOVE trials. *Clin Infect Dis* 2023;76:271-80. [↩](#)
58. → Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72. [↩](#)
59. → Judd A, Samarakoon U, Wolfson A, Banerji A, Freeman EE, Blumenthal KG. Urticaria after COVID-19 vaccination and vaccine hesitancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;11:958-60. [↩](#)
60. → McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:113-21. [↩](#)
61. → Fathy RA, McMahon DE, Lee C, Chamberlin GC, Rosenbach M, Lipoff JB, et al. Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an international dermatology registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e6-9. [↩](#)
62. → Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 vaccines and the skin: the landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin* 2021;39:653-73. [↩](#)
63. → Prasad S, McMahon DE, Tyagi A, Ali R, Singh R, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions following booster dose administration of COVID-19 mRNA vaccine: a first look from the American Academy of Dermatology/International League of Dermatologic Societies registry. *JAAD Int* 2022;8:49-51. [↩](#)
64. → Elborae MO, Essa E. Stevens-Johnson syndrome post second dose of Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;132:e139-42. [↩](#)
65. → Padniewski JJ, Jacobson-Dunlop E, Albadi S, Hylwa S. Stevens-Johnson syndrome precipitated by Moderna Inc. COVID-19 vaccine: a case-based review of literature comparing vaccine and drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2022;61:923-9. [↩](#)
66. → Sirojattammawong N, Rattanasak S, Tontitong C, Intabak Y, Kuawatcharawong N, Sukasem C, et al. Toxic epidermal necrolysis after first dose of Pfizer-BioNTech (BNT162b2) vaccination with pharmacogenomic testing. *Pediatr Dermatol* 2022;39:601-5. [↩](#)
67. → Lospinoso K, Nichols CS, Malachowski SJ, Mochel MC, Nutan F. A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep* 2021;13:134-7. [↩](#)
68. → Causality Assessment of An Adverse Event Following Immunization (AEFI). 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2019. [↩](#)
69. → Singh R, Ali R, Prasad S, Chen ST, Blumenthal K, Freeman EE. Proposing a standardized assessment of COVID-19 vaccine-associated cutaneous reactions. *J Am Acad Dermatol* 2023;88:237-41. [↩](#)
70. → Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA* 2021;326:1390-9. [↩](#)
71. → Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kulldorff M, Fireman BH, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med* 2011;41:121-8. [↩](#)
72. → Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in the Vaccine Safety Datalink. *JAMA Netw Open* 2022;5:e228879. [↩](#)
73. → Chiewchalermsri C, Hengkravit K, Srinithiwat P, Kiatsermkachorn W, Luecha O. Risk of adverse events of live-attenuated COVID-19 vaccination among atopic patients. *J Asthma Allergy* 2022;15:1605-21. [↩](#)
74. → Chen M, Yuan Y, Zhou Y, Deng Z, Zhao J, Feng F, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty* 2021;10:94. [↩](#)
75. → Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2143955. [↩](#)
76. → Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Datalink Publications. Updated March 7, 2023. Accessed March 27, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/publications.html> [↩](#)
77. → Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Publications. Updated March 7, 2023. Accessed March 27, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/publications.html> [↩](#)
78. → See I, Lale A, Marquez P, Streiff MB, Wheeler AP, Tepper NK, et al. Case series of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination—United States, December 2020 to August 2021. *Ann Intern Med* 2022;175:513-22. [↩](#)
79. → Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA* 2022;327:331-40. [↩](#)
80. → Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update: systematic review and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1082-123. [↩](#)
81. → US Centers for Disease Control and Prevention. Overview of COVID-19 vaccines. Updated November 1, 2022. Accessed March 20, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-> [↩](#)

- vaccines/overview-COVID-19-vaccines.  
html?CDC\_AA\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2023-01-30%2Fvaccines%2Fdifferent-vaccines%2F#zer-BioNTech.html
82. → Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43. <sup>4</sup>
  83. → Krantz MS, Bruusgaard-Mouritsen MA, Koo G, Phillips EJ, Stone CA Jr, Garvey LH. Anaphylaxis to the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccines: don't give up on the second dose! *Allergy* 2021;76:2916-20. <sup>4</sup>
  84. → Pitlick MM, Sitek AN, Kinate SA, Joshi AY, Park MA. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions: early report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:735-8. <sup>4</sup>
  85. → Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-dose mRNA COVID-19 vaccine allergic reactions: limited role for excipient skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3308-20.e3. <sup>4</sup>
  86. → Greenhawt M, Shaker M, Golden DBK, Abrams EM, Blumenthal KG, Wolfson AR, et al. Diagnostic accuracy of vaccine and vaccine excipient testing in the setting of allergic reactions to COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023;78:71-83. <sup>4</sup>
  87. → Greenhawt M, Dribin TE, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Golden DB, et al. Updated guidance regarding the risk of allergic reactions to COVID-19 vaccines and recommended evaluation and management: A GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152:309-25. <sup>4</sup>
  88. → U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Use of COVID-19 vaccines in the U.S.: Appendix D. Triage of people with a history of allergies or allergic reactions. Updated May 16, 2023. Accessed May 23, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us-appendix-d.html#appendix-d> <sup>4</sup>
  89. → Banerji A, Norton AE, Blumenthal KG, Stone CA Jr, Phillips E. Rapid progress in our understanding of COVID-19 vaccine allergy: a cause for optimism, not hesitancy. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:12-6. <sup>4</sup>
  90. → Baffa ME, Maglie R, Montefusco F, Pipitò C, Senatore S, Antiga E. Severe bullous pemphigoid following Covid-19 vaccination resistant to rituximab and successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:e135-7. <sup>4</sup>
  91. → Li J, Ayada I, Wang Y, den Hoed CM, Kamar N, Peppelenbosch MP, et al. Factors associated with COVID-19 vaccine response in transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2022;106:2068-75. <sup>4</sup>
  92. → Lim JY, Kim MY, Sawanpradit M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonarine KK, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:284-94. <sup>4</sup>
  93. → Patel EU, Bloch EM, Clarke W, Hsieh YH, Boon D, Eby Y, et al. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. *J Clin Microbiol* 2021;59:e02257-20. <sup>4</sup>
  94. → Rubio-Acero R, Castelletti N, Fingerle V, Olbrich L, Bakuli A, Wölfel R, et al. In search of the SARS-CoV-2 protection correlate: head-to-head comparison of two quantitative S1 assays in pre-characterized oligo/asymptomatic patients. *Infect Dis Ther* 2021;10:1505-18. <sup>4</sup>
  95. → US Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. Updated March 17, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html> <sup>4</sup>
  96. → US Centers for Disease Control and Prevention. Stay up to date with COVID-19 vaccines including boosters. 2021. Updated January 25, 2023. Accessed January 30, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stayup-to-date.html> <sup>4</sup>
  97. → Centers for Disease Control and Prevention. Summary document for interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized or approved in the United States. 2022. Updated December 6, 2022. Accessed March 27, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/summary-interim-clinical-considerations.pdf> <sup>4</sup>
  98. → Shaker M, Abrams EM, Greenhawt M. A cost-effectiveness evaluation of hospitalizations, fatalities, and economic outcomes associated with universal versus anaphylaxis risk-stratified COVID-19 vaccination strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2658-68.e3. <sup>4</sup>
  99. → Des Roches A, Graham F, Begin P, Paradis L, Gold M. Evaluation of adverse reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3584-97. <sup>4</sup>
  100. → Chu DK, Golden DBK, Guyatt GH. Translating evidence to optimize patient care using GRADE. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4221-30. <sup>4</sup>
  101. → Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Guyatt GH. How to interpret and use a clinical practice guideline or recommendation: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2021;326:1516-23. <sup>4</sup>
  102. → Shaker MS, Oppenheimer J, Wallace DV, Golden DBK, Lang DM, Joint Task Force for Allergy Practice Parameters, et al. Making the GRADE in anaphylaxis management toward recommendations integrating values, preferences, and shared decision making. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:526-35.e522-103. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011;66:588-95. <sup>4</sup>
  104. → Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence—25 U.S. jurisdictions, April 4–December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:132-8. <sup>4</sup>
  105. → Cousin L, Roberts S, Brownstein NC, Whiting J, Kasting ML, Head KJ, et al. Factors associated with parental COVID-19 vaccine attitudes and intentions among a national sample of United States adults ages 18–45. *J Pediatr Nurs* 2023;69:108-15. <sup>4</sup>
  106. → GRADE Working Group. Accessed March 20, 2023. <https://www.gradeworkinggroup.org/> <sup>4</sup>
  107. → Abrams EM, Shaker M, Oppenheimer J, Davis RS, Bukstein DA, Greenhawt M. The challenges and opportunities for shared decision making highlighted by COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2474-80.e1. <sup>4</sup>
  108. → Blaiss MS, Steven GC, Bender B, Bukstein DA, Meltzer EO, Winders T. Shared decision making for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:463-70. <sup>4</sup>