

[Dermatol Clin.](#) 2021 Oct; 39(4): 653–673.

Published online 2021 May 31. doi: [10.1016/j.det.2021.05.016](https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.016)

PMCID: PMC8165093

PMID: [34556254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556254/)

## COVID-19 Vaccines and the Skin

### COVID-19 ワクチンと皮膚

#### 世界の皮膚ワクチン反応の概要

[Qisi Sun](#), MD,<sup>a,1</sup> [Ramie Fathy](#), AB,<sup>b,1</sup> [Devon E. McMahon](#), MD,<sup>c</sup> and [Esther E. Freeman](#), MD, PhD<sup>c,\*</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165093/>

著者に関する情報著作権およびライセンスに関する情報 PMC に関する免責事項

2021年、私たちはCOVID-19パンデミックの新たな段階に入りました。集団ワクチン接種が進行中であり、多くのワクチンが承認されているため、皮膚の有害事象を認識することが重要である。我々は、臨床試験データで報告されたCOVID-19ワクチンの皮膚症状をレビューするとともに、COVID-19ワクチンに対する皮膚反応に関する追加の観察報告を要約する。臨床試験で観察された最も一般的な皮膚の副作用は、局所注射反応の早期発症であった。臨床試験以外で報告された最も一般的な皮膚の副作用は、遅延型の注射反応であった。COVID-19ワクチンに対する皮膚症状の全体像を理解することは、ワクチンに関する適切な指針を示す上で重要である。

**Keywords:** COVID-19, Vaccines, Cutaneous, Reactions, Urticaria, Side effects, Adverse, Moderna

#### 要点

COVID-19 ワクチンの臨床試験データで引用されている最も一般的な皮膚反応は、局所注射部位反応である。

試験以外の文献で引用されている最も一般的な皮膚反応は、遅発性の大きな局所反応である。

COVID-19 ワクチンの皮膚に対する副作用は、麻疹様発疹および凍瘡からばら色靴擦れおよび多形紅斑まで様々である。

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

ワクチンの反応性に関する報告が引き続き表面化していることから、皮膚科医をはじめとする医療提供者は、最新の皮膚反応の全体像を理解して、患者の懸念に対処していく必要がある。

## はじめに

2021年4月22日現在、2019年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)により、世界で1億4200万人以上が発症し、300万人以上が死亡している。[1]封じ込めには物理的距離の確保などの制限が極めて重要であるが、これらの措置は一時的な解決策にすぎない。この危機の中で明るい材料の1つは、この悲劇がきっかけとなったことである。世界中の科学者たちが、ウイルス伝播を阻止する長期的な解決策の開発にしのぎを削っている。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)の遺伝子配列が公表されてからわずか63日後の2020年3月13日、COVID-19ワクチンのヒト初回接種の試験が開始された。[2]2020年12月2日までに、英国はPfizer-BioNTech BNT162b2ワクチンを承認・配布した最初の国となった。[3]その数日後に米国もこれに続き、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)はPfizer-BioNTechとModernaの両ワクチンに対して緊急使用許可(Emergency Use Authorization)を発行した。

それ以来、数種のCOVID-19ワクチンが世界中で承認され、さらに多くのワクチンが開発中である。皮膚科医にとって重要なことは、これらのワクチンに関連した皮膚反応の報告が増加していることである。American Academy of DermatologyとInternational League of Dermatology SocietiesのCOVID-19 Registryは、2020年12月下旬にこのような症例の収集を開始した。報告された症例は、遅延型の大きな局所反応から、ばら色粒糠疹様の発疹、単純ヘルペスと水痘帯状疱疹の再発まで多岐にわたっていた。[4]集団免疫を獲得してパンデミックを終息させるには、集団ワクチン接種が鍵となる。したがって、患者の教育を改善し、適切なカウンセリングを提供するためには、医療提供者が承認されたワクチンの皮膚への副作用を認識し、理解することが極めて重要である。

この記事では、世界中のCOVID-19ワクチンによる皮膚副作用の状況を評価する。まず、承認された11種類のCOVID-19ワクチンの接種後に臨床試験データで報告された最新の皮膚反応を要約した後、臨床試験以外の報告で得られた追加の皮膚所見について説明する。

## 臨床試験におけるCOVID-19ワクチン接種の皮膚症状

2021年4月15日現在、以下の13種類のワクチンが規制当局による認可および承認を受けている:Pfizer-BioNTech社のBNT162b2,Moderna社のmRNA-1273,Oxford-AstraZeneca社のAZD1222,Gamaleya社のSputnik V,Johnson&Johnson社のJanssen社のAd26.COV2.S,Sinovac社のCoronaVac,Sinopharm社のBBIBP-CorV,The Vector Institute社のEpIVaCoRona,CanSino社のConvidecia,Bharat社のCovaxin,Sinopharm社の WIBP-CorV,Chumakov社のCoviVac および Anhui Zhibei Longcom 社のZF2001(表1)。【5】これらのワクチンのうち、11種類が臨床試験データを公表している(表2)。

\*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。

表 1

## 2021年4月21日現在の認可/承認された13のCOVID-19ワクチンの特徴

Vaccine Name(s)	Manufacturer(s)	Type	Country of Origin	Trial Phase with Published Data	Trial Time Frame	Age Group Tested
BNT162b2, Comirnaty	Pfizer-BioNTech, Fosun Pharma	mRNA	US, Germany	III	7/27/2020—11/14/2020	16+
mRNA-1273	Moderna, National Institute of Allergy and Infectious Diseases	mRNA	US	III	7/27/2020—10/23/2020	18+
AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19	Oxford-AstraZeneca	Adenovirus	UK	I/II	4/23/2020—11/4/2020	18+
Sputnik V, Gam-COVID-Vac	Gamaleya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation	Recombinant adenovirus (rAd26, rAd5)	Russia	III	9/7/2020—11/24/2020	18+
Ad26.COV2.S, JNJ-78436735	Johnson & Johnson's Janssen Biotech	Nonreplicating viral vector	The Netherlands, US	I/IIa	7/22/2020—11/7/2020	18-55, 65+
CoronaVac	Sinovac Biotech	Inactivated (formalin with alum adjuvant)	China	I/II	Phase I: 4/16/2020—4/25/2020 Phase II: 5/3/2020—5/5/2020	18-59
BBIBP-CorV	China National Pharmaceutical Group (Sinopharm); Beijing Institute of Biological Products	Inactivated	China	I/IIa	5/18/2020—7/30/2020	18-59
EpiVacCorona	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology	Peptide	Russia	I/III	7/27/2020—Present	18-60
Convidicea, Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Recombinant (adenovirus type 5 vector)	China	III	4/11/2020—4/16/2020	18+
Covaxin, BBV152	Bharat Biotech; Indian Council of Medical Research	Inactivated	India	I/II	9/5/2020—9/12/2020	12-65
WBIP-CorV	China National Pharmaceutical Group (Sinopharm); Wuhan Institute of Biological Products	Inactivated	China	I/II	4/12/2020—5/2/2020	18-59
CoviVac	Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products	Inactivated	Russia	I/III	N/A	N/A
ZF2001	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical; Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences	Recombinant	China, Uzbekistan	I/II	Phase I: 6/22/2020—7/3/2020 Phase II: 7/12/2020—7/17/2020	18-59

別のウィンドウで開く

[a]2021年4月22日時点で公表データなし。

表 2

## 承認されたCOVID-19ワクチン11種の試験データで皮膚への副作用が報告される

Vaccine name(s)	Erythema	Swelling	Tenderness	Pain	Induration	Pruritus	Other Skin Findings	Serious Cutaneous Reactions
BNT162b2, Comirnaty	Dose 1: 16-55 y: 5% >55 y 5% Dose 2: 16-55 y 6% >55 y 7%	Dose 1: 16-55 y 6% >55 y 7% Dose 2: 16-55 y 6% >55 y 7%	N/A	Dose 1: 16-55 y 83% >55 y 71% Dose 2: 16-55 y 78% >55 y 66%	N/A	N/A	N/A	None
mRNA-1273	Dose 1: 2.8% Dose 2: 8.6%	Dose 1: 6.1% Dose 2: 12.2%	Dose 1: 10.2% Dose 2: 14.2%	Dose 1: 83.7% Dose 2: 88.2%	N/A	N/A	Allergic, hand, atopic and contact dermatitis; eczema; exfoliative rash; hypersensitivity; injection site urticaria; erythematous rash; macular rash; maculopapular rash; pruritic rash; vesicular rash; urticaria; papular urticaria (<0.2%)	None
AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 3% With paracetamol prophylaxis: 2% Group 3 None	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 4% With paracetamol prophylaxis: 2% Group 3 None	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 83% With paracetamol prophylaxis: 77% Group 3 Dose 1: 50% Dose 2: 50%	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 67% With paracetamol prophylaxis: 50% Group 3 Dose 1: 50% Dose 2: 50% 20%	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 3% With paracetamol prophylaxis: 0% Group 3 None	Group 1a, 1b, 2a, 2b: Without paracetamol prophylaxis: 7% With paracetamol prophylaxis: 12% Group 3 Dose 1: 10% Dose 2: 10%	One case each of psoriasis, rosacea, vitiligo and Raynaud phenomenon (<0.1%)	One case of severe cellulitis
Sputnik V, Gam-COVID-Vac	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Acneiform dermatitis, allergic rash, alopecia, indeterminate rash, petechial rash, and eczema (<0.1%)	None

別のウィンドウで開く

略語:N/A、適用されない。

報告された最も一般的な有害皮膚反応は、注射後 7 日以内の紅斑、腫脹、圧痛、疼痛、硬結、およびそう痒などの局所注射部位反応であった。COVID-19 ワクチンの全 11 試験で最も多くみられた事象は軽度から中等度の注射部位痛であり、最大 88%の被験者で疼痛が認められたが、通常は発症から 24~48 時間以内に消失した。紅斑、腫脹、硬結およびそう痒は頻度が低く、それぞれ被験者の最大 20%、15%、25%および 35%で報告された(表 2 参照)。新たな傾向として、60 歳以上の被験者と比較して若年集団でこれらの局所注射部位反応の発現率が高いことが挙げられる。6,7,8

Moderna 社の第 III 相試験では、大きな遅延型局所反応(典型的にはワクチン接種後 8 日以上で発症し、紅斑、硬結、および圧痛から成る)が具体的に報告された。[6]1 回目の接種後に、ワクチン接種コホートの 244 人(0.8%)で軽度の遅延型注射反応が発生したが、4~5 日で消失した。[6]2 回目の接種後に、68 人(0.2%)で大きな遅延型局所反応が発生した。[6]しかしながら、1 回目の接種後に反応がみられた患者が 2 回目の接種後に再発したかどうかについては言及されなかった。

まれではあるが、その他にも重症度の異なる一連の皮膚症状が報告されている。Moderna 社のワクチン接種コホートで発疹が認められたのは 0.2%未満であり、具体的にはアレルギー性、アトピー性、接触性皮膚炎、湿疹、剥脱性発疹、過敏反応、注射部位蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、小水疱性発疹などが含まれていた(表 2 参照)。発生時期や持続期間などの具体的な特徴は報告されなかったが、これらの皮膚所見はいずれも重度とは判定されなかった。同様に、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、脱毛、点状出血性発疹および湿疹がスプートニク V のワクチン接種者の 0.1%未満に認められた。BBIBP-CorV ワクチン試験では被験者 1 人に特定不能の発疹が発現し、Covaxin ワクチン試験では別の 1 人に軽度の特定不能の発疹が発現した。Convivecia のワクチンコホートでは、ワクチンに関連した頬粘膜の潰瘍および口腔ヘルペスも認められた。

これら 11 種類のワクチンでは、重篤な皮膚反応が 3 例に認められた。CoronaVac 試験の被験者の 1 人が、初回投与の 48 時間後にじんま疹を伴う重度の急性過敏反応を発症した。[12]この発疹はクロルフェニラミンとデキサメタゾンの投与から 3 日以内に消失し、2 回目の投与では同様の反応は認められなかった。[12]ZF2001 ワクチン接種者で特定不能の発疹が発現した 11 例のうち、1 例が重症(グレード 3 以上)と判定された。[13]AZD1222 試験では、ワクチン誘発性乾癬、酒さ、白斑、レイノー現象の各 1 例に加えて、重度の蜂窩織炎 1 例が報告された。[14]

## 臨床現場における COVID-19 ワクチン接種の皮膚症状

COVID-19 ワクチンに対する皮膚反応は臨床試験の参加者ではほとんどみられない可能性があるが、世界的な集団ワクチン接種が開始されるにつれて、これらの有害事象は増加し、新たな皮膚反応が出現するであろう。実際、COVID-19 ワクチン関連皮膚疾患に関する多数の観察報告および症例集積研究が最近発表されている。これらの症状に対する認識を高めることは、皮膚科医が潜在的なリスクを特定し、保健指導に取り組み、適切な管理を開始するのに役立つ可能性がある。ここでは、COVID-19 ワクチンに対する反応性皮膚疾患に関する最新の非臨床試験文献の概要を提示する。

\*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。

## 遅発性の大きな局所反応

大型局所反応(delayed large local reaction)は、ワクチン投与から4日以上経過した後に注射部位に紅斑および浮腫の斑が出現することと定義され、試験以外の文献で最も多く報告された皮膚の有害事象であった[4]。6つの観察研究全てにおいて、350人の参加者が大型局所反応(delayed large local reaction)を少なくとも1回経験した(表3)。この350人のうち、117人(33.4%)がBNT162b2ワクチンの接種を受け、233人(66.6%)がmRNA-1273ワクチンの接種を受けた(表3参照)。

表 3

認可された COVID-19 ワクチンに対する反応性皮膚疾患が試験以外の文献で報告されている[a]

Article Reference	Study Design	Study Size	Study Period	Vaccine Name(s)	Cutaneous Reactions	Dose Number	Time to Onset after Vaccination	Time to Resolution	Intervention
Delayed large local reactions									
Fernandez-Nieto et al. <sup>24</sup> 2021	Retrospective study at a tertiary referral hospital in Spain	4775	1/11/2021-2/12/2021	BNT162b2/Comirnaty	103 participants with delayed large local reactions	Dose 1: 49/103 (47.6%) Dose 2: 54/103 (52.4%)	N/A	<8 h: 23/103 (22.3%) 8-24 h: 27/103 (26.2%) 48-72 h: 38/103 (36.9%) >72 h: 14/103 (13.6%)	N/A
Blumenthal et al. <sup>25</sup> 2021	Case series	12	N/A	mRNA-1273	12 participants with delayed large local reactions after dose 1 3 participants with similarly severe reactions, 3 participants with less severe reactions after dose 2	Dose 1: 12/12 (100%) Dose 2: 6/12 (50%)	Dose 1: 4-11 d (median 8 d) Dose 2: 1-3 d (median 2 d)	Dose 1: 2-11 d after onset (median, 6 d) Dose 2: N/A	Ice, antihistamines, glucocorticoids (topical, oral or both), antibiotics
McMahon et al. <sup>26</sup> 2021	Retrospective review of AAD/ILDS registry of vaccine-related cutaneous reactions	414	12/24/2020-2/14/2021	BNT162b2/Comirnaty mRNA-1273	BNT162b2/Comirnaty: 12 reports of delayed large local reactions mRNA-1273: 206 reports of delayed large local reactions	BNT162b2/Comirnaty: Dose 1: 5/34 (15%) Dose 2: 7/40 (18%) mRNA-1273: Dose 1: 175/267 (66%) Dose 2: 31/102 (30%)	BNT162b2/Comirnaty: N/A mRNA-1273: median 7 d after dose 1, median 3 d after dose 2	BNT162b2/Comirnaty: N/A mRNA-1273: median 4 d after dose 1, median 3 d after dose 2	Topical corticosteroids, oral antihistamines, pain relievers, antibiotics
Wei et al. <sup>25</sup> 2021	Case series	4	N/A	mRNA-1273	Delayed large local reactions	Dose 1	Case 1: 8 d Case 2: 8 d Case 3: 7 d Case 4: 10 d	Case 1: N/A Case 2: 3 d Case 3: 4 d Case 4: 2 d	Case 1 and 2: topical corticosteroids, oral antihistamine Case 3 and 4: None
Ramos et al. <sup>27</sup> 2021	Case series	12	N/A	BNT162b2/Comirnaty mRNA-1273	BNT162b2/Comirnaty: 1 report of delayed large local reaction mRNA-1273: 11 reports of delayed large local	BNT162b2/Comirnaty: 1 case of delayed large local reaction after dose 2 only mRNA-1273	5-11 d (average 7 d)	3-8 d (average 5 d)	Topical corticosteroids, ice, oral antihistamines, pain relievers

[別のウィンドウで開く](#)

略語: AAD, American Academy of Dermatology; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DIR: delayed inflammatory reaction, EM: 多形紅斑, FDA: Food and Drug Administration, ILDS: International League of Dermatology Societies, N/A: 該当なし

[a] 各形態グループ内の論文は、発表日の順に並べられている。

注目すべきことに、65歳未満の女性患者が一貫してこれらの遅発性の大きな局所反応の大半を占めていたことから、ワクチン反応における性別の役割について疑問が投げかけられた。注目すべきことに、女性は国内および国際的な医療従事者の圧倒的多数(70%超)を占めている。15,16,17したがって、ワクチン接種キャンペーンが当初は医療専門職を対象としており、女性の方が医師を受診する可能性が高い可能性があることを考慮すると、この観察結果は報告バイアスを反映している可能性がある。しかしながら、生物学的要因も関与していることから、原因は多因子性である可能性が高い。女性は男性よりも外来抗原に対して強い免疫反応を示し、数十年



に及ぶ研究により、ワクチンに対する免疫反応は女性の方が強いものの、有害事象も多く経験することが示されている 18,19,20,21,22。

特徴について報告された研究は様々であったが、遅発性の大きな局所反応のほとんどは軽度で一過性であり、2回目の投与後に再発することはほとんどなかった。非臨床試験の文献で報告された広範な遅延型局所反応はいずれも11日以内に消失した。McMahonらによる研究[4]では、両方のワクチン接種後に副反応が発現した被験者は11人のみであった;全員が mRNA-1273 ワクチン接種者であり、2回目の接種後の副反応は小規模であることが多く、発症時期は早く、中央値で2日であった。Blumenthalら[23]は、mRNA-1273 ワクチンの接種を受けた12人の患者のうち6人に、1回目の接種後よりも重症度の低い反応が再発したと報告しており、その再発時期の中央値は2日であった。同様に、RamosとKelsoで mRNA-1273 ワクチンの接種を受けた11人の患者のうち、4人が2回目の接種から2~3日後に同様の局所反応を発症した。試験以外の文献で遅れて報告された大規模な局所反応のほとんどは mRNA-1273 ワクチンで発生したものであるが、これらの知見は BNT162b2 ワクチンでも観察されている。Fernandez-Nietoら[24]が報告したところによると、BNT162b2 の1回目の接種後に広範な局所反応が遅れて発生した患者103例のうち、2回目の接種後にも半数の患者で同様の反応が再発した(発症時期は報告されていない)。

これらの遅発性の大きな局所反応の形態は、紅斑性の標的様斑から大きな局面まで様々であった。【4】、【24】mRNA-1273 ワクチン接種者を対象とした2つの研究では、病変の直径は5.0~19.5 cmの範囲であり、16個の病変のうち7個がグレード3の局面(直径10 cm以上)と判定された。【23】、【25】これらの皮膚病変の組織学的検査では、まれな好酸球および散在性の肥満細胞を伴う表在性および深在性の血管周囲リンパ球浸潤が明らかになり、遅延型のT細胞媒介性過敏反応が確認された。【23】、【24】、【26】これまでのところ、mRNA以外の他のCOVID-19ワクチンではこのような所見は報告されておらず、正確な病因は依然として不明である。しかしながら、BNT162b2 ワクチンと mRNA-1273 ワクチンの両方にこの添加剤が含まれていることから、アレルゲンであるポリエチレングリコールに対する遅延型過敏反応が原因の1つと考えられる。【25】

治療の必要はない;ほとんどの反応は軽度であり、自然に消失する。一部の患者には氷冷、抗ヒスタミン薬、鎮痛薬、およびグルココルチコイド(外用、経口、またはその両方)が投与されたが、介入が行われなかった患者もいた。[4][23][24][26][27]しかしながら、蜂窩織炎またはその他の感染症への懸念から不必要な抗菌薬が投与された患者もおり、このことから、これらの遅発性の大きな局所反応は良性であり、2回目の接種の禁忌ではないことをより多くの医療従事者が認識する必要があることが浮き彫りとなった。

### 麻疹様発疹

麻疹様発疹および斑状丘疹状発疹が3件の観察研究で43人の参加者に報告されている(表3参照)。これら43人のうち、21人(49%)が BNT162b2 ワクチンの接種を受け、22人(51%)が mRNA-1273 ワクチンの接種を受けた(表3参照)。これらの症例のうち、11例(mRNA-1273に関連する4例;BNT162b2に関連する7例)が Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に報告され、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)によりアナフィラキシー反応の一部であると表示されていた[28]。

\*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。

アナフィラキシーとして特徴づけられない症例では、ほとんどの発疹が注射後 2~3 日以内に発現し、1 週間以内に消失した。BNT162b2 ワクチン接種者の 1 例でそう痒を伴う斑状丘疹状の発疹が出現し、1 カ月以上持続した。この患者には重要な既往歴も薬物アレルギーもなく、顔面、体幹、上肢、大腿部を含む全身の 30%以上に紅斑が出現したが、口腔粘膜と性器粘膜には異常はみられなかった。組織学的検査では、斑点状丘疹と一致するリンパ球の血管周囲浸潤が認められた。他の全身症状は認められなかったが、アスパラギン酸トランスアミナーゼおよび  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼのわずかな上昇を伴う肝損傷が同時に発生した。この発疹が持続していることから、2 回目の接種は避けるよう患者に助言したところ、コルチコステロイドにより発疹と肝酵素値の上昇は徐々に改善した。別の BNT162b2 ワクチン接種者は、注射の 48 時間後に腰にそう痒を伴う麻疹様発疹を発症したが、この発疹は 24 時間以内に自然消失した。この発疹は 2 回目の接種を受けると、腰だけでなく側腹部、四肢近位部、上背部にも再発し、より強固な麻疹様発疹となった。この発疹も介入なしで 24 時間以内に消失した。

特に、小児と成人の両方の集団における COVID-19 感染例数例で麻疹様発疹が報告されている 31,32,33,34。このような症例の組織学的検査では、海綿状態および軽度の真皮血管周囲のリンパ球浸潤が明らかにされており、直接的なウイルス作用ではなく、免疫を介した病因が示唆されている[35]。したがって、COVID-19 ワクチン誘発性麻疹様発疹の正確な機序は依然として不明であるが、これらの皮膚症状も免疫活性化の結果である可能性が高い。

### 蕁麻疹

じんま疹は、典型的には 24 時間以内に消失する膨疹(みみずばれ)と定義される。[36]注射後 4 時間以内の発疹として CDC が定義した即時型過敏反応の一部として現れることもあれば、注射後 4 時間に同様の反応として起こることもある。[37]前者は 2 回目の投与が禁忌となる可能性があるため、この区別は認識しておくことが重要である。

試験以外の文献では、6 件の観察報告のうち 55 例に蕁麻疹が認められる(表 3 参照)。この 55 人のうち、30 人(55%)が BNT162b2 ワクチンの接種を受け、25 人(45%)が mRNA-1273 ワクチンの接種を受けた(表 3 参照)。これらの症例のうち 11 例(1 例は mRNA-1273 関連、10 例は BNT162b2 関連)が Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に提出され、CDC によりアナフィラキシー反応の一部であると表示されていた。[28] 対照的に、COVID-19 の皮膚科登録症例 414 例を対象とした解析では、40 件の蕁麻疹反応(17 件は BNT162b2 関連、23 件は mRNA-1273 関連)のうち即時型過敏反応として分類されたものはなかった[4]。

Park ら[38]が報告した 1 人の女性患者では、BNT162b2 ワクチンの接種後 3 分以内に四肢と顔面にそう痒性蕁麻疹が出現した。しかし、病歴と検査結果からベースラインがアレルギー反応を起こしやすいことが示され、以前は診断されていなかったコリン性じんま疹が基礎にあることが明らかになった[38]。患者が投与の順番を待っている間に熱を出しすぎたと感じたことを考慮すると、アナフィラキシーはワクチンで誘発されたコリン性じんま疹ではなく、熱で誘発されたものである可能性が高い。この事例では、アナフィラキシー反応のみに基づいて患者への 2 回目の接種を断固として拒否することは、患者が予防接種の恩恵を受けることを誤って妨げる可能性

があることを示している。なぜなら、アナフィラキシーの全ての症例がワクチンと直接関連しているわけではないからである。

### 皮膚ヒアルロン酸充填剤に対する遅延型炎症反応

ヒアルロン酸充填剤は、生分解に対する抵抗性が増大しているため、インプラントの寿命が長くなり、インプラントに対する炎症反応(DIR)が遅延する。賦形剤に対する DIR の既知の誘因としては、ウイルス性疾患、低品質の製品、歯科処置、インフルエンザワクチンのほか、最近では COVID-19 ワクチンなどがある。[4][,][39][,][40] これまでに 3 つの観察研究で 15 例が報告されている。これらの報告のうち、11 件(73%)が mRNA-1273 ワクチンに関連し、4 件(27%)が BNT162b2 ワクチンに関連している(表 3 参照)。

多くの症例では、COVID-19 ワクチン接種の 1~2 年以上前に注射された充填剤に対して DIR が発生していた。[40]これらの反応は急速に、しばしば 24~48 時間以内に発現し、以前に充填剤で治療された部位の周囲に限局した腫脹および炎症として現れた。[39][,][40]ほとんどの症例が抗ヒスタミン薬、ヒアルロニダーゼ、およびアセトアミノフェンに対して難治性であった。[39][,][40]

しかし、これらの反応の新しい機序が提唱されており、病因に基づく治療の可能性が生まれている。これまでの研究では、ほとんどの賦形剤が注入される脂肪組織でアンジオテンシン変換酵素(ACE)2 受容体の高発現が明らかにされている[40]。これらの受容体は SARS-CoV-2 スパイク蛋白の標的とされ、その結果皮膚での相互反応により炎症カスケードが放出されるが、このことから COVID-19 感染でみられるヒアルロン酸賦形剤への DIR の関与を説明できる可能性がある。[41]ACE 阻害薬(ACE-I)は、アンジオテンシン II の産生を阻害して ACE2 の基質を減少させることにより、抗炎症作用を促進する。[39][,][40]実際、リシノプリルの経口投与を開始すると、全ての DIR は 24~72 時間以内に完全に消失した。[39][,][40]DIR の治療における ACE-I の成功にもかかわらず、提案された作用機序に関するさらなる研究が必要である。

これらの反応を ACE-I で治療する際に考慮すべき重要な因子には、代謝障害を評価するための臨床検査があり、特に患者が ACE-I と相互作用する可能性のある薬剤を服用している場合には考慮すべきである[39][,][40]ヒアルロン酸充填剤に対する DIR の治療には ACE-I の長期投与は必要ないことを考慮すると、併用薬の短期間の中止で十分であろう。

### 凍瘡およびしもやけ

COVID-19 感染者では、パンデミックの初期から凍瘡様病変が観察されている[42][,][43]。最近になってようやく、COVID-19 ワクチンとの関連も報告されている。3 つの観察研究で報告された 10 例のうち、6 例(60%)が BNT162b2 ワクチンと関連があり、残りは mRNA-1273 ワクチンと関連があった。

凍瘡様病変は、手足に無痛性で紅色の紫色の丘疹および斑として現れる傾向があり、寒冷曝露により増悪する症例もある。[44][,][45]これらのワクチン関連病変の病理組織学的検査では、真皮表層から深層にかけて血管



周囲に密なリンパ球浸潤が認められ、凍瘡の診断が確定する。[44][,][45]コルチコステロイドの外用により、これらの病変は1週間から1カ月で消失する。[44][,][45]

COVID-19 感染時だけでなくワクチン接種後にも凍瘡病変が出現することから、ワクチンと SARS-CoV-2 が同様の免疫経路を活性化させることが示唆される。機序は依然として不明であるが、これらの知見から、COVID-19 感染時およびワクチン接種後にみられる凍瘡病変とウイルスの作用との直接的な関連性は低い可能性が示唆される。

### その他の反応

その他の皮膚反応としては、早発型の局所注射部位反応、肢端紅痛症、多形紅斑、扁平苔癬、水痘帯状疱疹および単純ヘルペスの再発、ばら色靴擦れ様反応、点状出血、紫斑などが報告されている(表3参照)。ワクチン接種後3日以内に発生した局所注射部位反応は、COVID-19の皮膚科登録症例414例の解析で観察された皮膚症状のうち2番目に多くみられたものであった。[4]局所注射部位反応202例のうち、186例(92%)が mRNA-1273 ワクチンに起因するものであった。[4]これらの知見は臨床試験データでも広く報告されていたが、試験以外の文献で考察される頻度は低く、この反応性パターンが他のワクチンでも一般的に観察されているためと考えられる[46]。

肢端紅痛症、多形紅斑、ばら色靴擦れなどの一部の反応は、COVID-19の既知の皮膚症状に類似する。肢端紅痛症の報告14例のうち、11例(79%)が mRNA-1273 ワクチンと関連していた。多形紅斑の4例のうち、3例(75%)が mRNA-1273 ワクチンと関連しており、ばら色靴擦れの6例のうち、5例(83%)が BNT162b2 ワクチンと関連していた。同様に、水痘帯状疱疹および単純ヘルペスの再活性化も COVID-19 感染例および COVID-19 ワクチン接種後に報告されている(表3参照)。まれな反応として、以前は良好にコントロールされていた扁平苔癬の急性増悪(flare)のほか、点状出血および紫斑の発疹などがあり、紫斑の発疹は mRNA-1273 ワクチン接種後の血小板減少症と関連している[48]。

### 要約

2021年4月の時点で、世界中で10億回を超える COVID-19 ワクチンの接種が行われている[49]。これらのワクチンはパンデミック対策に役立つものであるが、ワクチンとそれに関連する皮膚への副作用との間の機序的な関係に関する我々の理解など、重要な知識のギャップが依然として存在する。

現在のところ、BNT162b2 および mRNA-1273 以外のワクチンの試験データ以外では、反応性皮膚疾患は記録されていない。しかし、COVID-19 ワクチンのフロンティアは急速に進化している。2021年4月15日現在で承認されている COVID-19 ワクチンに関する最新の臨床試験データを要約し、臨床試験以外の文献で報告されている関連する皮膚症状について記載した。反応原性に関する懸念は、2回目の接種を受けるために再受診する個人の意思に大きな影響を及ぼす可能性があるため、これらの一般的な反応および新たな反応を認識することは、ワクチン戦略にとって重要な意味をもつ。予防接種の有益性はリスクをはるかに上回るため、医療従事者

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

(特に皮膚科医)にとっては、ワクチン接種の完了を促し、患者を教育し、恐怖心を鎮めるという我々の役割を認識することが極めて重要である。

## 診療所のケアポイント

臨床試験における COVID-19 ワクチン接種で最も多くみられた皮膚症状は局所注射部位反応であり、60 歳未満で発生率が高くなっている。

臨床現場における COVID-19 ワクチン接種の最も一般的な皮膚症状は遅延型の大きな局所反応であり、そのうち 3 分の 2 は mRNA-1273 ワクチンと、3 分の 1 は BNT162b2 ワクチンと関連していた。

臨床現場における COVID-19 ワクチンに対するその他の反応性皮膚疾患としては、麻疹様発疹、じんま疹、多形紅斑、皮膚充填剤に対する遅延型炎症反応、先端紅痛症、扁平苔癬、水痘帯状疱疹、単純ヘルペス、ばら色靴擦れ、点状出血、紫斑などがある。ほとんどは自己限定性であり、局所ステロイドまたは経口薬で消失する。

## 謝辞

International League of Dermatology Societies(ILDS)は、Massachusetts General Hospital に対して、AAD/ILDS COVID-19 Dermatology Registry に対する資金援助を行っている。AAD は現物による支援を提供する。

## 情報開示

Dr.Freeman は AAD/ILDS COVID-19 Dermatology Registry の主任研究者である。著者らには開示すべき情報はない。

## 参考文献

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. [[Google Scholar](#)]
2. Tregoning J.S., Brown E.S., Cheeseman H.M., et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020;202:162–192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ledford H., Cyranoski D., Van Noorden R. The UK has approved a COVID vaccine - here's what scientists now want to know. *Nature.* 2020;588:205–206. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., 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(1):46–55. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Craven J. *Online: regulatory Affairs Professionals Society.* 2021. COVID-19 vaccine tracker. April 15, 2021. [[Google Scholar](#)]

6. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New Engl J Med*. 2020;384:403–416. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–2615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Xia S., Zhang Y., Wang Y., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:39–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Logunov D.Y., Dolzhenkova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397:671–681. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ella R., Reddy S., Jogdand H., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):950–961. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396:479–488. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Zhang Y., Zeng G., Pan H., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infect Dis*. 2021;21:181–192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Yang S., Li Y., Dai L., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet Infect Dis*. 2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99–111. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Alobaid A.M., Gosling C.M., Khasawneh E., et al. Challenges faced by female healthcare professionals in the workforce: a scoping review. *J Multidiscip Healthc*. 2020;13:681–691. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. World Health O. 2019. Gender equity in the health workforce: analysis of 104 countries. [[Google Scholar](#)]
17. Your health care is in women’s hands. United States Census Bureau.
18. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:626–638. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Fink A.L., Klein S.L. Sex and gender impact immune responses to vaccines among the elderly. *Physiology (Bethesda)* 2015;30:408–416. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Fink A.L., Klein S.L. The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy. *Curr Opin Physiol*. 2018;6:16–20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Fischinger S., Boudreau C.M., Butler A.L., et al. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol*. 2019;41:239–249. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Flanagan K.L., Fink A.L., Plebanski M., et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577–599. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *New Engl J Med.* 2021;384:1273–1277. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Fernandez-Nieto D, Hammerle J, Fernandez-Escribano M, et al. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. ‘COVID-arm’: a clinical and histological characterization. *J Eur Academy of Dermatology and Venereology.* 2021;35(7):425-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
25. Wei N., Fishman M., Wattenberg D., et al. "COVID arm": a reaction to the Moderna vaccine. *JAAD case Rep.* 2021;10:92–95. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed large local reactions to mRNA vaccines. *New Engl J Med.* 2021;284:1273–1277. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Ramos C.L., Kelso J.M. "COVID Arm": very delayed large injection site reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2480–2481. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. CDC COVID-19 Response Team, FDA. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(2):46–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Ackerman M, Henry D, Finon A, et al. Persistent maculopapular rash after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):423-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
30. Jedlowski P.M., Jedlowski M.F. Morbilliform rash after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol Online J.* 2021;27 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Almutairi M., Azizrahman A. 2020. Febrile morbilliform rash as a clinical presentation of COVID-19 in a pediatric patient. [[Google Scholar](#)]
32. Avellana Moreno R., Estela Villa L.M., Avellana Moreno V., et al. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol : JEADV.* 2020;34:e307–e309. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Kulkarni R.B., Lederman Y., Afiari A., et al. Morbilliform rash: an uncommon herald of SARS-CoV-2. *Cureus.* 2020;12:e9321. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Najarian D.J. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020;6:493–494. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Fattori A., Cribier B., Chenard M.-P., et al. Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings. *Hum Pathol.* 2021;107:39–45. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. McNeil M.M., DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *The J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:463–472. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Centers for Disease C . 2021. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. [[Google Scholar](#)]
38. Park H.J., Montgomery J.R., Boggs N.A. Anaphylaxis after the Covid-19 vaccine in a patient with cholinergic urticaria. *Mil Med.* 2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Munavalli G.G., Guthridge R., Knutsen-Larson S., et al. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed



- inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res.* 2021;1–15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Munavalli G.G., Knutsen-Larson S., Lupo M.P., et al. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination—a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep.* 2021;10:63–68. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Rowland-Warmann M. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following novel coronavirus infection – a case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:1557–1562. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:486–492. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Freeman E.E., McMahon D.E., Fox L.P. Emerging evidence of the direct association between COVID-19 and chilblains. *JAMA Dermatol.* 2021;157:238–239. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Lopez S, Vakharia P, Vandergriff T, et al. Pernio after COVID-19 Vaccination. *Br J Dermatol* 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
45. Kha C., Itkin A. New-onset chilblains in close temporal association to mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *JAAD case Rep.* 2021 doi: 10.1016/j.jdc.2021.1003.1046. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Hervé C., Laupèze B., Del Giudice G., et al. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccin.* 2019;4:39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Busto-Leis J, Servera-Negre G, Mayor-Ibarguren A, et al. “Pityriasis rosea, COVID-19 and vaccination: new keys to understand an old acquaintance”. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* n/a. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
48. Malayala S.V., Mohan G., Vasireddy D., et al. Purpuric rash and thrombocytopenia after the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine. *Cureus.* 2021;13:e14099. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Hannah Ritchie E.O.-O., Beltekian D., Mathieu E., et al. 2021. Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Online: our World in data. [[Google Scholar](#)]

---

Articles from *Dermatologic Clinics* are provided here courtesy of **Elsevier**