

J Clin Med. 2021 Nov; 10(22): 5344.

Published online 2021 Nov 16. doi: [10.3390/jcm10225344](https://doi.org/10.3390/jcm10225344)

PMCID: PMC8618511

PMID: [34830627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830627/)

Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines

SARS-CoV-2 ワクチンに関連する皮膚の有害反応

[Francesco Bellinato](#), [Martina Maurelli](#), [Paolo Gisondi](#), and [Giampiero Girolomoni](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC8618511/>

抄録

多くの患者が SARS-CoV-2 の予防接種を受けており、様々な有害作用との関連が報告されている。SARS-CoV-2 ワクチン接種に対する皮膚の有害反応が次々と報告されているが、それらの形態学的な臨床パターンに基づいたレビューは行われていない。このレビューの目的は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の皮膚有害反応に関する既存のデータを要約し、それらを共通の形態学および病因学的パターンに従って分類することであった。我々は 2021 年 8 月 15 日までの英語の文献をレビューし、事前に定義されたキーワードを用いて、SARS-CoV-2 ワクチンに関連する皮膚の有害反応を評価した関連研究を特定した。我々は、臨床徴候と症状および生理病理学的機序を共有する再発性の形態学的パターンを探索する。ワクチンの初回または追加投与後の発症までの時期、素因となる条件、治療管理および転帰も収集された。SARS-CoV-2 のワクチン接種に関連する皮膚症状のうち、(1)新たに発症した反応と(2)既存の皮膚疾患の再燃を鑑別した。最も多くみられたのは注射部位反応であり、30-70%に認められ、概して軽度または中等度であった。小規模な症例集積研究または単一症例報告では、賦形剤反応 (filler reaction)、発疹、血管病変、蕁麻疹、湿疹性皮膚炎、自己免疫性水疱反応、重度の皮膚有害反応などが報告された。さらに、慢性の免疫介在性皮膚疾患 (主に乾癬およびアトピー皮膚炎) の増悪とヘルペス感染症の再活性化が報告された。皮膚反応は概して軽度で自然に軽快し、一般的な皮膚の薬疹および/または COVID-19 の皮膚症状に類似していた。

Keywords: vaccines, COVID-19, cutaneous adverse reaction, exanthema, safety

1.はじめに

2.材料と方法

我々は、SARS-CoV-2 ワクチンに起因すると考えられる皮膚の有害反応に関連する英語文献について、narrative review を実施した。PubMed の検索で使用された用語は以下のとおりである:「COVID-19 ワクチン*」OR「SARS-CoV-2 ワクチン接種*」AND「皮膚*」OR「皮膚科*」OR「遅発性*」OR「皮膚科*」OR「水疱*」AND「反応*」OR「作用*」OR「事象*」OR「発疹*」OR「発疹*」OR「再燃*」OR「湿疹*」OR「病変*」OR「天疱瘡*」OR「乾癬*」NOT「血小板減少症*」OR「心臓学*」OR「神経*」OR「心筋炎*」OR「血栓塞栓症*」。検索には、2020年3月31日(開始日)から2021年8月15日までに発表された原著論文(すなわち、症例報告、症例集積研究、登録ベースの観察研究、およびランダム化比較試験)が含まれた。

性別、人種、地域による制限はなかった。さらに、最初のデータベース検索でカバーされなかった適格な研究をさらに特定するために、関連する原著論文およびレビュー論文からの参考文献をレビューした。mRNA(Pfizer/BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA-1273)またはアデノウイルスベクター(AstraZeneca/Oxford AZD1222 および Johnson&Johnson/Janssen Ad26.CoV2.S)を用いた SARS-CoV-2 ワクチンを少なくとも1回投与した後に臨床的な皮膚の有害反応が生じたことを報告した研究が含まれていた。これらの論文では、時間的および地形的基準、他の誘発因子(感染症または新規薬剤)がないこと、追加接種で再発すること、過去に公表された報告、および/または生物学的妥当性によって、皮膚の有害反応と SARS-CoV-2 ワクチン接種との関連性が裏付けられた。除外基準は以下の通りであった:(1)臨床像において皮膚の徴候および/または症状について明確な形態学的記述がなかった研究;(2)小児集団を対象とした研究;(3)英語以外の言語で書かれた論文;(4)レビュー論文、会議抄録、専門家の意見。適格とされた全ての研究について、以下のデータが収集された:著者および公表年;研究実施国;研究デザイン;サンプルサイズ;集団の特徴(年齢、性別、既存の皮膚および/またはアレルギー疾患);皮膚反応の種類;ワクチンの1回目または追加投与後に発現するまでの時期;病理組織学的評価;治療法;結果。パターンの臨床的な外観を説明するために、我々の臨床現場で観察された最初の症例の写真を含めた。

3.結果

PubMed Medline[®]を通じて計226の論文が特定された。表題と抄録をスクリーニングした結果、151の論文が関連性がないという理由で除外された。合計107件の論文が適格性の全文評価を受け、33件の論文が除外/選択基準に基づいて除外された。最後に、計74件の研究がレビューの対象とされた(図1)。

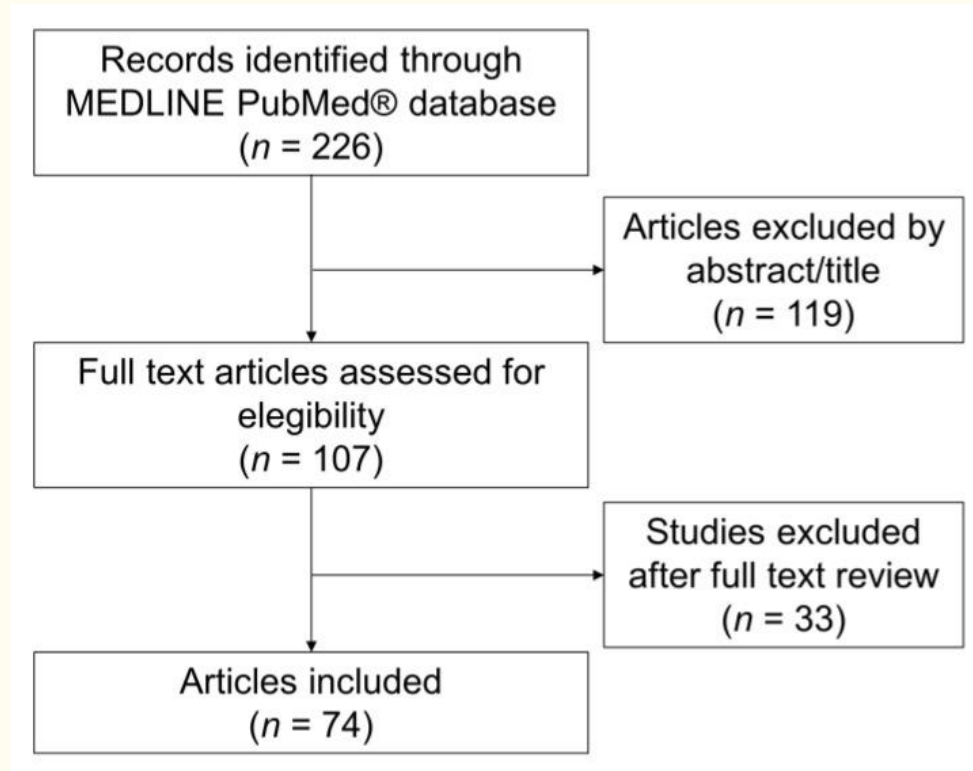


図 1

スクリーニングフローチャート

SARS-CoV-2 ワクチン接種に関連する皮膚の有害反応を 2 つのグループに分類した:(1)新たに発症した皮膚反応と(2)既存の皮膚疾患の再燃である。前者のうち、皮膚反応を形態学および病因的機序を共有する異なるパターンに分類し、以下のように分類した:注射部位反応(即時型および遅延型局所反応/COVID 群);充填剤反応;発疹(融合性の紅斑性発疹、麻疹様または斑状丘疹状、水痘様または丘疹小水疱性、ばら色糝糠疹/ばら色糝糠疹様、対称性薬物関連間擦部および屈側発疹(SDRIFE),および環状);じんま疹(膨疹および/または血管性浮腫);血管病変(血管炎、紫斑/点状しもやけ、リベド、肢端紅斑様、および先端紅痛症);湿疹性皮膚炎;自己免疫水疱性疾患;ならびに急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)およびスティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症(SIS/TEN)を含む重度の皮膚有害反応(SCaR)。それぞれのパターンを以下に示す(表 1)。

表 1

SARS-CoV-2 ワクチン接種に関連した皮膚有害反応の新規発症パターン

Pattern	Subtype	Reported Associated Vaccines
Injection site reactions	Immediate local reaction	All
	Delayed local reaction	
Filler reactions	-	Pfizer/BioNTech, Moderna
Exanthemas	Erythematous confluent	All
	Maculopapular	
	Papulovesicular	
	Pityriasis rosea like	Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Oxford
	SDRIFE	Pfizer/BioNTech
Vascular lesions	Annular	Johnson & Johnson/Janssen
	Leucocytoclastic vasculitis	All
	Urticarial vasculitis	Pfizer/BioNTech
	Purpura/petechiae	All
	Livedo racemosa	Pfizer/BioNTech
	Chilblain-like	Pfizer/BioNTech, Moderna
Urticaria	Erythromelalgia	Pfizer/BioNTech, Moderna
	Wheals and/or angioedema	Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca/Oxford
Ecematous dermatitis	-	Pfizer/BioNTech, Moderna
Autoimmune bullous reactions	Subepidermal bullous diseases	Pfizer/BioNTech, Moderna
	Pemphigus	Pfizer/BioNTech
SCARs	AGEP	AstraZeneca/Oxford
	DRESS	Johnson & Johnson/Janssen
	SJS/TEN	Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford
	EM major	Moderna
	Extensive FDE	Moderna
Other dermatoses	Sweet syndrome	Moderna
	Rosacea-like eruption	Pfizer/BioNTech, Johnson & Johnson/Janssen
	Psoriasis (plaque, guttate, palmoplantar, and generalized pustular)	Pfizer/BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson/Janssen
	Pityriasis rubra pilaris-like eruption	Pfizer/BioNTech

別のウィンドウで開く

SDRIFE:対称性薬物関連間擦部および屈側発疹;SCAR:重度の皮膚有害反応;SJS:スティーヴンズ-ジョンソン症候群;TEN:中毒性表皮壊死融解症;AGEP:急性汎発性発疹性膿疱症;DRESS:好酸球増加症および全身症状を伴う薬物反応;FDE:固定薬疹;EM:多形紅斑。

3.1.皮膚反応が発現した被験者の特徴

登録ベースの大規模研究と全国規模の横断研究から得られたデータによると、全体で 805 人の患者に生じた 819 件の副反応のうち、SARS-CoV-2 のワクチン接種に関連した有害皮膚反応は男性よりも女性で多く、報告された症例の 80~90%に認められた[6,7]. 一般に、皮膚反応は 1 回目の接種で追加免疫よりわずかに多くみられる(それぞれ 53%vs 46%)[6]. 1 回目の接種後に副反応を経験した患者の 8~46%に追加免疫後の再発が報告された。特に Català らは、1 回目の投与でアレルギー反応がみられた患者の 8.5%(14 例)に 2 回目の投与でアレルギー反応がみられ、そのうち 7 例では 2 回目の投与でも同じ反応がみられたことを明らかにした[6]. ワクチン接種から発症までの平均時間は、接種から数時間以内に起こる即時型反応から数週間に及ぶものまで様々であり、いくつかの変数(ワクチンの種類と用量、免疫学的状態、COVID-19 の既往、併存症など)に依存す

る可能性がある。これら 2 つの大規模研究では、アトピー性皮膚炎および慢性蕁麻疹の既往を有する患者の割合が一般集団と比較して低かったことから(それぞれ、4.1-6.9%vs 10%および 7-6.4%vs 20%),一般に皮膚薬物反応でよく知られているように、これらの病態は皮膚の有害反応の素因とはならない可能性が示唆される[6,7]。

3.2.注射部位反応

即時型と遅延型の両方の局所反応が極めてよくみられる。例えば、Català らは、合計 415 件の皮膚反応を対象とした全国横断研究において、32.1%(130 件)が注射部位反応であり、そのうち 53.8%が遅延型反応であったことを明らかにした[6]。443 件の反応を対象とした登録ベースの大規模研究では、即時型局所反応と遅延型局所反応がそれぞれ 52.4%(232 件)と 49.2%(218 件)を占めていた[7]。接種直後から数日後までに、圧痛、そう痒、紅斑、および腫脹が生じることがある(図 2A,B)[8,9]。遅延型反応はワクチン接種の数日後に発生するもので、さらに頻度が高く、局所反応の半数以上を占める[6]。黒人、先住民、有色人種でも同様の結果が確認されている[10]。いわゆる COVID arm は、ワクチンが接種された部位に紅斑、硬結、浮腫、そう痒、疼痛を伴う様々な大きさの局面が生じた状態である[11,12]。BNT162b2 を接種してから 1 週間後に、接種部位に硬結した紅斑性の境界に囲まれた有角性の焼痂を特徴とする壊死性病変が報告された[13]。発症までの平均期間は、1 回目の接種から 4~11 日[7,8,14]、2 回目の接種から 2-5 日である[7]。COVID 群は追加接種で再発する可能性があるが、平均的には重症度が低く、より早く発症する可能性が高い[7]。発熱がみられる場合は、蜂窩織炎の疑いを除外すべきである[12]。病理組織学的検査では、拡張した血管に表在する血管周囲の深いリンパ球浸潤と腔内の好中球を認め、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対する免疫組織化学染色は陰性であり、これは遅延型過敏反応または T 細胞介在性過敏反応と一致する[12]。薬物誘発性の注射部位反応と同様に、治療には抗ヒスタミン薬および/または局所グルココルチコイドなどの対症療法を用いることができる[14,15]。2 回目の投与後に重篤な有害反応は報告されていない。疼痛を緩和するためにアイスパックを当てた後に、水疱性の灼熱感が観察されている(図 2C)。急性期に続いて、特に重度の反応が生じた後に、色素性変化(高調または低調)が生じることがある(図 2D)。

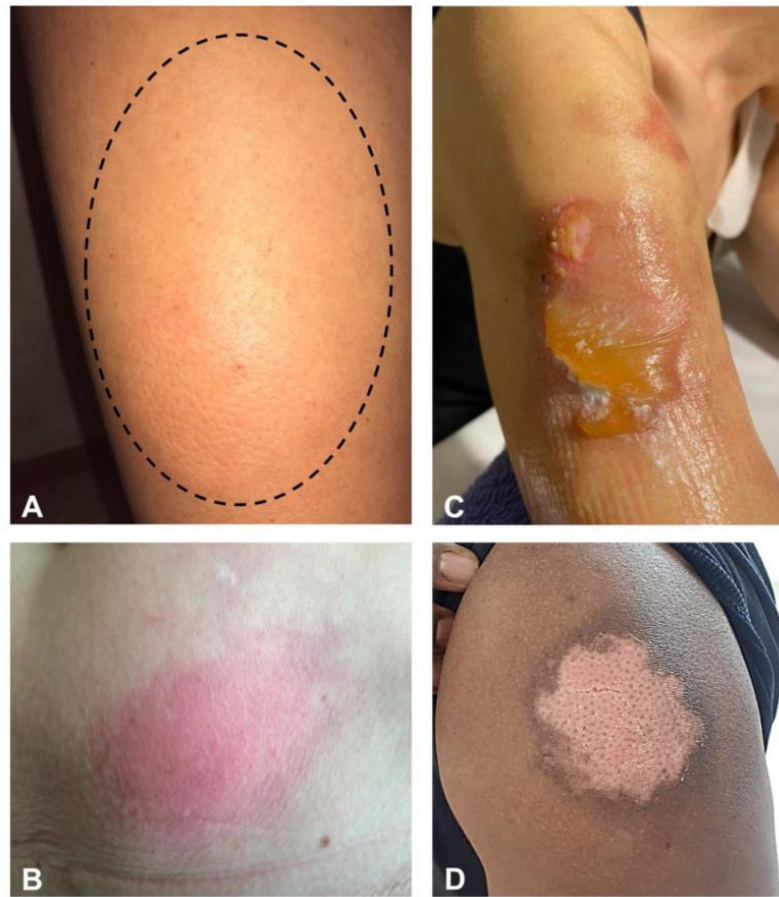


図 2

36 歳および 67 歳の女性では、BNT162b2 の接種から 1 週間後に、それぞれ注射部位に浮腫性(A)および紅斑性(B)の硬結および圧痛を伴う局面が出現した。56 歳の女性(C)の疼痛を緩和するために氷嚢を当てた後の三角筋領域の水疱性の灼熱感。39 歳のアフリカ人男性で、BNT162b2 ワクチン接種の 3 週間後に、三角筋の皮膚に脱色性の紅色局面が発生した(D)。

3.3.賦形剤反応

興味深いことに、COVID-19 感染後と mRNA ワクチン接種後の両方で、美容目的で使用された皮膚のヒアルロン酸充填剤に対する異常な遅延型炎症反応が報告された。臨床症状は、充填剤注入部位に軽度の紅斑、軟らかさ、圧痛を伴う腫脹がみられることが特徴である[7,16,17]。filler reaction は自己消散性のこともあれば症候性のこともあり、ヒアルロニダーゼの注射と糖質コルチコステロイドの全身投与が必要となる。フィラー反応の病態生理学的機序として、スパイクタンパク質が皮膚の ACE2 受容体に結合することが考えられるため、この反応を低用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬で治療し、炎症を促進するアンジオテンシン II を減少させた研究もある[14]。

3.4.発疹

SARS-CoV-2 のワクチン接種後にみられる発疹は、そう痒を伴う融合性の紅斑または斑状丘疹状の麻疹様発疹として出現することがあり、通常は顔面、体幹、および四肢を両側性かつ対称性に侵し、典型的な頭尾方向への

*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ありません。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。

進行を示す(図 3)。病理組織学的検査では、好酸球の混合細胞浸潤、表皮の海綿状態、角化細胞のアポトーシス、空胞界面の変化などの古典的な所見が認められた[6]。そう痒は重度のことがある。紫斑の色調がみられ、特に発疹が下肢に及んでいる場合にその傾向が強い[18,19,20,21,22,23]。A-丘疹小水疱性または痘瘡状発疹は、小さな丘疹/小水疱とそれを取り囲む紅斑を特徴とし、疱疹状配列は認められない[6]。計 415 件の皮膚反応を対象とした大規模な横断研究では、麻疹様発疹および水疱性丘疹の有病率はそれぞれ 8.9%(36 例)および 6.4%(26 例)であった[6]。McMohan らも同様の結果を報告しており、麻疹様発疹が 6.1%(443 例中 27 例)、水疱性丘疹が 8.3%(443 例中 10 例)であったと報告している[7]。1 回目の接種から約 70%の症例で斑状丘疹状皮膚病が出現し、発症までの期間は 2 日から 2 週間である[6]。mRNA ワクチンの接種を受けた医療従事者約 50,000 人を対象とした大規模な前向きコホート研究では、そう痒を伴う発疹が最も頻度の高い皮膚反応であり、1 回目の接種では患者の 1.5%、2 回目の接種では 1.6%で認められた[8]。BNT162b2 ワクチン接種後の患者 803 例を対象としたランダム化横断研究では、自己報告による発疹の有病率は 2.5%であった[24]。最初の反応を経験した患者の 16%に再発がみられた。発疹反応は、コルチコステロイドの全身投与および/または外用と抗ヒスタミン薬の全身投与により容易に治療でき、症状を緩和して罹病期間を短縮することができる[20,21]。また、まれな発疹の出現を SDRIFE として観察した(図 4)。まれに、水疱形成を伴う広範な紅斑性発疹が生じることがある[25]。mRNA ワクチンの接種から 4-7 日後にばら色靴擦れを思わせる非定型の発疹が出現したという報告もある[6,7,19,20,25,26]。ばら色靴擦れとは異なり、これらの反応は粘膜病変の頻度が高く、先行するヘルペスパッチがなく、そう痒が強く広範な病変を特徴とする[27]。ばら色靴擦れ様発疹が SARS-CoV-2 の直接侵入によるものか、HHV-6/7 の再活性によるものかは依然として不明である[27]。Ad26.CoV2.S ワクチンの接種後に生じた figurate annular eruption も 1 例報告されている[28]。



図 3

54歳の女性(A,B)で、mRNA-1273 ワクチンの接種から5日後に、体幹上部と四肢を両側性かつ対称性に侵すそう痒を伴う融合性の紅斑性斑状丘疹状皮疹と典型的な頭尾方向への進行がみられた。



図 4

65歳の医師は、BNT162b2 ワクチン(A-C)の接種から2週間後に、頸部および殿部に対称性かつ間擦部-屈側に分布する境界明瞭な紅斑性病変(対称性かつ薬剤性の間擦部および屈側の発疹[SDRIFE])を発症した。

3.5.血管病変

白血球破碎性血管炎、紫斑/点状しもやけ、リベド、点状出血様病変、および先端紅痛症など、明確に異なる病型の血管性皮膚病変が報告されている。

mRNA およびアデノウイルスベクターを用いたワクチンの1回目と2回目の接種後に発生した皮膚白血球破碎性血管炎の症例が報告されており、血管炎蕁麻疹が含まれていた[6,7,9,29,30].Catalàらは、合計415件の皮膚反応を対象とした全国横断研究において、4%(16例)が下肢の紫斑性発疹であり、そのうち4例が皮膚の白血球破碎性血管炎であったことを明らかにした[6].臨床像は、殿部、下肢、下腹部、および腕に融合した触知可能な紫斑病変など、皮膚の小型血管炎の典型的な特徴を示していた。病理組織学的所見としては、白血球破碎を伴う血管周囲および間質の好中球浸潤と血管壁へのフィブリン沈着が認められた[20,30].発症までの期間は、ワクチン接種後2~7日であった。BNT162b2 ワクチンの2回目の接種から5日後に、新たに蕁麻疹様血管炎が発症したことも報告されている[23].いくつかのワクチン接種(特にインフルエンザワクチン)後に小型血管炎が報告されている[31].

病変の改善は、全身のおよび局所的な糖質コルチステロイドの治療コース後に得られる。点状出血発疹は、mRNA ワクチン接種後に生じた免疫性血小板減少性紫斑病の結果である可能性がある」と報告されている。脱力、息切れ、下肢浮腫、悪心、嘔吐、腹痛などの全身症状を伴う症例もあった[32,33,34]。アナフィラキシー症状のある患者では、体幹の点状出血も報告されている[35]。その他の紫斑/点状出血病変としては、湿疹様の色素性紫斑[6]や、症状を伴わない眼瞼の紫斑[36]、あるいはおそらく鉄色素沈着による手の茶色がかった錆のような斑状紅斑[37]などがある。紫斑は鞭のような線状または曲線状の線条として、鞭状紫斑(purpura flagellate)として配列することもある[38]。大腿の蔓状皮斑(livedo racemosa)は、mRNA ワクチンに続いて現れるもう1つの血管病変である[18]。

Sars-CoV-2 ワクチン関連のしもやけ様病変は疼痛を伴い、先端部位(足趾および手)にはそう痒を伴う紫色の結節がみられ、凍瘡や COVID の足趾に類似する。mRNA または不活化 SARS-CoV-2 ワクチン(CoronaVac 社、Sinovac Life Sciences)の初回投与後 4-12 日以内にしもやけ様病変が発生することがある[6,19,23,39,40,41]。局所グルココルチステロイドと抗ヒスタミン薬が用いられ、成功している[23]。

興味深いことに、ある大規模な登録ベースの研究では、414 人の患者のうち 14 人に肢端紅痛症が報告された(年齢の中央値は 38 歳、範囲は 19-83 歳)[7]。病変は通常、1 回目の接種から平均 7 日以内に、追加接種からはそれより早く出現する。一般的に報告されている病変部位は、腕(69%)、顔面(31%)、手(23%)、および足(15%)である。Farinazzo ら、Corbeddu ら、Al-Ansari R らは、中年女性に BNT162b2 を接種したところ、手掌、手、足、腕にそう痒を伴う先端部の発赤と腫脹がみられた症例を報告した[19,42,43]。

3.6. 蕁麻疹/血管性浮腫

そう痒を伴う膨疹や血管性浮腫を呈する急性蕁麻疹は、ワクチン接種直後、すなわち数時間以内に発症することもあれば、数日後に発症することもある[23]。Bianchi らは、BNT162b2 の初回投与を受けた患者 5574 例のうち、4 時間以内に蕁麻疹または血管性浮腫を発症した患者は 0.1%であったことを明らかにした[44]。逆に、McCahon ら[37]が報告したじんま疹の 92%と Català ら[29]が報告したじんま疹の 93%では、24 時間後に発疹が出現していた[6,7]。Robinson らの報告によると、mRNA ワクチンの 1 回目の接種後に蕁麻疹および血管性浮腫がみられた患者の割合は、それぞれ 0.3%および 0.2%であり、追加接種では 0.6%および 0.4%であった[8]。じんま疹と血管性浮腫の再発は、最初の反応を経験した患者のそれぞれ 3.3%と 2.6%に生じた。Kadali らは、BNT162b2 を接種された 803 名の患者のうち、口腔/咽頭の膨疹と血管性浮腫がそれぞれ 0.6%と 12.0~37%にみられたと報告している[24]。病変の消退には一般に H1 抗ヒスタミン薬による治療が有効であり、病変が持続する場合にはグルココルチコイドの全身投与を行ってもよい[45]。

3.7. 湿疹性皮膚炎

SARS-CoV-2 のワクチン接種後に、一見してアトピー性皮膚炎の既往がない患者でびまん性または限局性の湿疹性皮膚炎が発生した例が報告されている。臨床所見は、背部、腕、および下肢に限局する湿疹様で紅斑性の小水疱および丘疹である[23,42,46](図 5)。病変は両側性となる傾向があるが、発疹反応ほど対称性ではない。病理組織学的検査では、典型的な海綿状皮膚炎と好酸球を伴うリンパ組織球浸潤が認められる[20,46]。1

回目の投与後に湿疹がみられた患者では、2回目の投与後に湿疹病変が再燃する可能性がある。湿疹は糖質コルチコステロイドの全身投与または外用によってコントロールできる[20,46]。



図 5

AZD1222 ワクチン接種後にアトピー性皮膚炎の既往がない患者(71歳男性)に生じた、背部、腕、および下肢の表皮剥離を伴うびまん性の両側性湿疹病変(A,B)。

3.8.自己免疫性水疱性反応

mRNA ワクチン接種後の自己免疫水疱反応はまれであり、自己免疫表皮下水疱症の症例はほとんど報告されていない。初回または2回目の接種から3-21日後に、そう痒を伴うurticated紅斑性局面と緊満性水疱が出現する。報告された症例の大半は、水疱性類天疱瘡の診断基準を満たすか、まれに線状IgA水疱性皮膚症の診断基準を満たすものであった[20,47]。mRNA ワクチンの1回目または2回目の接種後に新たに発症した表皮下水疱性発疹12例(確認された水疱性類天疱瘡8例を含む)では、発症までの平均期間が7日であった[48]。また、BNT162b2の接種から数日後に発生した重度の尋常性天疱瘡の症例についても報告されている[49]。

3.9.重度の皮膚有害反応(SCaR)

幸いなことに、COVID-19 ワクチン接種後の SCaR はまれであり、具体的には AGEP, drug reaction with eosinophilia, and systemic symptoms (DRESS), SJS/TEN などがある。これらの症例では、薬物に関連する他の誘因は同定されなかった。Annabi らは、43 歳の女性が AstraZeneca 社/Oxford 社のワクチンを接種して 3 日後に AGEP を発症した症例を報告している[18]。この患者は外用グルココルチコステロイドによる治療を受けて完全に回復し、2 回目の接種として別の種類のワクチン(Pfizer 社/BIONTECH 社)が接種された。Lospinoso らは、Janssen 社のワクチンを接種した翌日に全身症状と好酸球増多を伴う汎発性の膿疱性発疹が出現し、DRESS と一致する症状がみられた 74 歳の男性患者について報告した。患者はプレドニゾン 20 mg/日の経口投与と局所グルココルチコステロイドで治療され、完全寛解した[50]。Dash らは、AstraZeneca 社/Oxford 社のワクチンの 1 回目の接種から 3 日後に SJS を発症した 60 歳の男性の症例を報告した。患者は 300 mg/日のシクロスポリンで治療に成功し、1 週間で完全に回復した。その後、2 回目の接種は延期された[51]。Bakir らは、Pfizer 社/BIONTECH 社製ワクチンの 1 回目の接種から 1 週間後に発生した TEN の別の症例(46 歳女性)を報告した。[52]。62 歳の男性が Moderna 社製ワクチンの 2 回目の接種を受けた後に広範な多形紅斑を発症した症例が 1 例報告されている。体幹、四肢、および生殖器に紅斑および水疱が認められた。水疱状の発疹が 1 回目の投与後に現れ、2 回目の投与後に悪化した[53]。最後に、Moderna 社製ワクチンの 2 回目の接種を受けた翌日に、広範な水疱性固定薬疹が 1 例報告された[54]。

3.10.その他の皮膚疾患

77 歳の男性が mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種後に急性脳炎を伴ったスウィート症候群を発症した症例が報告されている[55]。固定薬疹の散発的な報告がある[6,18,56]。2 人の中年女性が Ad26.CoV2.S および BNT162b2 のワクチン接種の 4~5 日後に酒さ様発疹を発症した[57]。一部の患者では、COVID-19 ワクチン接種により乾癬が新たに発症することがあり、慢性尋常性乾癬[58,59]、掌蹠膿疱症[60]、滴状乾癬[61]、汎発性膿疱性乾癬[62]、さらには毛孔性紅色剝離疹[63]などの臨床像を呈する。

3.11.既存の皮膚疾患の再燃

mRNA およびアデノウイルスベクターを用いたワクチンの接種後に、特徴的な慢性皮膚病の増悪が報告されている(表 2)。乾癬の再燃がいくつか明確に報告されており、その中には乾癬性関節炎の新規発症例も含まれている[6,7,58,59]。mRNA および Ad26.CoV2.S ワクチン接種後の乾癬の紅斑性剥離性プラークの発生が、14 人の患者を対象とした症例集積研究で報告された。このうち 9 名には乾癬の既往があった。2 回目のワクチン接種から平均 10 日後という比較的早期に、ほぼ全ての患者で疾患の増悪が認められた[58]。それでも Kadali らは、131 人の乾癬性関節炎患者において、ワクチン接種後の疾患活動性の指標である PASI がほとんどの症例で安定していたことを実証した[24]。しかし、117 例中約 20%の患者で DAPSA スコアの悪化が認められた[24]。COVID-19 ワクチンの接種によって悪化する可能性があるその他の病態としては、アトピー皮膚炎[6,20,42]、扁平紅色苔癬[6]、慢性特発性蕁麻疹[64]、水疱性類天疱瘡[65]、尋常性天疱瘡[65]、毛孔性紅色剝離疹[66]、蕁麻疹様血管炎、皮膚小血管炎[67]、多形紅斑[68]、ダリエー病[69]などがある。最後に、亜急性皮膚エリテマトーデスから SLE に移行した 1 症例についても報告した[70]。一部の放射線症例では、この現象が mRNA

およびアデノウイルスベクターワクチンの接種から5~6日後に報告されたことが想起される。患者は照射を受けた皮膚に限局した典型的な急性炎症反応を示し、局所グルココルチコステロイドによる治療が奏効した[71,72]。2回目の接種から24時間後に mRNA ワクチン接種後にカルメット-ゲラン桿菌(Bacillus Calmette-Guérin:BCG)による局所的炎症が発生した2症例が報告された。臨床的には、BCGの癬痕部位に疼痛を伴う紅斑性の硬結性局面としてBCGの炎症が認められた[73]。

表 2

SARS-CoV-2 のワクチン接種により、既存の皮膚疾患が急増した。

Type	Subtype	Reported Associated Vaccines
	Chronic plaque psoriasis	Pfizer/BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson/Janssen
	Atopic dermatitis	Pfizer/BioNTech, Moderna
	Lichen ruber planus	Pfizer/BioNTech, Moderna
	Chronic spontaneous urticaria	Moderna
	Bullous pemphigoid	Pfizer/BioNTech, Moderna
	Pemphigus vulgaris	Pfizer/BioNTech, Moderna
Immuno-mediated dermatoses	Pityriasis rubra pilaris	AstraZeneca/Oxford
	Cutaneous small-vessel vasculitis	Pfizer/BioNTech
	Erythema multiforme	Pfizer/BioNTech
	Darier's disease	AstraZeneca/Oxford
	Systemic lupus erythematosus	AstraZeneca/Oxford
	Radiation recall phenomenon	Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford
	BCG inflammation	Pfizer/BioNTech, Moderna
Infectious dermatoses	HSV reactivation	
	VZV reactivation	All

[別のウィンドウで開く](#)

BCG Bacillus Calmette-Guérin, HSV Herpes simplex virus, および VZV Varicella zoster virus。

単純ヘルペスウイルス(HSV)および水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化が数例報告されている[6,7,74,75,76,77]。405例の皮膚反応を対象とした大規模研究では、VZVとHSVの再活性化はそれぞれ症例の10%と3%であった。ヘルペスウイルスの再活性化は初回投与後に多くみられ、平均期間は平均5-7±4-6日(標準偏差)であった[6]。

4. 考察

COVID-19 ワクチンで二次的に発生する有害な皮膚反応に適切に対処する現在の集団予防接種キャンペーンでは、皮膚科医が重要な役割を果たすことができる。皮膚反応を誤って解釈すると、一部の患者を重度の反応のリスクに曝したり、2回目の投与を不当に受けないように除外したりすることがある。筆者らは、皮膚反応を既存の皮膚疾患の再燃と新たに発症した反応という2つの主要なカテゴリーに分け、後者を異なる形態学的パタ

*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。

ーンに分類した。局所反応は最も一般的な皮膚反応であり、特に mRNA ベースのワクチンでよくみられるが、アデノウイルスベクターを用いたワクチンでも誘発されることがある[78]。局所的な副作用は別として、SARS-CoV2 のワクチン接種に続発する皮膚反応の大半は、COVID-19 に関連するものである。このフィラー反応を説明するため、COVID-19 のスパイクタンパク質が皮膚の ACE2 阻害経路を遮断することにより、皮膚のヒアルロン酸フィラーの存在部位で炎症反応を惹起するという仮説が立てられた[17]。その機序には、残存するヒアルロン酸粒子周囲の初期肉芽腫に対する CD8 陽性 T 細胞媒介性反応を促進する Th1 不均衡が関与している可能性がある。発疹(麻疹様[morbilloform]または斑状丘疹状[maculopapular], varicella 様[varicella-like], または丘疹小水疱性[papulovesicular]), 血管病変(紫斑/点状しもやけ、リベド様[livedoid], 点状出血様[wound-like]), および蕁麻疹は、すでに SARS-CoV-2 感染に関連する形態パターンである[79]。そのため、直接的なウイルス傷害ではなく、ウイルス粒子に対する宿主の免疫活性化など、共通の免疫病理学的機序が関与している可能性がある[6,7,21]。ポリエチレングリコール 2000(PEG)とポリソルベート 80 は、COVID-19 ワクチンに含まれる可能性のある主要なアレルギー/免疫原性添加剤である。PEG-2000 は Pfizer 社/BIONTech 社および Moderna 社のワクチンに、ポリソルベート 80 は Oxford 社/AstraZeneca 社および Johnson&Johnson 社のワクチンに含まれている。これらは即時型および遅延型過敏反応を介してじんま疹を誘発する役割を担っていると考えられる[80]。インフルエンザおよび B 型肝炎ワクチン接種後には、肢端紅痛症やばら色靴擦れ様発疹など、他の比較的にまれな反応も報告されている。最後に、ワクチン接種によって免疫調節が誘導され、VZV が潜伏期から回避されて帯状疱疹が誘発される可能性がある[75]。

興味深いことに、女性で皮膚反応の割合が高いことが報告されているが、これが選択バイアスや公表バイアスを反映しているのか、それとも女性の方がワクチンに対する反応性が高いことを反映しているのかは不明である[4,6]。Català らによると、アトピーや慢性じんま疹の既往があっても、たとえそれらの疾患が再燃する可能性があったとしても、女性が SARS-CoV-2 ワクチンに対する皮膚反応を起こしやすくなるわけではない[6]。

その結果、皮膚反応の大半は軽度で皮膚に限局しており、速やかな回復を特徴とすることが判明した。SARS-CoV-2 ワクチンに対する皮膚反応は、他のワクチンで観察されるパターンを反映している[33]。例えば、トキシイドを含有するワクチンと B 型肝炎ワクチンを注射した後には、蕁麻疹、斑状丘疹、非特異的皮膚発疹などの局所皮膚反応や遅延型皮膚反応がよくみられる[80]。軽度または中等度の皮膚反応がみられた患者には 2 回目の投与を行うべきであり、一部の症例(肥満細胞症など)では、予防的な前投薬(抗ヒスタミン薬および経口または外用グルココルチコイド)が有益となりうる[81,82]。過去に経験した中等度から重度の副反応の再発リスクを低減するためには、異なる種類のワクチンを追加接種するのが妥当であると考えられる[18]。一般に、アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹などのアレルギー疾患を有する集団へのワクチン接種に禁忌はない[82,83]。湿疹/慢性蕁麻疹が急性に再燃した場合には、患者を精力的に治療することができ、ワクチン接種を延期すべきではない[82]。逆に、TRAK のような重度の反応や重度の即時型過敏反応(すなわち、アナフィラキシー)は生命を脅かす可能性があり、2 回目のワクチン接種の禁忌となる[83,84]。このような場合に、追加免疫に別の種類のワクチンを使用することが望ましいかどうかは不明である[18]。アナフィラキシーの既往がある患者や全身性肥満細胞症の患者には、注意が必要である[81,84]。

このレビューには、非系統的な方法を含むいくつかの限界がある。SARS-CoV2 ワクチン接種後の有害事象の報告が増加しており、パンデミック中の特別な関心を反映している。しかしながら、これらの研究の大半は公表バイアスの影響を受けた小規模な症例集積研究であり、様々な皮膚反応の有病率を推定するなど、高いレベルのエビデンスに基づいて一般的な結論を導くことはできない。さらに、よくみられる非重度の反応に対する関心が低下しているため、慢性皮膚疾患の急性増悪(flare-up)の症例の多くは公表されていない。

結論として、COVID-19 ワクチン接種に対する皮膚反応は、COVID-19 の一般的な皮膚の薬疹および皮膚症状に類似している。臨床医がワクチン接種による皮膚反応に適切に対処し、患者を安心させるためには、COVID-19 の集団予防接種キャンペーンに関する皮膚科医の見解は多面的であり、重要である。

著者の貢献

Conceptualization, F.B., M.M., P.G. and G.; methodology, F.B.; software, F.B.; validation, P.G. and G.; formal analysis, M.M.; investigation, F.B.; resources, F.B.; data curation, F.B.; writing original draft preparation, F.B.; writing review and editing, F.B. and M.M.; visualization, M.M.; supervision, P.G. and M.; project administration, M.M.; funding acquisition, P.G. 著者は全員、公表された原稿を読み、同意している。

資金源

本研究は Fondazione Cariplo および Fondazione Veronesi から資金提供を受けた。炎症性皮膚疾患を有する患者への COVID19 感染が免疫抑制療法に及ぼす影響(COVISKIN)認可番号 1833073 参照 2020-1363.

治験審査委員会の声明

適用されない。

インフォームド・コンセント

適用されない。

データの利用可能性に関する声明

データ共有は適用されない。

利益相反

*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。

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

Publisher's Note:MDPI は、公表されたマップおよび所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

参考文献

1. Chakraborty S., Mallajosyula V., Tato C.M., Tan G.S., Wang T.T. SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;172:314–338. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Hernández A.F., Calina D., Poulas K., Docea A.O., Tsatsakis A.M. 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. Teijaro J.R., Farber D.L. COVID-19 vaccines: Modes of immune activation and future challenges. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21:195–197. doi: 10.1038/s41577-021-00526-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:643–649. doi: 10.1056/NEJMra2035343. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Blumental S., Debré P. Challenges and issues of anti-SARS-CoV-2 vaccines. *Front. Med.* 2021;8:664179. doi: 10.3389/fmed.2021.664179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Català A., Muñoz-Santos C., Galván-Casas C., Roncero Riesco M., Revilla Nebreda D., Solá-Truyols A., Giavedoni M., Llamas-Velasco C., González-Cruz X., Cubiró R. Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br. J. Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/bjd.20639. Epub ahead of print. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., Lipoff J.B., Moustafa D., Tyagi A., Desai S.R., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., 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. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Robinson L.B., Fu X., Hashimoto D., Wickner P., Shenoy E.S., Landman A.B., Blumenthal K.G. Incidence of Cutaneous Reactions After Messenger RNA COVID-19 Vaccines. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1000–1002. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Saifuddin A., Koesnoe S., Kurniati N., Sirait S., Arisanty R., Yuniastuti E. COVID Arm After Moderna Booster in Healthcare Worker: A Case Report. *Acta Med. Indones.* 2021;53:326–330. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Samarakoon U., Alvarez-Arango S., Blumenthal K.G. Delayed Large Local Reactions to mRNA Covid-19 Vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:662–664. doi: 10.1056/NEJMc2108620. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Fernandez-Nieto D., Hammerle J., Fernandez-Escribano M., Moreno-Del Real C.M., Garcia-Abellas P., Carretero-Barrio I., Solano-Solares E., de-la-Hoz-Caballer B., Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., et al. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. 'COVID-arm': A clinical and histological characterization. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e425-7. doi: 10.1111/jdv.17250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Lindgren A.L., Austin A.H., Welsh K.M. COVID Arm: Delayed Hypersensitivity Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines Misdiagnosed as Cellulitis. *J. Prim. Care Community Health.* 2021;12:21501327211024431. doi: 10.1177/21501327211024431. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gruenstein D., Levitt J. Skin necrosis at both COVID-19 vaccine injection sites. *JAAD Case Rep.* 2021;15:67-68. doi: 10.1016/j.jdc.2021.07.022. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., Robinson L.B., Wolfson A.R., Foreman R.K., Hashimoto D., Banerji A., Li L., Anvari S., et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1273-1277. doi: 10.1056/NEJMc2102131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Maurelli M., Bergamaschi R., Antonini A., Fargnoli M.C., Puma E., Mallucci G., Totaro R., Girolomoni G. Interferon-beta injection site reactions in patients with multiple sclerosis. *J. Dermatol. Treat.* 2018;29:831-834. doi: 10.1080/09546634.2018.1467539. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Michon A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination—A case report. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20:2684-2690. doi: 10.1111/jocd.14312. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Munavalli G.G., Guthridge R., Knutsen-Larson S., Brodsky A., Matthew E., Landau M. "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. doi: 10.1007/s00403-021-02190-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Annabi E., Dupin N., Sohier P., Garel B., Franck N., Aractingi S., Guégan S., Oulès B. Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: A case series and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17578. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Farinazzo E., Ponis G., Zelin E., Errichetti E., Stinco G., Pinzani C., Gambelli A., De Manzini N., Toffoli L., Moret A., et al. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: Early reports from Northeast Italy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e548-e551. doi: 10.1111/jdv.17343. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Larson V., Seidenberg R., Caplan A., Brinster N.K., Meehan S.A., Kim R.H. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J. Cutan. Pathol.* 2021:1-8. doi: 10.1111/cup.14104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Jedlowski P.M., Jedlowski M.F. Morbilliform rash after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol. Online J.* 2021;27:13030. doi: 10.5070/D3271052044. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Lam M., Egail M., Bedlow A.J., Tso S. Ribonucleic acid COVID-19 vaccine-associated cutaneous adverse drug events: A case series of two patients. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46:1131-1134. doi: 10.1111/ced.14673. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Holmes G.A., Desai M., Limone B., Love J., Tawfik M., Wong L., Furukawa B. A case series of cutaneous COVID-19 vaccine reactions at Loma Linda University Department of Dermatology. *JAAD Case Rep.* 2021;16:53–57. doi: 10.1016/j.jdc.2021.07.038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Kadali R.A., Janagama R., Peruru S., Malayala S.V. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;106:376–381. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.047. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. D’Cruz A., Parker H., Saha M. A Bullous Eruption following the Pfizer- BioNTech Covid-19 Vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e864–e865. doi: 10.1111/jdv.17606. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Cyrenne B., Al-Mohammed F., DeKoven J., Alhusayen R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e546–e548. doi: 10.1111/jdv.17342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Abdullah L., Hasbani D., Kurban M., Abbas O. Pityriasis rosea after mRNA COVID-19 vaccination. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:1150–1151. doi: 10.1111/ijd.15700. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Song E.J., Wong A.J.S. Widespread annular eruption after Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;13:30–32. doi: 10.1016/j.jdc.2021.04.032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Guzmán-Pérez L., Puerta-Peña M., Falkenhain-López D., Montero-Menárguez J., Gutiérrez-Collar C., Rodríguez-Peralto J.L., Sanz-Bueno J. Small-vessel vasculitis following Oxford-AstraZeneca vaccination against SARS-CoV-2. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e741–e743. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Berry C.T., Eliliwi M., Gallagher S., Panaccione S., Klein W.M., Healy A.L., Stoecker B., Kallas R. Cutaneous small vessel vasculitis following single-dose Janssen Ad26.COV2.S vaccination. *JAAD Case Rep.* 2021;15:11–14. doi: 10.1016/j.jdc.2021.07.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Felicetti P., Trotta F., Bonetto C., Santuccio C., Brauchli Pernus Y., Burgner D., Chandler R., Girolomoni G., Hadden R.D.M., Kochhar S., et al. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine.* 2016;34:6634–6640. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Guetl K., Gary T., Raggam R.B., Schmid J., Wölfler A., Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet.* 2021;397:e19. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01238-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. King E.R., Towner E. A Case of Immune Thrombocytopenia After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Am. J. Case Rep.* 2021;22:e931478-1. doi: 10.12659/AJCR.931478. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Maayan H., Kirgner I., Gutwein O., Herzog-Tzarfati K., Rahimi-Levene N., Koren-Michowitz M., Blickstein D. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:2314–2317. doi: 10.1111/jth.15420. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Yu J.N., Angeles C.B., Lim H.G., Chavez C., Roxas-Rosete C. Cutaneous reactions to inactivated SARS-CoV-2 vaccine and ChAdOx1-S (recombinant) vaccine against SARS-CoV-2: A case series from the Philippines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e841–e845. doi: 10.1111/jdv.17575. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Mazzatenta C., Piccolo V., Pace G., Romano I., Argenziano G., Bassi A. Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e543–e545. doi: 10.1111/jdv.17340. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Pasternack R., Pohjavaara S. A skin reaction with rust-like discolouration to mRNA COVID-19 vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e737–e738. doi: 10.1111/jdv.17543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Heck E., Rankin B.D., Schneider M., Prajapati V.H. Flagellate Purpura Associated With COVID-19 Vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17609. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Temiz S.A., Abdelmaksoud A., Dursun R., Vestita M. Acral chilblain-like lesions following inactivated SARS-CoV-2 vaccination. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:1152–1153. doi: 10.1111/ijd.15619. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Davido B., Mascitti H., Fortier-Beaulieu M., Jaffal K., de Truchis P. 'Blue toes' following vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J. Travel Med.* 2021;28:taab024. doi: 10.1093/jtm/taab024. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Pileri A., Guglielmo A., Raone B., Patrizi A. Chilblain lesions after COVID-19 mRNA vaccine. *Br. J. Dermatol.* 2021;185:e3. doi: 10.1111/bjd.20060. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Corbeddu M., Diociaiuti A., Vinci M.R., Santoro A., Camisa V., Zaffina S., El Hachem M. Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: An Italian single-centre case series. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e483–e485. doi: 10.1111/jdv.17268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Al-Ansari R.Y., Al-Sharari M., Al-Saadi T. Palms and soles itchiness as a side effect of COVID-19 vaccination. *J. Infect. Public Health.* 2021;14:1389–1391. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Bianchi L., Biondi F., Hansel K., Murgia N., Tramontana M., Stingeni L. Skin tests in urticaria/angioedema and flushing to Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccine: Limits of intradermal testing. *Allergy.* 2021;76:2605–2607. doi: 10.1111/all.14839. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Weinstock-Guttman B., Jakimovski D. Late-onset cutaneous reaction to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in an immunocompromised patient. *Mult. Scler.* 2021 doi: 10.1177/13524585211022037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Leasure A.C., Cowper S.E., McNiff J., Cohen J.M. Generalized eczematous reactions to the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17494. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Coto-Segura P., Fernández-Prada M., Mir-Bonafé M., García-García B., González-Iglesias I., Alonso-Penanes P., González-Guerrero M., Gutiérrez-Palacios A., Miranda-Martínez E., Martín-Torres F. Vesicolous-bullous skin reactions induced by COVID-19 mRNA vaccine: Report of four cases and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/ced.14835. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Tomayko M.M., Damsky W., Fathy R., McMahon D.E., Turner N., Valentin M.N., Rallis T., Aivaz O., Fox L.P., Freeman

- E.E. Subepidermal blistering eruptions, including bullous pemphigoid, following COVID-19 vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;148:750–751. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A., Ghoreschi K., Meier K. Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e649. doi: 10.1111/jdv.17480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Lospinoso K, Nichols C.S., Malachowski S.J., Mochel M.C., Nutan F. A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;13:134–137. doi: 10.1016/j.jdc.2021.05.010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Dash S, Sirka C.S., Mishra S, Viswan P. COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/ced.14784. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Bakir M, Almeshal H, Alturki R, Obaid S, Almazroo A. Toxic Epidermal Necrolysis Post COVID-19 Vaccination—First Reported Case. *Cureus.* 2021;13:e17215. doi: 10.7759/cureus.17215. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Khalid M, Lipka O, Becker C. Moderna COVID-19 Vaccine Induced Skin Rash. *Vis. J. Emerg. Med.* 2021;25:101108. doi: 10.1016/j.visj.2021.101108. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Kong J, Cuevas-Castillo F, Nassar M, Lei C.M., Idrees Z, Fix W.C., Halverstam C, Mir A, Elbendary A, Mathew A. Bullous drug eruption after second dose of mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine: Case report. *J. Infect. Public Health.* 2021;14:1392–1394. doi: 10.1016/j.jiph.2021.06.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Torrealba-Acosta G, Martin J.C., Huttenbach Y, Garcia C.R., Sohail M.R., Agarwal S.K., Wasko C., Bershad E.M., Hirzallah M.I. Acute encephalitis, myoclonus and Sweet syndrome after mRNA-1273 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e243173. doi: 10.1136/bcr-2021-243173. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Mintoff D, Pisani D, Betts A, Scerri L. SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated fixed drug eruption. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e560–e563. doi: 10.1111/jdv.17390. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Ciccarese G, Drago F, Rebora A, Parodi A. Two cases of papulo-pustular rosacea-like eruptions following COVID-19 vaccinations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Sotiriou E, Tsentemidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakirlis E. Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: A report of 14 cases from a single centre. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e857–e859. doi: 10.1111/jdv.17582. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Krajewski P.K., Matusiak Ł, Szepietowski J.C. Psoriasis flare-up associated with second dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e632–e634. doi: 10.1111/jdv.17449. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Quattrini L, Verardi L, Caldarola G, Peluso G, De Simone C, D'Agostino M. New onset of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema and palmoplantar psoriasis flare-up after Sars-Cov-2 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e727–e729. doi: 10.1111/jdv.17502. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Lehmann M., Schorno P., Hunger R.E., Heidemeyer K., Feldmeyer L., Yawalkar N. New onset of mainly guttate psoriasis after COVID-19 vaccination: A case report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e752–e755. doi: 10.1111/jdv.17561. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Elamin S., Hinds F., Tolland J. A case of de novo generalised pustular psoriasis following Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/ced.14895. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Hunjan M.K., Roberts C., Karim S., Hague J. Pityriasis rubra pilaris-like eruption following administration of the BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA COVID-19 vaccine. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/ced.14878. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Alflen C., Birch K., Shilian R., Wu S.S., Hostoffer R., Jr. Two Cases of Well Controlled Chronic Spontaneous Urticaria Triggered by the Moderna COVID-19 Vaccine. *Allergy Rhinol.* 2021;12:21526567211026271. doi: 10.1177/21526567211026271. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Damiani G., Pacifico A., Pelloni F., Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: Is the second dose therefore contraindicated? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e645. doi: 10.1111/jdv.17472. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Sahni M.K., Roy K., Asati D.P., Khurana U. An old entity, a new trigger: Post COVID-19 vaccine Pityriasis rubra pilaris. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2021;1–4. doi: 10.3233/JRS-210048. preprint. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Cohen S.R., Prussick L., Kahn J.S., Gao D.X., Radfar A., Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:1032–1033. doi: 10.1111/ijd.15623. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Lavery M.J., Nawimana S., Parslew R., Stewart L. A flare of pre-existing erythema multiforme following BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46:1325–1327. doi: 10.1111/ced.14714. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Elbæk M.V., Vinding G.R., Jemec G.B.E. Darier's Disease Flare following COVID-19 Vaccine. *Case Rep. Dermatol.* 2021;13:432–436. doi: 10.1159/000517256. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Kreuter A., Burmann S.N., Burkert B., Oellig F., Michalowitz A.L. Transition of cutaneous into systemic lupus erythematosus following adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e733–e735. doi: 10.1111/jdv.17514. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Soyfer V., Gutfeld O., Shamai S., Schlocker A., Merimsky O. COVID-19 Vaccine-Induced Radiation Recall Phenomenon. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021;110:957–961. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.048. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Stewart R., McDowell L. Radiation Recall Phenomenon Following COVID-19 Vaccination. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021;111:835–836. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.06.023. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Lopatynsky-Reyes E.Z., Acosta-Lazo H., Ulloa-Gutierrez R., Ávila-Aguero M.L., Chacon-Cruz E. BCG Scar Local Skin Inflammation as a Novel Reaction Following mRNA COVID-19 Vaccines in Two International Healthcare Workers. *Cureus.* 2021;13:e14453. doi: 10.7759/cureus.14453. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

74. Vastarella M., Picone V., Martora F., Fabbrocini G. Herpes zoster after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: A case series. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e845–e846. doi: 10.1111/jdv.17576. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Özdemir A.K., Kayhan S., Çakmak S.K. Herpes zoster after inactivated SARS-CoV-2 vaccine in two healthy young adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e846–e847. doi: 10.1111/jdv.17577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. David E., Landriscina A. Herpes Zoster Following COVID-19 Vaccination. *J. Drugs Dermatol.* 2021;20:898–900. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Santovito L.S., Pinna G. A case of reactivation of varicella-zoster virus after BNT162b2 vaccine second dose? *Inflamm. Res.* 2021;70:935–937. doi: 10.1007/s00011-021-01491-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Sprute R., Schumacher S., Pauls M., Pauls W., Cornely O.A. Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) Vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs R D.* 2021:1–4. doi: 10.1007/s40268-021-00358-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Gisoni P., Plaserico S., Bordin C., Alaibac M., Girolomoni G., Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: A clinical update. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34:2499–2504. doi: 10.1111/jdv.16774. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Caubet J.C., Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014;34:597–613. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Bonadonna P., Brockow K., Niedoszytko M., Elberink H.O., Akin C., Nedoszytko B., Butterfield J.H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Schwaab J., et al. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9:2139–2144. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Ring J., Worm M., Wollenberg A., Thyssen J.P., Jakob T., Klimek L., Bangert C., Barbarot S., Bieber T., de Bruin-Weller M.S., et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases—Practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e362–e365. doi: 10.1111/jdv.17237. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Kim M.A., Lee Y.W., Kim S.R., Kim J.H., Min T.K., Park H.S., Shin M., Ye Y.M., Lee S., Lee J., et al. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021;13:526–544. doi: 10.4168/aaair.2021.13.4.526. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Centers for Disease Control and Prevention What to Do If You Have an Allergic Reaction After Getting a COVID-19 Vaccine. [(accessed on 27 October 2021)];2021 Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>

Articles from Journal of Clinical Medicine are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**

