

[J Cosmet Dermatol](#). 2022 Aug 1 : 10.1111/jocd.15261.

doi: [10.1111/jocd.15261](#) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC9350270

PMID: [35861631](#)

Cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccinations: A systematic review and meta-analysis

COVID-19 ワクチン接種後の皮膚の有害反応:システマティックレビューとメタアナリ シス

[Mohammad Shafie'ei](#), MD, ¹ [Marzieh Jamali](#), MD, ² [Zahra Akbari](#), MS, ¹ [Nastaran Sarvipour](#), MS, ¹ [Mohadese Ahmadzade](#), MD, ³ and [Najmeh Ahramiyanpour](#), MD⁴

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC 9350270/>

1

関連データ

抄録

Background(背景)

COVID-19 ワクチンは現在、重症疾患の進行を抑制および予防する上で最も効果的な介入法となっている。臨床試験の参加者では、COVID-19 ワクチン接種に対する皮膚反応がまれである可能性がある。しかし、世界的な集団ワクチン接種が現実のものとなってからは、これらの有害作用がより広範囲に及ぶ可能性があり、様々な皮膚反応が生じると考えられる。

目的

COVID-19 に対するワクチン接種の対象となった症例における皮膚の有害反応を系統的にレビューすること。

方法

PubMed、SCOPUS、Web of Science、および Embase のデータベースを検索し、関連する記録を特定し、適格な観察記録を含めた。対象となった研究の方法論的な質を評価した後、研究対象集団の人々が経験した皮膚への副作用に関するデータを定性的および定量的に統合した。

結果

全体として、36 件の研究が我々の系統的レビューに含まれ、その大部分は横断的なものであった。その結果、疼痛、紅斑、腫脹が最も一般的な局所的副作用であり、様々な種類の発疹、蕁麻疹、血管性浮腫が最も非局所的な副作用であることが判明した。基礎疾患の急性増悪(flare-up)や様々な病因による新規発症疾患の発生を報告した症例もほとんどなかった。我々のメタアナリシスでは、ウイルスベクターベースのワクチンは注射部位の愁訴に対して有意ではないものの安全である一方で、mRNA ワクチンの接種を受けた個人では非局所的な皮膚有害事象の発生が有意に少なかったことも明らかにされた。

討論

COVID-19 ワクチンに対する皮膚反応は、一般的な皮膚の薬疹および COVID-19 の皮膚症状と類似している。しかし、異なるワクチンで皮膚反応がどのように、またなぜ起こるのかをよりよく評価するためには、さらに質の高い研究が必要であると考えている。

Keywords: COVID-19, cutaneous, skin, vaccination

1.はじめに

2019 年のコロナウイルスのアウトブレイク(COVID-19)を受けて、世界は新たな課題に直面している。公衆衛生戦略は流行の制御と管理に大きな影響を与えてきたが、この疾患の影響を軽減するには十分ではなかった。

【1】

ワクチン接種は現在、流行、重度の疾患進行、入院を制御および予防し、死亡率を低下させる上で最も効果的な介入である。[2],[3],[4]様々なプラットフォームを用いた多くの異なる種類の COVID-19 ワクチンが現在使用可能であるか、または研究中であり、世界保健機関(World Health Organization:WHO)によると、そのうち 167 のワクチンが臨床開発段階にあるか、世界的な流通段階に移行している。【5】これらの候補品が開発されているプラットフォームとしては、Protein subunit,Viral Vector(nonreplicating;VVnr),DNA,Inactivated Virus,RNA,Viral Vector(replicating;VVr),ウイルス様粒子、VVr plus Antigen Presenting Cell,Live Attenuated Virus,VVnr plus Antigen Presenting Cell,Bacterial antigen spore expression vector などがある。[5]現在最も効果的で広く利用

されていると考えられている主な COVID-19 ワクチンは、メッセンジャーRNA(mRNA;例、Pfizer BioNTech 社および Moderna 社)とウイルスを媒介とするワクチン(例、Johnson&Johnson 社の Janssen 社および AstraZeneca 社)の 2 つである。【6】

他の薬剤やワクチンと同様に、ワクチン接種のウィズコロナ後に軽度から中等度の副作用がみられる人もいる。COVID-19 ワクチンの注射後によくみられる副作用としては、発熱、疲労、頭痛、筋肉痛、悪寒、下痢、注射部位の疼痛または発赤などがある。[2]ワクチンに関連するこれらの一般的な副作用のほとんどは、数日後には治まる。[2]それにもかかわらず、いくつかの副作用はより重度で、長期にわたって起こる可能性がある。

臨床試験の参加者では、COVID-19 ワクチン接種に対する皮膚反応がまれである可能性がある。しかしながら、世界的な集団ワクチン接種が現実のものとなってからは、有害作用がより明白になり、当初は認識されなかった一連の皮膚反応が含まれるようになる可能性がある。そのため皮膚科医は、これらの予防接種に関連した皮膚反応の報告数が増加していることを懸念している。

筆者らの文献レビューによると、COVID-19 ワクチン接種後に最も多くみられた皮膚への副作用は、接種から 7 日以内に生じた注射部位の局所反応(紅斑、腫脹、圧痛、疼痛、硬直、そう痒など)であった。[3],[4],[7]重大な遅延型局所反応で、典型的にはワクチン接種の 8 日以上後に始まり、紅斑、こわばり、圧痛などがみられる。さらに、まれではあるが、アレルギー性、アトピー性、および接触皮膚炎;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、様々な重症度の他の多くの皮膚症状が報告されている。【3】

そのため医師は、患者をよりよく教育し適切なカウンセリングを提供するために、認可されたワクチンの皮膚への有害作用を認識して理解しなければならない。さらに、これらの症状に対する理解を深めることは、皮膚科医が潜在的な危険を特定し、積極的な助言を与え、適切な治療を開始するのに役立つ。このため、COVID-19 ワクチンに関連した皮膚への有害作用の世界的な状況を明らかにするため、包括的なレビューを実施した。

2.方法

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)(<http://www.prisma-statement.org/>)で公開されているガイドラインを完全に遵守しながら、系統的レビューを実施した。【8】

2.1. 検索方法

関心のある公表された研究を特定するために、本研究の目的に関連する一連のキーワードで構成される検索戦略を作成した。これを付録 S1 に示す。次に、PubMed、SCOPUS、Embase、および Web of Science のデータベースを系統的に検索して、記録を特定した。

2.2. 適格基準

特定された研究の適格性を適切に調査するために、PECO(Population,Exposure,Comparator,Outcomes)として知られる、研究における健康上のアウトカムを伴う曝露のリスクを調査するための枠組みを検討した。【9】

2.2.1. 検査の種類

ここでは、世界保健機関(World Health Organization:WHO)によって承認された COVID-19 ワクチン接種後に経験した皮膚有害事象を調査した英国の観察研究(すなわち、症例対照研究、コホート研究、および横断研究)のみを検討した。したがって、全ての介入研究(Vaccine Trials)、症例集積研究、症例報告、編集者へのレター、会議および会議の抄録または議事録、論説およびレビューは除外された。

2.2.2. 集団

本研究の対象集団は、COVID-19 ワクチンによる皮膚反応が報告された個人であった。これらの患者の年齢、性別、国籍、民族、人種、併存疾患や基礎疾患の有無については、いかなる制限も適用しなかった。

2.2.3. 曝露

我々が関心をもった曝露は、WHO が科学的に承認されたとみなしたワクチンのいずれかであった。しかしながら、効力が最も高い 2 種類のワクチン(すなわち、mRNA ベースのものとウイルスベクターベースのもの)の方がより高く評価された。

2.2.4. 比較対照薬

比較対照群の存在をボーナスとみなしたとしても、試験に対照群があるかどうかは限界には適用されなかった。

2.2.5. 結果

皮膚への副作用の発生率と種類が我々の主な関心事であった。そこで我々は、これらの副作用を局在に基づいて 2 つのグループに分け、局所的な副作用は注射部位で発生したもの(例、疼痛、紅斑、腫脹、または一般的な COVID の腕)を反映し、非局所的な副作用は他の部位で発生したもの(例、非蕁麻疹性発疹、蕁麻疹、または血管性浮腫)を反映するものとした。

*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。

2.3.検査の選択

研究の選択、質の評価およびデータの抽出は、上席著者の監督下で行われた。まず、前述の4つのデータベースから特定された記録を収集し、Endnote ソフトウェアパッケージの20番目のバージョンを使用して重複をチェックした。その後、Rayyan Incorporation から提供された重複レコード削除ツール[10]を用いて、残っている重複レコードを手動で削除した。次に、2人の著者がそれぞれの表題と抄録に基づいて結果として得られた研究を独自にスクリーニングし、無関係と思われる研究を除外した。2人の著者が、不適格な研究を除外して、第1ラウンドを通過した記録を自身の全文に基づいて独自にスクリーニングした。

2.4.データの抽出

2人の著者が、事前に規定された柔軟なデータ抽出フォームを用いて、適格な研究から独立してデータを抽出した。具体的なデータとしては、研究の第一著者、国、実施年、種類、対象ワクチンとその用量、接種症例の総数、平均年齢、性別に加えて、各ワクチンによる皮膚症状がみられた患者の既往歴およびアレルギー歴、数、平均年齢、性別、COVID-19の感染歴がある症例とその感染後の皮膚症状(陽性の場合)、ワクチン接種から皮膚症状発現までの期間、基礎疾患である皮膚疾患の急性増悪(flare)がみられた症例数などがある。その後、局所および非局所皮膚反応(すなわち、有害事象)の報告に基づいてデータを定性的に統合するために用いた。

2.5.質の評価

対象となった研究の質は、Joanna Briggs Institute(JBI:<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>)で利用可能)が推奨するツールを用いて評価された。言うまでもなく、コホート、症例対照研究および横断研究の批判的評価のための前述のツールは、それぞれ11項目、10項目および8項目で構成されていた。

2.6.統計解析(メタアナリシス)

対象とした試験の大半で対照群を設けて評価することができなかつたため、皮膚への副作用発現の全体的なリスクを解析することは実際には不可能であった。そこで、mRNA およびウイルスベクターベースのワクチンを接種された個人における皮膚局所(疼痛、腫脹、または紅斑を訴えた症例の総数を報告した研究)および全身(外観および病態生理が比較的類似しているため、発疹を1つと蕁麻疹、血管性浮腫を1つとして報告した研究)の副作用の発生リスクに基づいて、利用可能なデータのメタアナリシスを実施した。信頼水準は95%で、0.05より小さいp値は統計学的に有意であると考えられた。さらに、対象とした研究のサンプリング方法とデータの収集方法にはかなりの差があることが明らかになった(被験者の主観的な報告によるものと病変の直接検査によるものがあった)。したがって、メタアナリシスの目的は、意図された効果の大きさとしてリスク比を推定するための制限付き最尤法からランダム効果モデルを利用することによって達成された。出版バイアスの調査も Eggerの方法を用いて実施された。

研究間に存在する差は、I²および χ^2 統計を用いて不均一性を計算することによって評価され、I²および χ^2 の p 値が 0.05 未満で不均一性が 75%を超える場合を実質的な不均一性とみなした。これらの例では、不均一性が高い理由を検討することにした。

3.結果

4つのデータベースを系統的に検索して1772件の研究を特定したが、そのうち953件は重複していたため、削除された。64件の研究も、論説、編集者への書簡、レビュー、会議または会議の抄録や議事録であることから、一見して除外されていた。さらに、1回目と2回目のスクリーニングではそれぞれ707件と12件の研究が除外されたが、後者の理由は、不適格なデザインであったこと、皮膚反応を個別に記載しなかったこと、編集者への書簡、ワクチン接種後の症状発現ではなく皮膚テストの結果を主に調査したことなどであった。したがって、我々の定性的統合には36件の研究が含まれていた。さらに、6つの研究がメタアナリシスの1つに含まれていた(図1)。

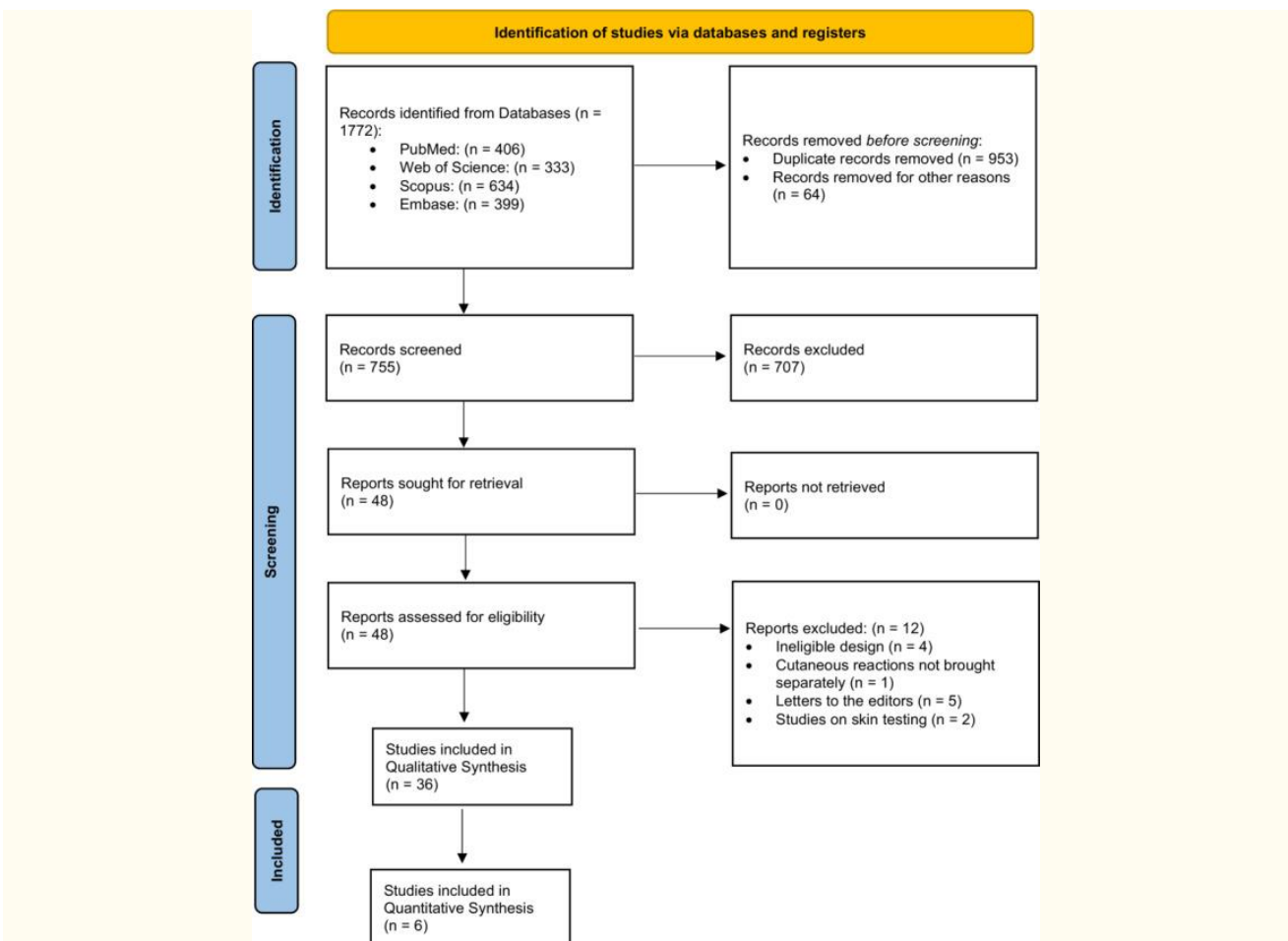


図 1

システマティックレビューの流れ図

研究の大部分は横断的デザインのものであり(22 研究), ついでコホート研究(13 研究 [33],[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45]), 症例対照研究(1 研究[46])であった。大部分の試験が欧州(14 試験)で実施され、次いで東アジア(6 試験)、西アジア(5 試験)、北米(4 試験)、南米(2 試験)の順であった。さらに、5 つの研究が複数の国で実施された。2020 年に実施された 1 件の研究を除き、残りの研究は 2021 年に実施された。

3.1. 質の評価

対象となった研究の方法論的な質は中等度から高度まで様々であり、ほとんどが中等度前後であったことが明らかになった。さらに、試験の詳細な評価結果を付録 S2 に添付する。

3.2. 定性的合成

一般に、COVID-19 のワクチン接種後に 680~566 例が評価された。ワクチンの用量が明示的に指定された人のうち、604 124 例(94.7%)が 1 回目の接種を受け、33,553 例(5.3%)が 2 回目の接種を受けた。ワクチンの種類に関しては、mRNA ワクチン、ウイルスベクター、および不活化タンパク質ワクチンがそれぞれ 314 621 例(46.9%), 351 105 例(52.3%), および 5462 例(0.8%)に接種された。

局所副作用に関しては、1 回目または 2 回目の投与後に最も多く報告された副作用は、頻度の高い順に、疼痛(投与直後または数時間~数日後に局所疼痛を経験; 111~400 件以上), 限局性浮腫(投与部位に目に見える液体の貯留; 27,200 件以上), 発赤(発疹を伴わない投与部位の局所発赤; 19,300 件以上)であり、その中には COVID arm(投与部位周囲に生じ、そう痒を伴う紅斑性硬結[47]を呈する遅延型局所過敏反応)およびそう痒も含まれていた。しかし、レビュー対象となった研究では、病変の病理組織学的検査が行われず、臨床的特徴に基づく診断が確認された(表 1)。

表 1

対象となった研究の文献データおよび人口統計学的データを簡潔にまとめた

Study	Country	Design	Sample age (Mean ± SD/range) (years)	Sample sex	Number of cases with cutaneous manifestations	Cutaneous manifestation type	Vaccine type
Abu-Hammad et al. (2021) ¹¹	Jordan	Cross-Sectional	Dose 1: 34.99 ± 12.07 Dose 2: 39.27 ± 12.79	Dose 1: [M: 120/F: 298], Dose 2: [M: 67/F: 128]	Dose1: (302 pain, 61 numbness, one herpes zoster reactivation, one redness, one urticaria). Dose 2: (112 pain, one herpes zoster reactivation)	Herpes zoster/Redness and swelling (injection site)/Urticaria/injection site pain/numbness injection site	mRNA, Viral- Vector based, and Inactivated
Al Bahrani et al. (2021) ¹²	Saudi Arabia	Cross-Sectional	37.4 ± 9.6 Range: 19-83	M: 1290 F: 302	307 rash, 485 Injection site pain	Skin rash/pain at the site of injection	Viral-Vector Based
Al Khames Aga et al. (2021) ¹³	Iraq and Jordan	Cross-Sectional	Range: 18-86 IQR: 26-74	M: 896 F: 840	600 (34.56%)	pain, redness, urticaria, swelling, itch	mRNA, Viral- Vector based, and Inactivated
Alhazmi et al. (2021) ¹⁴	Saudi Arabia	Cross-Sectional	26 ± 9 Range: 18-70	F: 294 M: 221	261	Pain or redness at the site of injection	mRNA and Viral-Vector based
Amer et al. (2021) ³³	Pakistan	Cohort	Not specified	M: 114 F: 41	Injection site pain (36.8%), Localized Erythema (5.2%), Itching (<4%)	Redness at site of injection (5.2%)/itching and swelling at injection site (<4%)/pain at injection site (36.8%)	Inactivated

別のウィンドウで開く

8

さらに、非局所的副作用は体の部位に限定されるものではなく、そのような訴えがあった全ての症例で全ての部位が影響を受けていた。これらの有害事象は主に軽度から中等度であり、入院や専用の集中治療を必要とすることはまれであった。[15],[17],[23],[26],[37],[43]入院を必要とする重度のグレードの患者も、標準的な治療(例、コルチコステロイドによる免疫抑制)のみを、症状が消失して安全に退院できるようになるまで受けた。そのため、上記のいずれの症例でも標的治療は開始されず、大多数の患者が次に予定されていたワクチン接種(それぞれ 2 回目または 3 回目)に進んだ。しかし、必要なアレルギー検査を実施した結果、接種されたワクチンに対して身体が重度の反応を示したために、ワクチン接種を受けられなかった患者も少数いた。

表 1 に示したように、非局所的な副作用(すなわち、皮膚発疹およびじんま疹/血管性浮腫)に関しては、いくつかの種類および形態(すなわち、麻疹様、ばら色靴擦れ疹様、丘疹小水疱性、中毒性紅斑、多形紅斑、ステューブンス・ジョンソン症候群、リンパ腫様薬疹、結節性紅斑、環状扁平苔癬、性器固定薬疹、全身性紅斑および膿疱、紫肢端小結節、湿疹様発疹、肢端紅痛症、ワクチンに関連した丘疹および局面の発疹、水疱性類天疱瘡様、白血球破砕性血管炎)の皮疹が最も多く、3100 件以上の報告があった。これらの病変が病理学的に確認されたのは Niebel ら、MacMahon ら、および Magro らの研究のみであり[23],[24],[32]、これらのインシデントを報告した残りの研究では、質問票への記入または直接の診察もしくは写真撮影のいずれかによって確認された。[15],[22],[25],[36],[46]

*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。

次に頻度が高かったのは蕁麻疹または血管性浮腫であり、この2つの合併症は1720人以上に発生していた。また、非特異的な全身性そう痒(21件)と美容的充填反応(10件)も報告されており、治療と抜歯が必要であった。これらの症状は病理ではなく臨床的に診断された。

さらに、水痘帯状疱疹ウイルスおよびヘルペスウイルスの再活性化が、それぞれ55例[15],[20],[22],[25]および24例[11],[15],[22],[46]で報告されている。さらに、46例で皮膚に発現した基礎疾患の急性増悪(flare-up)の報告があり、そのうち27例(58.7%)が全身性エリテマトーデス、9例(19.6%)が乾癬、4例(8.7%)が扁平苔癬、2例(4.3%)がアトピー性皮膚炎、2例(4.3%)が特定不能の湿疹、1例(2.2%)がサルコイドーシス、1例(2.2%)が血管炎によるものであった。[15],[22],[24],[31],[46]湿疹がみられた2例を除き、他の症例についても必要に応じて病理組織学的検査を行った。

さらに、新たに発症し、臨床的または病理組織学的(必要に応じて)に確定診断された症例が6例あり、頻度の高い順に、特定不能の湿疹(7例)、レイノー現象(4例)、乾せん(4例)、急性汎発性発疹性膿疱症、水疱性類天疱瘡、多形紅斑(各2例)、全身性モルヘア、皮膚Bリンパ腫、グローバー病、結節性紅斑、ブドウ球菌皮膚感染、扁平苔癬(各1例)であった。[15],[22],[32]

3.3.メタアナリシス

3つの研究でmRNAワクチンとVVワクチンの局所副作用が比較され、その結果が併合された結果、全体の推定リスク比(RR)は1.08となり、前者の方がわずかに高く、統計学的に有意ではなかった(p値=0.84,CI=[0.52-2.26])。さらに、研究間の不均一性が高く($I^2=91.08\%$, χ^2 p値<0.001),公表バイアスの統計的有意性(p値=0.0384;図2)があるため、これらの知見は比較的信頼性が低い。

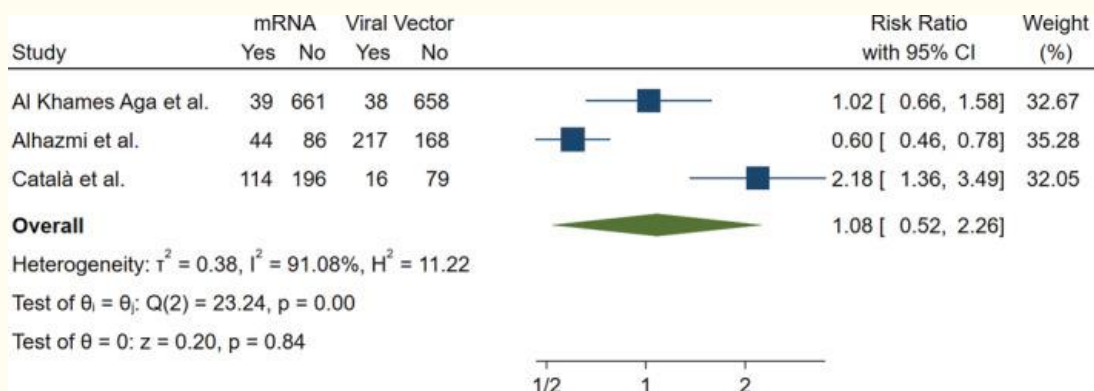


図 2

mRNA ベースのワクチンとウイルスベクターベースのワクチンを比較した局所反応頻度のメタアナリシス

主要な非局所的副作用に関して、5つの適格な研究のプールデータは、VVワクチン群で統計学的に有意なリスクがより高いことを示しており、この群のワクチン接種者では発疹、蕁麻疹、または血管性浮腫が約36%(RR=0.64;CI=[0.60-0.68];p値<0.001)発生しやすくなっていた(図3)。

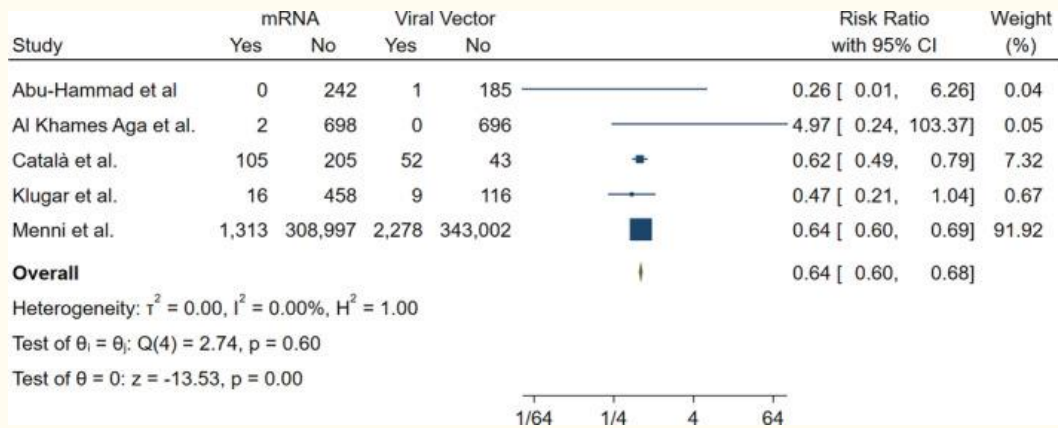


図 3

mRNA とウイルスベクターベースのワクチンを比較した非局所反応の頻度に関するメタアナリシス

発疹の発生リスク(RR=0.61;CI=[0.56-0.66];p値<0.001)と蕁麻疹の血管性浮腫の発生リスク(RR=0.69;CI=[0.62-0.76];p値<0.001)についても個別に解析が行われ、統計学的に有意であることが明らかにされた。VVワクチンを接種した被験者では、前述の病変の発生リスクがそれぞれ39%と31%高かった(図4,図55)。

10

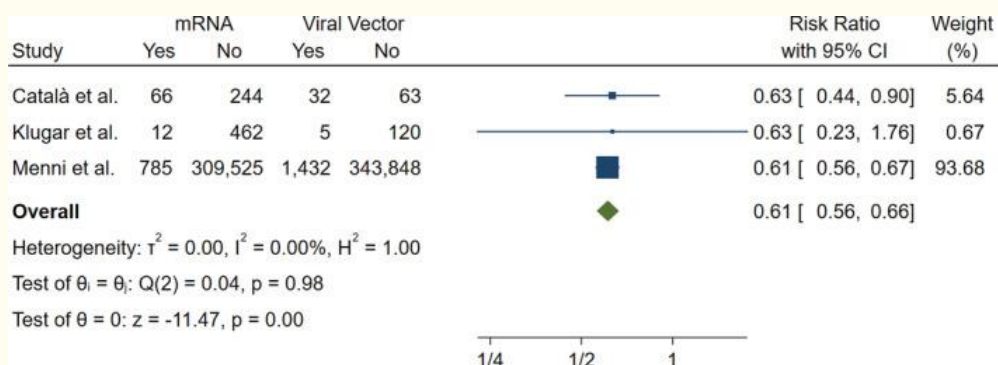


図 4

mRNA とウイルスベクターベースのワクチンを比較した発疹の発生頻度に関するメタアナリシス

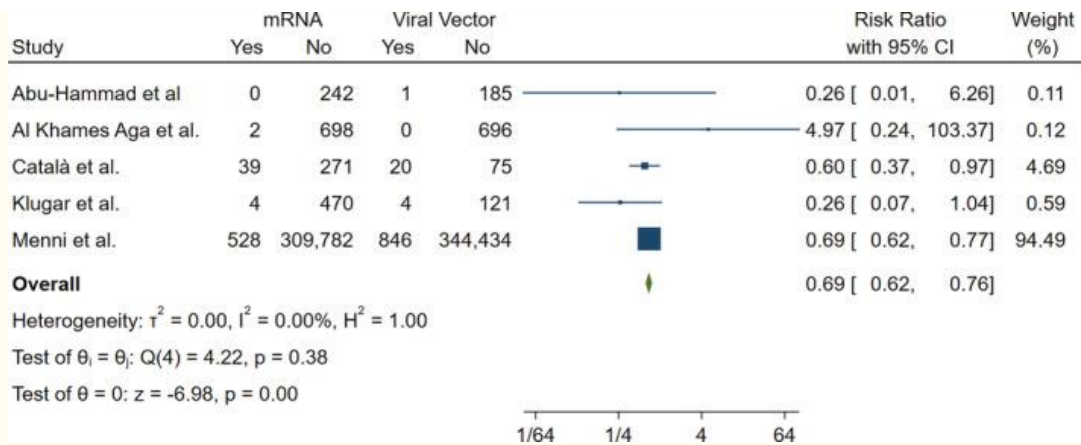


図 5

mRNA とウイルスベクターベースのワクチンを比較した蕁麻疹様血管性浮腫病変の頻度に関するメタアナリシス

3つの解析全てにおいて、非局所的副作用に関する研究間の不均一性は無視できる程度であったが ($I^2=0\%$; χ^2 p 値はそれぞれ 0.6, 0.98, および 0.38), 公表バイアスも統計的に有意ではなかった (p 値はそれぞれ 0.9389, 0.8630, および 0.5613)。

4. 考察

COVID-19 ワクチンの接種は、重大な疾患、入院、および死亡に対する優れた予防効果をもたらす。さらに、ワクチン接種を受けることでウイルス伝播の可能性が低下するというエビデンスがある;したがって、ワクチン接種を受けるという決定は他者を保護する可能性がある。COVID-19 ワクチンによる皮膚反応が報告されているが、十分に解明されているわけではない。パンデミックを封じ込める上ではワクチン接種を普及させることが重要であることから、COVID-19 のワクチン接種に関連した皮膚への副作用の全体像を明らかにするため、皮膚への副作用に関する情報の収集に努めた。

合計 36 件の研究が我々の系統的レビューに含まれた。不快感、紅斑、腫脹が最も一般的な局所的副作用であり、発疹、蕁麻疹、血管性浮腫が最も一般的な非局所的副作用であった。患者はまた、少数の症例で基礎疾患の急性増悪 (flare-up) や様々な病因による新たな疾患の発症を報告した。これらの症例のほとんどは、病変が鎮静化するまで経過観察されていた。しかし、より重度の病態が疑われた場合 (例えば、スチーブンス・ジョンソン症候群) には、患者を入院させ、関連する研究からの報告に基づき、通常の標準的な臨床診療と同様の治療レジメン (例えば、コルチコステロイドまたは免疫調節薬のいずれかによる免疫抑制療法) を実施した。

我々はまた、メタアナリシスにおいて、注射部位の訴えが懸念される場合には、ウイルスベクターベースのワクチンの方が若干安全であるが、mRNA ワクチンの接種を受けた人では皮膚の非局所的な有害事象ははるかに

少なかったことを発見した。また、ウイルスベクターベースのワクチンでは注射部位での反応頻度が低いことが実証されたが、mRNA ワクチンでは接種を受けた人にみられた局所以外での有害反応という不幸な経験において、過失が有意に少なかったことも判明した。さらに、局所皮膚反応に関する結論は、不均一性と偏りが大きいため、確信をもって撤回することはできない。しかし、非局所反応の分析結果はこの点で全く逆である。

我々の系統的レビューとメタアナリシスにはいくつかの限界がある。意図したと思われる比較のために、被験者の集団を対照群として除外することは事実上不可能であった。さらに、ブランドごとのワクチン安全性評価を達成することはできなかった。さらに、対象とした研究のほとんどで事象の経緯が記載されていなかったため、注射部位の愁訴に関する主観的な報告が増え、この問題に関する科学的判断を曇らせる可能性があった。皮膚反応の病態生理が徹底的に検討された試験はごく少数であった。例えば、このシステムティックレビューでレビューされた研究によると、以前にはみられなかった病変の新たな発現は、ワクチンに関連した遅延型過敏反応か、ウイルスが皮膚の細胞と分子的に類似していることから生じる T 細胞を介した反応のいずれかに起因する可能性がある。[23],[24]しかし、非局所的反応を経験した患者の大部分では、通常はほとんど自己限定的な性質のために、そのようなインシデントの病態生理または機序は対象とした研究で徹底的に調査されなかった。したがって、不適切な病変判定が行われる可能性を排除することはできない。さらに、いくつかの研究では、方法論の質が予想を下回っていた。

最後に、新型コロナウイルス感染症ワクチンに対する皮膚反応は、一般的な皮膚の薬疹および COVID-19 の皮膚症状と類似している。COVID-19 の集団ワクチン接種キャンペーンに対する皮膚科医の視点は多面的であり、皮膚のワクチン接種反応に対処して患者を十分に安心させるよう臨床医を動機付ける上で極めて重要である。異なるワクチンで皮膚反応がどのように、またなぜ起こるのかをよりよく評価するために、さらに質の高い研究が必要である。最適な評価と治療を行うために、医師は COVID-19 に対する免疫応答に関連する多数の併存症についても考慮すべきである。さらに、最終的な目標は、COVID-19 ワクチンの全体的に魅力的な安全性プロファイル(その 1 つが皮膚科的観点である)について、関係者を安心させることである。

著者の貢献

著者は全員がプロトコルのデザインに参加した。第一に、全ての著者が研究デザインに参加した。続いて MJ と MS が文献検索を行った。MS、MJ および NS は研究を選択して関連情報を抽出し、上席著者が評価して確認した。その後、全ての著者がデータの統合に参加した。MS,ZA,MJ,NA は本論文の最初の草稿も執筆した。NA は解析と研究の全体的な方向性に関する重要な指針を提供した。MS はメタアナリシスを実施した。著者全員が一連の論文草稿を批判的に改訂し、最終版を承認した。

利益相反

著者らは、本稿の作成過程において利益相反や利益相反は一切存在せず、発生しなかったことを宣言する。

倫理上の承認

この原稿はレビュー論文であり、独自の研究データがないため、倫理的な承認は必要なかった。

関連情報

付録 S1

[Click here for additional data file.](#) ^(132K, pdf)

付録 S2

[Click here for additional data file.](#) ^(224K, pdf)

13

備考

Shafie'ei M, Jamali M, Akbari Z, Sarvipour N, Ahmadzade M, Ahramiyanpour N. Cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccinations: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2022;00:1-15. doi: 10.1111/jocd.15261 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

データの利用可能性に関する記述

本研究の知見を裏付けるデータは、合理的な要請があれば責任著者から入手可能である。

参考文献

- Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14–23, 2020. *Morb Mortality Wkly Rep.* 2021;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- Coronavirus disease (COVID-19): vaccines. <https://www.who.int/news-room/questions-and->

[answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?gclid=Cj0KCQiAoY-PBhCNARIsABcz771VYmFy9gPcxdbOY_bbUHGD9XpocmxYi6DXWdvUctWde3QmJq8-LcaAvh2EALw_wcB&topicsurvey=v8kj13](#)

3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Polack FP, Thomas SJ, 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](#)]
5. COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
6. Kaiyu RT, Regulatory Affairs Professionals Society . *Handbook of Medical Device Regulatory Affairs in Asia*. Jenny Stanford Publishing; 2013:225-232. [[Google Scholar](#)]
7. 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(1):39-51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):1027-1031. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.015 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):1-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Abu-Hammad O, Alduraiddi H, Abu-Hammad S, et al. Side effects reported by jordanian healthcare workers who received covid-19 vaccines. *Vaccine.* 2021;9(6):577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Al Bahrani S, Albarrak A, Alghamdi OA, et al. Safety and reactogenicity of the ChAdOx1 (AZD1222) COVID-19 vaccine in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2021;110:359-362. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Al Khames Aga QA, Alkhaffaf WH, Hatem TH, et al. Safety of COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2021;93(12):6588-6594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Alhazmi A, Alamer E, Daws D, et al. Evaluation of side effects associated with covid-19 vaccines in Saudi Arabia. *Vaccine.* 2021;9(6):674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):142-152. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Choi YY, Kim MK, Kwon HC, Kim GH. Safety monitoring after the BNT162b2 COVID-19 vaccine among adults aged 75 years or older. *J Korean Med Sci.* 2021;36(45):e318. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Cuschieri S, Borg M, Agius S, Souness J, Brincat A, Grech V. Adverse reactions to Pfizer-BioNTech vaccination of

- healthcare workers at Malta's state hospital. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14605. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Elnaem MH, Mohd Taufek NH, Ab Rahman NS, et al. Covid-19 vaccination attitudes, perceptions, and side effect experiences in Malaysia: do age, gender, and vaccine type matter? *Vaccine.* 2021;9(10):1156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Jęskowiak I, Wiatrak B, Grosman-Dziewiszek P, Szeląg A. The incidence and severity of post-vaccination reactions after vaccination against covid-19. *Vaccine.* 2021;9(5):502. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Kadali RAK, Janagama R, Peruru S, Malayala SV. 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;2021(106):376-381. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, et al. Side effects of mRNA-based and viral vector-based COVID-19 vaccines among German healthcare workers. *Biology (Basel).* 2021;10(8):752. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. McMahon DE, 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](#)]
23. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, 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(1):113-121. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Niebel D, Wenzel J, Wilsmann-Theis D, Ziob J, Wilhelmi J, Braegelmann C. Single-center Clinico-pathological case study of 19 patients with cutaneous adverse reactions following COVID-19 vaccines. *Dermatopathology (Basel).* 2021;8(4):463-476. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Pourani MR, Shahidi Dadras M, Salari M, Diab R, Namazi N, Abdollahimajd F. Cutaneous adverse events related to COVID-19 vaccines: a cross-sectional questionnaire-based study of 867 patients. *Dermatol Ther.* 2022;35(2):e15223. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Riad A, Hocková B, Kantorová L, et al. Side effects of mRNA-based COVID-19 vaccine: Nationwide phase IV study among healthcare Workers in Slovakia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(9):873. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Riad A, Pokorná A, Attia S, Klugarová J, Koščík M, Klugar M. Prevalence of COVID-19 vaccine side effects among healthcare Workers in The Czech Republic. *J Clin Med.* 2021;10(7):1428. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Riad A, Pokorná A, Klugarová J, et al. Side effects of mrna-based covid-19 vaccines among young adults (18–30 years old): an independent post-marketing study. *Pharmaceuticals.* 2021;14(10):1049. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Riad A, Pokorná A, Mekhemar M, et al. Safety of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: independent evidence from two EU states. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):673. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Vanegas E, Robles-Velasco K, Osorio MF, et al. Adverse reactions following COVID-19 vaccination: an Ecuadorian experience. *Ann Med Surg.* 2021;72:103044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Quiroz-Alva A, Berrocal-Kasay A. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1349-1357. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Magro C, Crowson AN, Franks L, Rouhani PS, Whelan P, Nuovo G. The histologic and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. *Clin Dermatol*. 2021;2021:966-984. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Amer M, Altaf S, Azhar A. The safety of verocell covid-19 (Sinopharm) vaccination among health care workers in khyber teaching hospital, Peshawar. *Journal of Medical Sciences (Peshawar)*. 2021;29(3):99-103. [[Google Scholar](#)]
34. Cugno M, Consonni D, Lombardi A, et al. Increased risk of urticaria/angioedema after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in health care workers taking ACE inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9):1011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Golan Y, Prael M, Cassidy AG, et al. COVID-19 mRNA vaccination in lactation: assessment of adverse events and vaccine related antibodies in mother-infant dyads. *Front Immunol*. 2021;12:777103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Grieco T, Maddalena P, Sernicola A, et al. Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: an observational study. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15153. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Im JH, Kim E, Lee E, et al. Adverse events with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among Korean healthcare workers. *Yonsei Med J*. 2021;62(12):1162-1168. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Jeon M, Kim J, Oh CE, Lee JY. Adverse events following immunization associated with the first and second doses of the chadox1 ncov-19 vaccine among healthcare workers in Korea. *Vaccine*. 2021;9(10):1096. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Kaplan B, Farzan S, Coscia G, et al. Allergic reactions to coronavirus disease 2019 vaccines and addressing vaccine hesitancy: Northwell health experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(2):161-168.e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Lim SM, Chan HC, Santosa A, Quek SC, Liu EHC, Somani J. Safety and side effect profile of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among healthcare workers: a tertiary hospital experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(9):703-711. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):939-949. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Patel GB, Chhiba KD, Chen MM, et al. COVID-19 vaccine-related presumed allergic reactions and second dose administration by using a two-step graded protocol. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(6):515-521. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Shavit R, Maoz-Segal R, Iancovici-Kidon M, et al. Prevalence of allergic reactions after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among adults with high allergy risk. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2122255. [[PMC free article](#)]

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

45. Wang GF, Zhu L, Zhu YQ, et al. Safety survey by clinical pharmacists on COVID-19 vaccination from a single center in China. *Hum Vaccines Immunother.* 2021;17(9):2863-2867. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Burl OM, Herzum A, Micalizzi C, Cozzani E, Parodi A. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccine at the dermatology primary care. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(2):265-271. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Lindgren AL, Austin AH, Welsh KM. 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](#)]

Articles from Journal of Cosmetic Dermatology are provided here courtesy of **Wiley-Blackwell**
