

[Vaccines \(Basel\)](#). 2023 Jan; 11(1): 166.

Published online 2023 Jan 12. doi: [10.3390/vaccines11010166](https://doi.org/10.3390/vaccines11010166)

PMCID: PMC9860789

PMID: [36680010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680010/)

# Corneal Adverse Events Associated with SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccination: A Systematic Review

## SARS-CoV-2/COVID-19 ワクチン接種に関連した角膜関連の有害事象:システマティックレビュー

[Lana Kuziez](#),<sup>1</sup> [Taher K. Eleiwa](#),<sup>2</sup> [Muhammad Z. Chauhan](#),<sup>3</sup> [Ahmed B. Sallam](#),<sup>3</sup> [Abdelrahman M. Elhusseiny](#),<sup>3,\*</sup> and [Hajirah N. Saeed](#)<sup>4,5,6,\*</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9860789/>

Associated Data

[Data Availability Statement](#)

### 抄録

2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチンは、COVID-19感染症の罹病率および死亡率を低下させる上で世界的に重要な役割を果たしてきた。ワクチン接種の有益性がリスクを大きく上回る一方で、有害事象も発生する。ワクチンの眼以外への有害作用は十分に立証されているが、眼への作用に関する記述は依然として限られている。この系統的レビューの目的は、COVID-19に対するワクチン接種後に角膜有害事象が報告された症例の概要を示すとともに、これらの現象に注目を集めるために既存の臨床データを収集することである。著者らのレビューでは、提唱されている機序、ヘルペス性角膜炎、その他の報告されている角膜合併症など、角膜移植拒絶反応について考察する。眼科医およびプライマリケア医は、このような関連の可能性を認識しておくべきである。

**Keywords:** coronavirus, COVID-19 vaccine, corneal complications, corneal graft rejection, keratoplasty, keratitis, viral keratitis, herpes zoster, herpes simplex, vaccination

\*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。

## 1.はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)は、2019年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックを引き起こした感染力の強いウイルスである。COVID-19は、呼吸不全から凝固障害まで様々な多臓器系に影響を及ぼすことが知られている[1]。最近では、結膜炎、強膜炎、脳神経麻痺、眼窩炎症性疾患、様々な後眼部疾患など、感染による眼症状が同定されている[2,3,4]。SARS-CoV-2に対する最初のワクチンは、米国の緊急承認を受けて2020年後半に使用可能となった。米国食品医薬局(FDA)それ以来、様々な種類のワクチンが世界中に配布され、120億回以上の接種が行われ、世界人口の67%が少なくとも1回は接種を受けている。COVID-19の感染拡大を抑える上ではワクチン接種が最も効果的な介入であることを示すデータが数多く得られているにもかかわらず、科学的根拠とワクチンの安全性に対する信頼の低さを理由に、米国でも世界的にもワクチン接種に対する躊躇が続いている[5]。ほとんどの介入と同様に、SARS-CoV-2の予防接種でも急性の有害作用が発生しており、その多くは予防接種全般に共通するものと報告されているが、より重篤な有害作用が関連している可能性もある[6]。臓器特異的な有害事象は、症例集積研究と症例報告にほぼ限定されている。症例報告および後ろ向き症例集積研究では、SARS-CoV-2ワクチンの接種と眼瞼、眼窩、角膜、網膜、その他の眼構造に関連する眼合併症の発症との間に関連性がある可能性が報告されている[7,8,9,10,11,12,13,14,15]。特に角膜合併症については多数の報告がある。このレビューでは、SARS-CoV-2ワクチン接種後の角膜有害事象に関する文献を要約し、ワクチン接種に関する懸念に対処することを目的とする。

## 2.方法

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement(PRISMA)[16]の指針に従って、適切な文献について系統的レビューを実施した。我々はPubMed上の全ての英語文献を検索し、"coronavirus","COVID-19","SARS-CoV-2","severe acute respiratory syndrome","cornea","corneal","vaccine"の各キーワードに一致する文献を検索した。

検索により、症例報告、症例集積研究、システマティックレビュー、文献レビュー、および書簡が得られた。2021年7月1日から2022年11月1日までのすべての公表文献を対象とした。これらの日付には、SARS-CoV-2ワクチンが最初に使用された2020年12月から本レビューの時点までに最初に報告された有害作用が含まれている。新たな患者データを提示し、ワクチン接種後の合併症の角膜病変をレビューしたすべての症例報告、症例シリーズ、および通信記録を含めた。新たな患者データを提示しなかったシステマティックレビュー、文献レビュー、メタアナリシスまたは著者への回答はすべて除外された。さらに、SARS-CoV-2以外のワクチンの有害作用を記載した1つの論文が除外された。その他の公表文献の参考文献についても、採用に向けてレビューが行われた。残りの全文の全文をスクリーニングし、角膜病変が報告された場合にはそれを含めた。合計で、検索語に一致し、希望する日付の範囲内であった93件の結果のうち、32件は公表の種類に基づいて除外され、1件は別のワクチンに対する反応の記述があったためにさらに除外され、15件は角膜病変の記述がなかったために除外された。合計で45の公表文献が採用基準を満たした(図1)。収集されたデータには、年齢、性別、ワクチンの種類、ワクチンの用量、接種から症状発現までの期間、および治療が含まれた。必要に応じて、症状、角膜移

植手術の種類、移植からワクチン接種までの期間、角膜移植手術の結果が記録された。連続変数は平均、標準偏差、範囲を用いて報告された。

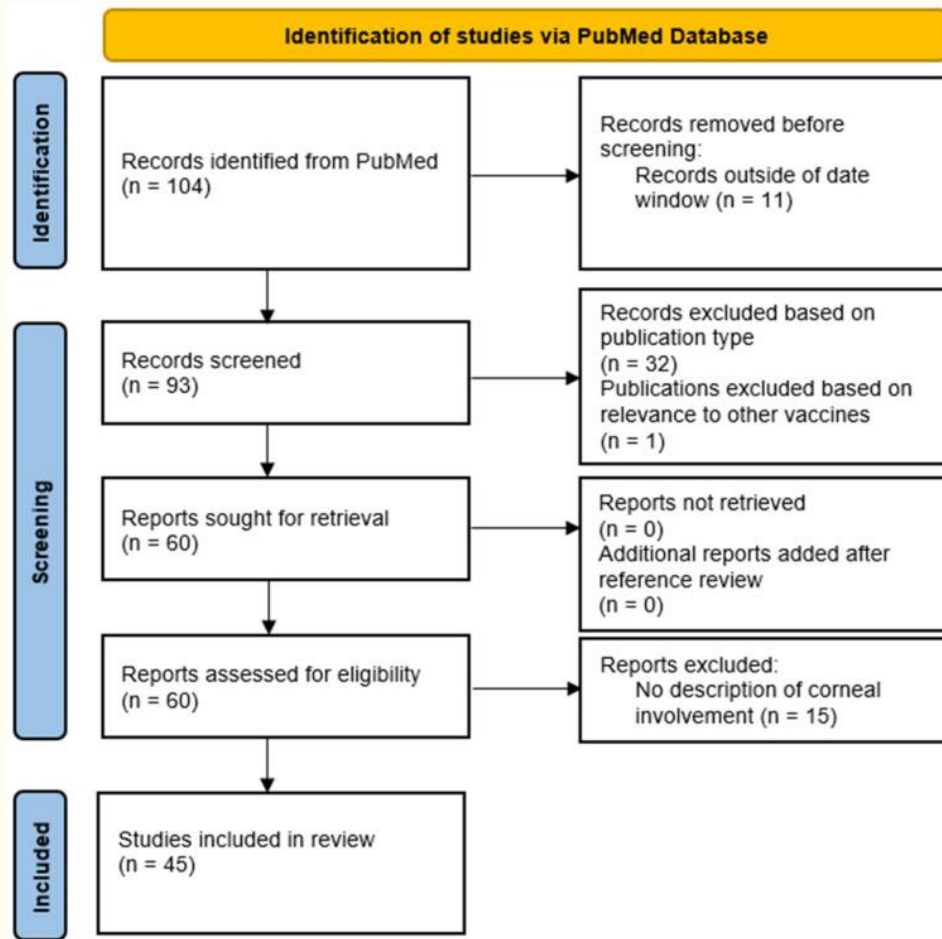


図 1

この文献の系統的レビューの PRISMA フロー図。

症例は報告された角膜病変に基づいて分類された。研究の質は、Task Force for Reporting Adverse Events of the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) と International Society of Pharmacovigilance (ISoP) が公表した基準を用いて評価された[17]。この基準には 12 の要素が含まれる: 表題、人口統計学的特性、既往歴、健康状態、身体診察、薬剤の識別、用量、投与/薬物反応のインターフェイス(時間間隔を表す)、併用療法、有害事象、考察である。公表文献は、要素が含まれている場合は 1 点、含まれていない場合は 0 点とされた。したがって、すべての基準を満たす出版物には 12 ポイントが与えられた。

### 3. 結果

レビューでは、SARS-CoV-2 のワクチン接種に関連した角膜合併症について記載した文献 45 報を特定した。20 編の文献に角膜移植拒絶反応、19 編の文献にヘルペス性角膜疾患が記載され、6 編の症例報告に独特の角

\*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。

膜病変が記載されていた。これらの研究では患者 82 人の 90 眼が対象とされた。角膜移植拒絶反応 36 眼(33 例),ヘルペス性角膜疾患 46 眼(43 例),角膜融解 2 眼(1 例),角膜浮腫 2 眼(1 例),角膜輪部幹細胞移植拒絶反応 2 眼(2 例),周辺部角膜潰瘍 1 眼、辺縁角膜炎 1 眼のデータを検討した。角膜移植拒絶反応およびヘルペス性角膜炎の各症例に関する情報をそれぞれ表 1 および表 2 に示す。注意すべきこととして、ヘルペス性疾患はしばしば単純ヘルペスまたは帯状疱疹を指す。しかしながら、後述するように、サイトメガロウイルス感染症、HSV 感染症、または VZV 感染症(いずれもヘルペスウイルス科に属する)が疑われる症例について考察した症例もあり、この集団で他の病因によるウイルス性角膜炎が報告されたことはない。そのため、このレビューではウイルス性角膜炎の症例を全てヘルペス性角膜炎と呼んでいる。さらに、単純ヘルペスに合併した角膜炎を単純ヘルペス角膜炎(HSK),帯状疱疹に合併した角膜炎を帯状疱疹角膜炎(HZK)と呼ぶが、V1 領域の皮膚分節に病変がみられる HZK は眼部帯状疱疹(HZO)と呼ぶ。

表 1

レビューされた症例報告および角膜移植拒絶反応の症例集積研究から得られた患者情報。

原因	年齢 および性別	ワクチンおよび用量	接種間 隔日数 *	移植の 間隔*	移植 の種類	側 面	治療と転帰
Abousy ら、 2021[18]	73 F	BNT162b2#2	4	8 年	DSAEK	OD OS	プレドニゾロンおよび高張 軟膏の外用;消退
	77 F	mRNA-1273#1	7	12 カ月	DMEK	OS	デキサメタゾンの点眼、結 膜下注射、および静注;診 察で改善がみられ、それ以 上のフォローアップは不要
Balidis ら、 2021[19]	64 F	mRNA-1273#2	7	3 年	PKP	OD	デキサメタゾンの点眼およ び前房内投与;改善せず、 追加の介入 NR
	69M	AZD1222#1	5.	22 カ月	PKP	OD	デキサメタゾンの結膜下お よび点眼、メチルプレドニゾ ロンの経口投与;消退
	63M	AZD1222#1	10	9 カ月	DSAEK	OS	デキサメタゾンの外用;改善 せず、追加の介入 NR
Crnej ら、 2021[20]	71M	BNT162b2#1	7	5 カ月	DMEK	OD	デキサメタゾンの外用およ びバラシクロビルの内服;消 失

原因	年齢 および性別	ワクチンお よび用量	接種間 隔日数 *	移植の 間隔*	移植 の種 類	側 面	治療と転帰
Euarda Andrade et al.,2022[21]	40M	BNT162b2#1	6	23 年	PKP	OD	プレドニゾンの内服、プレド ニゾロンの外用、およびデ キサメタゾンの結膜下注射; 消退
Forshaw et al.,2022[22]	94 F	BNT162b2#1	14	24 カ月	DMEK	OS	デキサメタゾン、トブラマイ シン、および高張食塩水の 点眼;改善せず、両眼に DMEK を再施行
				20 カ月	DMEK	OD	
Marziali et al.,2022[23]	15M	BNT162b2#1	12	18 カ月	PKP	OD	デキサメタゾンの外用;消失
Mohammadza deh et al.,2022[24]	36 F	BBIBP-CorV#1	2	4 年	PKP	OS	ベタメタゾンの外用;診察で 改善がみられ、それ以上の フォローアップは不要
	54 F	BBIBP-CorV#1	7	2 年	PKP	OS	ベタメタゾンの外用;消失
	72 F	BNT162b2#1	14	4 年	DSAEK	OD	デキサメタゾンの外用;消失
	82 F	BNT162b2#1	14	4 年	DSAEK	OD	外用ステロイド(ステロイドタ イプ NR);消退
Molero- Senosiain ら、 2022[25]	55M	AZD1222#1 株	7	13 年	PKP	OD	外用ステロイド(ステロイドタ イプ NR);消退
	61M	AZD1222#2	30	20 年	PKP	OD	ステロイド(ステロイド NR)の 外用およびメチルプレドニ ゾロンの静注;消失
	48 F	BNT162b2#1	30	4 年	PKP	OS	デキサメタゾンの外用;消失
Nahata et al.,2022[26]	28 F	AZD1222#1 株	14	11 年	FLEK	OS	プレドニゾロンおよびホマト ロピンの外用ならびにメチ ルプレドニゾロンの内服;消 失
Nioi et al.,2021[27]	44 F	BNT162b2#1	13	25 年	PKP	OS	デキサメタゾンおよびビタミ ン D の外用補充;消失

原因	年齢 および性別	ワクチンお よび用量	接種間 隔日数 *	移植の 間隔*	移植 の種 類	側 面	治療と転帰
Park et al.,2022[28]	64M	AZD1222#1 株	2	1 年	DSAEK	OS	ステロイドの外用および内服(ステロイドの種類は NR);消失
パルマルら、 2021[29]	35M	AZD1222#1 株	4	6 カ月	PKP	OS	プレドニゾロン点眼、アトロピン点眼、およびメチルプレドニゾロン静注;消失
Phylactou ら、 2021[30]	66 F	BNT162b2#1	7	14 日	DMEK	OD	デキサメタゾンの外用;消失
	83 F	BNT162b2#2	21	6 年	DMEK	OS	デキサメタゾンの外用;視力および診察所見の改善、それ以上のフォローアップは不要
Rajagopal and Priyanka,2022 [31]	79M	AZD1222#2	42	4 年	PKP	OS	外用ステロイドおよび経口ステロイド(ステロイドの種類は NR);消失
Rallis et al.,2022[32]	68 F	BNT162b2#1	4	4 カ月	PKP	OS	デキサメタゾンの外用およびアシクロビルの内服;消失
ラヴィチャンド ラン and Natarajan,2021[33]	62M	AZD1222#1 株	21	2 年	PKP	OD	正常
Shah et al.,2022[34]	74M	mRNA-1273#1	7	3 カ月	DMEK	正常	プレドニゾロンの外用;視力および診察所見の改善、それ以上のフォローアップは不要
	61 F	mRNA-1273#2	7	2.5 年	PKP	正常	プレドニゾロンの外用;視力および診察所見の改善、それ以上のフォローアップは不要
	69 F	mRNA-1273#2	14	6 年	DSAEK	OS	プレドニゾロンおよびジフルプレドナートの外用;視力お

原因	年齢 および性別	ワクチンおよび用量	接種間 隔日数 *	移植の 間隔*	移植の 種類	側面	治療と転帰
							よび診察所見の改善、それ以上のフォローアップは不要
	77M	mRNA-1273#2	7	22年	PKP	正常	プレドニゾロンの外用;消失
Simão et al.,2022[35]	63 F	コロナバック #1	1	7年	PKP	OS	デキサメタゾン、チモロール、ビマトプロスト、およびポリジメチルシロキサンの外用;改善せず、追加の介入 NR
ワッサーら、2021[36]	72M	BNT162b2#1	13	1年	PKP	OS	デキサメタゾンの外用およびプレドニゾンの内服;消退
	56M	BNT162b2#1	12	25年	PKP	OD	デキサメタゾンの外用およびプレドニゾンの内服;消退
Yu et al.,2022[37]	51M	mRNA-1273#1	3	3週間	PKP	OD	局所ステロイド(ステロイドタイプ NR);改善せず、追加介入 NR

7

別のウィンドウで開く

\*Vaccine interval days=報告されたワクチンから発症または症状発現までの日数、transplant interval=移植からワクチン接種までの時間、VA=視力、M=男性、F=女性、NR=報告なし、y=年、m=月、w=週、d=日、OD=右眼、OS=左眼、DSAEK=デスメ膜・自動内皮角膜移植術、PKP=全層角膜移植術、DMEK=デスメ膜内皮角膜移植術、FLEK=フェムト秒レーザー角膜移植術。

表 2

ウイルス感染の再活性化または再発および初期のヘルペス性角膜炎について報告された症例の概要

	年齢 および性別	ワクチンおよび用量	間隔 日*	眼 診断(臨床像)	ヘルペス性角膜炎の 既往	治療
Al-Dwairi et al.,2022[38]	50M	BNT162b2#1	5	OS HSK(角膜知覚低下、樹枝状潰瘍、毛様充血、AC細胞)	あり	ACVの外用、モキシフロキサシン、FML,およびACVの内服

	年齢 および性別	ワクチンおよび用量	間隔 日*	眼	診断(臨床像)	ヘルペス性角膜炎の既往	治療
Alkhalifa et al.,2021[39]	42M	NR#1	4	OD	HSK(結膜充血、実質の融解を伴う角膜浸潤、角膜の菲薄化、デスメ瘤)	あり	経口 ACV
	29 F	NR#1	28	OS	HSK(epithelial defect and stromal edema,KP)症候	あり	経口 ACV,外用 ACV,および FML
Alkwikbi ら、 2022[40]	18 F	BNT162b2#2	7	OD	HSK(結膜充血、樹枝状潰瘍、KP,AC 細胞)	あり	GCV および潤滑剤の点耳
	40M	BNT162b2#2	7	OD	HSK(樹枝状潰瘍)	あり	GCV の外用および ACV の内服
	32M	AZD1222#2	7	OD	HSK(角膜浮腫、毛様充血、樹枝状潰瘍)	あり	プレドニゾンの経口投与およびシクロペントラートの外用
	29M	BNT162b2#2	7	OS	HSK(結膜充血、実質浸潤、樹枝状潰瘍)	あり	GCV ゲルの外用および ACV の内服
Bolletta ら、 2021[41]	83M	BNT162b2#2	7	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(症状が NR)	あり	外用 ACV
	79M	AZD1222#1	5.	OD	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(症状が NR)	あり	VCV の経口投与、デキサメタゾンの外用
	65F	BNT162b2#2	6	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(症状が NR)	あり	VCV の経口投与、デキサメタゾンの外用
Cohen et al.,2022[42]	81 F	BNT162b2#2	3	OD	H50(Vesicular V1 rash,KP,結膜充血)	あり	VCV の経口投与、デキサメタゾンの外用、およびシクロペントラート(cyclopentate)
	74 F	BNT162b2#3	21	OS	HZO(実質および上皮浮腫、KP)	あり	VCV およびプレドニゾンの経口投与、デキサメタゾンの局所投与、およびトロピカミド
	63M	BNT162b2#3	7	OD	HSK(実質混濁、デスメひだ、KP,AC 炎症)	なし	ACV の経口投与、デキサメタゾンの外用、およびシクロペントラート
Fard et al.,2022[43]	52 M	BNT162b2#2	1	OD	ヘルペス性角膜炎、詳細不明;再発性 HSK の病歴(角膜実質の混濁、	あり	ACV の内服、トリフルリジンの外用、およびプレドニゾン



年齢 および性別	ワクチンおよび用量	間隔 日*	眼	診断(臨床像)	ヘルペス性角膜炎の既往	治療	
				点状上皮びらんから HSK である可能性が高い			
67 F	mRNA-1273#1	NR	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明;HZO(浸潤を伴わない上皮欠損)の病歴から HZK の可能性が高い	あり	保護用コンタクトレンズ、経口 VCV,および外用 FML	
Lazzaro et al.,2022[44]	46M BNT162b2#1	1	OS	HZO(角膜浸潤、pseudodendrites,小水疱性 V1 発疹)	あり	VCV の経口投与および GCV の外用	
Li et al.,2021[45]	60 F	コロナバック #1	2	OD	HSK(樹枝状潰瘍)	あり	GCV の外用
	51M	コロナバック #2	NR	OS	HZK(角膜浮腫、デスメヒダ、KP,AC 炎症)	なし	GCV の経口および外用
Mishra et al.,2021[46]	71M NR #1	10	OD	HZK(汎ぶどう膜炎、KP,AC 細胞およびフレア、角膜周囲結膜充血)	なし	VCV およびステロイドの経口投与、ステロイド外用薬、GCV の硝子体内投与	
Mohammadpour et al.,2022[47]	30 F	BBIBP-CorV #	14	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(中心部角膜混濁および実質浸潤)	なし	VCV の経口投与、ベタメタゾンの外用
Murgova と Balchev,2022[48]	56M	AZD1222#2	7	OD	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(傍中心角膜の菲薄化)	あり	ACV の外用および内服、メチルプレドニゾロンの内服
	89 F	BNT162b2#2	21	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(毛様充血、KP,AC フレア)	あり	メチルプレドニゾロンの局所投与およびメチルプレドニゾロンの傍球注射
Pang et al.,2022[49]	43 F	NR #2	7	OD	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(症状 NR)	NR	GCV,トブラマイシン、およびデキサメタゾンの外用
	55 F	コロナバック #2	7	OS	ヘルペス性角膜炎、詳細不明;診察所見に基づ	NR	GCV およびシクロスポリンの外用

\*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。

年齢 および性別	ワクチンおよび用量	間隔 日*	眼	診断(臨床像)	ヘルペス性角膜炎の 既往	治療
				き HSK である可能性が高い(樹枝状潰瘍)		
45 F	NR #1	1	OD	ヘルペス性角膜炎、詳細不明;診察所見(結膜充血、角膜潰瘍、小水疱性 V1 発疹)から HZO である可能性が高い	NR	GCV の静注、外用 GCV、およびシクロスポリン
19M	NR #2	14	OU	ヘルペス性角膜炎、詳細不明(症状 NR)	NR	GCV の静注、外用 GCV、およびシクロスポリン
47 F	AZD1222#1	4	OS	HSK(前部ぶどう膜炎、内皮炎)	あり	ACV の経口投与および GCV の外用
48M	AZD1222#1	3	OD	HSK(樹枝状潰瘍、前部ぶどう膜炎)	あり	ACV の経口投与および GCV の外用
59M	AZD1222#1	4	OU	HSK(OD:樹枝状潰瘍、OS:地図状潰瘍)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用
44M	AZD1222#1	7	OD	HSK(樹枝状潰瘍、前部ぶどう膜炎)	あり	ACV の経口投与および GCV の外用
59 F	AZD1222#1	5.	OD	HZK(pseudodendrites,内皮炎、前部ぶどう膜炎)	あり	ACV の経口投与および GCV の外用
65M	BNT162b2#1	27	OD	HZO(pseudodendrites,内皮炎、前部ぶどう膜炎、V1 領域の小水疱)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用
95M	BNT162b2#1	25	OS	HZO(pseudodendrites,V1 領域の小水疱、前部ぶどう膜炎)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用
89M	BNT162b2#1	13	OS	HZO(pseudodendrites,小水疱性 V1 発疹)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用
68M	BNT162b2#1	28	OD	HZO(pseudodendrites,小水疱性 V1 発疹)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用

Rallis et al.,2022[50]

	年齢 および性別	ワクチンおよび用量	間隔 日*	眼	診断(臨床像)	ヘルペス性角膜炎の既往	治療
	87 F	BNT162b2#1	7	OD	HZO(pseudodendrites, 小水疱性 V1 発疹)	なし	ACV の経口投与および GCV の外用
Rehman et al.,2022[51]	35M	AZD1222#NR	3	OS	HZO(針先大のフルオレセイン染色陽性病変、角膜周囲のうっ血、小水疱を伴う V1 領域の発疹)	なし	VCV の内服、ACV の外用、モキシフロキサシン、およびカルボキシメチルセルロース
	40M	AZD1222#NR	28	OS	HZO(結膜充血、小水疱性 V1 発疹)	なし	VCV の経口投与およびモキシフロキサシンの外用
Richardson-May et al.,2021[52]	82M	AZD1222#1	1	OS	HSK(角膜知覚低下、樹枝状潰瘍)	あり	ACV およびドキシサイクリンの経口投与、GCV の外用、プレドニゾン、アトロピン、モキシフロキサシン
Ryu と Kim,2022[53]	87M	BNT162b2#2	2	OS	HZK(角膜浮腫、角膜実質浸潤、角膜血管新生、KP)	あり	VCV の経口投与およびプレドニゾンの外用
Shan et al.,2022[54]	19M	コロナバック #2	21	OU	ヘルペス性角膜炎の疑い(結膜充血、粗造な角膜上皮、斑状の角膜浸潤)	NR	GCV の静注および外用、ならびにシクロスポリン
Song et al.,2021[55]	30 F	BNT162b2#1	7	OD	HZK(実質および内皮浸潤、角膜浮腫)	あり	GCV およびエタボン酸ロテプレドノールの外用
You et al.,2022[56]	74M	BNT162b2#2	5.	OS	HZK(結膜充血、pseudodendrite)および髄膜炎	なし	ACV の静注、ACV の外用、およびレボフロキサシン

[別のウィンドウで開く](#)

\*Interval days=報告されたワクチン接種から発症までの日数、M=男性、F=女性、OD=右眼、OS=左眼、OU=両眼、HSK=単純ヘルペス角膜炎、HSO=眼部帯状疱疹、HZK=帯状疱疹角膜炎、KP=角膜後面沈着物、AC=前房、ACV=アシクロビル、VCV=バラシクロビル、GCV=ガンシクロビル、FML=フルオロメトロン、IV=静脈内。

患者には、CoronaVac(Sinovac Biotech Ltd.,Beijing,China),BBIBP-CorV(Sinopharm,Beijing,China),AZD1222(AstraZeneca,Cambridge,UK),mRNA-

1273(ModernaTX,Inc.,Cambridge,MA,USA),および BNT162b2(BioNTech,Mainz,Germany)ワクチンを含む mRNA, ウイルスベクター、または不活化ワクチンが接種された。

45 の公表文献の質スコアの平均は、12 点満点中 11.4 点であった。25 名が 12 点、14 名が 11 点、5 名が 10 点、1 名が 9 点であった(表 3)。最も多く見逃されていた項目は、現在の健康状態の指標と併用療法であった。

表 3

質のスコアは Task Force for Reporting Adverse Events の基準に基づく。

出典	役職	人口統計学的特性	現在の健康状態	病歴	身体診察	患者の状況	薬物の同定	薬剤の用量	薬物反応インテイス	併用療法	有害事象	討 論	合計点数
Abousy ら、2021[18]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Al-Dwairi et al.,2022[38]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Alkhalifa et al.,2021[39]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Alkwikbi ら、2022[40]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	10
Balidis ら、2021[19]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Bolletta ら、2021[41]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Cohen et al.,2022[42]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Crnej ら、2021[20]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
de la Presa et al.,2022[57]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Eduarda Andrade et al.,2022[21]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Fard et al.,2022[43]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Farrell et al.,2022[58]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Forshaw et al.,2022[22]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Gouveau ら、2022[59]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Khan et al.,2021[60]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Lazzaro et al.,2022[44]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	10

出典	役職	人口統計学的特性	現在の健康状態	病歴	身体診察	患者の状況	薬物の同定	薬剤の用量	薬物反応インターフェース	併用療法	有害事象	討論	合計点数
Lee and Han,2022[61]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Li et al.,2021[45]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Marziali et al.,2022[23]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Mishra et al.,2021[46]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Mohammadopur ら、 2022[47]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	11
Mohammadzadeh et al.,2022[24]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Molero-Senosiain ら、 2022[25]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Murgova と Balchev,2022[48]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	10
Nahata et al.,2022[26]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Nioi et al.,2021[27]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Pang et al.,2022[49]	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	9
Park et al.,2022[28]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
パルマルら、2021[29]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Penbe,2022[62]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
Phylactou ら、2021[30]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Rajagopal and Priyanka 2022[31]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Rallis et al.,2021[32]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Rallis et al.,2022[50]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
ラヴィチャンドラン and Natarajan 2021[33]	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
Rehman et al.,2022[51]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	11

出典	役職	人口統計学的特性	現在の健康状態	病歴	身体診察	患者の状況	薬物の同定	薬剤の用量	薬物反応インターフェイス	併用療法	有害事象	討 論	合計点数
Richardson-May et al.,2021[52]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	10
Ryu と Kim,2022[53]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Shah et al.,2022[34]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Shan et al.,2022[54]	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	10
Simao et al.,2022[35]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
Song et al.,2021[55]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
ワッサーら、2021[36]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12
You et al.,2022[56]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11
Yu et al.,2022[37]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	11

[別のウィンドウで開く](#)

#### 4.角膜移植拒絶反応

我々がレビューした 45 の文献のうち、20 の文献では 33 人の患者の 36 眼で急性角膜移植拒絶反応が報告されていた。33 人の患者のうち、16 人が男性、17 人が女性であった。平均年齢は 60.1±16.3 歳(中央値:63.5 歳; 範囲:15-94 歳)であった。急性拒絶反応は、ワクチンの 1 回目の接種後に 26 眼(72%),2 回目の接種後に 10 眼(28%)で発生した。いずれの追加免疫後にも拒絶反応の報告はなかった。全患者のうち、1 例(1 眼、3%)に CoronaVac ワクチン、2 例(2 眼、6%)に BBIBP-CorV ワクチン、9 例(9 眼、25%)に AZD1222 ワクチン、7 例(7 眼、19%)に mRNA-1273 ワクチン、14 例(17 眼、37%)に BNT162b2 ワクチンが接種された。直近のワクチン接種から発症までの期間は 11.2±0.4 日であった(中央値:8.5 日;範囲:1-42 日)。移植片が 1 本の場合には、ほとんどの症例で片眼性の拒絶反応がみられたが、両眼性の角膜移植拒絶反応が 3 例あった。

全層角膜移植術(PKP),デスメ膜剥離(自動)角膜内皮移植術(DSAEK),デスメ膜角膜内皮移植術(DMEK),フェムト秒レーザー角膜内皮移植術(FLEK)など、様々な角膜移植術が報告されている。36 眼について直近の角膜移植術を検討したところ、PKP が 20 眼(55.6%),FLEK が 1 眼(2.8%),DMEK が 8 眼(22.2%),DSAEK が 7 眼(19.4%)であった。直近の角膜移植から報告された拒絶反応までの期間は平均 6.2 年であり、範囲は 14 日~25 年、中央値は 3.5 年であった。注目すべきことに、時間間隔データの標準偏差は平均値より大きく、データのばらつきが大きいことを示している。

拒絶反応の転帰は様々であった。22眼(36%)に消退、7眼(19%)に改善がみられ、6眼(17%)には改善がみられなかった。1眼については転帰が報告されなかった。PKPを受けた20眼のうち、14眼(70%)では回復がみられ、2眼(10%)では疾患の経過についてそれ以上の説明がなく改善がみられ、3眼(15%)では改善がみられなかった(1眼の転帰は報告されなかった)。DMEKを受けた8眼のうち、2眼(25%)では回復がみられ、4眼(50%)では改善がみられたが、それ以上の疾患経過の記述はなく、2眼(25%)では改善がみられなかった。7眼が DSAEKを受け、5眼(71%)が回復した;1眼(14%)では改善がみられたが、それ以上の疾患経過の説明はなく、1眼(14%)では改善がみられなかった。FLEKを受けた1眼では回復が報告された。ワクチンの用量別に転帰を解析したところ、1回目の接種で拒絶反応がみられた患者では、2回目の接種で拒絶反応がみられた患者と比べて治癒率が高いことが明らかになった。1回目のワクチン接種後に拒絶反応がみられた26眼では、18眼(69%)で回復、3眼(12%)で改善、4眼(15%)で改善がみられなかった;2回目のワクチン接種後に拒絶反応がみられた10眼では、5眼(50%)で回復、4眼(40%)で改善、1眼(10%)で改善がみられなかった。ワクチンの種類別に転帰を比較したところ、AZD1222 ワクチンを投与された群(9眼中7眼、78%)と BNT162b2 ワクチンを投与された群(17眼中13眼、76%)で回復の割合は同程度であった。治癒率は、BBIBP-CorV(2眼中1眼、50%),mRNA-1273(7眼中1眼、14%),および CoronaVac(1眼中0眼、0%)の各ワクチンを接種した群で低かった。

Molero-Senosiainらは、ワクチン接種から1カ月以内に症状が現れた患者5例について報告した。ある症例では、フックス内皮ジストロフィー(Fuchs endothelial dystrophy:FED)の既往がある72歳の女性が、右眼に3つの DSAEKs、左眼に3つの PKPs と1つの DSAEK を要し、直近の手術では右眼に DSAEK、左眼に PKP がそれぞれ発症の5年前と8年前に施行されていた。著者らは、この患者にみられた複数回の移植片生着不全について、基礎的な危険因子を報告しなかった[25]。BNT162b2 ワクチンの1回目の接種から14日後、右眼に霧視と20/80の視力(VA)が認められた。このエピソードの前には、PKPの失敗により左眼の視力(指を数える)が低下し、右眼の視力は20/50であった。検査では、右眼のみに移植片浮腫が認められた。角膜後面沈着物(KP)や前房反応は認められなかった。局所デキサメタゾンによる拒絶反応前の維持療法の頻度を増やすことで寛解に達し、最終的なVAは20/60となった。2例目は82歳の女性で、同様のFEDの既往があり、4年前に右眼の DSAEK を必要とした。BNT162b2 ワクチン接種の14日後に、霧視とベースラインの20/40から20/100への視力の低下がみられた。診察では、浮腫性の移植片が認められたが、KPはなく、前房反応も認められなかった。ステロイドの局所投与により症状は改善し、視力は20/60に改善した。このシリーズの残りの3症例は55歳男性、61歳男性、48歳女性で、いずれもPKPによる治療を受けた円錐角膜の既往があり、拒絶反応前のVAはそれぞれ20/66,20/100,20/45であったが、その後指数弁、20/350,指数弁へと悪化した。全員がAZD1222 ワクチン接種後の霧視を報告した。全ての眼に角膜浮腫が認められたが、デスメ膜ヒダが2眼、KPが1眼、前房反応が1眼に認められた。治療では全例にステロイド外用薬が使用されたが、1例ではステロイド外用薬に対する反応が不良であったため、メチルプレドニゾロンの静脈内投与が必要となった。全ての患者が拒絶反応の回復と視力の改善を達成した(女性患者で20/100,その他の患者で20/125)。

Shahらは、mRNA-1273 ワクチンを接種された患者で同様の急性拒絶反応を起こした症例を報告している。この症例集積研究では、ワクチンを接種されてから2週間以内に拒絶反応の徴候が現れた4名の患者について記載されている[34]。3カ月前に偽水晶体性小疱性角膜炎に対してDMEKを受け、1日1回のフルオロメトロン外用を遵守していた74歳の男性が、ワクチン接種の1回目の後に霧視を訴えた。この検査では、ベースラインの

20/25 から 20/60 の VA, 内皮の拒絶線、KP, デスメ膜、および中心角膜厚(CCT)743 $\mu$ m の角膜浮腫が有意であった。プレドニゾロンを 2 時間毎に使用してから 2 日以内に、CCT は 705 $\mu$ m まで低下した。この患者はプレドニゾロンの外用を続けながら 2 回目のワクチン接種を受けたが、それ以上の合併症は発生せず、数週間後に視力は 20/40 に改善し、CCT はさらに 655 $\mu$ m まで低下した。著者らは、6 年前に両側 DSAEK を必要とし、拒絶反応前の VA が 20/25 であった FED の 69 歳女性の別の症例について報告した。この患者は mRNA-1273 ワクチンの 2 回目の接種から 14 日後に左眼の視力が悪化した。細隙灯顕微鏡検査では、左眼に結膜充血、前房反応、および実質浮腫(CCT 719 $\mu$ m)が認められた;右眼の検査では、無傷の DSAEK グラフトの存在以外に目立った所見は認められなかった。ジフルプレドナートの局所投与を開始して 3 週間以内に、VA は初診時の 20/50 から 20/30 に改善し、前房胞の消失と実質浮腫の改善(CCT 633 $\mu$ m)が認められた。このシリーズで報告された残りの 2 症例は、61 歳の女性と 77 歳の男性で、それぞれ 2.5 年前と 22 年前に PKP の病歴があり、ベースラインの VA はそれぞれ 20/40 と 20/25 であった。両患者とも mRNA-1273 ワクチンの 2 回目の接種から 1 週間後に視力低下を報告した。検査の結果、患眼の VA はそれぞれ 20/80 および 20/60 であり、両患者とも角膜移植片浮腫、結膜炎症、および KP が認められた。1 人の患者では内皮の拒絶線もみられ、もう 1 人の患者では前房反応もみられた。両患者とも局所プレドニゾロンを数週間投与され、VA はそれぞれ 20/60 および 20/40 に改善し、移植片浮腫、KP および結膜炎症が消失した。Shah らはこの一連の研究において、mRNA ベースの SARS-CoV-2 ワクチンと急性角膜移植拒絶反応との時間的関連性を示唆する 4 つの症例を提示するとともに、移植片拒絶反応の発生率と SARS-CoV-2 ワクチン接種との関連性を検討するためのより広範な住民対象研究および比較研究の必要性を認識した。

Balidis らは一連の症例集積研究において、治療に対する反応が様々であった 4 症例について報告している [19]。著者らは、20 カ月前に偽水晶体性小疱性角膜炎に対して DMEK を受け、移植後 8 カ月以内に 3 回の移植片拒絶反応がみられた 77 歳の女性について報告した。2 回の反応は HSK と関連していた。3 回目のエピソードでは、全身ステロイド療法へのエスカレーションとヘルペス性角膜炎の治療が必要となったが、最終的には移植は失敗に終わった。再移植後、患者はコルチコステロイドの局所投与と抗ウイルス薬の経口投与を続けた。再移植から 12 カ月後の予約時には、この患者の移植片は移植が行われて以来最も透明であることが確認された。その後 mRNA-1273 ワクチンの接種を受け、7 日後に霧視に気づいた。診察の結果、KP と角膜浮腫が認められた。結膜下デキサメタゾン、局所コルチコステロイド、高張性点眼薬は拒絶反応を改善せず、デキサメタゾンの静注が必要であった。4 週の時点で改善が認められた。著者らは、2 年前に円錐角膜で PKP の既往があり、合併症がなく、ベースライン時の CCT が 470 $\mu$ m であった 64 歳女性についても報告した。mRNA-1273 ワクチンの 2 回目の接種から 1 週間後、患者は霧視を経験した。細隙灯顕微鏡検査で前房反応および実質浮腫 (CCT 585 $\mu$ m) が認められた。デキサメタゾンの局所および前房内投与は寛解に至らず、浮腫は 4 週間の治療後も持続した;著者らは追加の介入を報告しなかった。この症例シリーズの患者 3 は 69 歳の男性で、22 カ月前に帯状疱疹後角膜瘢痕化のために右眼に PKP を受けた。この患者は AZD1222 ワクチンの 1 回目の接種を受け、5 日後にその眼の視力が低下した(VA は報告されていない)。診察の結果、KP と角膜浮腫(CCT 757 $\mu$ m)が認められた。治療には、デキサメタゾンの結膜下注射、経口メチルプレドニゾロン、およびデキサメタゾンの局所投与が含まれた。実質浮腫は最初は改善しなかったが、8 週間の治療後に改善した(CCT 660 $\mu$ m)。最後に著者らは、FED に対して左眼の DSAEK の既往があり、9 カ月前に移植片不全のために DSAEK を繰り返した 63 歳の男性患者について報告した。霧視は AZD1222 ワクチンの 1 回目の接種から 10 日後に始まり、視力はベースライン時



の 20/40 から 1メートルの距離で指を数える程度に低下した。再度、角膜浮腫と KP が認められた。局所デキサメタゾンによる治療が開始されたが、3 週間のフォローアップ来院時にも浮腫が持続していた。著者らはそれ以上の追跡調査について報告しなかった。

様々な種類の角膜移植術を受けた患者、術後の経過時間が一定でない患者、および移植歴が繰り返された患者における急性移植片拒絶反応についても、同様の報告がなされている[18,20,26,27,31,33,35,36,37]。治療を報告した全症例において、患者は局所ステロイドで治療された;一部の症例では、経口ステロイド、前房内デキサメタゾン、結膜下デキサメタゾン、または静注ステロイドが同時または引き続いて使用された。処方された治療を受けているにもかかわらず、Yu ら、Simão ら、Forshaw ら、および Balidis らによって計 5 例の患者が報告された。最終的には、SARS-CoV-2 のワクチン接種後に移植片の生着不全が認められた[19,22,35,37]。Yu らは、PKP から 3 週間後に急性拒絶反応を発症した 51 歳の男性患者について報告した[37]。この患者は局所ステロイドの投与を受けていたが、最終的には移植片の生着不全が生じ、ステロイドの使用が増加したことで緑内障が進行した。Simão らは、ワクチン接種後に急性 PKP 移植片拒絶反応がみられ、デキサメタゾンの局所投与により改善した患者を提示した。CoronaVac ワクチンの 2 回目の接種を受けた後、再び同じ臨床像を呈した。同じ治療が繰り返されたが回復せず、最終的には移植片不全に陥った。最後に Forshaw らは、94 歳の女性が SARS-CoV-2(型は特定されていない)のワクチン接種から 14 日後に両側性の DMEK 拒絶反応を発症したことを報告した[22]。デキサメタゾン/トブラマイシン外用薬と高張食塩水による治療を行ったが、角膜浮腫は改善しなかった。DMEK を両眼に再施行したところ、全体的に角膜の透明性が改善した。残りの 2 例は Balidis らによって上述のように記載された。

## 討論

角膜移植は最も一般的で成功を収めている実質臓器移植の 1 つである[63]。ワクチン接種後の拒絶反応は一般にまれであると考えられているが、この現象は実際よりも過小報告されている可能性が高い[45,64]。2021 年に角膜専門医を対象として実施された調査では、ワクチンに関連した角膜移植の拒絶反応の事例が少なくとも 34 件明らかにされたが、同研究では、最近のワクチン接種と角膜移植手術の拒絶反応との間に関連性が認められた合計 12 症例について、過去 30 年間に発表された論文は 4 件のみであったことも指摘されている[65]。ワクチンと角膜移植拒絶反応との関連性について質の高い研究は行われておらず、現時点で決定的なエビデンスは得られていない。両者の間には正式な病態生理学的関連性は認められていないが、ワクチン接種後の角膜移植拒絶反応に関するレビューでは、拒絶反応とインフルエンザ、破傷風菌、B 型肝炎、黄熱、組換え帯状疱疹、および SARS-CoV-2 ワクチンとの間に関連性があることが明らかにされている[64]。

我々の文献レビューでは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に 33 例(36 眼)の角膜移植拒絶反応が発生したことが明らかにされたが、これは他のどのワクチンよりも多く報告された症例である。この差の原因となりうるバイアスは多数あるが、この差は前向きに検討されたものではなく、さらなる研究が必要である。一方、Busin らは、2018 年 1 月から 2021 年 12 月までに角膜移植を受けた患者 2062 例のうち、拒絶反応と診断された 77 例について検討した[66]。ワクチン接種が広く実施された 2021 年には、移植片拒絶反応を示した眼の数に顕著な増加は認められなかった。著者らはさらなる解析で、「リスク期間」(ワクチン接種後最初の 60 日間)における移植片拒絶反

応の発生率を、リスク期間外の発生率と比較した。リスク期間中に拒絶反応の発生率に有意な上昇は認められなかった。さらに、SARS-CoV-2 ワクチン接種前に角膜移植を受けた患者とワクチン接種後に移植を受けた患者の拒絶反応データを解析したところ、やはり有意差は認められなかった。同様に、Roberts らによる複数国を対象とした研究では、ワクチン接種プログラムが広く導入された後の 1 カ月当たりの角膜移植拒絶反応症例数は、ロックダウン前やロックダウン中と比較して増加しなかった[67]。Busin らと Roberts らが提示したデータは、SARS-CoV-2 のワクチン接種と角膜移植拒絶反応との関連性を支持するものではない。しかしながら、公表された全てのデータを総合すると、角膜移植患者におけるワクチンの安全性を確立するためには、より大規模な解析が必要であるという洞察が得られる。

本レビューの限られたデータセットに基づくと、PKP または DSAEK と比較して DMEK では拒絶反応が完全に消失する可能性が低かったようである。これはさらなる研究を必要とする関連性であるが、他の形態の角膜移植と比較して、DMEK 後の局所ステロイドレジメンの用量および効力がしばしば低いことが原因である可能性がある。臨床医は、SARS-CoV-2 のワクチン接種と角膜移植拒絶反応に関連性がある可能性を認識し、関連性が認められた場合は報告し、臨床管理の際にはこの点を考慮に入れるべきである。適切な管理により角膜移植拒絶反応が高度に回復することに注目し、個人および地域社会に対する SARS-CoV-2 ワクチン接種の有益性を改めて強調することが重要である。臨床医は、移植片拒絶反応を軽減するための比較的 low リスクで潜在的に予防的な手段として、ワクチン接種前後の期間に局所ステロイドの使用を増やすことを考慮してもよい。

角膜は、免疫特権を有する体内の数少ない組織の 1 つである。独特の無血管構造に加えて、角膜内にリンパ組織が存在しないことにより、免疫系による接近が妨げられている。さらに、角膜層は少量の主要組織適合抗原複合体(MHC)を発現する I 型および II 型であり、抗原に対する免疫応答を制限する。調節性 T 細胞(Treg)は、角膜における免疫応答のダウンレギュレーションに重要な役割を果たしている。これらの細胞表面分子(細胞傷害性 T リンパ球抗原 4, プログラム細胞死リガンド 1, フォークヘッドボックスタンパク質 3[Foxp3]など)の発現に加えて、インターロイキン 10 および形質転換増殖因子  $\beta$  の分泌が、抗原提示細胞および CD4 陽性 T 細胞の活性を阻害し、インターフェロン  $\gamma$  の産生を阻害することによって、免疫の活性化を抑制する[63,68,69]。樹状細胞は角膜の中心部と周辺部に存在するが、角膜に発現しているインターロイキン-1 受容体拮抗薬によって抑制されるため、角膜が免疫監視機構から排除されている状態がさらに強化される[68]。これらの機構およびその他の機構は、角膜同種移植片の生着を促進する。ワクチン接種後に生じる免疫系の活性化と調節異常がこれらの障壁を脅かし、角膜移植片と外来抗原を免疫系に曝して拒絶反応を媒介するという仮説が提唱されている[70]。

SARS-CoV-2 抗原と MHC 抗原複合体との交差反応は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の急性拒絶反応の機序として提唱されている。BNT162b2 および mRNA-1723 ワクチンは、液性免疫応答の標的抗原であるスパイクタンパク質をコードする脂質で被包された mRNA 分子である。ワクチン接種後、抗スパイクタンパク質抗体価が上昇する。この時点で、角膜移植片ドナー分子と交差反応する抗体が免疫応答を引き起こし、それによって拒絶反応が媒介される可能性がある[30]。提唱されている別の機序は、炎症性ストレス下で観察された角膜反応に基づくものである。ストレスに反応して、角膜上皮細胞および樹状細胞において MHC クラス II および共刺激分子の発現が誘導される。このような炎症性ストレスはワクチン接種後に誘発され、ドナー抗原の提示により同種感作を引き起こす可能性がある[68]。同様に、宿主の体内で炎症が起きると、Treg 細胞内の Foxp3 の発現が低下し、

Treg 細胞の分化が阻害されることで、Treg 細胞による免疫調節の複数の機序が弱まる可能性があることが実証されている[71]。さらに、SARS-CoV-2 ワクチンは、他のワクチンでみられるように、Th 1 に偏った CD4+ 応答など、強力な液性および細胞性免疫応答を誘導する。CD4 陽性 Th1 細胞は角膜移植拒絶反応のメディエーターであり、この過程に参与している可能性がある[32,72]。

他に考えられる機序としては、ワクチン接種のアジュバントに対する免疫反応があり、アジュバントは体の免疫反応を高め、十分な予防的免疫を得るために必要なワクチンの頻度と量を減らす目的で使用される[49]。

## 5. ヘルペス性角膜炎

このレビューに含まれた文献のうち、19 の公表文献では、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に 43 人の患者の 46 眼にヘルペス性角膜炎が発生したことが記載されていた。患者 26 名(60.4%)が男性であった。平均年齢は  $55.7 \pm 21.3$  歳(中央値:55 歳;範囲:18-95 歳)であった。1 例(1 眼、2%)に mRNA1273 ワクチン、1 例(1 眼、2%)に BBIBP-CorV ワクチン、22 例(22 眼、48%)に BNT162b2 ワクチン、4 例(5 眼、11%)に CoronaVac ワクチン、12 例(13 眼、28%)に AZD1222 ワクチンが接種された。3 例(4 眼、9%)ではワクチンの種類が記録されなかった。ワクチン接種から平均  $9.5 \pm 8.4$  日後(中央値 7 日;範囲 1-28 日)に症状が現れ始めたと報告された患者 41 人では、この期間が報告されていた。ワクチン接種から症状発現までの期間が報告されなかった患者は 2 例(2 眼)であった。21 人の患者(22 眼、49%)が最初のワクチン接種後に症状を報告し、17 人の患者(19 眼、33%)が 2 回目のワクチン接種後にのみ症状を報告し、2 人の患者(2 眼、5%)が 3 回目のワクチン接種/追加免疫後に症状を報告した。3 人の患者(4 眼、9%)では、その後のワクチン接種後に症状の再発がみられた。3 人の患者についてはワクチン接種回数が報告されなかった。14 名(15 眼、33%)が単純ヘルペス角膜炎(HSK)と診断され、16 名(16 眼、35%)が帯状疱疹角膜炎(HZK/HZO)と診断された。13 人の患者の 15 眼を対象とした 6 つの研究では、どの型のヘルペスウイルス感染が診断されたか特定されなかったが、病歴と検査に基づくと、これらの眼のうち 2 眼は HSK で、2 眼は HZK であった可能性が高い。さらに、25 例(25 眼、54%)の患者では、ワクチン接種後に急性再活性化または疾患再発を来す前にヘルペス性角膜炎の既往があった。

転帰が報告されたヘルペス性角膜炎(HK)の全症例で改善または消失が認められた。転帰が報告された 41 眼のうち、24 眼(59%)で回復がみられ、17 眼(41%)で改善がみられた。HSK であり、転帰を報告した 13 眼のうち、7 眼(54%)で回復がみられ、6 眼(46%)で改善がみられた。HZK/HZO と診断された 16 眼のうち、9 眼(56%)に回復がみられ、7 眼(44%)に改善がみられた。1 回目のワクチン接種後に HK と診断された群(22 眼)では、15 例(68%)で回復がみられ、7 例(32%)で改善がみられた。2 回目のワクチン接種後に HK を発症した群(14 眼)では、9 眼(64%)に改善がみられ、5 眼(36%)では回復がみられた。HK の 2 眼では 3 回目のワクチン接種後に回復がみられた(100%)。BNT162b2 ワクチン接種後に HK を呈した 22 眼では、11 眼(52%)で回復がみられ、10 眼(48%)で改善がみられた(1 眼については転帰が報告されなかった)。AZD1222 のワクチン接種後に HK が認められた 13 眼のうち、8 眼(67%)で回復、4 眼(33%)で改善が認められた(1 眼については転帰が報告されなかった)。CoronaVac ワクチン接種後に 5 眼に HK が認められ、2 眼(40%)では回復、3 眼(60%)では改善が認められた。BBIBP-CorV ワクチン接種後に HK を発症した 1 眼では、治療後に消退がみられた。

Al-Dwairi らは、数年前にヘルペス性角膜炎を発症し、角膜混濁のために左眼に PKP を発症した 50 歳男性の症例を報告した[38].術前と術後に抗血管内皮増殖因子の結膜下注射を受け、発症 7 カ月前まで 1 年以上にわたりアシクロビルの経口投与とプレドニゾロンの局所投与を受けていた。手術からほぼ 2 年後、BNT162b2 ワクチン接種の 1 週間前に左眼の充血、流涙、疼痛がみられた。この検査は、毛様充血を伴う移植片の多発性樹枝状潰瘍および HSK の再発と一致する前房細胞に対して有意であった。最終的には、2 週間にわたるアシクロビルとモキシフロキサシンの局所投与と潤滑剤の点眼により、潰瘍は消失した。Li らは、HSK による角膜瘢痕化に対して PKP の既往がある 60 歳の女性に同様の症例を提示した[45].不活化ワクチンである CoronaVac の接種から 2 日後まで、急性拒絶反応や角膜炎のエピソードはみられなかった。細隙灯顕微鏡検査で特徴的な樹枝状の潰瘍がみられた。局所ガンシクロビルによる治療と局所ステロイドの中止により、再発した HSK は 2 週間で回復した。その後、ガンシクロビル外用薬を使用しながら、問題なく 2 回目の接種を受けることができた。

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発生した HZK の症例も数例報告されている。You らは、74 歳の男性が頭痛、前額痛、左眼瞼腫脹、羞明を初発症状とし、VZV の再活性化と髄膜炎を併発した特異な症例を報告した[56].5 日前に BNT162b2 ワクチンの 2 回目の接種を受けていた。検査では、皮膚病変は三叉神経の眼分布域に及んでいた。眼の診察では、pseudodendrites,結膜浮腫、および充血が認められた。頭痛のさらなる調査として髄液検査が行われ、VZV による髄膜炎が示唆された。アシクロビルの静注、アシクロビルの外用、およびレボフロキサシンの外用が行われた。3 日以内に改善がみられた。退院から 20 日後に同じ眼の中心部に上皮欠損が生じて再受診した。治療は保護用コンタクトレンズとオフロキサシンおよび遺伝子組換え型ヒト上皮増殖因子の局所用溶液で開始された。2 カ月間で上皮は治癒し、6 カ月後には間質の混濁を伴う安定した検査所見が認められた。

Shan らは、眼科歴のない 19 歳の男性が CoronaVac ワクチンの 2 回目と 3 回目の接種後にヘルペス性角膜炎を発症した症例を報告した[54].2 回目の投与から 3 週間後に両眼の霧視で発症し、ガンシクロビルとレボフロキサシンの局所投与を受けたが、症状は改善しなかった。その後、症状が悪化し、結膜充血、不規則な角膜上皮、斑状の角膜浸潤などの検査所見が認められたため、入院となった。ガンシクロビルの静注、ガンシクロビルの外用、およびシクロスポリンの外用が行われた。1 週間以内に症状は消失し、検査所見と視力も改善した。18 カ月後に CoronaVac ワクチンの 3 回目の接種を受けたが、同じ症状が再発し、診察所見は前回のエピソードと一致していた。この患者には再びガンシクロビルとシクロスポリンが外用された。アシクロビルとガンシクロビルの経口投与も受けていた。1 週間後のフォローアップでは、検査結果は改善し、症状は消失し、VA は 20/20 に戻った。この症例に特有なのは、ワクチンの反復接種に伴って角膜疾患が再発したことであり、ワクチンと角膜におけるウイルスの再活性との関連が示唆される。

HSV が再活性化した 14 人の患者のうち、12 人に HSK の既往があった。HSK の感染歴がない 2 例のうち 1 例は、1 回目と 2 回目のワクチン接種後に発症した後に HSK の再発に至った。Rallis らは一連の症例報告の中で、ヘルペス性眼疾患の既往がない 59 歳の男性が AZD1222 の接種 4 日後に両眼に角膜炎を発症した症例を報告している[50].検査では、右側角膜の樹枝状病変と左眼の地図状潰瘍が認められた。ガンシクロビルとコルチコステロイドの局所投与、およびアシクロビルの経口投与を受けた。2 週間後には完全に回復した。AZD1222 の 2 回目のワクチン接種後にヘルペス性角膜炎が再発した。その後の治療やフォローアップは報告されなかった。対照的に、HZK 患者 16 名のうち、HZK または HZO の既往があったのは 6 名のみであった。ヘルペス性角

膜炎の既往がない患者の平均年齢は  $56 \pm 22.8$  歳(中央値 57 歳;範囲 19-95 歳)で、28%が女性、72%が男性であった。再発性ヘルペス性角膜炎患者の平均年齢は  $55.6 \pm 20.6$  歳(中央値 53 歳;範囲 18-89 歳)であり、48%が女性、52%が男性であった。表 2 に記載した HSV および VZV の再活性化および再発の他の症例では、そのような感染症の典型的な臨床像がみられた。ヘルペス性角膜炎の治療には、局所抗ウイルス薬、経口抗ウイルス薬、または両剤の併用(追加の薬剤を併用する場合もある)が含まれた。

興味深いことに、Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System を用いた最近の研究では、ワクチン関連ぶどう膜炎(VAU)と SARS-CoV-2 ワクチン接種との間に時間的な関連性があることが実証された。VAU と診断された患者 491 名のうち、249 名(20.76%)が眼部ヘルペス(詳細不明)であった[9]。また、ワクチン接種のベネフィットは VAU のリスクを上回るが、医師はこの関連性を認識しておくべきであると指摘した。

## 討論

報告されている SARS-CoV-2 ワクチンの有害作用には、ウイルス性疾患、特に単純ヘルペスおよび帯状疱疹の再活性化などがある。他の皮膚反応に加えて、McMahon らは、国際的なデータベースに登録された SARS-CoV-2 ワクチンによる皮膚反応の報告 414 例のうち、単純ヘルペスの再燃 4 例と帯状疱疹 10 例について報告している[73]。オズデミルらも同様に、健康な若年患者 2 例にワクチン接種後に帯状ヘルペスが発症したと報告している[74]。その他の文献では、ワクチン接種後に潜伏ヘルペス感染が再活性化した同様の症例が報告されている[75]。Gringeri らは Vaccine Adverse Events Reporting System のレビューにおいて、BNT162b2 ワクチンの接種後に帯状疱疹が 5934 例、単純ヘルペスが 273 例確認されたと報告している[76]。その内訳は、「眼部帯状疱疹」が 60 例(1.01%)、「眼部単純ヘルペス」が 6 例(2.20%)であった。報告オッズ比は帯状疱疹で 1.49、単純ヘルペスで 1.51 であったことが明らかにされた。Barda らは、同程度のリスク比である帯状疱疹のリスク比が 1.43 であることを明らかにしたが、同ワクチンによる単純ヘルペス感染のリスク比に目立った差は認められなかった[77]。しかし、Shasha らは同じワクチンで帯状疱疹のリスク比が決定的でないことを明らかにした[78]。SARS-CoV-2 ワクチンとそれらが潜伏ウイルス疾患に及ぼしうる影響に関して、相反するエビデンスが文献から示されており、さらなる研究が必要であることが明らかになっている。

三叉神経分布域のヘルペスウイルス感染症では、一般に一次感染後のウイルスは三叉神経節に存在する。眼分枝に沿った再活性は角膜疾患を引き起こすことがある。SARS-CoV-2 ワクチン接種後のヘルペス再活性化の潜在的な発生機序についてはほとんど知られておらず、ワクチンが再発性ヘルペス角膜炎と新規発症ヘルペス角膜炎に対してどのような役割を果たす可能性があるかは不明である。発熱や身体的ストレスなどの重度の COVID-19 感染症では、ヘルペスウイルスの再活性化を引き起こすことが知られており、ワクチン接種との関連が示唆されている[79]。重症 COVID-19 感染症の経過中にみられるリンパ球減少症およびリンパ球疲弊も、再活性化に寄与する可能性があるという仮説が立てられている[80,81]。さらに、ワクチン接種後の状態では、T ヘルパー-1 型の CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞の増加を伴う免疫系の刺激が誘導される。この細胞性免疫への刺激は、ナイーブ CD8+細胞の移動を引き起こし、ウイルス特異的 CD8+細胞が潜伏ウイルスを制御する能力を圧倒する可能性がある[82]。別の仮説では、COVID-19 に対するワクチン接種に対する Toll-like receptor(TLR)

シグナル伝達の反応が説明されている。TLR はヘルペスウイルスの再活性化過程に関与することが知られており、宿主内でウイルスの潜伏状態を維持するのに役立っている。ワクチン接種はまた、炎症性サイトカインの放出を促進し、T 細胞および B 細胞の免疫応答を誘導するが、抗原の発現を妨げ、再活性化の閾値を低下させる [80,83]。

## 6.その他

Khan らの文献では、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に角膜が融解した症例が 1 例報告されている [60]。2 週間前から両眼に霧視、羞明、疼痛、および流涙がみられていた 48 歳男性の症例を提示した。症状発現の 3 週間前に AZD1222 の 1 回目の接種を受けていた。診察では、結膜および毛様体のうっ血がみられ、B モード超音波検査では、角膜融解、ぶどう膜組織脱、および両側性の大量の脈絡膜剥離が認められた。基礎にある自己免疫または感染病因に対する精査は陰性であった。最終的に、患者は両眼に PKP を必要とした。

Lee と Han は両眼性角膜浮腫の症例を報告している [61]。2 カ月前に白内障手術を受けて問題なく経過していた 55 歳の女性が、AZD1222 のワクチン接種から 6 日後に突然の視覚障害と眼痛を発症した。初診時の視力は両眼ともベースラインの 20/20 から 20/30 に低下していた。細隙灯顕微鏡検査では、両眼に軽度の角膜浮腫が認められ、CCT は右眼で 580 $\mu$ m、左眼で 594 $\mu$ m であった。内皮細胞密度は右眼で 2849/mm<sup>2</sup>、左眼で 2778/mm<sup>2</sup> であった。プレドニゾロンを 2 週間外用したところ、視力は両眼とも 20/25 に改善し、右眼の角膜浮腫は消失し、左眼にもわずかな浮腫が残った；CCT は右眼で 553 $\mu$ m、左眼で 579 $\mu$ m に改善した。

Farrell らは、副作用として辺縁角膜炎が 1 例報告されている [58]。66 歳の女性が、mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種から 2.5 週間後に右眼痛と発赤の悪化を訴えて受診した。症状の発現から抗生物質の点眼薬を自己投与したが、改善はみられなかった。検査では、右眼に著明な結膜充血、角膜浸潤、および角膜周辺部の血管新生が認められた。上皮欠損、前房異常、眼脂は認められなかった。左眼には目立った所見はなかった。右眼の辺縁角膜炎と診断され、抗生物質とコルチコステロイドの局所投与を開始したところ、数日以内に改善がみられた。

Gouveau らとデ・ラ・プレサらは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に輪部同種移植片の拒絶反応を経験した患者について報告している。Gouveau らが報告した最初の症例は 72 歳の男性で、6.5 年前に化学的傷害とその後の KLAL(keratolimbal allograft of the right eye)の既往があり、術後の経過は良好で、KLAL からそれぞれ 15 カ月後と 3.5 年後に PKP と水晶体摘出/眼内レンズ挿入を受けた [59]。経口ドルゾラミド、局所プレドニゾロン、タクロリムス-チモロール、およびシクロスポリンの投与レジメンに対する患者の忍容性は良好であった。最終的にタクロリムスの用量は減量され、その後の臨床検査ではタクロリムスの濃度が治療域を下回っていた。BNT162b2 ワクチンの 2 回目の接種から 1 カ月後に行われたルーチンのフォローアップでは、結膜浮腫に加えて、輪部周囲の腫脹と蛇行した血管が認められた。しかし、角膜浮腫、KP、前房反応、上皮の拒絶線は認められなかった。患者は経口ステロイドを拒否し、ジフルプレドナートとタクロリムスの外用薬を開始し、タクロリムスの経口量を増量した。4 カ月以内に、KLAL セグメントは改善を示した。de la Presa らが実施した同様の症例研究では、約 4.5 年前にコンタクトレンズを使用し、その後に右眼の結膜輪部同種移植(LR-CLAL)を受けたことに続発した輪部幹細胞欠

損症の既往を有する 27 歳の女性患者が提示された[57].彼女はミコフェノール酸モフェチル(MMF)と局所プレドニゾロンの投与を数年間継続し、定期的なフォローアップ診察時にも目立った合併症はみられなかった。しかし、mRNA-1273 ワクチンの 1 回目の接種を受けてから 15 日後に、右眼に充血と刺激感が生じた。検査では、LR-CLAL 移植片には影響を及ぼさない結膜充血と角膜浸潤または浮腫を伴わない角膜輪部に沿った上皮の拒絶反応線が認められた。ジフルプレドナートの局所投与とプレドニゾンの経口投与が開始され、MMF が増加した。症状は数日で改善し、2 週間後には検査結果にも改善が認められた(上皮の拒絶反応の消失と充血の消失)。局所および全身の免疫抑制を増強しながらワクチンの 2 回目の接種を受けたが、合併症は発生しなかった。

最後に Penbe は、10 年前に左眼の PKP の既往がある 76 歳の男性が、CoronaVac ワクチンの接種から 2 週間後に右眼痛と霧視を呈し、周辺部角膜潰瘍を発症した 1 症例について報告した[62].初診時、180°に及ぶ周辺部角膜実質への浸潤、耳側輪部から視軸にかけての角膜壊死、および右眼の結節性強膜炎が認められた。左眼には急性の変化はみられなかったが、前回の病理検査時から混濁していた。自己免疫性病因の検査結果は陰性であった。経験的に、メチルプレドニゾロンの静注とモキシフロキサシン、デキサメタゾン、シクロスポリン、シクロペントラート、フルルビプロフェンの外用、および自己血清点眼による治療を受けた。その後、プレドニゾン、アザチオプリン、ドキシサイクリンの経口投与に移行した。5 週間にわたって数回の羊膜移植を受け、角膜欠損は消失した。しかし、VA は診察時の 10 cm の指でのカウントから 1 m の指でのカウントへとわずかに改善した。不透明な左角膜移植片を用いた場合、最終的に視力を 20/100 に回復させるために PKP を行うことが決定された。術後 4 週間の経過観察では、右眼角膜移植片は透明であった。

## 7. 結論

2021 年に全世界の人々を対象とした COVID-19 ワクチン接種に向けた取り組みが開始されて以来、ワクチン接種後の期間に発生した眼科的有害事象の症例が報告されている。このレビューでは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発生した角膜合併症の症例を提示するとともに、ワクチン接種後の急性角膜移植拒絶反応およびヘルペス性角膜炎に関与すると理論づけられている機序について考察した。ここでは 66 例の症例を検討したが、この 2 つの事象の因果関係を明確に確立することはできない;ワクチンと角膜との相互作用の可能性およびワクチンが免疫応答に及ぼす影響について理解を深めるには、さらなるデータが必要である。COVID-19 に関連した角膜移植拒絶反応およびヘルペス性角膜炎後の眼のアウトカムと、ISPE および ISOp が記載した病歴や薬歴などの変数との相関を明らかにするには、さらなるデータが必要である。それでも、ワクチン接種のベネフィットはリスクを上回るとみられており、そうでないことを示唆する新たなエビデンスがないことから、眼科医は患者に対して COVID-19 に対するワクチン接種を引き続き推奨すべきである。同時に、角膜移植またはヘルペス性角膜炎の既往がある患者には、ワクチン接種後に綿密なモニタリングを行い、移植片拒絶反応およびヘルペス再活性化のそれぞれの徴候および症状についてカウンセリングを行うべきである。

## 資金拠出明細書

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

### 著者の貢献

---

Conceptization, A.M.E.; methodology, A.M.E.; formal analysis, L.K., T.K.E. and M.Z.C.; investigation, L.K.; resources, A.M.E. and L.K.; data curation, L.K.; writing original draft preparation, L.K., A.M.E. and H.N.S.; writing review and editing, H.N.S., A.B.S. and A.M.E.; visualization, L.K. 著者は全員、公表された原稿を読み、同意している。

### 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

---

適用されない。

### 利益相反

---

著者らは利益相反がないことを宣言している。

### 脚注

---

免責事項/出版者注:すべての出版物に含まれる声明、意見およびデータは、個々の著者および寄稿者のみのものであり、MDPI および/または編集者のものではない。MDPI および/または編集者は、コンテンツで言及されているアイデア、方法、指示または製品に起因する人または財産への損害に対する責任を放棄する。

### References

---

1. Roberts C.M., Levi M., McKee M., Schilling R., Lim W.S., Grocott M.P.W. COVID-19: A complex multisystem disorder. *Br. J. Anaesth.* 2020;125:238–242. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



2. Hu K., Patel J., Swiston C., Patel B.C. *StatPearls*. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Eleiwa T., Abdelrahman S.N., ElSheikh R.H., Elhusseiny A.M. Orbital inflammatory disease associated with COVID-19 infection. *J. AAPOS*. 2021;25:232–234. doi: 10.1016/j.jaapos.2021.04.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Eleiwa T.K., Elmaghrabi A., Helal H.G., Abdelrahman S.N., ElSheikh R.H., Elhusseiny A.M. Phlyctenular Keratoconjunctivitis in a Patient With COVID-19 Infection. *Cornea*. 2021;40:1502–1504. doi: 10.1097/ICO.0000000000002789. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lazarus J.V., Wyka K., White T.M., Picchio C.A., Rabin K., Ratzan S.C., Parsons Leigh J., Hu J., El-Mohandes A. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021. *Nat. Commun.* 2022;13:3801. doi: 10.1038/s41467-022-31441-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Demasi M. FDA urged to publish follow-up studies on COVID-19 vaccine safety signals. *BMJ*. 2022;379:o2527. doi: 10.1136/bmj.o2527. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Haseeb A.A., Solyman O., Abushanab M.M., Abo Obaia A.S., Elhusseiny A.M. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines*. 2022;10:342. doi: 10.3390/vaccines10020342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Eleiwa T.K., Gaier E.D., Haseeb A., ElSheikh R.H., Sallam A.B., Elhusseiny A.M. Adverse Ocular Events following COVID-19 Vaccination. *Inflamm. Res.* 2021;70:1005–1009. doi: 10.1007/s00011-021-01506-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Singh R.B., Singh Parmar U.P., Kahale F., Agarwal A., Tsui E. Vaccine-associated uveitis following SARS-CoV-2 vaccination: A CDC-VAERS database analysis. *Ophthalmology*. 2022 doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ng X.L., Betzler B.K., Testi I., Ho S.L., Tien M., Ngo W.K., Zierhut M., Chee S.P., Gupta V., Pavesio C.E., et al. Ocular Adverse Events after COVID-19 Vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1216–1224. doi: 10.1080/09273948.2021.1976221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Wang M.T.M., Niederer R.L., McGhee C.N.J., Danesh-Meyer H.V. COVID-19 Vaccination and The Eye. *Am. J. Ophthalmol.* 2022;240:79–98. doi: 10.1016/j.ajo.2022.02.011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. ElSheikh R.H., Haseeb A., Eleiwa T.K., Elhusseiny A.M. Acute Uveitis following COVID-19 Vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1207–1209. doi: 10.1080/09273948.2021.1962917. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Fujio K., Sung J., Nakatani S., Yamamoto K., Iwagami M., Fujimoto K., Shokirova H., Okumura Y., Akasaki Y., Nagino K., et al. Characteristics and Clinical Ocular Manifestations in Patients with Acute Corneal Graft Rejection after Receiving the COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2022;11:4500. doi: 10.3390/jcm11154500. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Elnahry A.G., Al-Nawafly M.Y., Gamal Eldin A.A., Solyman O., Sallam A.B., Phillips P.H., Elhusseiny A.M. COVID-19 Vaccine-Associated Optic Neuropathy: A Systematic Review of 45 Patients. *Vaccines*. 2022;10:1758. doi: 10.3390/vaccines10101758. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Singh R.B., Li J., Parmar U.P.S., Jeng B.H., Jhanji V. Vaccine-associated corneal graft rejection following SARS-CoV-2 vaccination: A CDC-VAERS database analysis. *Br. J. Ophthalmol.* :2022. doi: 10.1136/bjo-2022-322512. [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

16. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A., Group P.-P. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Kelly W.N., Arellano F.M., Barnes J., Bergman U., Edwards I.R., Fernandez A.M., Freedman S.B., Goldsmith D.I., Huang K., Jones J.K., et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007;16:581–587. doi: 10.1002/pds.1399. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Abousy M., Bohm K., Prescott C., Bonsack J.M., Rowhani-Farid A., Eghrari A.O. Bilateral EK Rejection after COVID-19 Vaccine. *Eye Contact. Lens.* 2021;47:625–628. doi: 10.1097/ICL.0000000000000840. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Balidis M., Mikropoulos D., Gatzoufas Z., de Politis P.B., Sidiropoulos G., Vassiliadis V. Acute corneal graft rejection after anti-severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 vaccination: A report of four cases. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;11206721211064033. doi: 10.1177/11206721211064033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Crnej A., Khoueir Z., Cherfan G., Saad A. Acute corneal endothelial graft rejection following COVID-19 vaccination. *J. Fr. Ophthalmol.* 2021;44:e445–e447. doi: 10.1016/j.jfo.2021.06.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Eduarda Andrade E.A.M., Rodrigues J.C., Junior E.F., de Lima M.H.C. Keratoplasty rejection after messenger RNA vaccine (BNT162b2) for COVID-19. *Indian. J. Ophthalmol.* 2022;70:3134–3136. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1021\_22. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Forshaw T.R.J., Jorgensen C., Kyhn M.C., Cabrerizo J. Acute Bilateral Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Graft Rejection after the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Int. Med. Case Rep. J.* 2022;15:201–204. doi: 10.2147/IMCRJ.S362698. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Marziali E., Pasqualetti R., Bacci G., de Libero C., Caputo R. Acute Rejection Following COVID-19 Vaccination in Penetrating Keratoplasty in a Young Male—A Case Report and Review of Literature. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2022:1–4. doi: 10.1080/09273948.2022.2106248. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Mohammadzadeh M., Hooshmandi S., Jafari M., Hassanpour K. Presumably Corneal Graft Rejection after COVID-19 Vaccination. *Case Rep. Ophthalmol.* 2022;13:562–569. doi: 10.1159/000525631. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Molero-Senosiain M., Houben I., Savant S., Savant V. Five Cases of Corneal Graft Rejection after Recent COVID-19 Vaccinations and a Review of the Literature. *Cornea.* 2022;41:669–672. doi: 10.1097/ICO.0000000000002980. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Nahata H., Nagaraja H., Shetty R. A case of acute endothelial corneal transplant rejection following immunization with ChAdOx1 nCoV-19 coronavirus vaccine. *Indian J. Ophthalmol.* 2022;70:1817–1818. doi: 10.4103/ijo.IJO\_66\_22. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Nioi M., d’Aloja E., Fossarello M., Napoli P.E. Dual Corneal-Graft Rejection after mRNA Vaccine (BNT162b2) for COVID-19 during the First Six Months of Follow-Up: Case Report, State of the Art and Ethical Concerns. *Vaccines.* 2021;9:1274. doi: 10.3390/vaccines9111274. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Park J.M., Lee J.H., Hwang J.H., Kang M.J. Corneal Graft Rejection after Vaccination against Coronavirus

- Disease. *Korean J. Ophthalmol.* 2022 doi: 10.3341/kjo.2022.0105. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Parmar D.P., Garde P.V., Shah S.M., Bhole P.K. Acute graft rejection in a high-risk corneal transplant following COVID-19 vaccination: A case report. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69:3757–3758. doi: 10.4103/ijo.IJO\_2515\_21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Phylactou M., Li J.O., Larkin D.F.P. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br. J. Ophthalmol.* 2021;105:893–896. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319338. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Rajagopal R., Priyanka T.M. Stromal rejection in penetrating keratoplasty following COVID-19 vector vaccine (Covishield)—A case report and review of literature. *Indian J. Ophthalmol.* 2022;70:319–321. doi: 10.4103/ijo.IJO\_2539\_21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Rallis K.I., Ting D.S.J., Said D.G., Dua H.S. Corneal graft rejection following COVID-19 vaccine. *Eye.* 2022;36:1319–1320. doi: 10.1038/s41433-021-01671-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Ravichandran S., Natarajan R. Corneal graft rejection after COVID-19 vaccination. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69:1953–1954. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1028\_21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Shah A.P., Dzhaher D., Kenyon K.R., Riaz K.M., Ouano D.P., Koo E.H. Acute Corneal Transplant Rejection after COVID-19 Vaccination. *Cornea.* 2022;41:121–124. doi: 10.1097/ICO.0000000000002878. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Simao M.F., Kwitko S. Corneal Graft Rejection after Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: Case Report. *Cornea.* 2022;41:502–504. doi: 10.1097/ICO.0000000000002970. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Wasser L.M., Roditi E., Zadok D., Berkowitz L., Weill Y. Keratoplasty Rejection after the BNT162b2 messenger RNA Vaccine. *Cornea.* 2021;40:1070–1072. doi: 10.1097/ICO.0000000000002761. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Yu S., Ritterband D.C., Mehta I. Acute Corneal Transplant Rejection after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mRNA-1273 Vaccination. *Cornea.* 2022;41:257–259. doi: 10.1097/ICO.0000000000002886. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Al-Dwairi R.A., Aleshawi A., Adi S., Abu-Zreig L. Reactivation of Herpes Simplex Keratitis on a Corneal Graft Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Med. Arch.* 2022;76:146–148. doi: 10.5455/medarh.2022.76.146-148. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Alkhalifah M.I., Alsobki H.E., Alwael H.M., Al Fawaz A.M., Al-Mezaine H.S. Herpes Simplex Virus Keratitis Reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA Vaccination: A Report of Two Cases. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1238–1240. doi: 10.1080/09273948.2021.1986548. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Alkwikbi H., Alenazi M., Alanazi W., Alruwaili S. Herpetic Keratitis and Corneal Endothelitis Following COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Cureus.* 2022;14:e20967. doi: 10.7759/cureus.20967. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Bolletta E., Iannetta D., Mastrofilippo V., De Simone L., Gozzi F., Croci S., Bonacini M., Belloni L., Zerbini A., Adani C., et al. Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination. *J. Clin. Med.* 2021;10:5960. doi: 10.3390/jcm10245960. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Cohen S., Olshaker H., Fischer N., Vishnevskia-Dai V., Hagin D., Rosenblatt A., Zur D., Habet-Wilner Z. Herpetic Eye

- Disease Following the SARS-CoV-2 Vaccinations. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2022;1–12. doi: 10.1080/09273948.2022.2103831. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Fard A.M., Desilets J., Patel S. Recurrence of Herpetic Keratitis after COVID-19 Vaccination: A Report of Two Cases. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 2022;2022:7094893. doi: 10.1155/2022/7094893. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Lazzaro D.R., Ramachandran R., Cohen E., Galetta S.L. COVID-19 vaccination and possible link to Herpes zoster. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2022;25:101359. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101359. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Li S., Jia X., Yu F., Wang Q., Zhang T., Yuan J. Herpetic Keratitis Preceded by COVID-19 Vaccination. *Vaccines.* 2021;9:1394. doi: 10.3390/vaccines9121394. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Mishra S.B., Mahendradas P., Kawali A., Sanjay S., Shetty R. Reactivation of varicella zoster infection presenting as acute retinal necrosis post COVID 19 vaccination in an Asian Indian male. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021;33:11206721211046485. doi: 10.1177/11206721211046485. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Mohammadpour M., Farrokhpour H., Sadeghi R. Herpetic endotheliitis and stromal keratitis following inactivated COVID-19 vaccination. *Clin. Case Rep.* 2022;10:e6397. doi: 10.1002/ccr3.6397. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Murgova S., Balchev G. Ophthalmic manifestation after SARS-CoV-2 vaccination: A case series. *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.* 2022;12:20. doi: 10.1186/s12348-022-00298-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Pang K., Pan L., Guo H., Wu X. Case Report: Associated Ocular Adverse Reactions With Inactivated COVID-19 Vaccine in China. *Front. Med.* 2021;8:823346. doi: 10.3389/fmed.2021.823346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Rallis K.I., Fausto R., Ting D.S.J., Al-Aqaba M.A., Said D.G., Dua H.S. Manifestation of Herpetic Eye Disease after COVID-19 Vaccine: A UK Case Series. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2022;30:1136–1141. doi: 10.1080/09273948.2022.2046795. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Rehman O., Arya S.K., Jha U.P., Nayyar S., Goel I. Herpes Zoster Ophthalmicus after COVID-19 Vaccination: Chance Occurrence or More? *Cornea.* 2022;41:254–256. doi: 10.1097/ICO.0000000000002881. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Richardson-May J., Rothwell A., Rashid M. Reactivation of herpes simplex keratitis following vaccination for COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e245792. doi: 10.1136/bcr-2021-245792. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Ryu K.J., Kim D.H. Recurrence of Varicella-Zoster Virus Keratitis after SARS-CoV-2 Vaccination. *Cornea.* 2022;41:649–650. doi: 10.1097/ICO.0000000000002999. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Shan H., Jia R., Liu W., Wu X. Viral keratitis after the second and third doses of inactivated COVID-19 vaccination: A case report. *Hum. Vaccines Immunother.* 2022;18:2090177. doi: 10.1080/21645515.2022.2090177. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Song M.Y., Koh K.M., Hwang K.Y., Kwon Y.A., Kim K.Y. Relapsed Disciform Stromal Herpetic Keratitis Following mRNA COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Korean J. Ophthalmol.* 2022;36:80–82. doi: 10.3341/kjo.2021.0150. [[PMC free](#)

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

56. You I.C., Ahn M., Cho N.C. A Case Report of Herpes Zoster Ophthalmicus and Meningitis after COVID-19 Vaccination. *J. Korean Med. Sci.* 2022;37:e165. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e165. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. de la Presa M., Govil A., Chamberlain W.D., Holland E.J. Acute Corneal Epithelial Rejection of LR-CLAL after SARS-CoV-2 Vaccination. *Cornea.* 2022;41:252–253. doi: 10.1097/ICO.0000000000002914. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Farrell D.A., Deacon S., Mauger T. “Marginal keratitis following COVID 19 vaccination” *IDCases.* 2022;29:e01536. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01536. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Gouvea L., Slomovic A.R., Chan C.C. “Smoldering” Rejection of Keratolimbic Allograft. *Cornea.* 2022;41:651–653. doi: 10.1097/ICO.0000000000002978. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Khan T.A., Sidhu N., Khan L., Sen S., Hussain N., Tandon R., Gupta N. Bilateral Immune-Mediated Keratolysis after Immunization With SARS-CoV-2 Recombinant Viral Vector Vaccine. *Cornea.* 2021;40:1629–1632. doi: 10.1097/ICO.0000000000002844. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Lee J.Y., Han S.B. Case report of transient corneal edema after immunization with adenovirus-vectored COVID-19 vaccine. *Medicine.* 2022;101:e30041. doi: 10.1097/MD.00000000000030041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Penbe A. Peripheral Ulcerative Keratitis Secondary to the Inactive COVID-19 Vaccine-CoronaVac. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2022;1–5. doi: 10.1080/09273948.2022.2039211. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Qazi Y., Hamrah P. Corneal Allograft Rejection: Immunopathogenesis to Therapeutics. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2013;2013 doi: 10.4172/2155-9899.S9-006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Lee E.H., Li J.Y. Immunization-Associated Corneal Transplantation Rejection: A Review. *Cornea.* 2022;41:660–663. doi: 10.1097/ICO.0000000000002898. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Lockington D., Lee B., Jeng B.H., Larkin D.F.P., Hjortdal J. Survey of Corneal Surgeons’ Attitudes Regarding Keratoplasty Rejection Risk Associated With Vaccinations. *Cornea.* 2021;40:1541–1547. doi: 10.1097/ICO.0000000000002818. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Busin M., Zauli G., Pellegrini M., Virgili G., Yu A.C. COVID-19 Vaccination May Not Increase Rates of Corneal Graft Rejection. *Cornea.* 2022;41:1536–1538. doi: 10.1097/ICO.0000000000003101. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

67. Roberts H.W., Wilkins M.R., Malik M., Talachi-Langroudi M., Myerscough J., Pellegrini M., Yu A.C., Busin M. A lack of an association between COVID-19 vaccination and corneal graft rejection: Results of a large multi-country population based study. *Eye.* 2022;1–4. doi: 10.1038/s41433-022-02341-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

68. Amouzegar A., Chauhan S.K., Dana R. Alloimmunity and Tolerance in Corneal Transplantation. *J. Immunol.* 2016;196:3983–3991. doi: 10.4049/jimmunol.1600251. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

69. Tahvildari M., Inomata T., Amouzegar A., Dana R. Regulatory T cell modulation of cytokine and cellular networks in corneal graft rejection. *Curr. Ophthalmol. Rep.* 2018;6:266–274. doi: 10.1007/s40135-018-0191-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

70. Dugan S.P., Mian S.I. Impact of vaccination on keratoplasty. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2022;33:296–305. doi: 10.1097/ICU.0000000000000855. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

71. Di Zazzo A., Lee S.M., Sung J., Niutta M., Coassin M., Mashaghi A., Inomata T. Variable Responses to Corneal Grafts: Insights from Immunology and Systems Biology. *J. Clin. Med.* 2020;9:586. doi: 10.3390/jcm9020586. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Sahin U., Muik A., Vogler I., Derhovanessian E., Kranz L.M., Vormehr M., Quandt J., Bidmon N., Ulges A., Baum A., et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature.* 2021;595:572–577. doi: 10.1038/s41586-021-03653-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. 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](#)]
74. Ozdemir A.K., Kayhan S., Cakmak 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](#)]
75. Martinez-Reviejo R., Tejada S., Adebajo G.A.R., Chello C., Machado M.C., Parisella F.R., Campins M., Tamaro A., Rello J. Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights. *Eur. J. Intern. Med.* 2022;104:73–79. doi: 10.1016/j.ejim.2022.07.022. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Gringeri M., Battini V., Cammarata G., Mosini G., Guarnieri G., Leoni C., Pozzi M., Radice S., Clementi E., Carnovale C. Herpes zoster and simplex reactivation following COVID-19 vaccination: New insights from a vaccine adverse event reporting system (VAERS) database analysis. *Expert Rev. Vaccines.* 2022;21:675–684. doi: 10.1080/14760584.2022.2044799. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Barda N., Dagan N., Ben-Shlomo Y., Kepten E., Waxman J., Ohana R., Hernan M.A., Lipsitch M., Kohane I., Netzer D., et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1078–1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Shasha D., Bareket R., Sikron F.H., Gertel O., Tsamir J., Dvir D., Mossinson D., Heymann A.D., Zacay G. Real-world safety data for the Pfizer BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine: Historical cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28:130–134. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Stoeger T., Adler H. “Novel” Triggers of Herpesvirus Reactivation and Their Potential Health Relevance. *Front. Microbiol.* 2018;9:3207. doi: 10.3389/fmicb.2018.03207. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Katsikas Triantafyllidis K., Giannos P., Mian I.T., Kyrtonis G., Kechagias K.S. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines.* 2021;9:1013. doi: 10.3390/vaccines9091013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Xu B., Fan C.Y., Wang A.L., Zou Y.L., Yu Y.H., He C., Xia W.G., Zhang J.X., Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J. Infect.* 2020;81:e51–e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Diez-Domingo J., Parikh R., Bhavsar A.B., Cisneros E., McCormick N., Lecrenier N. Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. *Dermatol. Ther.* 2021;11:1119–1126. doi: 10.1007/s13555-021-00549-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

83. Furer V., Zisman D., Kibari A., Rimar D., Paran Y., Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A case series. *Rheumatology*. 2021;60:SI90–SI95. doi: 10.1093/rheumatology/keab345. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from Vaccines are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**

---