

J Family Med Prim Care. 2022 Sep; 11(9): 5041–5054.

Published online 2022 Oct 14. doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_747_22](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_747_22)

PMCID: PMC9731019

PMID: [36505575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505575/)

Ocular adverse effects of COVID-19 vaccines: A systematic review

COVID-19 ワクチンの眼への有害作用:システマティックレビュー

[Shalini Kumari](#),¹ [Raj Anand](#),² [Bhumika Sambyal](#),³ [Yudhyavir Singh](#),⁴ [Pradeep Rangappa](#),⁵ and [Simant Kumar Jha](#)⁶

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9731019/>

抄録

1

COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)を受けて、いくつかのワクチンがかつてないペースで世界中で開発・導入されている。この公表文献の系統的レビューは、COVID-19 ワクチン接種後に報告された眼への様々な有害作用について一般医および眼科医の認識を広めることを目的として実施されたものである。2022 年 1 月 25 日、PubMed, Medline および Google scholar を用いて、COVID-19 ワクチン接種後の眼への有害作用に関する公表文献の系統的検索が行われた。1 件の簡潔なコミュニケーション、4 件の後ろ向き症例シリーズ、16 件の症例報告、および 5 件の編集者への手紙が含まれていた。眼症状はぶどう膜および網膜に現れることが最も多い。その他の症状は、眼瞼、角膜、眼表面、および眼を支配する脳神経にみられる。COVID-19 ワクチン接種後のこれらの症状の発生率は非常に低い。今回の系統的レビューでは、COVID-19 ワクチンが眼に及ぼす様々な有害作用を詳細に列挙している。これらの有害作用のほとんどは一過性であり、網膜および眼血管の閉塞ならびに角膜移植片拒絶反応の症例を除いて、後遺症なく消失することが観察されている。Graves 病(自己免疫的病因)、既存のぶどう膜炎、角膜移植などの特定の亜集団では、綿密なフォローアップを重視し、ワクチン接種の延期と徴候や症状の急性増悪(flare up)をコントロールするための修正治療を行う必要がある。我々の知見を実証し、確実な因果関係を確立するためには、より大規模で多施設共同の長期研究が必要である。このパンデミックに伴う眼へのリスクを上回った後に、このパンデミックを抑制するための集団ワクチン接種が必要である。

Keywords: Cornea, coronavirus, COVID-19, eye, eyelid, neuropathy, ocular adverse effects, retinopathy, SARS-COV-2, uvea, 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。

はじめに

SARS-CoV-2(重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2)によって引き起こされた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、ヒトの生命と生活様式にかつてない影響を及ぼすパンデミックを引き起こした。人類文明への壊滅的な影響により、科学界は驚異的なスピードでの研究を余儀なくされている。

以下のワクチンは、これまでに世界的に緊急承認されている:

BNT162b2 は PfizerBioNTech が製造している mRNA ワクチンである。

ChAdOx1(AZD1222)は、AstraZeneca 社の Serum Institute of India が開発した非複製ウイルスベクターワクチンである。

BBIBPCorV は、Sinopharm が開発した不活化 COVID-19 ワクチンである。

その他に承認されているワクチンには以下のものがある:

スプートニク V はアデノウイルスベースのワクチンで、当初はロシアで生産されていた。

mRNA1273 は Moderna 社によって開発された。

Ad26.COV2 である。S は Janssen,Johnson&Johnson が開発した非複製型ウイルスベクターワクチンである。

BBV152(COVAXIN)は、インドの Bharat Biotech 社が開発した不活化ワクチンである。

CoronaVac は、中国の Sinovac 社が製造する不活化ワクチンである。

リストに追加された最新のワクチンである NVX-CoV2373 は、Novavax 社が開発したタンパク質サブユニットワクチンである。ワクチンの有効性は 94~95%であることが明らかにされている[1,2,3].世界中からデータが寄せられる中で、これらのワクチンについて眼症状を含むいくつかの有害事象が報告されている。このレビューでは、これらのワクチンについて報告されている眼への副作用を分析する。

材料と方法

ガイドラインとしては Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analyses(PRISMA)が用いられた[4].

検索方法

2人の独立した研究者(S.K.とR.A.)により、2022年1月25日にPubMedまたはMedlineおよびGoogle Scholarを用いたコンピューター検索により系統的検索が行われた。次のキーワードを検索した:("COVID-19"OR"SARS-COV-2"OR"coronavirus")AND"vaccination"AND"ocular adverse effects"AND("eye"OR"eyelid"OR"cornea"OR"uvea"OR"retina"OR"neuropathy")論文は関連性についてスクリーニングされた。これらの参考文献のうち、さらに詳細な情報が検索されたものはほとんどない。

該当基準

前述の検索エンジンを使用して、独自の研究、症例集積研究、症例報告、COVID-19 ワクチン接種後の眼への有害作用に関する編集者への書簡などの記事が掲載された。

論文の全文が選択された。英語の論文のみが選択された。

除外基準

ワクチン接種後に眼に影響を及ぼさない事象を報告した研究は全て除外された。

重複した文献レビュー、系統的レビューまたは論評は、関連性はあるが、含まれていない。

PRISMA のフローチャートを図 1 に示す。PubMed または Medline および Google Scholar を用いて計 285 件の論文がスクリーニングされた。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)、世界保健機関(World Health Organization:WHO)および Ministry of Health and Family Welfare(MoHFW)のウェブサイトで様々なワクチンが検索された。さらなる評価では、25 件の重複論文が除外された。様々な眼の有害事象を評価するために、以下に示す各研究の類似した論文も検索された。285 件の論文の抄録がスクリーニングされた。160 件の論文が非関連性のために除外された。31 件の抄録はアクセスできなかったため除外された。本稿では、これらの相互参照から関連する部分について言及したが、相互参照から得られた 27 件の論文全文は除外した。最終的に 64 本の論文の全文が評価された。主要な客観性が満たされなかったため、38 件の全文記事が除外された。これら 38 件の論文全文のうち、1 件からガイドライン案が採用されたが、その研究は今回のレビューには含まれていない。我々の主な目的は、COVID-19 ワクチンの様々な眼の有害事象をできるだけ多く含め、同様の眼の有害事象を最小限に抑えることであった。最後に、この系統的レビューには 26 の全文記事が含まれていた。

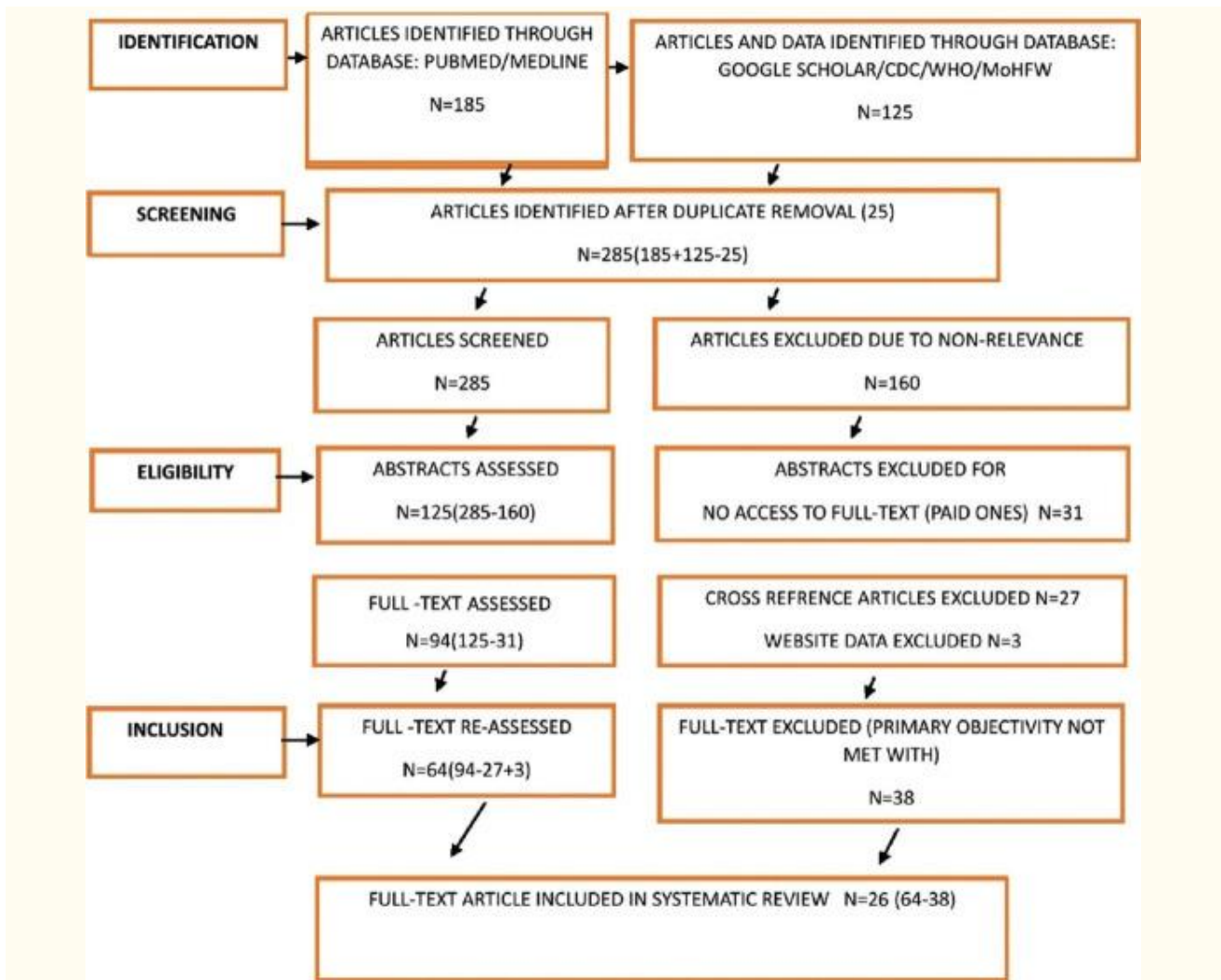


図 1

研究選択のための PRISMA フローチャート

データの抽出と分析

対象となった各報告から、眼の有害事象の種類が分析された。眼の有害事象とは、COVID-19 ワクチンの接種後に眼、眼付属器、眼窩、眼を支配する神経およびその周囲の筋肉、ならびに視覚のいずれかの部位で報告された全ての有害事象であった。年齢、性別、ワクチンの種類、用量(1 回目[st]または 2 回目[nd]), ワクチン接種から眼症状の出現までの期間、および転帰については、本レビューの結果の項で言及した。

各研究の質の評価は、Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence[5]および Centre for Evidence-based Medicine(Oxford)[6]に従って行われた。

統計解析

カイニ乗検定およびフィッシャーの直接確率検定を用いて統計解析を実施した。連続変数は平均値で表し、カテゴリ変数は百分率で表した。P 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とみなした。

*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。

結果

COVID-19 ワクチン接種後に眼に生じる有害作用の大半は、それぞれのワクチンに関連する抗原によって誘発される免疫調節異常に続発するものである。これらの有害反応は、臨床部位、特定の免疫疾患に対する患者の素因、および未知のいくつかの因子に応じて、患者毎に臨床像が異なっている。

患者の人口統計学的特性

このレビューには 26 の研究[表 1]から合計 145 人の患者が含まれていたが、ある研究では年齢と性別に関連する 8 人の患者の個別データが欠けており[14]、別の研究では 4 人の患者のデータが個別に記載されていない。[23]男性患者の割合は 42.85%、女性患者の割合は 57.14%であった[図 2]。患者の平均年齢は 41.7 歳で、最年少は 19 歳[26]、最年長は 83 歳[16]であった。対象とされた研究のうち 26 件の研究において、著者らによって合計 44 種類の眼の有害事象が報告された[図 3]。眼に関する有害事象は以下のとおりであった:眼瞼浮腫および発赤、眼瞼の紫斑病変、単純ヘルペス角膜炎の再燃、帯状疱疹ウイルス角膜内皮炎、全層角膜移植(PKP)における急性移植片拒絶反応、PK 後の二重移植片拒絶反応、デスメ膜角膜内皮移植(DMEK)後の急性内皮拒絶反応、フォークト-小柳-原田病(VKH)の再燃、前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、強膜炎、両側性脈絡膜炎、トキシソプラズマ網脈絡膜炎、周辺部ぶどう膜炎、網膜血管炎、初発ベーチェット病における両側性汎ぶどう膜炎、多発エバネッセント白色点症候群(MEWDs)、急性黄斑視神経網膜症、網膜静脈閉塞、非動脈炎性虚血性視神経症、近視またはぶどう膜炎に続発する静止状態の脈絡膜新生血管(CNV)の活性化、中心性漿液性網脈絡膜症、両側 AAION、両側 AZOOR、PAMM および AMN、乳頭浮腫および CSCR、網膜動脈分枝閉塞、動静脈複合閉塞、静脈うっ滞性網膜症、静脈線維層梗塞、両側 AMN、上強膜炎、CSR の不完全型、ベル麻痺、外転神経麻痺、視神経炎、多発性脳神経麻痺、フィッシャー症候群、両側上眼静脈血栓症&ITP&虚血性脳卒中、甲状腺眼症 (TED)、全身性エリテマトーデスにおける急性出血性結膜炎。これらの有害作用の一部は、本研究の多くの患者で報告された。眼への有害作用は、後眼部、すなわちぶどう膜および網膜血管に最もよくみられる。

表 1

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼の有害事象に関するデータ

Study	Type	Age (Mean and Range)	Sex and No. (n)	Vaccine	Dose	Duration between Vaccine and Ocular symptoms (Days)	Diagnosis and Total No. of Cases (n)	Rating	Outcome and No. of Cases (n)
Austria <i>et al.</i> [7]	Letter to the editor	39.3 (32-43)	F (3)	BNT162b2	1 st /2 nd	1-2	Eyelid edema and erythema (3)	5	Full Resolution (3)
Mazzatenta <i>et al.</i> [8]	Letter to the editor	58 (44-67)	F (2) M (1)	BNT162b2	1 st /2 nd	10-25	Purpuric lesions on eyelid (3)	5	Full Resolution (3)
Li <i>et al.</i> [9]	Case report	55.5 (51-60)	F (1) M (1)	Inactivated COVID 19 Vaccine (Sinovac)	1 st /2 nd	2/NA	Reactivation of herpes simplex keratitis (1) Herpes zoster virus corneal endothelitis (1)	5	Resolved (1) Reduced (1)
Parmar <i>et al.</i> [10]	Case report	35	M	ChAdOx1	1 st	2	Acute graft rejection in a repeat PKP (1)	5	Improved
Nioi <i>et al.</i> [11]	Case report	44	F	BNT162b2	1 st	13	Dual graft rejection in post-PK (1)	5	Resolved
Crnej <i>et al.</i> [12]	Letter to the editor	71	M	BNT162b2	1 st	7	Acute endothelial rejection after DMEK (1)	5	Resolved
Papasavvas <i>et al.</i> [13]	Case report	43	F	BNT162b2	2 nd	42	Reactivation of VKH (1)	5	Substantial improvement
Testi <i>et al.</i> [14]	Case series	51* (19-84)	*F (35) *M (27)	BNT162b2 ChAdOx1 m RNA-1273 BBIBP-CorV BBV152	1 st /2 nd	1-14	Anterior uveitis (41) Posterior uveitis (9) Scleritis (7) Others (13) [70]	4	Final vision not affected (65) <3 lines affected (2) >3 lines affected (3)
Pan <i>et al.</i> [15]	Case report	50	F	Inactivated COVID-19 Vaccine	NA	5	Bilateral choroiditis (1)	5	Improved

別のウィンドウで開く

M:男性、F:女性、NA:データなし、N:症例数、AAION:前部動脈炎型、AMN:急性黄斑視神経網膜症、AZOOR:急性帯状潜在性外網膜症、CSCR:中心性漿液性網脈絡膜症、CNV:CNV,脈絡膜新生血管、DMEK:デスメ膜内皮角膜移植術、ITP:免疫性血小板減少症、NAION:非前部動脈炎型、MEWDS:多発エバネッセント白斑症候群、PKP:全層角膜移植術、PAMM:傍中心性急性中期虚血性視神経症、SOVT:上眼静脈血栓症、VKH:フォークト-小柳-原田病、TED:甲状腺眼症虚血性視神経症*年齢と性別で8症例分のデータが欠けている**4症例は記載されていない

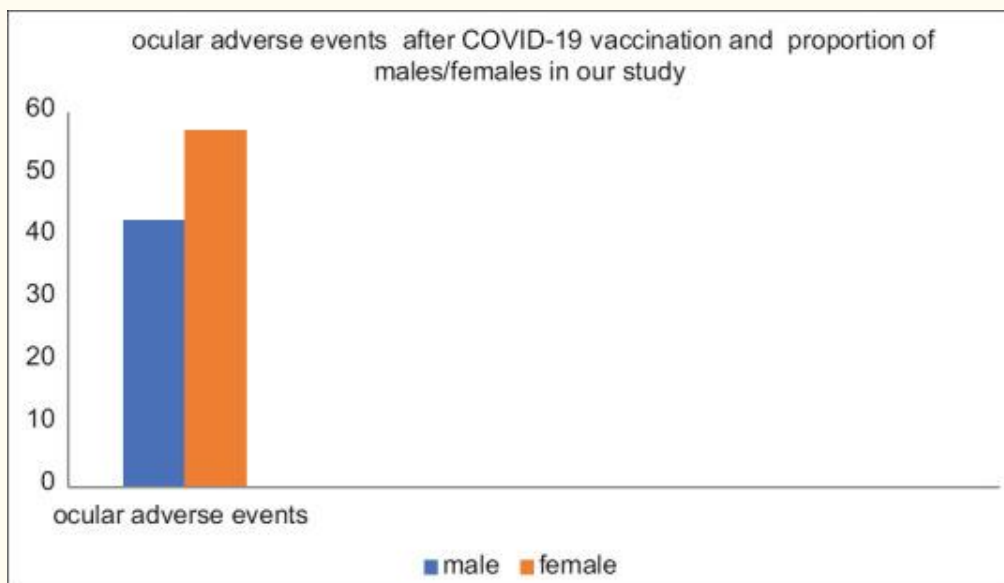


図 2

男性および女性における covid-19 ワクチン接種後の有害事象を示す複合棒グラフ

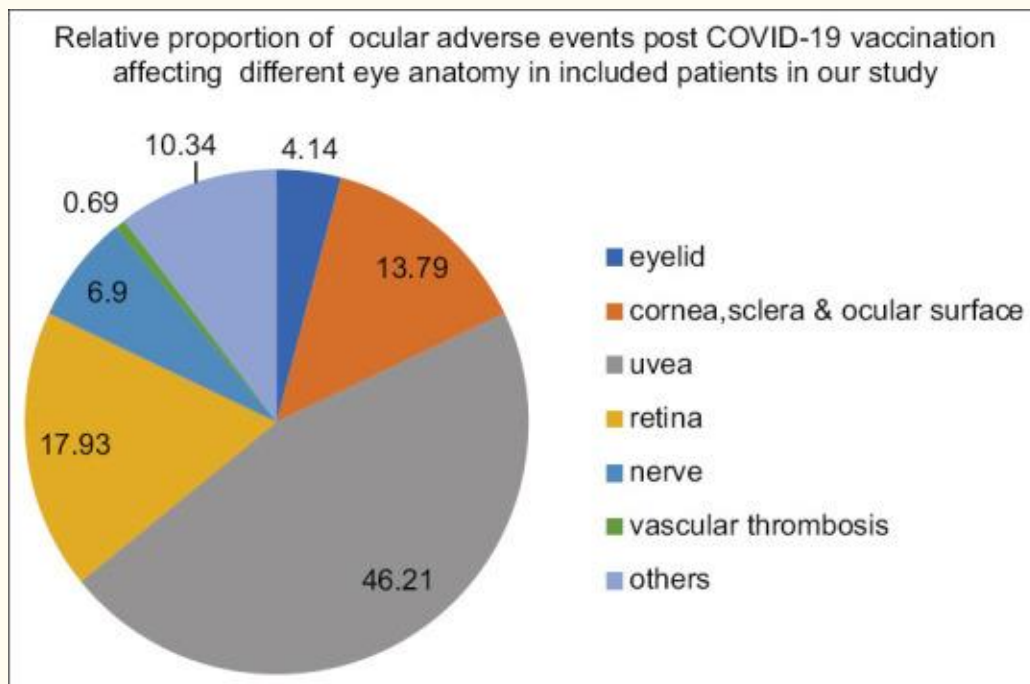


図 3

covid-19 ワクチン接種後の眼内の有害転帰を示した円グラフ

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼の有害事象の特徴、発症、持続期間、治療および転帰

著者らの研究では、眼の様々な解剖学的部位に基づく眼への有害作用が報告された[表 2]。

表 2

COVID-19 ワクチン接種後に罹患した眼の解剖に基づく患者数のデータ

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼解剖に基づく眼の有害事象	眼の解剖に基づく眼の有害事象の各カテゴリーにおける患者数	本試験に参加した患者数
眼瞼		6
眼瞼の浮腫および紅斑	3	
眼瞼の紫斑性病変	3	
角膜、眼表面、強膜		20
ヘルペス性角膜炎	3	
単純ヘルペス角膜炎の再活性化	1	
帯状疱疹ウイルス角膜内皮炎	1	
反復 PKP における急性移植片拒絶反応	1	

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼解剖に基づく眼の有害事象	眼の解剖に基づく眼の有害事象の各カテゴリーにおける患者数	本試験に参加した患者数
PK 後の二重移植片拒絶反応	1	
DMEK における急性内皮拒絶反応	1	
強膜炎	11	
上強膜炎	1	
ぶどう膜		67
前部ぶどう膜炎	47	
周辺部ぶどう膜炎	2	
VKH の再活性化	3	
アゾール	1	
両側性脈絡膜炎	1	
トキソプラズマ(Toxoplasma)網脈絡膜炎	3	
ベーチェット病における両側性の汎ぶどう膜炎	1	
後部ぶどう膜炎	9	
網膜		26
網膜血管炎	2	
多発性エバネッセント白斑症候群	3	
急性黄斑視神経網膜症	4	
両側性 AMN	1	
PAMM および AMN	1	
PAMM 型	1	
CSCR 法	1	
CSR の不完全型	1	
CSCR および乳頭浮腫	1	
網膜静脈閉塞症	5.	
動脈と静脈の両方の閉塞	1	
静脈うっ滞性網膜症	1	
ぶっ	1	
近視またはぶどう膜炎に続発する休止期 CNV の活性化	3	

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼解剖に基づく眼の有害事象	眼の解剖に基づく眼の有害事象の各カテゴリーにおける患者数	本試験に参加した患者数
神経		10
ナイオン	3	
AAION	1	
神経線維層梗塞	1	
ベル麻痺	1	
外転麻痺	1	
視神経炎	1	
多発性脳神経麻痺	1	
フィッシャー症候群	1	
血管血栓症		1
両側性の上眼静脈血栓症、ITP,および虚血性脳卒中	1	
その他		15
TED 期	1	
全身性エリテマトーデスの症例における急性出血性結膜炎	1	
その他	13	

[別のウィンドウで開く](#)

眼瞼の浮腫および紅斑

3名の患者がPfizer社製COVID-19 mRNAワクチンの1回目または2回目の投与後1日目または2日目に、片眼性の眼瞼浮腫および発赤(下眼部より上眼部に多い)を呈した[7]。他に関連する眼所見、付属器所見、または全身所見は認められなかった。これらの症状は1-2日で完全に消失し、それぞれ経過観察、抗ヒスタミン薬、および経口ステロイドによる後遺症もみられなかった。

眼瞼の紫斑病変

COVID-19 ワクチンのBNT162b2 mRNAを接種した後に、眼瞼に局所的な紫斑および斑状出血が生じた症例が3例報告されている[8]。病変は注射から中央値で14日後に出現した。症状はみられなかった。自然消退は10-15日後に起こった。

単純ヘルペス角膜炎または帯状疱疹角膜内皮炎

60歳の女性が、不活化 COVID-19 ワクチン(Sinovac)の1回目の接種後に羞明、視力低下、および右眼の充血を訴えた。症状は投与の2日後に始まった。患者には角膜瘢痕化の既往があり、1年前に全層角膜移植術(PKP)を受けていた。単純ヘルペス角膜炎が瘢痕化の基礎原因であった。ステロイド外用薬、タクロリムス、代用涙液を使用していたが、抗ウイルス療法は行っていなかった。術後はワクチン接種を受けるまで再発はみられなかった。単純ヘルペス角膜上皮炎と診断された。彼女は抗ウイルス薬を投与された。この患者はこのワクチンに反応し、2回目の接種を無事に受けた[9]。

別の患者は51歳の男性で、左眼の霧視と充血を訴えていた。数日前に2回目の不活化ワクチンの接種を受けていた。眼科手術の既往はなかった。検査では、角膜浮腫、デスメヒダ、前房反応、角膜後面沈着物が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応検査の結果、帯状疱疹角膜内皮炎と診断された。この患者には、局所ステロイド、局所抗ウイルス薬、および経口抗ウイルス薬のガンシクロビルが投与された。患者はこの治療に反応した[9]。

角膜移植拒絶反応

35歳の男性が、COVID-19 ワクチン(ChAdOx1,ウイルスベクターワクチン)の接種から2日以内に左眼の視力低下を訴えた。同じ眼にPKPを繰り返した既往があった。ワクチン接種後の急性移植片拒絶反応と診断された。免疫抑制療法の局所および全身投与により、視力および角膜移植片の透明性が改善した[10]。

症例は44歳の女性で、円錐角膜に対する角膜移植を25年間受けた後、急性角膜移植拒絶反応の特徴を呈して受診した。13日前にBNT162b2 ワクチン(Comirnaty, BioNTech/Pfizer)の接種を受けていた。定期的なフォローアップが行われた。6カ月の間に、角膜の炎症が2回現れた。二相性角膜移植拒絶反応の診断が確定した[11]。この症例ではビタミンD欠乏を考慮してビタミンDの補充が行われた。さらに標準的な外用療法も開始された。

症例は71歳の男性で、水晶体乳化術後に生じた角膜内皮の代償不全に対し、右眼にデスメ膜角膜内皮移植術(DMEK)を施行した。患者には冠動脈疾患、高血圧および喫煙の既往があった。術後5カ月間、愁訴はなかった。その後、最初にBNT162b2 mRNA ワクチンの接種を受けた。7日後に突然、右眼に無痛性の視力低下が生じた。急性内皮移植片拒絶反応と診断された。この患者には、ステロイド外用薬、デキサメタゾン、抗ウイルス薬の2時間毎経口投与、バラシクロビル 1000 mg 1日3回投与が行われた[12]。

ぶどう膜組織の炎症

VKHの再活性化

症例は43歳の女性で、重度の初発Vogt-小柳-原田(VKH)病のエピソードがあった。疾患の進行を制御するために、ステロイドおよび非ステロイド系免疫抑制薬(ミコフェノール酸およびシクロスポリン)が使用された。追加のインフリキシマブ注入は、インドシアニングリーン血管造影(ICGA)としても用いられ、無症候性脈絡膜炎の持続が

示された。過去 6 年間にインフリキシマブ単独で治療を受けた患者では、炎症も無症状の疾患もなく、眼底に夕焼けがみられなかった。しかし、Pfizer 社の抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種の 2 回目の接種では、6 週間後に滲出性網膜剥離を伴う重度の再増殖がみられた。病状をコントロールするために、プレドニゾン(1 mg/kg)の経口投与とインフリキシマブによる新たな負荷レジメンが開始された[13]。

前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または強膜炎

40 の多国籍センターで 3 カ月間にわたって治療を受けた患者 70 人が、COVID-19 ワクチン接種後 14 日以内に眼の炎症イベントを訴えた。最も多く報告された症例は、前部ぶどう膜炎(41 例)、後部ぶどう膜炎(9 例)、強膜炎(7 例)であった。8 例では年齢と性別に関連するデータが欠けていた。炎症の発症からワクチン接種 1 回目までの平均期間は 5 日であったのに対し、2 回目の接種では 6 日であった。36 名の患者で眼炎症イベントの既往が認められた。ほとんどの患者に局所コルチコステロイドが使用された。65 名の患者は最終視力に影響がなかったが、5 名の患者では視力が低下した。1 例に貨幣状角膜病変、2 例に嚢胞様黄斑浮腫、2 例に黄斑瘢痕化が認められた。因果関係は証明されなかったが、ワクチン接種と眼に関する事象との間に時間的関連性が示唆されている。炎症エピソードのほとんどは軽度であり、視力予後は良好であった。COVID-19 ワクチン接種後に最も多く観察された眼の炎症イベントは前部ぶどう膜炎であった。これらの患者の 50%以上が過去に同様のエピソードを経験している。これらの炎症性イベントとの関連性が最も高かったのは Pfizer 社製ワクチンであった。この関連性はおそらく投与回数と関連していたと考えられる[14]。

両側性後部ぶどう膜炎(脈絡膜炎)

50 歳の女性が、不活化 COVID-19 ワクチンの接種から 5 日後に両眼の霧視と視野の歪みを訴えて受診した。両眼性後部ぶどう膜炎(脈絡膜炎)と診断された。ステロイドの局所および全身投与により、5 週間後に症状は著明に改善した[15]。

以前の感染または炎症の再活性化

イタリアの眼免疫学ユニットにおいて、2021 年 1 月から 2021 年 10 月までの間に COVID-19 ワクチン接種後に生じた眼の炎症および再活性化のエピソードが解析された。3 例のヘルペス性角膜炎、2 例の前部強膜炎、5 例の前部ぶどう膜炎(AU)、2 例の周辺部ぶどう膜炎、3 例の多発エバネッセント白斑症候群(MEWDS)、2 例の VKH 病の再活性化、3 例のトキソプラズマ網脈絡膜炎、2 例の網膜血管炎、1 例の初発ベーチェット病における両側性汎ぶどう膜炎、1 例の急性黄斑視神経網膜症(AMN)、5 例の網膜静脈閉塞(RVO)、3 例の近視またはぶどう膜炎に続発する静止状態の脈絡膜新生血管(CNV)の活性化、1 例の中心性漿液性網脈絡膜症(CSCR)、および 1 例の非動脈炎性虚血性視神経症(NAION)が記録された。ワクチン接種から眼合併症発症までの平均期間は 9.4 日であった(範囲は 1-30 日)。BNT162b2 mRNA ワクチン接種後に 23 例、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に 7 例、mRNA-1273 ワクチン接種後に 3 例、Ad26.COV2 ワクチン接種後に 1 例が報告された。ほとんどの患者で 2 回目のワクチン接種後に眼合併症が発生した[16]。

AZOOR と AAION

79 歳の女性が突然の両眼の視力障害を訴えた。この患者は視力障害が生じる 2 日前に遺伝子組換え mRNA ワクチン(Pfizer)の 2 回目の接種を受けていた。側頭動脈生検により両側性動脈炎性前部虚血性視神経症

(AAION)と診断された。トシリズマブ 162 mg が週 1 回皮下投与された。赤沈、CRP,および IL-6 を定期的にモニタリングした[17].

症例は 33 歳の健康な女性で、10 日前に遺伝子組換え mRNA ワクチン(Moderna)の 2 回目の接種を受けた後、左眼に進行性の鼻視野欠損が生じ、両眼に閃光が認められた。臨床検査では赤沈(25)および CRP(19)の高値が記録された。左眼の急性帯状潜在性外網膜症(AZOOR)と診断した。左眼にデキサメタゾンの硝子体内投与を行った[17].

前部ぶどう膜炎

14 日前に BNT162b2 ワクチンの 2 回目の接種を受けた 23 歳の男性が、充血、疼痛、羞明、および左眼の視力低下を訴えて受診した。ステロイド外用薬と調節麻痺点眼薬を 10 日間投与したところ、眼の炎症徴候は消失し、視力も完全に回復した[18].

網膜症

アムホテリシン B

27 歳の女性が左眼の視覚障害を訴えた。AstraZeneca 社製ワクチンの 1 回目の接種を受けた日にインフルエンザ様症状がみられた。症状は 2 日後に消失した。その後、左傍中心暗点が出現した。最高矯正視力(BCVA)は 20/20 であった。経口避妊薬(エチニルエストラジオールとデソゲストレルの合剤)を服用していた。閾値視野測定で、左眼の上耳側四分円に傍中心暗点が認められた。左眼の眼底検査で、涙滴状の黄斑病変が中心窩より鼻側に認められた。Ocular coherence tomography(OCT)で良好に描出された。急性黄斑視神経網膜症(AMN)と診断された[19].

PAMM および AMN

35 歳の男性患者が霧視と視野の黒点を訴えた。この男性は 1 カ月前にコビシールドワクチンの 2 回目の接種を受けていた。視力は両眼とも 6/6 であった。診察では、前眼部と後眼部の両方に正常所見が認められた。光干渉断層像では、バックシャドウを伴う神経線維層の複数の高反射病変が描出された。OCT ではさらに、神経節細胞層、正常な内節/外節接合部、および外境界膜の局所的消失を伴う外網状層に反射亢進スポットが認められた。傍中心性急性中黄斑症(PAMM)と急性黄斑視神経網膜症(AMN)の診断が確定した。彼は監視下に置かれた[20].

乳頭浮腫および CSCR

41 歳の女性が右眼の霧視と左眼の下方視野欠損を訴えた。2 日前には最初の COVID-19 ワクチン(Vaxzevria)の接種を受けていた。全身性疾患は認められなかった。視力は右眼で 20/20,左眼で 20/30 であった。眼底検査およびフルオレセイン蛍光眼底造影(FFA)により、右眼の乳頭浮腫および左眼の上弓部にドーム状の漿液性剥離が認められた。右眼の特発性視神経乳頭浮腫および左眼の中心性漿液性網脈絡膜症(CSCR)と診断され、侵襲的な治療を一切行わずに定期的なフォローアップが行われた。3 カ月後の追跡調査では、両眼とも完全に回復していた[21].

網膜血管イベント

mRNA ワクチンのコミナティ®(BioNTech®), mRNA ワクチンの Spikevax®(Moderna®), およびアデノウイルスベクターワクチンの ChAdOx1 nCoV-19(AstraZeneca®)によるワクチン接種後に、6 人の患者が異なる網膜血管イベントを報告した。

患者は 38 歳の健康な男性で、コミナティ®の 2 回目の接種を受けてから 4 日後に網膜動脈分枝閉塞症と診断された。81 歳の女性患者が、コミナティ®の 2 回目の接種から 12 日後に右眼の動脈と静脈の閉塞を併発して受診した。40 歳の男性患者が最初のコミナティ®の接種から 5 日後に左眼に静脈うっ滞性網膜症を発症した。症例は 67 歳の男性で、Vaxzevria®の 1 回目の接種から 4 日後に右眼に非動脈炎性前部虚血性視神経症が生じた。症例は 32 歳の男性で、Spikevax®の 2 回目の接種を受けた 2 日後に限局性神経線維梗塞と診断された。症例は 21 歳の女性患者で、Vaxzevria®の初回接種から 3 日後に急性黄斑視神経網膜症を発症した[22]。

アブダビの三次医療機関からの紹介により、不活化 COVID-19 ワクチン[Sinopharm]の 2 回のうち 1 回目の接種後 15 日以内に眼の合併症が発生したことが報告された。ワクチン接種後には、上強膜炎 1 例、前強膜炎 2 例、傍中心性急性中黄斑症 1 例、急性黄斑視神経網膜症 2 例、網膜下液(中心性漿液性網脈絡膜症の不完全型)1 例が記録された[23]。

神経障害

ベル麻痺

2021 年 1 月 8 日、健康な 37 歳の白人白人男性が mRNA ワクチン BNT162b2 の初回接種を受けた。11 日目から、患者は乳突部、耳介、および上顎部後部に同側性に放散する左側頸部痛を訴え始めた。1 月 13 日、可動性の低下(不全麻痺)を伴う左側顔面の下垂が認められた。検査では、前頭部の皮膚の扁平化と同側性のマリオネット線(唇側頬側溝)、鼻唇溝の軽度の肥厚、兔眼および軽度の口唇運動機能低下が記録された。これは中等度のベル徴候を伴っていた。臨床的にベル麻痺と診断された。麻痺の発症時期と発症様式から、因果関係は確認できなかったものの、麻痺と BNT162b2 ワクチン注射との関連が強く示唆される[24]。

外転神経麻痺

健康な 23 歳の男性が突然、重度の頭痛とともに複視を発症した。1 週間前には COVID-19 ワクチン(Covishield)の 1 回目の接種を受けていた。BCVA に変化はみられなかった。遮閉試験では、左眼の外転制限とともに 40 PD の左内斜視が認められた。過去にも同様のエピソードが 2 回発生していた。左眼の第 6 脳神経麻痺の最初のエピソードは 5 年前に発熱の後に起こった。左眼の内直筋にボトックスを注射したところ、2 カ月後には完全に回復した。このエピソードから 2 年後、水痘感染後に左眼で 2 回目のエピソードが発生した。この期間は 3 カ月であった[25]。

視神経炎

19歳の女性がAd26.COV2の単回投与後に視神経炎を発症した。1週間前にSワクチンを接種。ステロイド療法に反応した。検査の結果、左黒内障、瞳孔求心路障害、眼底検査で乳頭炎が認められた。臨床的には炎症性視神経炎と診断された[26]。

非動脈炎性前部虚血性視神経症

症例は55歳の女性で、4日間にわたる右眼下方視野障害を主訴とした。7日前にPfizer-BioNTechのCOVID-19ワクチンの1回目の接種を受けた。眼底検査で右眼の視神経乳頭にびまん性の腫脹(上の方が顕著)が認められた。ゴールドマン視野検査で1/2 イソプターを伴う下方高度視野欠損が右眼に認められた。典型的な完全下方視野欠損がないにもかかわらず、非動脈炎性前部虚血性視神経症(NA-AION)と診断された[27]。

多発性脳神経麻痺

免疫能正常の29歳男性が、Pfizer社とBioNTech社によるCOVID-19ワクチンの1回目の接種から6日後に複視とベル麻痺を発症した。神経学的検査では、左側に多発性の脳神経麻痺が認められた。患者には部分的な第3脳神経麻痺(眼瞼下垂を伴わない)、部分的な第6脳神経麻痺、中下部第5脳神経支配領域の知覚鈍麻、第7脳神経麻痺が認められた。髄液細胞診と生化学検査、および一連のガドリニウム造影MRIを施行した。腫瘍、血管の原因、脱髄疾患は除外された。自己免疫疾患、全身性炎症性疾患、肉芽腫症のスクリーニングは陰性であった。結核は除外された。ガドリニウム造影MRIでは、第7[第7脳神経]、第5[第5脳神経]、および第3[第3脳神経]神経に造影増強が認められた。症状はメチルプレドニゾン1gの5日間投与に反応した。1カ月後には、軽微な第7脳神経麻痺のみが認められた[28]。

フィッシャー症候群

健康な24歳の女性が両眼水平複視を訴えた。彼女は18日前にPfizer社のCOVID-19ワクチンの1回目の接種を受けた。抗ガングリオシド試験では抗GQ1b抗体が陽性であった。急性眼筋麻痺の患者にはこの検査を行う。その力価は、特に眼筋麻痺の臨床的重症度の指標である。フィッシャー症候群はギラン-バレー症候群の亜型であり、まれにみられる。反射消失、運動失調、眼筋麻痺の3徴候を特徴とする。免疫グロブリンを5日間(体重1kg当たり2g)静脈内投与したところ、3週間で臨床的改善が認められた[29]。

上眼静脈血栓症

症例は55歳の女性で、10日前に1回目のワクチン接種(ChAdOx1 nCoV-19)を受けた後、結膜充血、複視、および眼球後痛のため入院した。ワクチン接種の翌日の夜に、インフルエンザ様症状と発熱がみられた。7日後にも同様の症状がみられた。検査では、両眼複視が垂直注視時と右側注視時に認められた。両眼の視力は0.85であった。造影MRIでは上眼静脈に造影剤の充満を認めず、両側性のT2高信号が認められたことから、上眼静脈血栓症と診断された[30]。臨床検査で二次性免疫性血小板減少症(ITP)が確認された。ヘパリンを投与されていたが、それでも一過性で軽度の右側不全片麻痺と失語を訴えて虚血性脳卒中を発症した。MRI所見は診断と一致していた。そのため、以前は健康であったこの患者は、ChAdOx1nCoV-19のワクチン接種を受けた後に、顕

著なインフルエンザ様症状と2つのまれな疾患(両側性の上眼静脈血栓症[SOVT]およびITPと虚血性発作)を発症した。因果関係が示唆された。

甲状腺眼疾患

症例は50歳の女性で、2カ月前から霧視、流涙、刺激感、疼痛、両目の眼球突出(右より左の方が多い)を訴えていた。これらの症状は、BNT162b2 ワクチンの2回目の接種を受けてから3日後に始まった。患者にはコントロールされたグレーブス病の病歴があり、眼症はなかった。診察時には、陽性の臨床徴候(臨床活動性スコア5)、甲状腺刺激免疫グロブリン値の上昇、眼窩CTでの下直筋および内側直筋の腫大(右より左が大きい)が認められ、甲状腺眼症(TED)と診断された。テプロツムマブの静脈内投与が行われた。2回目の投与では、充血が軽減し、眼球突出が右眼で1mm、左眼で3mm減少したことが確認された[31]。

全身性エリテマトーデス患者における急性出血性結膜炎

全身性エリテマトーデス(SLE)と診断され、治療を受けている28歳の女性が、不活化COVID-19 ワクチンの接種を受けた。3日後には結膜充血、そう痒、左眼の眼瞼浮腫、重度の頭痛が出現した。急性出血性結膜炎が疑われた。レボフロキサシン点眼を開始した。徴候と症状が悪化すると、ジクロフェナクナトリウム点眼薬とガンシクロビルアイゲルが追加された。充血および浮腫が軽減した後にFlumilone点眼薬が追加された。発症8日目には、右眼にも同様の軽度の症状が出現した。10日目には病変は消退した[32]。

討論

今回の研究で対象としたCOVID-19 ワクチンは、mRNA ワクチン(BNT162b2 および mRNA-1273)とアデノウイルスベクターワクチン(ChAdOx1 チンパンジーアデノウイルス Y25 および Ad26.COV2)であった。S-ヒトアデノウイルス26)および全細胞不活化ウイルスワクチン(BBV152, CoronaVac, BBIBP-Cor V および分類されていない不活化COVID-19 ワクチン1つ)。

mRNA ワクチンは、スパイクタンパク質の合成のためにコドン最適化された配列を含み、その生合成には真正のシグナル配列を使用している。

アデノウイルスベクターワクチンは、スパイクタンパク質のDNAシグナル配列を送達するためのベクターとして複製不能アデノウイルスを使用する。

本研究における眼の有害事象の発生機序

ここでは、様々な眼の有害事象に関連して提示された仮説について考察する。

眼瞼浮腫

仮説では、mRNA ワクチンによって誘発された自己免疫反応が再び活性化し、眼瞼の浮腫および発赤が生じる可能性が指摘されている[7].

眼瞼の紫斑病変

BNT162b2 mRNA ワクチンは、軽度かつ限局的な形態のワクチン誘発性微小血管症を引き起こし、眼瞼に紫斑および斑状出血病変を生じさせる可能性がある[8].

BNT162b2 ワクチン接種後に症候性および無症候性の血小板減少症が報告されている[33].

ワクチン誘発性血小板減少性血栓症(vaccine-induced thrombocytopenic thrombosis:VITT)という新しい用語も報告されているが、これは ChAdOx1 のワクチン接種後に生じた生命を脅かす病態を指す造語である[34].

単純ヘルペス角膜炎または帯状疱疹角膜内皮炎

神経向性単純ヘルペス virus[HSV]および水痘帯状疱疹ウイルス[VZV]は、終生宿主にとどまることが知られている。

ワクチン接種によって誘導された免疫修飾は、ワクチン接種直後の細胞性免疫の低下と同様に、ウイルスの再活性化を誘発する可能性がある[35].単純ヘルペス角膜炎や帯状疱疹内皮炎を引き起こす可能性がある。

角膜移植拒絶反応

角膜は免疫学的に特権的であると考えられている。無血管性でリンパ管がないことが原因である。主要組織適合抗原複合体(MHC)クラス II 抗原提示細胞も欠如しており、これが同種異系のドナー組織が拒絶反応なくレシピエントの角膜床に受け入れられる基盤となっている[36]。しかしながら、ワクチン接種は全身性免疫応答の亢進を誘発する。続いて、同種移植片に対する免疫学的反応による拒絶反応が起こる。角膜の全ての層におけるクラス II MHC 複合体抗原の誘導がワクチン接種後にみられる。同様の拒絶反応の病理学的機序はインフルエンザワクチンでもみられる[37,38].

ワクチン接種後にビタミン D 欠乏を伴う二重角膜移植拒絶反応の症例は、ビタミン D の免疫調節作用、角膜移植拒絶反応症例ではより長期のフォローアップの必要性、ならびにリスク-ベネフィット比および 2 回目のワクチン接種のタイミングを浮き彫りにしている。著者らは、ワクチン接種前に予防的なビタミン D のチェックと統合を行うことを提案している[11].

角膜移植を受けた症例では、あらゆる種類の COVID-19 ワクチン接種を選択する前に、局所ステロイドの用量を増量することが提案されている[39].

COVID-19 ワクチン接種と移植片拒絶反応との関連性を考慮すると、2 回目の接種から待機的角膜移植手術までには3~6カ月の期間が必要であることが示唆される[40]。

ぶどう膜組織の炎症

SARS-CoV-2 ワクチン接種後のぶどう膜組織の炎症反応の病理機序として提唱されている経路を以下に示す:(1)分子擬態につながるぶどう膜ペプチドとワクチンペプチド断片の類似性;(2)抗原特異性免疫反応および抗体依存性過敏反応;(3)ワクチンに含まれるアジュバントは、endosolic または細胞質の核酸受容体を介して自然免疫を刺激する炎症損傷を引き起こす。[41,42,43,44,45]

ヘルペス性角膜ぶどう膜炎の再活性化

ヘルペス性角膜炎または角膜ぶどう膜炎の既往がある患者では、COVID-19 ワクチン接種後に疾患が再活性化する可能性がある。ヘルペスの再活性化は免疫状態の変化によると考えられている。リンパ球消耗は、免疫学的変化の一種である。ここでは、数回のヘルペス性ぶどう膜炎の既往がある高リスク患者に対する経口バラシクロビルによる予防的抗ウイルス療法の役割を検討する[46]。

AZOOR と AAION

この2症例では、mRNA レベルの COVID-19 ワクチン接種と自己免疫性の眼炎症性疾患との関連性が強調された[17]。

いくつかの炎症促進経路は、翻訳前に mRNA ワクチンを介して活性化される可能性がある。この活性化された経路には、I 型インターフェロン、転写因子の核翻訳、および核内因子(NF)-kB が含まれる[47]。

免疫介在性疾患の基盤はこれらの経路の活性化であり、若年女性などの遺伝的素因をもつ患者では、この活性化がより顕著である[48,49]。

前部ぶどう膜炎

前述の事象に対しては、分子擬態、アルミニウム塩などのアジュバントによって誘発される炎症性損傷、直接的なウイルス感染(生ワクチンと弱毒ワクチンに適用可能)など、それぞれ異なる機序が想定されている[41]。

アムホテリシン B

正確な原因は不明であるが、深い網膜毛細血管網または脈絡毛細管の虚血が病態生理学的機序である可能性がある。[50]最近の感染、発熱性疾患および経口避妊薬の使用が主な関連要因である。

PAMM および AMN

PAMM と AMN の発症は、血管炎の変化が深部毛細血管網の虚血につながったためとの仮説が立てられている[20]。

外転神経麻痺

6[th]神経麻痺では、免疫と外転神経麻痺との間に時間的な関連性はあるものの、細胞傷害の部位や病態生理学的機序については依然として曖昧な点が多い。感染因子の神経向性作用、感染随伴性病因の脱髄、分節性動脈炎または微小梗塞、および免疫介在性反応が、ワクチン接種後の外転神経麻痺の考えられる病因であると提唱されている[25]。

視神経炎

視神経炎は、ワクチン接種に関連して最もよくみられる脱髄疾患である。具体的には、A型およびB型肝炎、インフルエンザ、肺炎球菌ワクチン、麻疹、狂犬病、ヒトパピローマウイルス、カルメット-گران桿菌(BCG)などがある[51,52]。

提唱されている仮説では、Ad26.COV2の活性成分によって免疫応答の調節異常が惹起される可能性があると考えられている。Sワクチン(スパイクDNAを含むアデノウイルス26型ベクター)とベクターベースのワクチンを標的とした特異的B細胞応答。これが有害反応につながる。この交差反応性には、自己反応性T細胞への主要組織適合抗原複合体(MHC)クラスII抗原提示の異常など、いくつかの遺伝因子および環境因子が関連している[53]。

ナイオン

COVID-19 ワクチン接種後に結果的または偶発的に NA-AION が発生するという曖昧さが依然として存在する。しかし、視神経乳頭の微小血管ネットワーク上の血管障害に向かう2点と、NA-AION 発症の背景にある炎症または免疫を介した要素との時間的關係は不明である[27]。

多発性脳神経麻痺

ワクチン接種後の症例では、神経系への副作用を注意深く観察することが提案されている[28]。明確な因果関係を把握し、確立するためには、さらに多くの症例を報告する必要がある。

フィッシャー症候群

外眼筋を支配する脳神経およびシナプス前神経筋接合部にグングリオシド GQ1b が豊富に存在すること、ならびに抗 GQ1b Ig 抗体が神経筋接合部で病原性を示すことを支持する研究結果から、免疫応答の調節異常が基礎原因であることが示唆されている[54,55]。

上眼静脈血栓症

両側性 SOVT のような血栓イベントは血小板減少と関連して起こることがある[30]。

甲状腺眼疾患

この症例では、他に判明している病因、ストレス、甲状腺炎を引き起こすことが知られている生理的因子または他の因子の変化がない場合、ワクチンと TED の出現との時間的関連性から、免疫刺激と自己免疫が病因であることが示唆される[31]他の多くの内分泌器官と同様に、甲状腺炎と SARS-CoV-2 は類似の機能的受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 を共有している[56]。分子擬態の可能性と、最初の mRNA ワクチンである COVID-19 ワクチンがヒトで臨床使用されたことにより、根底にあると考えられるパスメカニズムが説明される。

全身性エリテマトーデス

眼充血は SLE の急性増悪時に併発することが知られている。[57]COVID-19 ワクチン接種後の免疫系の過剰亢進、特異的自己抗体の増加、および血清中の特定の因子が、この損傷につながった可能性がある[58]。

結果

筆者らの研究では、BNT162b2(mRNA ワクチン)で眼の有害事象が最大 82 件報告され、続いて ChAdOx1(アデノウイルスベクターワクチン)で 32 件報告された[図 4]。

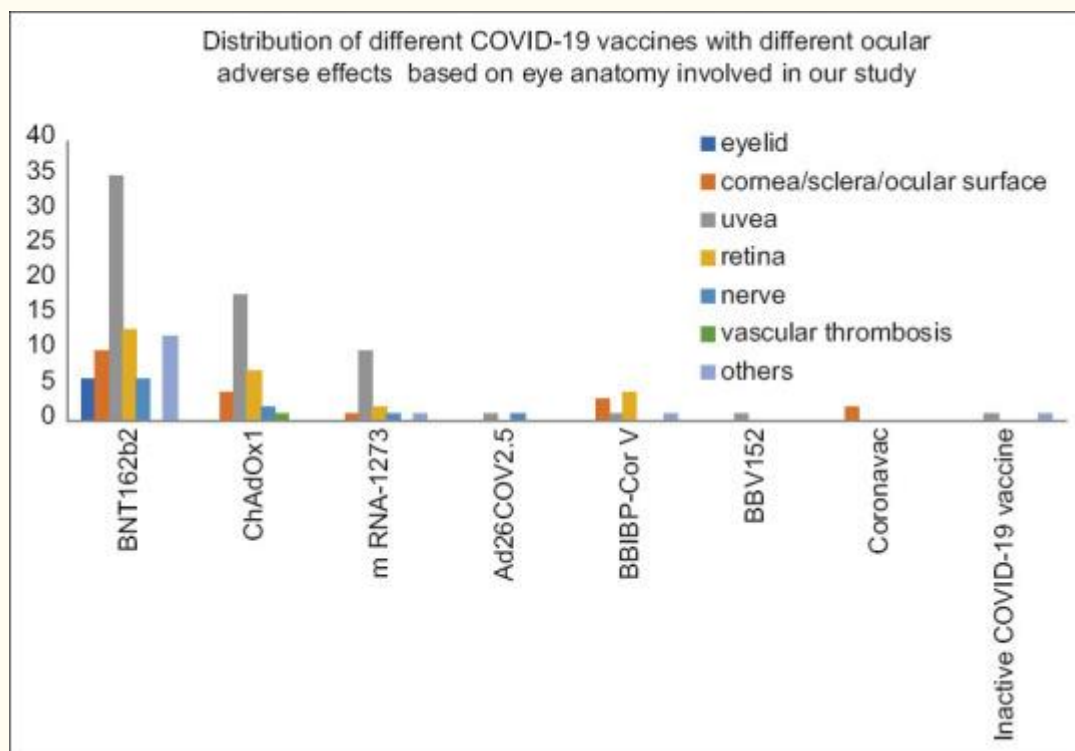


図 4

異なる種類の COVID-19 ワクチンを接種した眼の異なる部位における有害転帰を示した複合棒グラフ

本研究ではぶどう膜関連の有害事象が最も多く 67 件であり、次いで網膜関連の有害作用が 26 件であった。

統計解析は、一方ではワクチンを mRNA、アデノウイルスベクターワクチン、全細胞不活化ウイルスワクチンの 3 群に分類し、他方では眼の解剖学的構造に基づいて眼の有害事象を 7 群に分類することによって行われた。「その他」群では様々な眼の有害事象が発生した。

報告されている研究結果によると、ワクチン接種の種類が異なる結果として最も多くみられた副作用は、眼瞼、角膜、眼表面、強膜、ぶどう膜、網膜および神経に関連するものであった。「その他」に関連する副作用は副作用全体の 11%を占めた。

mRNA ワクチンを投与された患者の約 6%で眼瞼に関連した副作用が認められたが、アデノウイルスベクターや全菌体など他のカテゴリーでは認められなかった。しかし、統計的に有意であることは認められなかった ($P=0.18$)。

角膜に関連する副作用を観察したところ、mRNA タイプのワクチンでは約 11%に副作用が認められたが、アデノウイルスベクターでは 12.5%、活性タイプの全細胞では 36%にみられ、統計学的に有意であった ($P=0.04$)。

ぶどう膜関連の副作用は mRNA ワクチンでは 45%にみられたが、活性化型ワクチンではアデノウイルスワクチンで 56%、全細胞ワクチンで 36%と高率であった。この結果は統計学的に有意ではなかった ($P=0.38$)。

網膜関連の問題は mRNA ワクチンを投与した 15 例にみられたが、アデノウイルスでは 34 例中 7 例、全血球では 14 例中 4 例であった ($P=0.67$)。

神経関連の問題は 3 種類のワクチンでそれぞれ 7.4%、8.6%、28.6%に認められ、統計学的に有意であった。

血管関連の問題は、mRNA および全細胞型のワクチンでは認められなかったのに対し、アデノウイルス型のワクチンでは 2.9%であった。統計的有意性は認められなかった ($P=0.34$)。

「その他」に分類された副作用 (TED および SLE 関連眼イベントを含む) は、mRNA カテゴリーで 14.4%に認められたのに対し、全細胞タイプのワクチンでは 12.5%であったが、アデノウイルスでは認められなかった ($P=0.09$)。

カイニ乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて比較を行った。

報告バイアス

Testi ら[14]は、ワクチンの種類別に「その他」に分類された有害事象の種類を報告しなかった。

Maleki ら[17]は、両眼性 AAION の患者 1 例と両眼性 AZOOR の患者 1 例を報告したが、本研究ではこの 2 例のみを眼の有害事象として分類した。

Vinzamuri ら[20]は、両側性の PAMM と AMN を発症した患者 1 例を報告しており、本研究ではこの患者を 1 件の有害事象とみなし、「網膜」サブグループに分類した。

Lee ら[21]は、この患者の右眼に乳頭浮腫が、左眼に CSCR が生じたことを報告している。我々の計算では、この事象は 1 件の有害事象としてのみ扱われ、「網膜」のサブグループに分類された。

Pichi ら[23]は、今回の研究で性別計算に影響を及ぼした 4 症例については記載しなかった。

活動制限

本レビューにはいくつかの限界がある。第一に、症例報告、簡潔なコミュニケーション、編集者への書簡、重大な報告バイアスがあり、一部が欠測で、不完全なデータがほとんどない症例集積研究のみを対象とした。したがって、この結果を全ての COVID-19 患者に一般化することはできない。第二に、いずれの研究にも対照群がなく、被験者数が非常に少なかった。

報告されているように、承認された COVID-19 ワクチンによる眼への有害作用は非常にまれであり、一過性であり、早期に診断して迅速な治療を開始すれば治療可能である。網膜血管閉塞および角膜移植片拒絶反応に関連する重篤な有害作用については、多施設共同によるさらなる研究、迅速な報告、およびこれらの症例を適切に管理するためのプロトコルの策定が必要である。このような症例におけるワクチン接種のタイミングの決定と、PKP のような介入的待機手術の遅れについても、強調しておくべきである。

21

一般医と眼科医はともに、COVID-19 ワクチン接種による眼への有害作用の可能性を認識しておくべきである。患者が必要に応じて適時にコンサルテーションと介入を受けられるようにするために、この点について一般集団を教育するという医師の役割は非常に価値がある。COVID-19 ワクチン接種による眼の有害事象の報告は世界中で報告されているが、その発生率は COVID-19 の眼症状の有病率よりも低い[59]。このように頻度の低い有害事象が少ないことを理由に、世界中で大規模なワクチン接種プログラムを中止すべきではないが、その診断と治療には慎重なアプローチが必要である。

結論

コロナウイルスの新しい変異株が出現し、世界的にパンデミックの第 3 波が発生していることから、世界の人々にワクチン接種を行うための大規模なキャンペーンが今必要とされている。

ワクチンによる眼への有害作用のほとんどは一過性であり、網膜および眼血管閉塞ならびに角膜移植片拒絶反応の症例を除いて、後遺症もなく消失する。

Graves 病(自己免疫的病因),既存のぶどう膜炎、角膜移植などの特定の亜集団では、綿密なフォローアップを重視し、ワクチン接種の延期と症候の急性増悪(flare-up)をコントロールするための治療法の変更が必要である。

COVID-19 ワクチンは、世界的に正常な状態を回復するための手段として大きな恩恵をもたらしている。新たなワクチンが開発中であり、COVID-19 感染症が流行している可能性があることから、ワクチンと眼の有害事象との間に明確な関連性を確立するには、将来的に複数の施設で縦断的な大規模研究を実施する必要がある。これは、COVID-19 ワクチン接種による眼への有害作用に対処するための管理プロトコルに役立つと考えられる。

経済的支援および資金援助

なし。

利益相反

利益相反はない。

References

- [Last accessed on 2022 Jan 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/differentvaccines/Moderna.html.2022> .
- [Last accessed on 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccine> .
- [Last accessed on 2022 Jan 25]. Available from: https://www.mohfw.gov.in/covid_vaccination/
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- JAMA Network Open—Instructions for Authors: Ratings of the Quality of the Evidence*. [Last accessed on 2022 Jan 25]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/pages/instructions-for-authors#SecRatingsofQuality> .
- The Centre for Evidence-Based Medicine*. [Last accessed on 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.cebm.net/>
- Austria QM, Lelli GJ, Segal KL, Godfrey KJ. Transient eyelid edema following COVID-19 vaccination. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37:501–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 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:e543–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Li S, Jia X, Yu F, Wang Q, Zhang T, Yuan J. Herpetic keratitis preceded by COVID-19 vaccination. *Vaccines*. 2021;9:1394. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Parmar DP, Garde PV, Shah SM, Bhole PK. Acute graft rejection in a high-risk corneal transplant following COVID -19 vaccination: A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:3757–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M, Napoli PE. 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 concern. *Vaccines*. 2021;9:1274. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Crnej A, Khoueir Z, Cherfan G, Saad A. Acute corneal endothelial graft rejection following COVID-19 vaccination. *J Fr Ophthalmol*. 2021;44:e445–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Pappasavvas I, Herbot C P. Reactivation of Vogt-Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021;11:21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Testi I, Brandão-de-Resende C, Agrawal R, Pavesio C COVID-19 Vaccination Ocular Inflammatory Events Study Group. Ocular inflammatory events following COVID-19 vaccination: A multinational case series. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2022;12:4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Pan L, Zhang Y, Cui Y, Wu X. Bilateral uveitis after inoculation with COVID-19 vaccine: A case report. *Int J Infect Dis*. 2021;113:116–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Bolletta E, Iannetta D, Mastrofilippo V, De Simone L, Gozzi F, Croci S, et al. Uveitis and other ocular complications following COVID-19 vaccination. *J Clin Med*. 2021;10:5960. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: Real or coincidence? *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16:490–501. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Renisi G, Lombardi A, Stanzione M, Invernizzi A, Bandera A, Gori A. Anterior uveitis onset after bnt162b2 vaccination: Is this just a coincidence? *Int J Infect Dis*. 2021;110:95–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Bøhler AD, Strøm ME, Sandvig KU, Moe MC, Jørstad ØK. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye*. 2022;36:644–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Vinzamuri S, Pradeep TG, Kotian R. Bilateral paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:2862–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Lee DY, Wu H-J, Cheng K-C, Chang Y-C. Disc edema in one eye and central serous chorioretinopathy in the other eye shortly after AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38:283–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Girbardt C, Busch C, Al-Sheikh M, Gunzinger JM, Invernizzi A, Xhepa A, et al. Retinal vascular events after mRNA and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines—A case series. *Vaccines*. 2021;9:1349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Pichi F, Aljneibi S, Neri P, Hay S, Dackiw C, Ghazi NG. Association of ocular adverse events with inactivated COVID-19 vaccination in patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:1131–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol*. 2021;268:3589–91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Pawar N, Ravindran M, Padmavathy S, Chakrabarty S. Acute abducens nerve palsy after COVID-19 vaccination in a young adult. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:3764–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. García-Estrada C, Gómez-Figueroa E, Alban L, Arias-Cárdenas A. Optic neuritis after COVID-19 vaccine application. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021 doi: 10.1111/cen3.12682. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Tsukii R, Kasuya Y, Makino S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy following COVID-19 vaccination:

- Consequence or coincidence. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021;5126254 doi: 10.1155/2021/5126254. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Manea MM, Dragoş D, Enache L, Sirbu AG, Tuta S. Multiple cranial nerve palsies following COVID-19 vaccination—Case report. *Acta Neurol Scand.* 2021 doi: 10.1111/ane. 13548. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Abičić A, Adamec I, Habek M. Miller Fisher syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Neurol Sci.* 2022;43:1495–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;e11:397. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Rubinstein Tal J. Thyroid eye disease following COVID-19 vaccine in a patient with a history Graves'disease: A case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37:221–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Jin W, Tang Y, Wen C. An ocular adverse event in temporal association with COVID-19 vaccination in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:4102–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021;96:534–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination [published online ahead of print, 2021 Apr 9] *N Engl J Med.* 2021;10:1056. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rand KH, Rasmussen LE, Pollard RB, Arvin A, Merigan TC. Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiac transplant patients. *N Engl J Med.* 1977;296:1372–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Wertheim MS, Keel M, Cook SD, Tole DM. Corneal transplant rejection following influenza vaccination. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:925. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Steinemann TL, Koffler BH, Jennings CD. Corneal allograft rejection following immunization. *Am J Ophthalmol.* 1988;106:575–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Solomon A, Frucht-Pery J. Bilateral simultaneous corneal graft rejection after influenza vaccination. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:708–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Lockington D, Lee B, Jeng BH, Larkin DFP, Hjortdal J. Survey of corneal surgeons'attitudes regarding keratoplasty rejection risk associated with vaccinations. *Cornea.* 2021;40:1541–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Rallis KI, Ting DSJ, Said DG, Dua HS. Corneal graft rejection following COVID-19 vaccine. *Eye.* 2022;36:1319–20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Cunningham ET, Jr, Moorthy RS, Fraunfelder FW, Zierhut M. Vaccine associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27:517–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARSCoV-2 vaccination. *Vaccines.* 2021;9:435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: Modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:195–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016;213:2527–38. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Cunningham ET, Jr, Moorthy RS. Vaccine-associated posterior uveitis. *Retina*. 2020;40:595–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Triantafyllidis KK, Giannos P, Mian IT, Kyrtonis G, Kechagias KS. Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: A systematic review of case reports. *Vaccines*. 2021;9:1013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol*. 2014;5:342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Pelka K, Shibata T, Miyake K, Latz E. Nucleic acid-sensing TLRs and autoimmunity: Novel insights from structural and cell biology. *Immunol Rev*. 2016;269:60–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics*. 2019;13:2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Bhavsar KV, Lin S, Rahimy E, Joseph A, Freund KB, Sarraf D. Acute macular neuroretinopathy: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:538–65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Cheng JY, Margo CE. Ocular adverse events following vaccination: Overview and update. *Surv Ophthalmol*. 2021 doi: 10.1016/j.survophthal.2021.04.001. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:215–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: The role of molecular mimicry and immune cross-reaction. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:586–94. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve*. 2007;36:615–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Biswas S, Ghosh R, Mandal A, Pandit A, Roy D, Sengupta S, et al. COVID-19 induced miller fisher syndrome presenting with autonomic dysfunction: A unique case report and review of literature. *Neurohospitalist*. 2021;17:1–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1027–31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:135–41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Liu H, Zhang J, Zhou P, Sun H, Katsarou M, Drakoulis N. Exploration of vascular adhesion protein-1 expression in patients with conjunctivitis associated systemic lupus erythematosus using 2D-DIGE. *Exp Ther Med*. 2019;18:5072–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Sopp N M, Sharda V. An eye on COVID-19: A meta-analysis of positive conjunctival reverse transcriptase-polymerase chain reaction and SARS-CoV-2 conjunctivitis prevalence. *Optom Vis Sci*. 2021;98:429–36. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Journal of Family Medicine and Primary Care are provided here courtesy of **Wolters Kluwer -- Medknow Publications**

