

[Ocul Immunol Inflamm.](#) 2021 : 1–9.

Published online 2021 Sep 24. doi: [10.1080/09273948.2021.1976221](https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1976221)

PMCID: PMC8477588

PMID: [34559576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559576/)

Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼の有害事象

[Xin Le Ng](#), MBBS, ^a[Bjorn Kaijun Betzler](#), MBBS, ^b[Ilaria Testi](#), MD, ^c[Su Ling Ho](#), FRCS, ^a[Melissa Tien](#), FRCOphth, ^a[Wei Kiong Ngo](#), FRCOphth, ^a[Manfred Zierhut](#), PhD, ^d[Soon Phaik Chee](#), FRCSEd, ^{e, f, g}[Vishali Gupta](#), PhD, ^h[Carlos E Pavesio](#), FRCOphth, ^b[Marc D. de Smet](#), PhD, ^{i, j} and [Rupesh Agrawal](#), FRCS ^{a, b, e, f, g, k}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8477588/>

要約

目的

COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)は、かつてないペースで新規ワクチンの開発に拍車をかけている。ワクチン接種キャンペーンが広く実施されるようになって以来、COVID-19 ワクチン接種後の眼への有害作用が報告されるようになった。このレビューでは、COVID-19 ワクチン接種に関連する可能性がある眼への有害作用を要約するとともに、その臨床的特徴と管理について考察する。

方法

記述的文献レビュー。

結果

COVID-19 ワクチン接種による眼への有害作用としては、顔面神経麻痺、外転神経麻痺、急性黄斑視神経網膜症、中心性網膜症、血栓、ぶどう膜炎、多発エバネセント白斑症候群、フォークト-小柳-原田病の再発、グレーヴス病の新規発症などがある。最近の文献における研究は、主として後ろ向きの症例集積研究または個別の症例報告であり、これらは本質的に関連性や因果関係を確立するには不十分である。しかしながら、ここに記載された臨床像は、COVID-19 自体の眼症状として報告されているものと類似している。したがって、COVID-19 ワクチン接種に対する人体の免疫応答が、COVID-19 ワクチン接種後の眼への有害作用の発生機序に関与している可能性があるとの仮説を立てた。

*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。

結論

眼科医および一般医は、まれではあるが、COVID-19 ワクチン接種後に起こりうる眼への有害作用を認識しておくべきである。

KEYWORDS: COVID-19, vaccination, ocular inflammation, adverse effects, uveitis

歴史的に、ワクチンは眼の現象と関連することが知られている。例えば、インフルエンザ、黄熱、B 型肝炎、および髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)に対するワクチン接種は、ぶどう膜炎、急性特発性黄斑症、急性黄斑視神経網膜症(AMN)、フォークト-小柳-原田病(VKH)、および多発性一過性白斑症候群(MEWDs)との関連が報告されている。【1-7】COVID-19 に関する文献の急増とワクチン接種レジメンの急速な開発により、COVID-19 の眼症状と COVID-19 ワクチン接種の眼への有害作用に関する報告がなされている。COVID-19 感染症で報告されている眼症状としては、結膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎、網膜および綿花様白斑の血管変化、視神経炎、脳神経麻痺による眼球運動障害、一過性の調節障害などがある[8-13]。

現在、COVID-19 ワクチンには 4 つの種類がある。具体的には、mRNA ワクチン(BNT162b2, Pfizer-BioNTech[14]; mRNA-1273, Moderna[15])、タンパク質サブユニットワクチン(NVX-CoV2373, Novavax[16])、ベクターワクチン(Ad26.CoV2, Janssen Johnson&Johnson[17]; ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222, Oxford-AstraZeneca[18])、全ウイルスワクチン(PiCoVacc, Sinovac[19]; BBIBP-CorV, Sinopharm[20])などがある。ワクチンの安全性に関するそれぞれの試験報告では、眼への有害作用はまれであることが示されているが、現在の COVID-19 に対するワクチン接種キャンペーンの規模を考慮すると、起こりうる症状は依然として懸念材料である。

このレビューでは、COVID-19 ワクチンによる眼への有害作用について包括的な概要が示されている。リスクのある患者を綿密にモニタリングするためのプロトコルを設計して実施できるように、眼の有害事象のリスクが高い可能性のある患者を特定する上で、このような疾患の発生率のレビューは時宜を得たものであり、眼科医にとっても一般医師にとっても同様に有益であろう。

方法論

この記述的レビューでは、MEDLINE、EMBASE および Google Scholar のコンピュータ化されたデータベース検索を通じて、関連する出版物が特定された。検索キーワードは「COVID」、「COVID-19」、「」、「SARS-COV-2」、「」、「コロナウイルス」、「ワクチン接種」、「眼合併症」、「眼症状」、「血栓」、「網膜症」、「黄斑症」、「ぶどう膜炎」、「眼の炎症」とし、検索結果の妥当性を検討した。検索をさらに強化するために、特定された論文内で引用された参考文献が使用された。本レビューは国際調査を対象としたが、英語で公表された論文のみを対象とした。検索対象は過去 10 年以内(2021 年 8 月 21 日まで)に発表された論文に限定した。

結果

*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。

計 23 の論文で、COVID-19 ワクチン接種に関連した眼所見が報告された(表 1)。顔面神経麻痺/ベル麻痺、外転神経麻痺、AMN,上眼静脈血栓症(SOV),角膜移植拒絶反応、ぶどう膜炎、中心性漿液性網脈絡膜症、VKH 病の再発、グレーブス病の発症など、74 例の眼合併症が報告された。報告されている疾患単位は COVID-19 自体の眼症状と重複しているようであり、ヒトにおいてウイルスとワクチン媒介性免疫応答の間に共通の経路があることが示唆される。

表 1.

COVID-19 ワクチン接種に続発する眼への有害作用を報告した研究の要約

評価	要約	ワクチン	投与量	症状発	
				現までの時間	眼症状と症例数(n)
Bayas ら【21】ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の両側性上眼静脈血栓症、虚血性脳卒中、および免疫性血小板減少症。	ワクチン接種後に発生した両側性上眼静脈血栓症の 1 例	AZD1222	1	10 日	結膜充血、後眼窩痛、diplopia n=1
Bøhler ら【22】COVID-19 ワクチン接種後の急性黄斑視神経網膜症。	ワクチン接種後に急性黄斑視神経網膜症(AMN)を発症した症例報告	AZD1222	1	2 日	傍中心 scotoma n=1
Book et al.【23】SARS-CoV-2 ワクチン接種後の両側性急性黄斑視神経網膜症	ワクチン接種後に発症した両側性急性黄斑視神経網膜症の 1 例	AZD1222	1	3 日	両側傍中心 scotoma n=1
Collela ら【24】COVID-19 ワクチン接種後のベル麻痺	ワクチン接種後に発症したベル麻痺の 1 例	BNT162b2 型	1	5 日	左側顔面 droop n=1
Crnej ら【25】COVID-19 ワクチン接種後の急性角膜内皮移植片拒絶反応	ワクチン接種後に DMEK 拒絶反応がみられた症例報告	BNT162b2 型	1	7 日	突然生じた無痛の visionn 下降=1
Elsheikh et al.【26】COVID-19 ワクチン接種後の急性ぶどう膜炎	ワクチン接種後に発症した若年性特発性関節炎に伴う前部ぶどう膜炎の 1 例	BBIBP-CorV 法	2	5 日	両眼の視力低下、photophobia n=1
Fowler ら【27】COVID-19 mRNA ワクチン接種後の急性発症中心性網膜症。	ワクチン接種後に急性発症した中心性網膜症の 1 例	BNT162b2 型	1	3 日	霧視、metamorphopsian=1

評価	要約	ワクチン	投与量	症状発現までの時間	眼症状と症例数(n)
Goyal ら【28】COVID-19 ワクチン接種後の両側性多巣性脈絡膜炎	ワクチン接種後に発生した両側性多巣性脈絡膜炎の 1 例	AZD1222	2	9 日	周辺部から center に向かって徐々に進行する右眼の飛蚊症=1
Mambretti ら【29】Acute Macular Neuroretinopathy after Coronavirus Disease 2019 Vaccination.	ワクチン接種後に急性黄斑視神経網膜症(AMN)を発症した症例報告	AZD1222	1	2 日	傍中心 scotoma n=2
Michel et al.【30】COVID-19 ワクチン接種後の急性黄斑視神経網膜症	ワクチン接種後に急性黄斑視神経網膜症(AMN)を発症した症例報告	AZD1222	1	2 日	中央 scotoma n=1
Mudie ら【31】COVID-19 に対するワクチン接種後の汎ぶどう膜炎	ワクチン接種後に発症した汎ぶどう膜炎の 1 例	BNT162b2 型	2	3 日	視力低下、眼痛、充血、photophobia n=1
Ozonoff ら【32】ベル麻痺と SARS-CoV-2 ワクチン	臨床試験中にワクチン群とプラセボ群の間でベル麻痺の発生率に数値的な不均衡がみられた症例集積研究	BNT162b2,mRNA-1273	なし	なし	7 例
Papasavvas ら【33】抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後、フォークト-小柳-原田病の再活性化が 6 年以上抑制されている。	ワクチン接種後にフォークト-小柳-原田病が再活性化した症例報告	BNT162b2 型	2	6 週	羞明、眼 pain n=1
Phylactou ら【34】SARS-CoV-2 mRNA ワクチンによる免疫後の内皮角膜移植手術拒絶反応の特徴。	Descemet membrane endothelial keratoplasty(DMEK)患者におけるワクチン接種後の拒絶反応の症例報告	BNT162b2 型	1,2	7 日～3 週間	霧視、充血、photophobia n=2
Rabinovitch ら【35】SARS-CoV-2 感染に対する BNT162b2 mRNA ワクチン接種後のぶどう膜炎	ワクチン接種後のワクチン関連ぶどう膜炎および多発性エバネッセントホワイットドット症候群について検討した多施設共同後ろ向き研究	BNT162b2 型	1,2	1～30 日	霧視、充血、photophobia n=23

評価	要約	ワクチン	投与量	症状発現までの時間	眼症状と症例数(n)
ラヴィチャンドランら【36】COVID-19 ワクチン接種後の角膜移植拒絶反応。	ワクチン接種後に移植片拒絶反応がみられた PKP 患者の症例報告	AZD1222	1	3 週間	霧視、赤目=1
Renisi ら【37】BNT162b2 ワクチン接種後の前部ぶどう膜炎の発症	ワクチン接種後に前部ぶどう膜炎を発症した 1 症例	BNT162b2 型	2	14 日	霧視、充血、 photophobia n=1
Repajic ら【38】反復性のベル麻痺の既往がある患者に Pfizer 社製 COVID-19 ワクチンを 2 回接種した後に発生したベル麻痺	ワクチン接種後に発症したベル麻痺の症例報告この患者には、ベル麻痺のエピソードが 3 回あった。	BNT162b2 型	2	36 時間	顔面 droop n=1
Reyes-Capo et al.[39]COVID-19 ワクチン接種後の急性外転神経麻痺	ワクチン接種後に孤立性外転神経麻痺を発症した症例報告	BNT162b2 型	1	2 日	無痛、水平、両眼 diplopia n=1
Santovito ら【40】Pfizer-BioNTech 社製 COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種後に生じた視力および視野の急激な低下:症例報告。	ワクチン接種後にぶどう膜炎を発症した可能性がある症例報告	BNT162b2 型	2	3 日	視力低下、視 distortion n=1
Shemer ら【41】Association of COVID-19 Vaccination and Facial NerPalsy:A Case-Control Study(COVID-19 ワクチン接種と顔面神経麻痺の関連:症例対照研究)	ワクチン接種群と非接種群における顔面神経麻痺の関連性を検討した症例対照研究	BNT162b2 型	1,2	9~14 日	21
Vera-Lastra ら【42】Two Cases of Graves'Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination:An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants.	ワクチン接種後にグレーヴス病が活動性となった症例報告	BNT162b2 型	1	2~3 日	2
ワッサーら【43】Keratoplasty Rejection After the BNT162b2 mRNA ワクチン。	ワクチン接種後に移植片拒絶反応がみられた全層角膜移植(PKP)患者の症例報告	BNT162b2 型	1	13~14 日	霧視、眼の不快感、充 血=2

顔面神経麻痺

Pfizer-BioNTech(BNT162b2)[14]および Moderna(mRNA-1273)[15]のワクチン試験では、各試験のプラセボ群と比較して、ワクチン接種後のベル麻痺の発生率に不均衡があることが示唆されている。データを統合したところ、ワクチン群の被験者 36,901 人でベル麻痺が 7 例(1:5272)であったのに対し、プラセボ群の被験者では 1 例(1:36,938)であった。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:アメリカ食品医薬品局)は当初、ワクチン群で観察されたベル麻痺の報告頻度は一般集団で予想される自然発生率と一致しており、因果関係を結論付ける明確な根拠はないと報告した[44],[45]。Ozonoffら[32]は、このような報告は誤解であるとコメントした。一般的に合意されているベル麻痺の発生率(100,000 人年あたり 15-30 例)を考慮すると、臨床試験の観察期間の中央値である 2 カ月間では、ワクチン群の発生率は一般集団の 3.5-7 倍であった。Cirilloら[46]は別の解釈を提示しており、安全性データが 1 回目の接種からではなく 2 回目の接種から 2 カ月間にわたって収集されたことを考慮すると、観察された発生率は一般集団の 5-3 倍となる可能性がある。Collellaら[24]と Repajicら[38]は、COVID-19 の BNT162b2 ワクチン接種者においてベル麻痺の診断に至った徴候と症状について詳細に説明した。イスラエルの症例対照研究[41]では、顔面神経麻痺患者 37 人中 21 人(56.8%)が最近 BNT162b2 ワクチンの 1 回目または 2 回目の接種を受けたのに対し、対照群では 74 人中 44 人(59.5%)であった。既存の免疫または炎症関連の疾患、糖尿病、および過去の末梢神経麻痺エピソードで補正したところ、症例におけるワクチン曝露のオッズ比(OR)は 0.84 と有意ではなかった(95%信頼区間 37-1~90%,p 値=0.67)。様々な研究から得られた OR に基づくと、ベル麻痺が COVID-19 ワクチン接種と関連している可能性は非常に低く、仮に関連しているとしても、COVID-19 ワクチン接種後の顔面神経麻痺の病態生理学的プロセスについて仮説を立て、証明する必要がある。顔面神経麻痺はインフルエンザや髄膜炎菌結合型ワクチンなどの他のワクチン接種で報告されている有害事象であるが[32],mRNA ベースのワクチンは異なる免疫機構に従う可能性がある。

外転神経麻痺

BNT162b2 ワクチンの接種から 2 日後に発熱がみられた健康な 59 歳の女性が、孤発性の外転神経麻痺を発症した。【39】麻痺の持続に関する詳細は報告されていない。細隙灯顕微鏡による眼底検査、脳および眼窩の単純 MRI では、目立った所見は認められなかった。

アムホテリシン B

AMN はまれな疾患であり、斑状の赤褐色の楔形病変を特徴とし、その尖端はしばしば中心窩に向かっている。これはしばしば傍中心暗点と発症時の軽度の視力障害を伴う。4 つの研究[22],[23],[29],[30]で AMN の症例が報告されている。患者は全員女性であり、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの接種を受けた。全員が経口避妊薬(OCP)を服用しており、初回投与の 2 日後に症状が発現した。3 人は発熱を報告し、1 人は暗点の出現前にインフルエンザ様の症状を報告した。2 人の患者では、視覚症状の持続が 24 時間未満であった。光干渉断層撮影(OCT)では、外側の核層および網状層の過反射が楕円体領域の破壊とともに認められた。OCT 血管造影で毛細血管のわずかな脱落も認められた。

AMN はまれな網膜疾患であり、その病態生理はまだ不明であるが、網膜の深部毛細血管網における微小血管異常が想定されている。[48][49]検討した AMN 症例のうち、全被験者で OCP の使用による交絡が認められた。OCP の使用は、黄斑、網膜神経線維層、および脈絡膜の厚さ[50]の構造的変化と関連しており、AMN の危険因子として同定されている。しかし、AMN は比較的まれであり、ワクチン接種と疾患の発症との間に時間的な関連性があることを考慮に入れるべきである。これは、閉経前女性の眼組織(脈絡膜および網膜を含む)にエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体が存在するためである可能性が高い。[51]OCP の併用は AMN に対する眼組織の感受性を増大させる可能性があるかと仮定されている。[48]COVID-19 ワクチン接種が血栓形成に寄与する可能性があることが、これらの患者の AMN の発生機序において付加的な役割を果たしたかどうかは、まだ確立されていない。

中心性漿液性網脈絡膜症

症例は 33 歳の男性で、BNT162b2 の 1 回目の接種から 69 時間後に霧視と変視症が出現し、中心性漿液性網脈絡膜症と診断された[27]。この患者には軽度の遠視屈折異常の既往歴があった。散瞳眼底検査では、中心窩反射の消失と黄斑部の腫脹が認められたが、出血は認められなかった。OCT を実施したところ、網膜神経感覚部に斑状の漿液性剥離が認められ、OCT 血管撮影では漿液性網膜剥離領域の脈絡膜毛細血管板の血流信号が全体的に減弱していた。フルオレセイン蛍光眼底造影で点状漏出が認められた。患者にはスピロラクトンが処方され、フォローアップにより全ての症状が最終的に消失した。

眼静脈血栓症

ワクチン接種後の血栓に関しては、アデノウイルスベクターワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 および Ad26.COV2 の接種後に免疫性血栓性血小板減少症および脳静脈洞血栓症(CVST)を発症したまれな症例が報告されている[52-57]。解剖学的には、COVID-19 ワクチン接種後の CVST はほぼ全ての硬膜静脈洞で発生すると報告されており[52]、患者の大多数は女性である[52]。この節では、2 例の孤立した症例で報告されている上眼静脈血栓症に焦点を当てる[21][58]。両患者とも ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの接種を受けていた。Panovska-Stavridis ら[58]は、初回投与の 10 日後に重度の頭痛、眼球突出を伴う眼窩の腫脹、眼球運動制限、垂直複視、および視力低下を呈した 29 歳女性について報告している。最初の所見では、 $18 \times 10^9/L$ の血小板減少と $35712 \mu g/L$ の D ダイマー高値が認められた。抗体検査では、ヘパリン/血小板因子 4 複合体に対する抗体が高値であった。造影 MRI では、中央の陰影欠損と拡大し増強された左 SOV が認められ、血栓症が明らかになった。患者は 2 日間の免疫グロブリン静注(IVIG)とその後の経口プレドニゾロンの漸減投与による治療を受けた。全ての症状は 5 日以内に消失した。Bayas ら[21]は、55 歳の女性患者に投与 10 日目に両側性の SOV 血栓がみられ、MRI 検査でも両 SOV の陰影欠損と T2 強調像が確認されたことを報告した。臨床検査により、二次性免疫性血小板減少症の診断が支持された。ヘパリン処置を行ったにもかかわらず、投与 18 日目に左頭頂葉の中大脳動脈領域に虚血発作が発生した。医療従事者は、ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2 の投与後に血栓塞栓症(CVST、肺塞栓症、深部静脈血栓症、または眼科的状況では SOV 血栓症)が発生する可能性があることに注意すべきである。

角膜移植拒絶反応

*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。

4つの論文で、COVID-19 ワクチン接種直後の角膜移植拒絶反応が記載されていた。Phylactou ら[34]は、デスメ膜角膜内皮移植術(DMEK)後に同種移植片拒絶反応が生じた2症例を報告した[25][,][34][,][36][,][43]。いずれも女性であった。66歳の女性が移植後14日目にBNT162b2 ワクチンの接種を受けたが、7日後(移植後21日目)に内皮移植片拒絶反応が発生した。この患者には、十分にコントロールされたヒト免疫不全ウイルス感染症の既往があり、ウイルス量は検出限界未満であった。もう1例は83歳の女性で、BNT162b2 投与の6年前にDMEKが施行された。2回目の投与から3週間後に症状が発現した。DMEK群の両症例では、細隙灯顕微鏡検査および前眼部光干渉断層撮影(OCT)により、中等度の結膜充血、びまん性角膜浮腫、ならびに前房細胞を伴うドナー内皮に限定された微細な角膜後面沈着物が認められた。Crnej ら[25]は、BNT162b2 の初回投与から7日後、DMEK手術から5カ月後に急性内皮拒絶反応を発症した71歳男性の症例を報告した。デキサメタゾン1 mg/mL の2時間毎の局所投与が開始された。1週間後にはBCVAは20/25に改善し、角膜は透明になった。この患者は、1回目のワクチン接種と急性移植拒絶反応との関連の可能性についてカウンセリングを受けた後、2回目の接種を受けることを選択した。2回目の投与から3週間後も移植片は透明のままであり、視力も安定していた。全層角膜移植術(PKP)を受けた3例[36][,][43]でも拒絶反応が報告されたが、いずれも男性で、1例は再移植の既往があった。PKP拒絶反応のうち2例はワクチンの1回目の接種から13~14日後に発現し[43]、3例目は同じく1回目の接種から21日後に発現した[36]。

角膜移植拒絶反応に関しては、全身の免疫調節異常が角膜眼の免疫特権を損ない、患者の拒絶反応に対する感受性を増大させる可能性がある。【59】COVID-19の同時感染に伴う急性角膜内皮移植片拒絶反応に関する報告がある。【60】COVID-19患者における炎症反応は、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)およびインターロイキン-6(IL-6)産生の増加を特徴とする。【61】自然免疫系の細胞が角膜に侵入し、サイトカイン(TNF- α 、ケモカインを含む)および他の炎症促進分子のアップレギュレーションを引き起こし、角膜移植片の拒絶反応を引き起こす可能性がある。ワクチン接種後に免疫系が活性化されると、これらの機序がワクチン関連の角膜移植拒絶反応に寄与する可能性がある。他のウイルスワクチン接種後の移植片拒絶反応に関する報告はほとんどない。【62-64】

新たに発症したぶどう膜炎

COVID-19 ワクチン接種後のぶどう膜炎について報告した5つの症例報告[26][,][28][,][31][,][37][,][40]と1つの多施設共同後ろ向き症例集積研究[35]を特定した。抗核抗体(ANA)陽性の少関節型若年性特発性関節炎(JIA)の既往がある18歳女性が、BBIBP-CorVの2回目の接種から5日後に両側性の前部ぶどう膜炎を発症したという症例報告がある[26]。HLA-B27検査の結果は陰性であった。

プレドニゾン酢酸エステル1%の2時間毎の局所投与とシクロペントラート塩酸塩1日3回の投与が開始され、6週間後には完全に回復し、両眼の視力は6/6となった。Goyal ら[28]は、34歳の男性患者にAZD1222の2回目の投与から9日後に両側性脈絡膜炎がみられたことを報告した。患者は右眼の飛蚊症を呈し、12時間以内に重度の視力障害に急速に進行した。OCTにより、右眼の黄斑部に大量の網膜下液が認められた。左眼の網膜下液は軽度であり、黄斑部には及んでいなかった。Bスキャンでは両側の脈絡膜の肥厚が認められた。プレドニゾン1 mg/kg/日の経口投与が開始された。視力は11日後に両眼とも6/6に回復した。残りの4つの論文では、全ての被験者がBNT162b2 ワクチンの接種を受けていた。Santovito ら[40]は、数カ月前にSARS-COV-2に感染し、BNT162b2の初回投与から3日後に一過性の視野欠損を発症した男性患者について報告し

た。視力障害の持続期間は1日未満であり、片側性の頭痛、悪心、無力症、軽度の錯乱など、多くの非特異的な全身症状を伴っていた。その後の試験は実施されなかった。Mudieら[31]は、2回目の投与から3日後に汎ぶどう膜炎を発症した女性患者について報告した。プレドニゾン 50 mg/日の用量漸減と2時間毎のジフルプレドナート投与を3週間継続することで、視力は改善した。3週間後、脈絡膜の肥厚が再発したため、コルチコステロイドの全身投与を再開した。OCTでは硝子体の破片、網膜および脈絡膜の肥厚が認められた。フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)で軽度の末梢血管漏出が認められた。Rabinovitchら[35]は、イスラエルで発生したCOVID-19 ワクチン接種後のぶどう膜炎 21 例について報告した。BNT162b2 の1回目の接種後に8例、2回目の接種後に13例が発生した。前部ぶどう膜炎の患者は19人であったが、2人の患者は(前部ぶどう膜炎の初期診断を受けた後に)多発性エバネッセント白斑症候群(MEWDS)と診断された。MEWDSは、2回目のワクチン接種後にまれに網膜色素上皮(RPE)または外網膜に自然に限定される病態である[65]。MEWDSの症例は治療されなかった。ワクチン接種からぶどう膜炎発症までの平均期間は 7.5 ± 7.3 日(1-30日)であった。最終追跡時には、有意な改善を示した2眼を除き、全ての眼で完全寛解が得られた。重度の前部ぶどう膜炎を発症した1例では、2回目のワクチン接種後に硝子体炎と黄斑浮腫が発生したが、デキサメタゾンの硝子体内投与によりこれらの症状は消失した[35]。

VKH 再活性化

Papasavvasらの論文が1件確認された。【33】報告された被験者は、過去6年間にわたりコントロール良好なVKHと診断されていた女性であった。最初に発症したVKHは重度であったため、インフリキシマブの点滴が必要となり、これは定期的な維持療法として継続された。この患者は、BNT162b2 ワクチンの2回目の接種から6週間後にVKHの重度の再活性化を発症した。この女性患者は、1回目のワクチン接種の3.5週間前と2回目のワクチン接種の7.5週間前にinfliximabの点滴を受けていた。【33】細隙灯顕微鏡検査で豚脂様角膜後面沈着物を伴う前房の炎症が認められ、OCTを実施したところ、網膜ヒダ、網膜下液および脈絡膜の肥厚が認められた。インフリキシマブ療法と並行して経口コルチコステロイドが開始され、疾患の再活性化は抑制された。しかし、2回目の接種から6週間後にVKH感染症の再活性化が報告されたことから、この1例の報告に基づいてCOVID-19 ワクチン接種とVKH感染症の再活性化との時間的関連性を確立することは困難である。

グレーヴス病

BNT162b2の初回投与から数日後に2例でグレーヴス病(GD)の発症が報告された。【42】1人の患者はCOVID-19の感染歴と肺動脈性肺高血圧症の既往を有していた。いずれも症状発現時に新たにGDと診断された。2人ともBNT162b2 ワクチンの接種を受け、2-3日後に症状を報告した。この試験では、眼症状や眼科検査についての記述はなかった。この研究では、被験者の症状がShoenfeld症候群としても知られるアジュバント誘発性自己免疫/炎症性症候群(ASIA)の診断基準[66]に適合することが明らかにされた。グレーヴス病は眼窩および/または眼表面を侵すことが知られているため、報告された症例では発症時に眼症状が認められなかったにもかかわらず、この2症例をこの包括的レビューに含めた。

討論

現時点では、COVID-19 ワクチンの初期の性質とその有害作用に関するデータの進展を考慮すると、このレビューから因果関係を立証することはできないということを強調しておく必要がある。さらに、検査および調査で明らかな眼病変が認められた公表症例のうち、ほとんどが迅速な治療開始により良好に回復した。世界中で大規模なキャンペーンが展開されていることを考慮すると、このワクチンに関連する有害事象の発生率が著しく低いことを覚えておくことが重要である。これまでのところ、眼関連の理由でワクチン接種を避けるべきであることを示唆するエビデンスはない。

レビューされた文献のほとんどに症例報告と症例シリーズが含まれており、眼科的評価、治療開始、視力アウトカム、および症例の過少報告に関して提供される詳細には限界がある。さらに、実施された調査に関して不均一性があり、症例の分析に影響を及ぼす。ワクチンにより眼に症状が誘発されることが他の多数のワクチンで確認されていることを考慮すると、COVID-19 ワクチン接種が免除されないことは驚くにあたらない。不適応免疫応答に關与する機序を解明し、より綿密なフォローアップのために感受性の高い個人を同定するという、より大きな課題が残されている。

自己免疫集団におけるワクチン接種は、感染負荷を軽減する。ワクチンの有効性を高めるために、自然免疫系および適応免疫系に対する作用を強化する目的でしばしばアジュバントが添加される。アジュバントの投与は一般的に安全かつ効果的であるが、一部の被験者(おそらく遺伝的またはその他の素因を有する)では、自己免疫または炎症症候群を引き起こす可能性がある。【52】COVID-19 mRNA ワクチンに含まれるアジュバントは、endosomal 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。【67】いくつかの自己免疫疾患、特に結合組織疾患は、免疫後に免疫反応を誘発する可能性のある核酸の代謝およびプロセッシングの変化と関連している。【68】、【69】

疾患の再活性化につながる自己免疫疾患患者における不適応免疫応答の結果を考慮すべきである。また、ワクチンに対する自己免疫疾患患者の反応を確認し、この集団において反応が最適でないかどうかを確認することも不可欠である。このことは、将来のワクチン開発やリスク集団のリスク層別化に広範な影響を及ぼす可能性がある。Leibowitz ら【70】は、ぶどう膜炎と自己免疫疾患には全身性の重複があることを示唆するエビデンスをレビューし、ぶどう膜炎の発症は未診断の自己免疫疾患を反映している可能性があることを示した。したがって、COVID-19 ワクチン接種後に眼の炎症イベントが発生した患者では、より広範な炎症性疾患に対してさらなる精査が必要になる可能性がある。

ワクチン接種後の自己免疫疾患の再燃に関する比較モデルでは、他の疾患に対するワクチン接種後の再燃リスクの上昇は実証されていない。【71】COVID-19 ワクチンに関して、Achiron ら【85】は観察研究において、多発性硬化症(MS)患者における再発活動性の上昇は認められないことを明らかにした。実際に提示された推奨は、COVID-19 による疾病負荷を軽減するために MS 患者にワクチン接種を行うというものであった。

結論

現在の文献では、COVID-19 感染症による眼への有害作用と COVID-19 ワクチン接種による眼への有害作用にはかなりの重複があることが示されている。このような有害作用に関する報告はまれであり、このような関連性があるとしても、それを証明するためにはさらなる多施設縦断研究が必要である。COVID-19 感染またはワクチン接種に反応して眼の有害事象が発生する患者の高リスク特性を特定することは有用である可能性がある。COVID-19 は次第に地方病になりつつあるため、COVID-19 ワクチン接種後にまれに発生する眼への有害作用を収集するための専用の国際登録制度があれば、この問題の理解が促進される可能性がある。このような症例は、後ろ向きに再検討したり、前向きに追跡したりすることができる。

著者の貢献

著者全員が本論文の知的発展に貢献した。NXL と RA はこのレビューを考案し、計画した。NXL, BKB, MDS, および RA がこの原稿を執筆した。NXL と BKB が文献レビューを実施した。NXL, BKB, IT, SLH, MT, MZ, SPC, VG, CP, MDS, RA は結果の解釈に貢献し、原稿に重要なフィードバックを提供した。本論文の最終版は、すべての著者によって閲覧および承認されている。

利益の申告

NXL, BKB, IT, SLH, MT, MZ, SPC, VG, CP および MDS は、本稿で考察した主題または資料に関して、金銭的または適切な利益相反がないことを報告している。RA は、シンガポールの National Medical Research Council (NMRC) から 2020～2023 年の Clinician Scientist Award (CSA) に対する助成金により支援されている。著者は本研究への資金提供を受けていない。

References

1. Marinho PM, Nascimento H, Romano A, Muccioli C, Belfort R Jr. Diffuse uveitis and chorioretinal changes after yellow fever vaccination: a re-emerging epidemic. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5:30. doi: 10.1186/s40942-019-0180-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Ng CC, Jumper JM, Cunningham ET Jr. Multiple evanescent white dot syndrome following influenza immunization - A multimodal imaging study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. Sep, 2020;19:100845. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100845. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Jorge LF, Queiroz RP, Gasparin F, Vasconcelos-Santos DV. Presumed unilateral acute idiopathic maculopathy following H1N1 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. Mar 11, 2020;1-3. doi: 10.1080/09273948.2020.1734213. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Shah P, Zaveri JS, Haddock LJ. Acute macular neuroretinopathy following the administration of an influenza vaccination. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. Oct 1, 2018;49(10):e165–e168. doi: 10.3928/23258160-20181002-

23. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Sood AB, O’Keefe G, Bui D, Jain N. Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with hepatitis B vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(4):524–527. doi: 10.1080/09273948.2018.1483520. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Abou-Samra A, Tarabishy AB. Multiple evanescent white dot syndrome following intradermal influenza vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(4):528–530. doi: 10.1080/09273948.2017.1423334. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Biancardi AL, Moraes HV Jr. Anterior and intermediate uveitis following yellow fever vaccination with fractional dose: case reports. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(4):521–523. doi: 10.1080/09273948.2018.1510529. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* Nov5, 2020;15(11):e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Lim LW, Tan GS, Yong V, et al. Acute onset of bilateral follicular conjunctivitis in two patients with confirmed SARS-CoV-2 infections. *Ocul Immunol Inflamm.* Nov16, 2020;28(8):1280–1284. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021847. doi: 10.1080/09273948.2020.1821901. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* Apr2, 2020;28(3):391–395. Epub 2020 Mar 16. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Elenga N, Martin E, Gerard M, Osei L, Rasouly N. Unilateral diplopia and ptosis in a child with COVID-19 revealing third cranial nerve palsy. *J Infect Public Health.* Aug10, 2021;14(9):1198–1200. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jiph.2021.08.007. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Umaphathi T, Li KZ, Chin CF, et al. Acute isolated near vision difficulty in patients with COVID-19 infection. *J Neuroophthalmol.* Sep1, 2021;41(3):e279–e282. doi: 10.1097/WNO.0000000000001120. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Sen S, Kannan NB, Kumar J, et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol.* Aug11, 2021;1–14. (Epub ahead of print. PMID: 34379290; PMCID: PMC8356207). doi: 10.1007/s10792-021-01996-7. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* Dec31, 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* Feb4, 2021;384(5):403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* Jun30, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107659. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* Jun10, 2021;384(23):2187–2201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-

- CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. Jan9, 2021;397(10269):99–111. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. Jul3, 2020;369(6499):77–81. doi: 10.1126/science.abc1932. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. Jan, 2021;21(1):39–51. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30831-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet*. May1, 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00872-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Bøhler AD, Strøm ME, Sandvig KU, Moe MC, Jørstad ØK. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye (Lond)*. Jun22, 2021;1-2. doi: 10.1038/s41433-021-01610-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Book BAJ, Schmidt B, Foerster AMH. Bilateral acute macular neuroretinopathy after vaccination against SARS-CoV-2. *JAMA Ophthalmol*. Jul1, 2021;139(7):e212471. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2471. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol*. Feb21, 2021;1-3. doi: 10.1007/s00415-021-10462-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Crnej A, Khoeir Z, Cherfan G, Saad A. Acute corneal endothelial graft rejection following COVID-19 vaccination. *J Fr Ophthalmol*. Jul8, 2021. doi: 10.1016/j.jfo.2021.06.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. ElSheikh RH, Haseeb A, Eleiwa TK, Elhousseiny AM. Acute uveitis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. Aug11, 2021;1-3. doi: 10.1080/09273948.2021.1962917. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. Acute-onset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. *Am J Ophthalmol Case Rep*. Sep, 2021;23:101136. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101136. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral multifocal choroiditis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. Aug3, 2021;1-5. doi: 10.1080/09273948.2021.1957123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Mambretti M, Huemer J, Torregrossa G, Ullrich M, Findl O, Casalino G. Acute macular neuroretinopathy following coronavirus disease 2019 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. Jun30, 2021;1-4. doi: 10.1080/09273948.2021.1946567. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Michel T, Stolowy N, Gascon P, et al. *Acute Macular Neuroretinopathy After COVID-19 Vaccine*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021. [[Google Scholar](#)]
31. Mudie LI, Zick JD, Dacey MS, Palestine AG. Panuveitis following vaccination for COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm*. Jul2, 2021;1-2. doi: 10.1080/09273948.2021.1949478. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. Apr, 2021;21(4):450–452. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00076-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Papasavvas I, Herbort CP Jr. Reactivation of Vogt-Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years,

- following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. Jul5, 2021;11(1):21. doi: 10.1186/s12348-021-00251-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Phylactou M, Li JO, Larkin DFP. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br J Ophthalmol*. Jul, 2021;105(7):893–896. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319338. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, et al. Uveitis following the BNT162b2 mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection: a possible association. *Retina*. Aug2, 2021. doi: 10.1097/iae.0000000000003277. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ravichandran S, Natarajan R. Corneal graft rejection after COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol*. Jul, 2021;69(7):1953–1954. doi: 10.4103/ijo.IJO_1028_21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. 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*. Jul18, 2021;110:95–97. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Repajic M, Lai XL, Xu P, Bell's LA. Palsy after second dose of Pfizer COVID-19 vaccination in a patient with history of recurrent Bell's palsy. *Brain Behav Immun Health*. May, 2021;13:100217. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100217. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J Aapos*. May24, 2021. doi: 10.1016/j.jaapos.2021.05.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Santovito LS, Pinna G. Acute reduction of visual acuity and visual field after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine 2nd dose: a case report. *Inflamm Res*. Jun4, 2021;1-3. doi: 10.1007/s00011-021-01476-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertsov B, Hecht I. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve palsy: a case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Aug1, 2021;147(8):739–743. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1259. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid*. May3, 2021. doi: 10.1089/thy.2021.0142. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Wasser LM, Roditi E, Zadok D, Berkowitz L, Weill Y. Keratoplasty rejection after the BNT162b2 messenger RNA vaccine. *Cornea*. Aug1, 2021;40(8):1070–1072. doi: 10.1097/ico.0000000000002761. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. US Food and Drug Administration . Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine/ BNT162b2 emergency use authorization review memorandum. Accessed1August, 2021. <https://www.fda.gov/media/144416/download>
45. US Food and Drug Administration . Moderna COVID-19 vaccine/mRNA-1273 emergency use authorization review memorandum. Accessed1August, 2021. <https://www.fda.gov/media/144673/download>
46. Cirillo N, Doan R. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines-an unfolding story. *Lancet Infect Dis*. Jun7, 2021;21:1210–1211. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00273-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Erdur H, Ernst S, Ahmadi M, et al. Evidence for seasonal variation of Bell's Palsy in Germany. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3–4):128–130. doi: 10.1159/000492097. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Bhavsar KV, Lin S, Rahimy E, et al. Acute macular neuroretinopathy: a comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*. Sep-Oct, 2016;61(5):538–565. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.03.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Hwang CK, Sen HN. Concurrent vascular flow defects at the deep capillary plexus and choriocapillaris layers in acute macular neuroretinopathy on multimodal imaging: a case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. Dec, 2020;20:100866. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100866. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Madendag Y, Acmaz G, Atas M, et al. The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, and choroidal thickness. *Med Sci Monit*. Nov27, 2017;23:5657–5661. doi: 10.12659/msm.905183. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Fuchsjäger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, et al. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep, 2002;43(9):2841–2844. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. Aug3, 2021;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. Jun3, 2021;384(22):2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. Jun3, 2021;384(22):2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*. Aug6, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01608-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *Jama*. Jun22, 2021;325(24):2448–2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol*. Jul19, 2021. doi: 10.1002/ana.26172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Panovska-Stavridis I, Pivkova-Veljanovska A, Trajkova S, et al. Case of superior ophthalmic vein thrombosis and thrombocytopenia following ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021048. doi: 10.4084/mjhid.2021.048. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet*. May5, 2012;379(9827):1749–1761. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60437-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Jin SX, Juthani VV. Acute corneal endothelial graft rejection with coinciding COVID-19 infection. *Cornea*. Jan, 2021;40(1):123–124. doi: 10.1097/ico.0000000000002556. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-

- 19 patients. *Science*. Aug7, 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Hamilton A, Massera R, Maloof A. Stromal rejection in a deep anterior lamellar keratoplasty following influenza vaccination. *Clin Exp Ophthalmol*. Dec, 2015;43(9):838–839. doi: 10.1111/ceo.12560. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Matoba A. Corneal allograft rejection associated with herpes zoster recombinant adjuvanted vaccine. *Cornea*. Jun9, 2021. doi: 10.1097/ico.0000000000002787. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Vignapiano R, Vicchio L, Favuzza E, Cennamo M, Mencucci R. Corneal graft rejection after yellow fever vaccine: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. Jan28, 2021;1-4. doi: 10.1080/09273948.2020.1870146. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Ramakrishnan MS, Patel AP, Melles R, Vora RA. Multiple evanescent white dot syndrome: findings from a large Northern California Cohort. *Ophthalmol Retina*. Nov30, 2020. doi: 10.1016/j.oret.2020.11.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Jan, 2020;34(1):101412. doi: 10.1016/j.beem.2020.101412. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel)*. Apr29, 2021;9(5). doi: 10.3390/vaccines9050435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. Apr, 2021;21(4):195–197. doi: 10.1038/s41577-021-00526-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: the type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. Nov14, 2016;213(12):2527–2538. doi: 10.1084/jem.20161596. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Leibowitz JA, Woods AT, Kesselman MM, Mayi BS. Uveitis as a predictor of predisposition to autoimmunity. *Cureus*. Mar28, 2020;12(3):e7451. doi: 10.7759/cureus.7451. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Mailland MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. Jun, 2017;264(6):1035–1050. doi: 10.1007/s00415-016-8263-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Ocular Immunology and Inflammation are provided here courtesy of **Taylor & Francis**
