

[Ophthalmol Ther.](#) 2022 Feb; 11(1): 81–100.

Published online 2021 Dec 16. doi: [10.1007/s40123-021-00415-5](https://doi.org/10.1007/s40123-021-00415-5)

PMCID: PMC8675299

PMID: [34914035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914035/)

The Eye of the Storm: COVID-19 Vaccination and the Eye

The Eye of the Storm:COVID-19 ワクチン接種と眼

[Xin Le Ng](#)¹, [Bjorn Kaijun Betzler](#)², [Sean Ng](#)³, [Soon Phaik Chee](#)^{4 5 6 7}, [Lakshminarayanan Rajamani](#)^{5 7}, [Amit Singhal](#)⁸, [Andres Rousselot](#)⁹, [Carlos E Pavesio](#)¹⁰, [Vishali Gupta](#)¹¹, [Marc D de Smet](#)^{12 13}, [Rupesh Agrawal](#)^{14 15 16 17 18 19}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8675299/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)は、新技術に基づく新しいワクチンの開発に向けた世界的な対応にかつてないペースで拍車をかけた。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、眼症状を含むワクチンの全身性副作用に関する症例報告が出現している。投与されたワクチンは一般に、レシピエントに疾患を引き起こすことも、病原体に対する免疫応答を誘導することもできないため、COVID-19 ワクチン接種後の眼の現象の発現は、ワクチンによって誘発される免疫応答を介して起こる可能性がある和我々は仮定している。多くの中で、最もよくみられる眼の有害事象には、顔面神経麻痺、中心静脈静脈洞血栓症、急性前部ぶどう膜炎がある。これらの COVID-19 ワクチンによる眼(CVIO)の有害事象は、一部の COVID-19 患者の眼所見と類似している可能性がある。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公表済みの眼への副作用について包括的な概要を示すとともに、CVIO で発生した有害事象に関するさらなる研究を開始するための踏み台としての役割を果たす。

Keywords: Adverse events; COVID-19; Ocular manifestation; Side effects; Uveitis; Vaccination; Vaccine.

要点

COVID-19 ワクチン接種に関連する可能性がある公表済みの眼への副作用に関する包括的概要

COVID-19 ワクチン接種後の眼の現象は、ワクチンによって誘発される免疫応答を介して発生する可能性がある

COVID-19 ワクチンにより誘発された眼(CVIO)の有害事象が一部の COVID-19 患者の眼所見と類似する可能性がある

COVID-19 ワクチンに関連する眼の有害事象の発生率は、世界中で非常に多くの人が接種を受けていることを考慮すると、著しく低い。

治療は容易であることが多く、最悪の症例でも COVID-19 感染ほどではない。

このレビューは、リスクのある患者の綿密なモニタリングおよび教育のためのプロトコルを設計して実施できるように、眼科医および臨床医が眼の炎症のリスクが高い可能性のある患者を同定する上で有益となりうる。

[別のウィンドウで開く](#)

はじめに

コロナウイルスは普遍的に存在し、眼を含む複数の臓器に影響を及ぼす可能性がある。現在、ヒトに感染するコロナウイルスには合計 7 種類の株がある。感冒コロナウイルス株には、229E(アルファコロナウイルス属)、NL63(アルファコロナウイルス属)、OC43(ベータコロナウイルス属)、および HKU1(ベータコロナウイルス属)などがある。一方、病原性を示すウイルス株としては、MERS-CoV(ベータコロナウイルス属)や SARS-CoV(ベータコロナウイルス属)のほか、最近では SARS-CoV-2 などがある[1]。マウスモデルでは、ウイルス感染後初期に自己免疫反応性に関連した進行性の網膜変性が認められ[2]、この疾患は二相性を示すことが明らかにされた。最初の感染時には、網膜と網膜色素上皮の両方でウイルスとそれに関連するウイルス粒子が 1 週間にわたって検出され、in situ ハイブリダイゼーション法によって網膜の持続とリボ核酸(RNA)の持続的発現が検出された[3]。

BALB/c マウスなどの感受性の高い系統では慢性変性期が進行し、自己抗原に対する反応性を一部介して、光受容器、網膜色素上皮(RPE)、および神経節細胞が進行性に失われる[4]。したがって、コロナウイルスが感受性の高いヒトにおいて急性の眼症状とより遅発性の免疫介在性反応の両方を引き起こす可能性があることは驚くにあたらない。

さらに、実験モデルと自然疾患のいずれにおいても、SARS-CoV-2 はぶどう膜炎および眼の免疫応答との関連が報告されている[5,6]。COVID-19 の眼症状としては、結膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎、網膜出血、綿花様白斑、静脈怒張、蛇行血管などの網膜血管変化、視神経炎、脳神経麻痺による眼球運動障害、眼筋型重症筋無力症、急性涙腺炎、流涙などが知られている[7-19]。

入手可能な文献を対象としたこのレビューでは、COVID-19 ワクチンと関連する可能性がある眼への副作用の概要が示されている。このような疾患の発生率を検討することは、眼科医や臨床医が眼の有害事象のリスクが高

*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。

い患者を特定する上で有益であり、リスクの高い患者の綿密なモニタリングと教育のためのプロトコルを設計し、実施することが可能となる[20].

このレビューはヘルシンキ宣言の原則を遵守したものであり、研究には患者データが含まれていないため、当委員会のガイドラインに基づく特別な倫理上の承認は必要とされなかった。本稿は過去に実施された研究に基づくものであり、著者らが実施したヒトまたは動物を対象とした新たな研究は含まれていない。

COVID-19 ワクチン関連眼炎症

ワクチンによって結膜や眼瞼の反応、視神経炎、眼内炎症などの眼への副作用が誘発されることが報告されている[21-25].さらに、弱毒生ワクチンは由来する微生物による眼感染症を引き起こす可能性があり、特に免疫抑制患者などリスクの高い集団でその可能性が高い[26,27].COVID-19 mRNA ワクチンに含まれるアジュバントは、endosomal 受容体または Toll 様受容体(TLR)などの細胞質受容体を介して自然免疫を刺激する[28]。いくつかの自己免疫疾患、特に結合組織疾患では、核酸の代謝およびプロセッシングの変化が関連しており、それにより免疫後に免疫応答が惹起される可能性がある[29,30].COVID-19 に対する現在のワクチン接種キャンペーンの規模を考慮すると、急性および慢性の炎症反応が観察されている[31].具体的には心筋炎[32],腎移植の拒絶反応[33],ワクチン誘発性血栓性血小板減少症(vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia:VITT)[34]などがある。SARS-CoV-2 によってぶどう膜炎が誘発または再活性化された症例が報告されているが、感受性の高い個人の一部でCOVID-19 ワクチン接種に反応して免疫特権の喪失または不適応免疫が生じた可能性を示した文献は不足している[35].

3

現在までに、COVID-19 ワクチン接種に関連する可能性がある眼の炎症について、公表された報告と未公表の報告が数多くある(表 1)。COVID-19 ワクチンには、mRNA ワクチン(BNT162b2,Pfizer-BioNTech;mRNA-1273,Moderna),タンパクサブユニットワクチン(NVX-CoV2373,Novavax),ベクターワクチン(Ad26COVS1,Janssen Johnson&Johnson;AZD1222,Oxford-AstraZeneca),および全ウイルス(PiCoVacc,Sinovac;BBIBP-CorV,Sinopharm)が含まれる。報告された眼合併症は、ベル麻痺/顔面神経麻痺(n=30)、中心静脈静脈洞血栓症・血栓(n=15)、急性前部ぶどう膜炎(n=9)、急性黄斑視神経網膜症(n=8)、角膜移植拒絶反応(n=6)、前強膜炎(n=5)、汎ぶどう膜炎(n=4)、後部ぶどう膜炎(n=3)、脳神経麻痺(ベル麻痺/顔面神経麻痺を除く)(n=1)、中心性漿液性網脈絡膜症(n=1)、フォークト-小柳-原田病(n=2)、網膜中心静脈閉塞症(n=1)、両側性多病巣性脈絡膜炎(n=1)、上強膜炎(n=1)、中間部ぶどう膜炎(n=1)、傍中心性急性中黄斑症(n=1)、網膜下液(n=1)、両側性視神経炎(n=1)の 89 例であった(図 1)。報告されている疾患単位は、COVID-19 感染患者で報告されている眼症状と重複しているようであり、ヒトにおけるウイルスとワクチン媒介性免疫応答との間に共通の経路(おそらく TLR)があることが示唆される。さらに、COVID-19 ワクチン接種後にぶどう膜炎を発症した患者に関する未発表の報告がいくつかある。以下では、COVID-19 ワクチン接種後に報告された有害作用の一部について簡単に説明する。

表 1

COVID-19 ワクチン接種に続発する眼への副作用に関連して文献で報告された研究の概要

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
Ozonoff ら[36]	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
ベル麻痺および SARS-CoV-2 ワク チン				7 例
Shemer ら[37]	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	9～14 日	なし 21 例
COVID-19 ワクチ ン接種と顔面神 経麻痺との関連: 症例対照研究				
以下を参照のこと [74].				
Ad26COV1 ワクチ ン接種後に血小 板減少を伴った脳 静脈洞血栓症を 発症した米国の 症例報告(2021 年 3 月 2 日～4 月 21 日)	ワクチン接種後に受動的な報告システムを介して報告された血小血小板減少を伴う脳静脈洞血栓症の発生率に関する症例集積研究	Ad26COV1	6～17 日	固定し散大した瞳孔、 注視偏位、原因不明の 視覚変化 3 例
カステリら[75]				
COVID-19 ワクチ ン接種後の血小 板減少に関連す る脳静脈洞血栓 症	ワクチン接種後に発生した脳静脈洞血栓症の 1 例	AZD1222	11 日	軽度の視覚障害 1 例

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
Bayas ら[39]				
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	10 日	結膜充血、後眼窩痛、 複視 1 例
Phylactou ら[47]	Descemet membrane endothelial			
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	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	7 日～3 週間	霧視、充血、羞明 2 例
ワッサーら[48]	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	13～14 日	霧視、眼の不快感、充 血 2 例
ラヴィチャンドラン ら[49]	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	3 週間	霧視、充血 1 例
COVID-19 ワクチ ン接種後の角膜 移植拒絶反応				
Bøhler ら[45]	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	2 日	傍中心暗点 1 例
COVID-19 ワクチ ン接種後に急性 黄斑視神経網膜 症を発症				

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
Mambretti ら[44]				
2019 年のコロナ ウイルス感染症 に対するワクチン 接種後に発生し た急性黄斑視神 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	2 日	傍中心暗点 2 例
Michel ら[43]				
COVID-19 ワクチ ン接種後に急性 黄斑視神経網膜 症を発症	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	2 日	中心暗点 1 例
Santovito ら[52]				
Pfizer 社と BIONtech 社によ る COVID-19 ワク チンの 2 回目の 接種後に視力お よび視野が急激 に低下した症例 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	3 日	視力低下、視野の歪み 1 例
Mudie ら[53]				
COVID-19 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	3 日	視力低下、眼痛、充 血、羞明 1 例
Reyes-Capo ら[54]				
	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	2 日	痛みを伴わない水平両 眼複視 1 例

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
COVID-19 ワクチン接種後の急性外転神経麻痺 Fowler ら[55]				
COVID-19 mRNA ワクチン接種後に急性発症した中心性網膜症 Papasavvas ら[40]	ワクチン接種後に急性発症した中心性網膜症の 1 例	BNT162b2	3 日	霧視、変視症 1 例
フォークト-小柳-原田病の再活性化は、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後 6 年以上コントロールされている Vera-Lastra ら[59]	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	6 週	羞明、眼痛 1 例
SARS-CoV-2 ワクチン接種後にグレーヴス病を発症した 2 症例:アジュバントによって誘発された自己免疫/炎症症候群 Bialasiewicz ら[56]	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	2~3 日	なし
SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 2 回目の接種直後に網	ワクチン接種後に網膜中心静脈閉塞を発症した症例報告	BNT162b2	15 分	球後痛、充血および視力低下 1 例

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
	膜中心静脈閉塞 が発生 パレンスエラら [46]			
Pfizer 社と BioNTech 社によ る COVID-19 ワク チン接種後に急 性黄斑視神経網 膜症を発症 Leber ら[58]	ワクチン接種後に急性黄斑 視神経網膜症を発症した 1 症例	BNT162b2	48 時間	傍中心暗点 1 例
CoronaVac による SARS-CoV-2 ワク チン接種後に発 生した急性甲状 腺炎および両側 性視神経炎:症例 報告 El Sheikh ら[42]	ワクチン接種後に発症した両 側性視神経炎の 1 例	PiCoVacc	12 時間	急速に進行する視力低 下、左眼の動作時痛、 および頭痛 1 例
COVID-19 ワクチ ン接種後の急性 ぶどう膜炎 Goyal ら[57]	ワクチン接種後に発症した若 年性特発性関節炎(JIA)関連 前部ぶどう膜炎の 1 例	BBIBP-CorV	5 日	突然発症する両眼性の 霧視および羞明 1 例
COVID-19 ワクチ ン接種後に両側 性多巣性脈絡膜 炎を発症	COVID-19 ワクチン接種後に 両側性脈絡膜炎を発症した 症例報告	AZD1222	24 時間	眼痛、充血、飛蚊症、 重度の視力障害 1 例

評価	要約	研究中のワクチン	症状発現 までの時間	眼症状および症例数 (n)
Ish ら[38]				
COVID-19 ワクチン接種後に顔面神経麻痺まれな関連または偶然の一致	COVID-19 ワクチン接種後に顔面神経麻痺を発症した症例報告	BBV152	21 日	充血および流涙を伴う 右眼の閉眼困難 1 例
Rallis ら[50]				
COVID-19 ワクチン接種後の角膜移植拒絶反応	COVID-19 ワクチン接種後に発生した角膜移植拒絶反応の症例報告	BNT162b2	4 日	痛みを伴う充血および急速な視力低下 1 例
Pichi ら[51]				
アブダビの患者における眼の有害事象と不活化 COVID-19 ワクチン接種との関連	ワクチン接種後 15 日以内に眼の有害事象により三次医療機関を受診した患者の症例集積研究	BBIBP-CorV	1~10 日 (平均 5.2 日)	なし 7 例
Koong ら[41]				
COVID-19 に関連 mRNA ワクチン	ワクチン接種 5 日後にフォークト-小柳-原田病を発症した患者の症例報告	BNT162b2	5 日	なし 1 例
著者からの未発表データ	ワクチン接種後 6 週間以内に眼の炎症により三次医療機関を受診した患者の症例集積研究	BNT162b2, mRNA-1273, Sinovac	1 日~6 週間	なし 17 例

[別のウィンドウで開く](#)

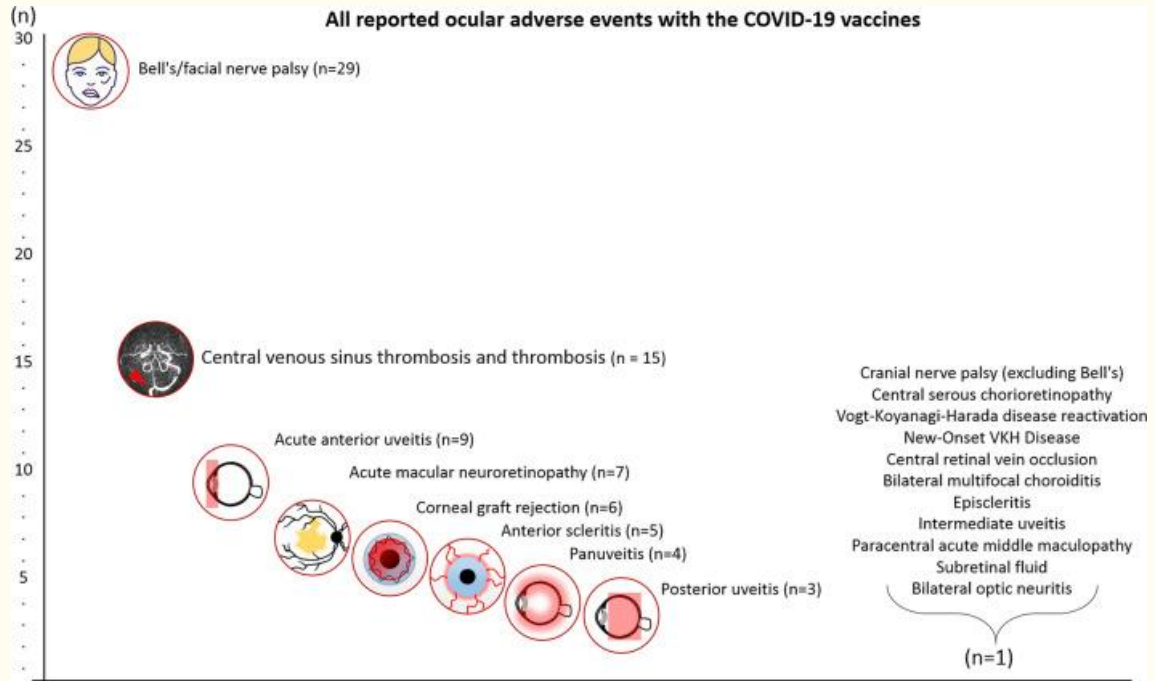


図 1

COVID-19 ワクチン接種後に発生した眼の有害事象について、被験者の総数と臨床像を図示した模式図

ベル麻痺/顔面神経麻痺

BNT162b2 および mRNA-1273 ワクチンの臨床試験の一部として実施されたある研究では、プラセボ群(n=1)と比較してワクチン群(n=7)でベル麻痺の発生率が高かったことが明らかにされた[36]。症状発現までの時間については言及されなかった。ある症例対照研究では、顔面神経麻痺を呈して 30 日前に BNT162b2 ワクチンの接種(1 回目または 2 回目)を受けた患者 21 名とワクチン未接種の対照 44 名を比較したところ、顔面神経麻痺の発生率に有意差は認められなかった[37]。しかし、いずれの研究にも眼症状や眼科検査の詳細は含まれておらず、患者の視覚的アウトカムも示されていない。Ishらによる別の症例報告では、COVAXIN の 2 回目の接種から 3 週間後に顔面神経麻痺を発症した中年男性が報告されている[38]。プレドニゾン 1 mg/kg を 2 週間にわたり漸減しながら経口投与したところ、10 日目の評価で症状が改善した。

上眼静脈血栓症

まれな症例である脳静脈洞血栓症と、その結果眼窩に炎症の症状と徴候を伴うワクチン誘発性免疫性血小板減少症に加えて、両側性的上眼静脈血栓症を発症した患者 2 例の報告が公表されている[39-41]。血栓症を確認するために実施される検査には、コンピュータ断層撮影(CT)、頭頸部の血管造影および脳の磁気共鳴画像法(MRI)がある。これら 3 試験で血栓が報告された 15 例のうち 4 例に結膜充血、固定散瞳、注視偏位、複視、眼球後痛、特定不能の視覚変化などの眼症状が認められた。4 人全員が女性であり、2 人には肥満、甲状腺機能低下症、経口避妊薬(OCP)の使用など、血栓症の追加的な危険因子が認められた。ワクチン接種後 6~17 日の間に症状が認められた。被験者には AZD1222 または Ad26COVS1 のいずれかのワクチンを接種した。注目すべきことに、Ad26COVS1 は単回接種ワクチンとして設計された。いずれの試験にも、被験者の詳細な眼科検査、治療または視力アウトカムは含まれていなかった。

急性前部ぶどう膜炎

現地の著者ら(未発表データ)は、ワクチン接種後に急性前部非肉芽腫性ぶどう膜炎を発症した7症例を報告している。発症時期は、BNT162b2 または mRNA-1273 ワクチンの1回目または2回目の接種から1日~1カ月後であった。同様に、El Sheikh らは BBIBP-CorV ワクチンの接種後に急性ぶどう膜炎を発症した1症例を報告している[42]。この女性被験者は、ワクチンの2回目の接種から5日後に両眼の霧視および羞明が急性発症し、若年性特発性関節炎(JIA)に伴う前部ぶどう膜炎と診断され、コルチコステロイドの局所投与に反応した。

急性黄斑視神経網膜症(AMN)

4名の女性被験者が暗点を訴えた。全員が経口避妊薬(OCP)を服用しており、ワクチンの1回目の接種から2日後に症状が現れた[43-45]。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。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。血管造影で毛細血管のわずかな脱落も認められた。全ての被験者にAZD1222が接種された。別の症例報告では、BNT162b2 ワクチンの2回目の接種から48時間後に両側性の暗点と光視症を発症した若年女性の症例がバレンスエラらによって報告されている[46]。この被験者は避妊のためにエトノゲストレル/エチニルエストラジオール 0.12-0.015 mg/24時間錠リングを使用していた。OCTでは、外側核層の傍中心窩の過反射巣と楕円体の顆粒が認められた。症状は1週間後に完全に消失した。

角膜移植拒絶反応

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症例が2例報告されているが、いずれも女性で、ワクチン投与の21日前と6年前に移植を受けていた[47]。良好に管理されたヒト免疫不全ウイルス感染症の顕著な既往があり、ウイルス量が検出限界未満であった1例で、ワクチンの1回目の接種から7日後に症状が発現した。もう1人の患者は2回目の投与から3週間後に症状が発現した。DMEKの両症例では、細隙灯顕微鏡検査と前部光干渉断層撮影(OCT)により、中等度の結膜充血、びまん性角膜浮腫、および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明らかになった。全層角膜移植術(PKP)を受けた3例でも拒絶反応が報告されたが、3例とも男性で、1例には再移植の既往があった。PKPによる拒絶反応のうち2例は、患者がワクチンの1回目の接種を受けてから13-14日後に発生したのに対し、3例目は同じく1回目の接種から21日後に発生した[48,49]。2例のDMEK拒絶反応と3例のPKP拒絶反応のうち2例は、コルチコステロイドの内服と外用で治療に成功した。被験者に接種されたワクチンには、BNT162b2 ワクチンとAZD1222 ワクチンが含まれていた。また、Rallis らは、68歳の女性がBNT162b2 ワクチンの1回目の接種から4日後に左眼の角膜移植片不全を発症した症例を報告している[50]。Fuchs 角膜内皮ジストロフィーに対して両側デスメ膜剥離角膜内皮移植術(DSAEK)を受け、2020年10月にDSAEKが不成功に終わったために左反復全層角膜移植術(PKP)を受けた既往があった。細隙灯顕微鏡検査では、結膜充血、角膜移植片浮腫、びまん性角膜点状染色、デスメヒダ、散在性角膜後面沈着物および前房活動が認められた。移植した右眼は健康であった。左眼に強力なコルチコステロイドを局所投与し、基礎にあるヘルペス性角膜炎をカバーするためにアシクロビルを経口投与した。移植片拒絶反応は投与3週間後に完全に消失した。

前部強膜炎

ワクチン接種後に前部強膜炎を発症した症例が数例報告されている。我々の未発表データによると、BNT162b2 の 2 回目の接種から 1~4 日後に、女性被験者にびまん性前部非壊死性前部ぶどう膜炎が 3 例認められている。1 例では、コルチコステロイドの局所投与と追加の経口 NSAID の投与により、症状を伴う視力低下が消失した。Pichi らは、BBIBP-CorV ワクチンの接種後に前部強膜炎を発症した 2 症例を報告している[51]。1 人の患者がワクチンの接種から 1 週間後に両眼の疼痛と充血を訴えたが、局所ステロイドの用量を漸減したところ消失した。

汎ぶどう膜炎

いくつかの症例報告が確認された。最初の症例は、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であった[52]。視力障害の持続は 1 日未満で、視野欠損の自覚、片側頭痛、悪心、無力症および軽度の錯乱を伴っていた。それ以上の調査は行われなかった。2 例目は、検査で汎ぶどう膜炎と判明した女性患者に関するものであった[53]。2 回目の投与から 3 日後に症状が発現した。この女性は職場で日常的に受けている必須検査の一環として、鼻咽頭スワブによる COVID-19 感染症の検査を毎週受けていたが、陽性と判定されたのは 1 人のみで、その後の検査結果は陰性であった。この患者には COVID-19 の症状はみられず、COVID-19 患者との接触歴もなかった。50 mg/日の経口プレドニゾンと 2 時間毎のジフルプレドナートの投与を開始して 3 週間継続し、コルチコステロイドの用量を漸減しながら全身投与すると、両眼の視力が 20/500 から 20/20 に改善した。3 週間後に脈絡膜の肥厚が再発したため、本稿執筆時点でコルチコステロイドの全身投与を再開した。OCT を施行したところ、硝子体の残骸と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。脳および眼窩の造影 MRI では著明な所見は認められなかった。いずれの被験者も BNT162b2 ワクチンの接種を受けていた。

後部ぶどう膜炎

2 例の女性被験者が BNT162b2 の 2 回目の接種から 3-6 週後に後部ぶどう膜炎を発症して Singapore の地方施設を受診した(未発表データ)。1 例では左眼に暗点と光視症が認められ、もう 1 例では網膜機能障害と乳頭炎が認められた。コルチコステロイドの投与により症状は消失した。男性患者 1 名も mRNA-1273 の初回投与から 7 日後に視力低下を訴え、後部ぶどう膜炎と診断された。コルチコステロイドの経口および局所投与により症状は消失した。

脳神経麻痺(ベル麻痺/顔面神経麻痺を除く)

BNT162b2 ワクチンを接種した健康な女性が、接種 2 日後に孤立性外転神経麻痺を発症したことが報告されている[54]。麻痺の持続に関する詳細は報告書に記載されていない。細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、MRI による脳と眼窩の非造影検査では、患者に目立った所見は認められなかった。

中心性網膜症

BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種から 69 時間後、軽度の屈折性遠視の既往がある 33 歳の男性が霧視と変視症を発症し、その後中心性網膜症と診断された[55]。眼底検査では、中心窩反射の消失と出血を伴わない黄斑部の腫脹が認められた。画像検査などのさらなる検査が実施された。OCT では、網膜神経感覚部に斑状の漿液性網膜剥離が認められた。漿液性網膜剥離の領域では、OCT では脈絡膜毛細血管の血流信号が全体的に減弱しているのに対し、FA では点状の漏出が認められた。1 コースのスピロラクトン投与後、全ての患者の症状はフォローアップ時に消失した。

フォークト-小柳-原田(VKH)病

VKH が 6 年間良好にコントロールされていた女性患者が、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。最初に発症した VKH は重度であったため、急性期および維持療法としてインフリキシマブの点滴が必要となった。接種前には、1 回目の接種の 3.5 週間前と 2 回目の接種の 7.5 週間前にインフリキシマブの点滴が行われていた[40]。細隙灯顕微鏡検査では、豚脂様角膜後面沈着物を伴う前房の炎症が認められた。さらに、OCT 画像では網膜ヒダ、網膜下液および脈絡膜の肥厚が認められた。経口コルチコステロイドおよびインフリキシマブ療法の開始後、VKH 病の再活性化は抑制された。別の報告では、眼疾患の既往がない 54 歳の男性患者が、BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種から 1 週間後に急性かつ両側性の無痛性の霧視を発症した。診察と画像検査はフォークト-小柳-原田病と一致しており、原田病の診断につながった。最初に高用量のメチルプレドニゾロンを静注し、続いてプレドニゾロンを経口投与したところ、症状は消失した[41]。

網膜中心静脈閉塞症

Bialasiewicz らは、以前は健康であった 50 歳の男性患者がワクチン接種後に網膜中心静脈閉塞を発症した症例を報告した[56]。BNT162b2 の 2 回目の接種を受けた後の 15 分間のサーベイランス期間中に、患者は球後痛、充血、および左眼の視力低下を発症し、最終的に網膜中心静脈閉塞が原因であることが判明した。血栓形成傾向パネル、血算、D ダイマー値などの検査では、特筆すべき結果は得られなかった。

両側性多巣性脈絡膜炎

Goyal らは、34 歳の男性患者がワクチン接種後に両側性脈絡膜炎を発症した症例を報告している[57]。AZD1222 の 2 回目の投与から 1 週間後、患者は右眼に重度の視力障害を発症した。検査の結果、右眼黄斑部に大きな漿液性剥離が認められた。さらに、超音波検査で両眼に脈絡膜の肥厚が認められた。2 週間の経口コルチコステロイド投与コース終了後、患者の視力は完全に回復した。

上強膜炎

Pchi らは、以前に BBIBP-CorV ワクチンの接種を受けていた患者に上強膜炎が発生した 1 例を報告した。しかし、この症例の詳細は報告されなかった[51]。

中間部ぶどう膜炎

*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。

筆者らは、ワクチン接種後に中間部ぶどう膜炎を発症した 50 歳の女性患者の症例を経験している。BNT162b2 の初回投与を受けてから 9 日後、患者は既存の中間部ぶどう膜炎が増悪し、嚢胞様黄斑浮腫を併発した。

傍中心性急性中期黄斑症

Pichi らは、傍中心性急性中黄斑症の 1 症例を報告している[51]。BBIBP-CorV ワクチンの接種から 20 分後に、頻脈、収縮期血圧の上昇、および左眼の下暗点が認められた。眼底検査では中心窩の上方に点状出血が認められ、OCT 血管造影では中心窩無血管帯の上方拡大が認められた。

網膜下液

Pchi らは、以前に BBIBP-CorV ワクチンの接種を受けた患者における網膜下液の症例を報告した。しかし、それ以上の詳細は報告されなかった[48]。

両側性視神経炎

Leber らは、ワクチン接種後に急性甲状腺炎と両側性視神経炎を発症した 1 例を報告している[58]。PiCoVacc の 2 回目の投与を受けてから 12 時間後に、32 歳の女性が急速に進行する視力低下、左眼の動作時痛、頭痛を訴えた。さらに、左眼の耳側視野の欠損も認められた。最高矯正視力は左眼で 20/200 であったが、右眼では 20/20 で維持されていた。眼底検査で両眼の乳頭腫脹が認められ、左眼でより顕著であった。その後の頭蓋内圧亢進、脱髄疾患、頭蓋内感染、および炎症に対する精査では、著明な所見は認められなかった。その後、患者はワクチン接種に関連した両側性視神経炎と診断され、コルチコステロイドの静脈内投与による治療を受け、その後視力が改善した。

グレーヴス病

ワクチン接種後にグレーヴス病(GD)を発症した 2 症例が報告された。1 人の患者には COVID-19 感染症の既往と肺動脈性肺高血圧症が認められた。2 人とも BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種を受け、2~3 日後に症状を報告し、その後グレーヴス病と診断された[59]。甲状腺刺激ホルモン(TSH)、サイロキシンとトリヨードサイロニン、抗甲状腺ペルオキシダーゼ、抗サイログロブリン、抗 TSH と抗 TSH 抗体を含む生化学的検査が行われ、検査結果は活動性 GD を示した。この研究では眼症状や眼科検査についての記載はなかった。両患者の症状は、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(autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants:ASIA)の診断基準に合致する[28,60]。

機序に関する洞察と影響

ワクチンの強度と効力を高めるために、ワクチンを介した免疫応答を強化することを目的としたアジュバントが添加される。アジュバントは一般に有効かつ安全であるが、アジュバントの投与は、素因のある人や遺伝的に感受性のある人の一部で自己免疫/炎症症候群を引き起こすことがある(図 2)。WHO によると、約 185 種類の COVID-19 ワクチンが基礎実験と動物モデルで検討されている。現在、約 114 のワクチンが第 I~IV 相臨床試験

の様々な段階にある。広範囲にわたる世界的なワクチン接種プログラムにより、これまでに報告された有害事象はほとんどない。現在、COVID-19 ワクチンには 4 つの種類がある。COVID-19 ワクチンの 4 つのクラスはいずれも、臨床試験の様々な段階にある(図 3 に要約)。

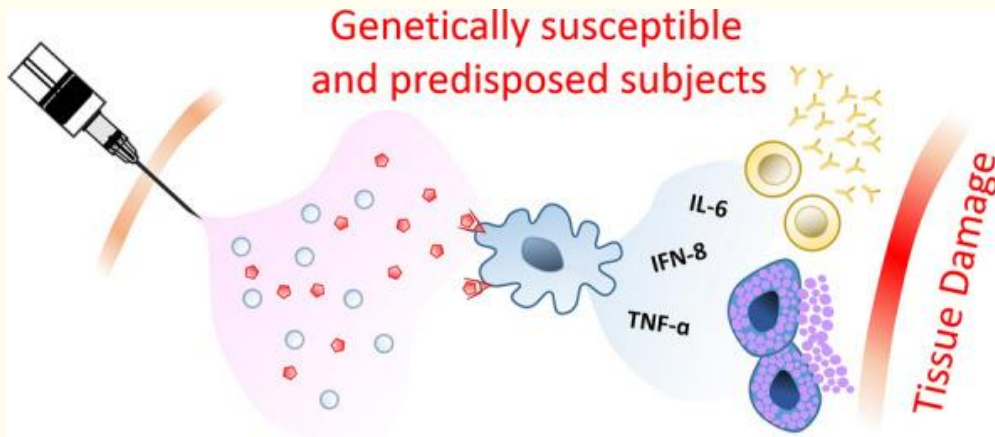


図 2

COVID-19 ワクチン接種後の眼の炎症について考えられる仮説: 遺伝的に感受性が高く素因のある被験者におけるワクチン接種後の炎症におけるアジュバントの潜在的役割の説明

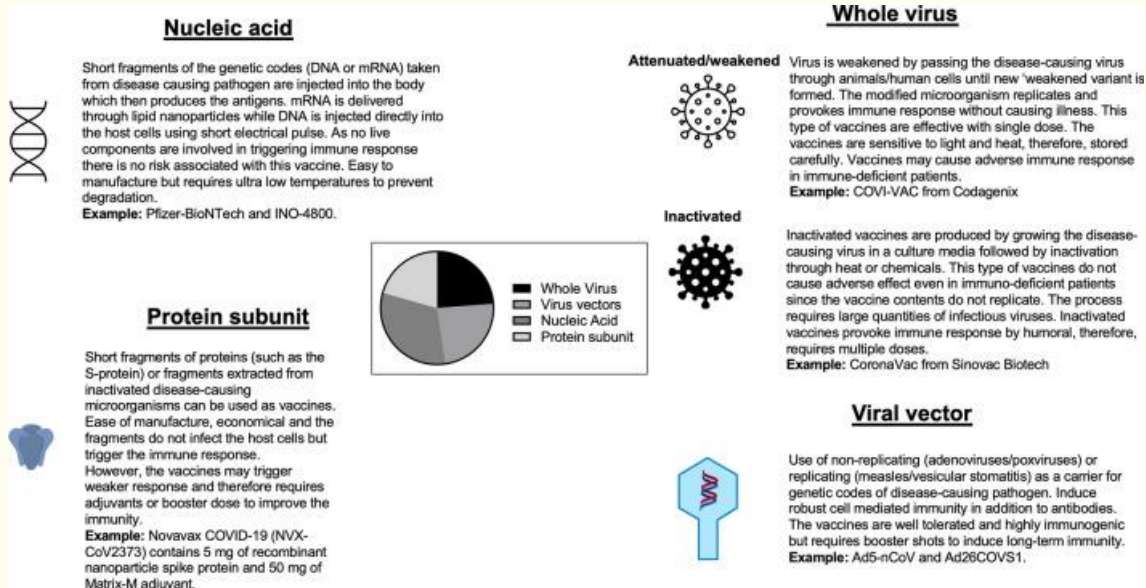


図 3

臨床試験の各段階(第 I~III 相)における COVID-19 ワクチンの開発状況(2021 年 1 月現在)とその分類を示した円グラフ

ワクチン関連ぶどう膜炎(VAU)は、これまでに B 型肝炎ワクチン、HPV ワクチン、インフルエンザワクチン、BCG ワクチン、麻疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・風疹混合(MMR)ワクチン、水痘ワクチンなど、ほぼ全てのワクチンで

報告されている[61].VAUの原因としては、アジュバントに対する反応以外にも、ワクチンペプチド断片とぶどう膜自己ペプチドとの分子擬態や、免疫複合体の沈着につながる遅延型過敏反応などが考えられている[62].さらに、網膜ペプチドとスパイクタンパク質の抗原性が類似している可能性を除外することはできない。

投与されたワクチンはレシピエントに疾患を引き起こすことはできないが、それでも感染に対する免疫応答を誘導することができるため、COVID-19 ワクチン接種後の眼イベントには、感受性の高い個人におけるRNA(スパイクタンパク質)の代謝変化とTLRの誘導が関与しているという仮説を立てた。

COVID-19 ワクチン接種による角膜移植拒絶反応については、マウスモデルでTLRが誘導されたことから、Th1細胞を介した角膜移植拒絶反応への寄与が示されている[63].感受性のある個体でRNAが持続すると、眼表面のTLRが活性化され、同種移植片の拒絶に寄与する可能性がある(図4)。拒絶反応が発生した場合に移植片の健康状態をモニタリングし、より早期の治療を開始できるようにするため、ワクチン接種後の角膜移植患者にはより綿密なフォローアップを考慮することを提案する。予防的コルチコステロイドの役割も同様に評価される。これは、コルチコステロイドの全身投与による副作用とのバランスをとる必要があるが、移植片の喪失の可能性と視力予後の悪化を減少させるのに役立つであろう。パンデミックのこの時期には、緊急ではない角膜移植手術のスケジュール変更も考慮することがある。



図 4

COVID-19 ワクチン接種後に起こりうる角膜移植拒絶反応の経路/機序の例

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。検討された AMN 症例のうち、4 人の被験者全員に OCP 使用の交絡因子が認められた。しかし、AMN は比較的まれであり、ワクチン接種と疾患発症との間に時間的な関連性があることを考慮すべきである。OCP の使用は、黄斑、網膜神経線維層、および脈絡膜の厚さの構造的変化との関連が報告されており[64],AMN の危険因子として同定されている。これは、閉経前の女性の眼組織(脈絡膜や網膜など)にエストロゲンとプロゲステロンの受容体が存在するためと考えられる[65].OCP の併用は AMN に対する眼組織の感受性を増加させる可能性があるかと仮定されている。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(図 5)。

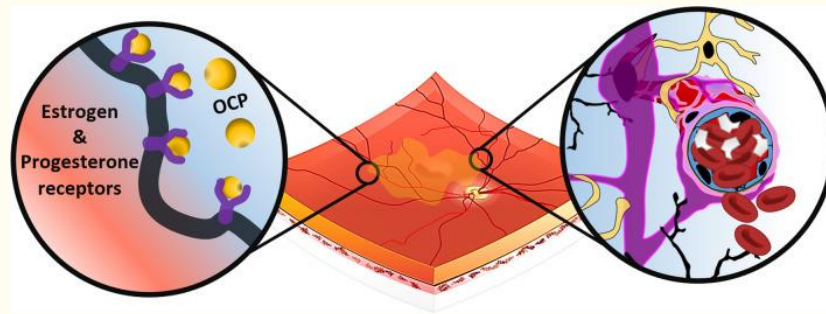


図 5

COVID-19 ワクチン接種後に急性黄斑視神経網膜症が発症する機序の例

ぶどう膜炎に関しては、上述の症例報告と COVID-19 感染が確認された患者の報告との間に同様の時系列がみられることに注目すると興味深い[10]. 注目すべきことに、ワクチン接種後の症例と感染症例の両方が 2 週間以内に急性に発症した。さらに、COVID-19 に対する多臓器炎症反応の一部として両側性前部ぶどう膜炎が報告されており、VKH を発症した COVID-19 患者も報告されている[66,67]. このことから、炎症は自然免疫応答の二次的なものであり、感受性の高い個人では RNA 代謝が変化しており、ウイルスまたはワクチンによって TLR(VKH にみられるような)が過剰に活性化している可能性があるという理論が支持される[59].

CSVТ と血栓症の症例に関しては、ワクチン投与と眼の血栓塞栓症の病態、例えば網膜静脈閉塞症(RVO)との時間的関係を詳細に検討することを提案する。以前は健康であった COVID-19 患者で RVO が報告されている[68]. VITT の設立により、眼の血栓塞栓現象に関する報告が今後さらに増えても不思議ではない。

自己免疫疾患(AID)患者は炎症促進状態にあり、網膜炎や黄斑症などの眼炎症を起こしやすい[69]. この目的のために前述のグレーヴス病に関する報告を含めたが、特にグレーヴス病は眼症と関連していることが知られており、眼症はこの疾患の最初の臨床症状となる可能性がある。ワクチン接種後の AID の再燃に寄与すると提唱されている機序としては、分子擬態、直接的な炎症性傷害、ワクチンのアジュバント(ASIA と同様)による免疫補体複合体の沈着、抗原交差反応性などがある[70-73]. はじめに記載したように、感受性の高い患者における RNA の代謝異常と TLR の誘導についても考慮すべきである。関与する機序の詳細についてより多くの情報が明らかにされるにつれて、感受性の高い集団が同定され、予防的にスクリーニングされることが期待される。ワクチン接種後のグレーヴス病患者についても考慮すべきであり、疾患の再活性化をモニタリングするよう助言すべきである。徴候と症状の早期発見と早期治療のためには、患者教育と患者のグレーヴス病の管理に關与する主な内分泌医/医師と眼科医との協働が極めて重要である。角膜移植患者と同様に、予防的治療の見直しが患者にとって有益となる可能性がある。

考慮すべき結果は、自己免疫疾患患者におけるワクチンの反応である[73]. 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。しかしながら、上記に加えて、自己免疫疾患患者における不適応免疫応答が疾患の再活性化につながる結果(VKH 病と同様)を考慮すべきである。そのためには、ワクチンに対する自己免疫疾

患患者の反応を明らかにし、その反応がこの集団で最適でないかどうかを確認することが不可欠である。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。

上記のレビューには限界があることを認識しておきたい。この記事は、これまでに報告されたワクチン関連の眼の有害事象を統合するための取り組みを示したものである。そのため、ワクチン接種に関連して眼科領域で最初に発現する可能性がある眼の有害事象について、多様な症状の概要を把握するための組み入れ基準は数多く存在する。ワクチンの入手可能性、ワクチン接種キャンペーンに対する国際的なアプローチ、および主に症例報告を対象としてレビューされた研究の性質にはばらつきがあるため、COVID-19 ワクチン接種に関連すると考えられる患者の評価および症例の統合に関しては大きな不均一性が認められる。本稿では、特定の個人にワクチンによる眼の有害事象が発生しやすい遺伝的素因があることを提唱する。この論文が、ワクチン接種後の眼の有害事象に関して、より洗練され標準化された研究の出発点となることを願っている。

結論

このレビューで考察している COVID-19 ワクチンは比較的新しいものである。レビューされた文献の多くは、症例報告と症例シリーズで構成されていた。多くの報告では、患者の眼科検査、画像検査、治療および視力アウトカムに関する詳細が限られていた。詳細は様々であるが、このような症例報告は COVID-19 ワクチンに関連して起こりうる眼への副作用を反映したものである。これらの薬剤の副作用に関するデータは日々増加しており、これらの副作用に関する知識は現在も増え続けている。これらのワクチンの初期の性質を考慮すると、このレビューでは因果関係を確立することはできない。さらに、本稿で検討したワクチン接種後の眼への副作用症例の大半では、治療開始後に速やかな回復がみられた。COVID-19 ワクチンに関連するこれらの有害事象の発生率が著しく低いという事実に注目する価値がある。世界中で非常に多くの人々が予防接種を受けていることを考えると、これは特に重要である。現在のところ、特定の眼科集団にワクチン接種の禁忌があることを示唆するエビデンスはない。

このレビュー論文は、COVID-19 ワクチン接種後に起こりうる眼の関連性に関する多施設共同研究に先行するものであり、最終的には COVID-19 ワクチン接種と相関する眼内炎症に関連する可能性のあるバイオマーカーを検討することになる。専用の眼科レジストリーを導入するか、症例の収集とプロファイリングのために既存のレジストリーに眼科部門を設立することで、COVID-19 の眼感染症およびワクチン接種に関連する併存症についての理解がさらに深まるであろう。その後、これらの症例は、将来の可能性を評価し追跡するために開発されたより一貫性のあるプロトコルを用いてレビューおよび評価される。これは危険因子の確立にも役立つと思われる(図 66)。

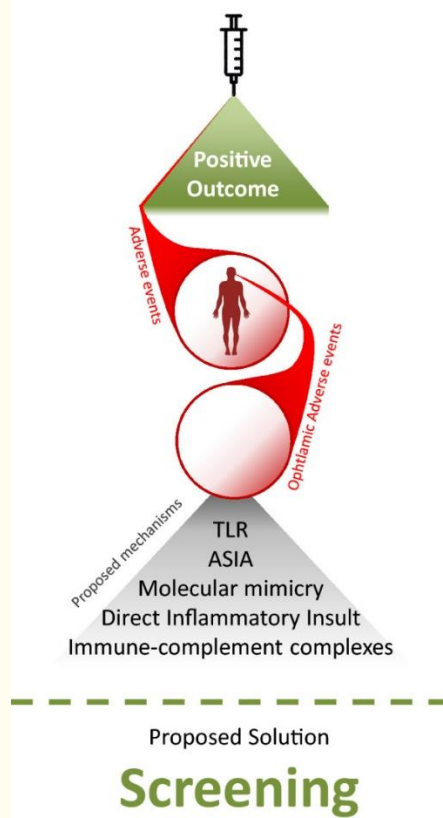


図 6

Eye of the storm:COVID-19 ワクチン接種と眼の有害事象

謝辞

資金源

本研究または本論文の公表に対して、資金提供または資金援助は受けなかった。

著者

指名された著者は全員、本稿の著者資格に関する International Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)の基準を満たしており、論文全体の完全性に責任を持ち、本バージョンの公表を承認している。指名された著者は全員、本稿の著者資格に関する International Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)の基準を満たしており、論文全体の完全性に責任を持ち、本バージョンの公表を承認している。

著者の貢献

Xin Le Ng と Rupesh Agrawal は、このレビューを概念化して計画した。Xin Le Ng、Bjorn Kaijun Betzler および Sean Ng は、文献をレビューして原稿を執筆した。Xin Le Ng 氏、Bjorn Kaijun Betzler 氏、Sean Ng 氏、Soon Phaik Chee

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

氏、Lakshminarayanan Rajamani 氏、Amit Singhal 氏、Andres Rousselot 氏、Carlos E Pavesio 氏、Vishali Gupta 氏、Marc D.de Smet 氏および Rupesh Agrawal 氏は、結果の解釈に貢献するとともに、本論文に対して批判的なフィードバックを提供した。

情報開示

Rupesh Agrawal は、シンガポールの National Medical Research Council(NMRC)からの Clinician Scientist Award(CSA)に対する 2020-2023 年からの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。Lakshminarayanan Rajamani は、Duke シンヘルズ Duke-NUS COVID-19 Innovation grant(05/FY2020/P2(C2)/06-A69)からの資金援助に感謝する。著者は本研究への資金提供を受けていない。Xin Le Ng、Bjorn Kaijun Betzler、Sean Ng、Soon Phaik Chee、Amit Singhal、Andres Rousselot、Carlos E Pavesio、Vishali Gupta および Marc D.de Smet は、いずれも開示すべき情報がないことを確認している。

倫理ガイドラインの遵守

このレビューはヘルシンキ宣言の原則を遵守したものであり、研究には患者データが含まれていないため、当委員会のガイドラインに基づく特別な倫理上の承認は本研究には要求されなかった。本稿は過去に実施された研究に基づくものであり、著者らが実施したヒトまたは動物を対象とした新たな研究は含まれていない。

データの利用可能性

本研究ではデータセットの作成や解析が行われなかったため、データ共有は本稿には適用されない。

References

1. 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*. 2020;28:391–395. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Detrick B, Lee MT, Chin MS, Hooper LC, Chan CC, Hooks JJ. Experimental coronavirus retinopathy (ECOR): retinal degeneration susceptible mice have an augmented interferon and chemokine (CXCL9, CXCL10) response early after virus infection. *J Neuroimmunol*. 2008;193:28–37. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Komurasaki Y, Nagineni CN, Wang Y, Hooks JJ. Virus RNA persists within the retina in coronavirus-induced retinopathy. *Virology*. 1996;222:446–450. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Chin MS, Hooper LC, Hooks JJ, Detrick B. Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR) *J Neuroimmunol*. 2014;272:42–50. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017–1032. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Armstrong L, Collin J, Mostafa I, Queen R, Figueiredo FC, Lako M. In the eye of the storm: SARS-CoV-2 infection and replication at the ocular surface? *Stem Cells Transl Med*. 2021;10:976–986. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Scalinci SZ, Trovato BE. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-

19. IDCases. 2020;20:e00774. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Otaif W, Al Somali Al, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: a case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20:100917. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e1056–e1057. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Mazzotta C, Giancipoli E. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis Preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:513–520. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100550. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620976018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol.* 2020;40:398–402. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, El Fakiri K, El Qadiry R, Hajji I, et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19. *Am J Case Rep.* 2020;21:e925897. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Oliveira RMC, Santos DH, Olivetti BC, Takahashi JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78:385–386. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Greer CE, Bhatt JM, Oliveira CA, Dinkin MJ. Isolated cranial nerve 6 palsy in 6 patients with COVID-19 infection. *J Neuroophthalmol.* 2020;40:520–522. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Martínez Díaz M, Copete Piqueras S, Blanco Marchite C, Vahdani K. Acute dacryoadenitis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Orbit.* 2021 doi: 10.1080/01676830.2020.1867193. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province. *China JAMA Ophthalmol.* 2020;138:575–578. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* 2020;173:1027–1028. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Chau CYC, Chow LLW, Sridhar S, Shih KC. Ophthalmological considerations for COVID-19 vaccination in patients with inflammatory eye diseases and autoimmune disorders. *Ophthalmol Ther.* 2021;10:201–209. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Baxter R, Lewis E, Fireman B, DeStefano F, Gee J, Klein NP. Case-centered Analysis of optic neuritis after vaccines. *Clin Infect Dis.* 2016;63:79–81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Agarwal A, Garg D, Goyal V, Pandit AK, Srivastava AK, Srivastava MP. Optic neuritis following anti-rabies vaccine. *Trop Doct.* 2020;50:85–86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Arshi S, Sadeghi-Bazargani H, Ojaghi H, Savadi-Oskouei D, Hekmat S, Jastan M, et al. The first rapid onset optic neuritis after measles-rubella vaccination: case report. *Vaccine.* 2004;22:3240–3242. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. van de Geijn EJ, Tukkie R, van Philips LA, Punt H. Bilateral optic neuritis with branch retinal artery occlusion associated with vaccination. *Doc Ophthalmol.* 1994;86:403–408. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Basiliou A, Jivraj I, DeAngelis D. Acute unilateral ptosis and myositis following the H1N1 influenza vaccine. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36:e16–e17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Liang Y, Meng FY, Pan HF, Ye DQ. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2274–2280. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003;362:1659–1666. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. 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 SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel)* 2021;9:435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:195–197. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med.* 2016;213:2527–2538. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines and what it means for other diseases. *Nature.* 2021;589:16–18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices-United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:977–982. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Del Bello A, Marion O, Delas A, Congy-Jolivet N, Colombat M, Kamar N. Acute rejection after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination in a patient who underwent a kidney transplant. *Kidney Int.* 2021;100:238–239. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Aleem A, Nadeem AJ. *Coronavirus (COVID-19) vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)* Treasure Island: StatPearls Publishing LLC; 2021. [[Google Scholar](#)]
35. Sanjay S, Mutalik D, Gowda S, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R. Post coronavirus disease (COVID-19) reactivation of a quiescent unilateral anterior uveitis. *SN Compr Clin Med.* 2021 doi: 10.1080/02713683.2021.1905001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:450–452. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. 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.* 2021;147:739–743. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Ish S, Ish P. Facial nerve palsy after COVID-19 vaccination: a rare association or a coincidence. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69:2550–2552. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. 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.* 2021;397:e11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Pappasavvas I, Herbolot 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*. 2021;11:21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Koong LR, Chee WK, Toh ZH, Ng XL, Agrawal R, Ho SL. Vogt-Koyanagi-harada disease associated with COVID-19 mRNA vaccine. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 doi: 10.1080/09273948.2021.1974492. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. ElSheikh RH, Haseeb A, Eleiwa TK, Elhusseiny AM. Acute uveitis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 doi: 10.1080/09273948.2021.1962917. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Michel T, Stolowy N, Gascon P, Dupessey F, Comet A, Attia R, et al. Acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccine. *J Ophthalmic Inflamm Infection*. 2021 doi: 10.21203/rs.3.rs-632137/v1. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Mambretti M, Huemer J, Torregrossa G, Ullrich M, Findl O, Casalino G. Acute macular neuroretinopathy following coronavirus disease 2019 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;2021:1–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Bøhler AD, Strøm ME, Sandvig KU, Moe MC, Jørstad ØK. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye (London)* 2021 doi: 10.1038/s41433-021-01610-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Valenzuela DA, Groth S, Taubenslag KJ, Gangaputra S. Acute macular neuroretinopathy following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;24:101200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Phylactou M, Li JO, Larkin DFP. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:893–896. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Wasser LM, Roditi E, Zadok D, Berkowitz L, Weill Y. Keratoplasty Rejection After the BNT162b2 messenger RNA Vaccine. *Cornea*. 2021;40:1070–1072. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Ravichandran S, Natarajan R. Corneal graft rejection after COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1953–1954. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Rallis KI, Ting DSJ, Said DG, Dua HS. Corneal graft rejection following COVID-19 vaccine. *Eye (London)* 2021 doi: 10.1038/s41433-021-01671-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. 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 doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3477. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. 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*. 2021 doi: 10.1007/s00011-021-01476-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Mudie LI, Zick JD, Dacey MS, Palestine AG. Panuveitis following Vaccination for COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 doi: 10.1080/09273948.2021.1949478. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021 doi: 10.1016/j.jaapos.2021.05.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. 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*. 2021;23:101136. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Bialasiewicz AA, Farah-Diab MS, Mebarki HT. Central retinal vein occlusion occurring immediately after 2nd dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Int Ophthalmol*. 2021 doi: 10.1007/s10792-021-01971-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral multifocal choroiditis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 doi: 10.1080/09273948.2021.1957123. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Leber HM, Sant'Ana L, da Konichi SNR, Raio MC, Mazzeo T, Endo CM, et al. acute thyroiditis and bilateral optic neuritis following SARS-CoV-2 vaccination with CoronaVac: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 doi: 10.1080/09273948.2021.1961815. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. 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*. 2021 doi: 10.1089/thy.2021.0142. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101412. [PubMed] [Google Scholar]
61. Cunningham ET, Jr, Moorthy RS, Fraunfelder FW, Zierhut M. Vaccine-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27:517–520. [PubMed] [Google Scholar]
62. Garip A, Diedrichs-Möhrling M, Thureau SR, Deeg CA, Wildner G. Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology*. 2009;116:2457–62.e2. [PubMed] [Google Scholar]
63. Su YR, Chen MT, Xiong K, Bai L. Endogenous toll-like receptor 2 modulates Th1/Treg-Promoting Dendritic Cells In Mice Corneal Transplantation Model. *Curr Eye Res*. 2020;45:774–781. [PubMed] [Google Scholar]
64. Madendag Y, Acmaz G, Atas M, Sahin E, Tayyar AT, Madendag I, et al. The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, and choroidal thickness. *Med Sci Monit*. 2017;23:5657–5661. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65. Fuchsjaeger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, Sator M, Dietrich W, Wedrich A, et al. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2841–2844. [PubMed] [Google Scholar]
66. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol*. 2021;93:139–140. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
67. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carreño E, Culebras E, et al. Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28:922–925. [PubMed] [Google Scholar]
68. Yahalomi T, Pikkil J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: a case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:92. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
69. Chin D, Gan NY, Holder GE, Tien M, Agrawal R, Manghani M. Severe retinal vasculitis in systemic lupus erythematosus leading to vision threatening paracentral acute middle maculopathy. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5:265–271. [PubMed] [Google Scholar]
70. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:80–94. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

71. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001;108:1097–1104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:53–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3502–3511. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS vaccination, march 2 to april 21, 2021. *JAMA.* 2021;325:2448–2456. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25:137. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Ophthalmology and Therapy are provided here courtesy of **Springer**
