

[J Clin Neurosci](#). 2023 Feb; 108: 37–75.

Published online 2022 Dec 23. doi: [10.1016/j.jocn.2022.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.12.015)

PMCID: PMC9780646

PMID: [36586226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36586226/)

# Co-VAN study: COVID-19 vaccine associated neurological diseases- an experience from an apex neurosciences centre and review of the literature

**Co-VAN study:COVID-19 ワクチン関連神経疾患-Apex neurosciences center での経験と文献レビュー**

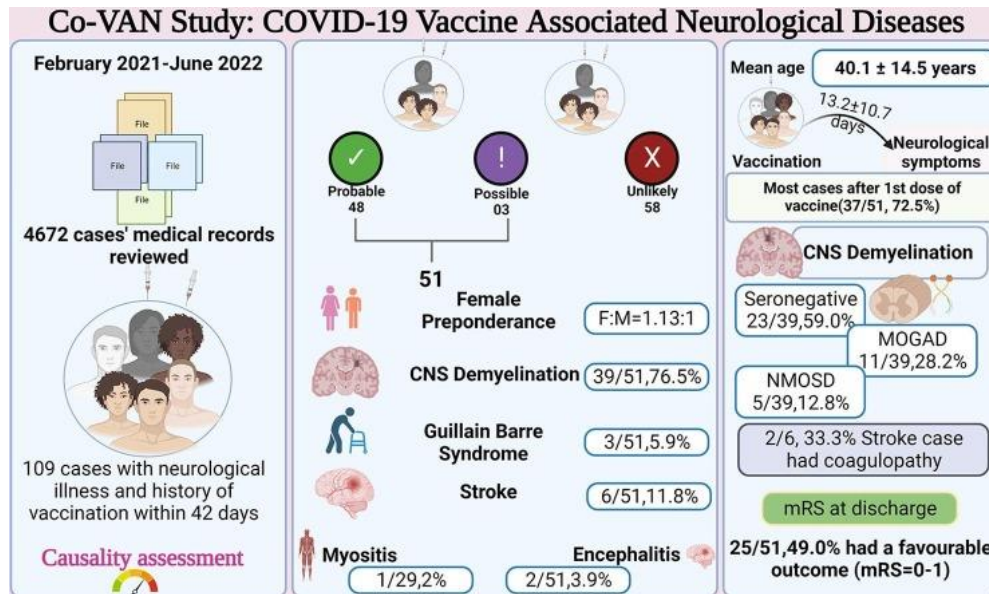
[M.M. Samim](#), [Debjyoti Dhar](#), [Faheem Arshad](#), [D.D.S. Anudeep](#), [Vishal G. Patel](#), [Sriram Ramalakshmi Neeharika](#), [Kamakshi Dhamija](#), [Chowdary Mundlamuri Ravindranath](#), [Ravi Yadav](#), [Pritam Raja](#), [M. Netravathi](#), [Deepak Menon](#), [Vikram V. Holla](#), [Nitish L. Kamble](#), [Prمود K. Pal](#), [Atchayaram Nalini](#), and [Seena Vengalil\\*](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9780646/>

[関連データ](#)

[補足資料](#)

## 概要図



**Keywords:** COVID19, COVID19 vaccination, SARS-CoV2 vaccine, AEFI, Vaccine side effect

**略語:**ACE-2=アンジオテンシン変換酵素 2;ADEM=急性散在性脳脊髄炎;AEFI=予防接種後の有害事象;AHEM=急性出血性脳脊髄炎;BBB=血液脳関門;CLOCC=脳梁の細胞傷害性病変;COVID-19=Coronavirus disease 2019;CSF=脳脊髄液;EEG=脳波;GBS=ギラン-バレー症候群;IVIg=免疫グロブリン静注;IQR=四分位範囲;MeSH=医学件名標目;MS=多発性硬化症;MOG=抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質;MOGAD=MOG 関連脱髄;NMDAR=N-メチル-d-アスパラギン酸受容体;NMO=視神経脊髄炎;NMOSD=視神経脊髄炎スペクトラム障害;OCB=オリゴクローナルバンド;PLEX=血漿交換;RTPCR=逆転写ポリメラーゼ連鎖反応;SARS-CoV-2=重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2;SD=標準偏差;VGKC=電位依存性カリウムチャネル;VVr=複製するウイルスベクター;VVnr=複製しないウイルスベクター;WHO GACVS=ワクチンの安全性に関する世界保健機関グローバル諮問委員会

## 抄録

### Background(背景)

最近の研究では、COVID-19 ワクチンに関連する様々な神経系の有害事象が示されている。

## 目的

我々は、COVID-19 ワクチンに一時的に関連する神経疾患を後ろ向きにレビューし、報告することを目的とした。

## 方法

2021年2月1日から2022年6月30日までに入院した患者のカルテを後ろ向きにレビューした。計4672件の診療記録がレビューされ、そのうち51例でCOVID-19 ワクチン接種と一時的に関連する神経疾患が特定された。

## 結果

51例中48例ではCOVID-19 ワクチン接種との関連が疑われたが、3例では関連の可能性があった。神経スペクトラムは、中枢神経系の脱髄(39例、76.5%)、ギラン-バレー症候群(3例、5.9%)、脳卒中(6例、11.8%)、脳炎(2例、3.9%)および筋炎(1例、2.0%)であった。女性の方が素因が大きかった(F:M,1.13:1)。神経学的イベントは初回投与後に多くみられた(n=37,72.5%)。症状発現までの平均潜伏期間は、ワクチン接種の最終投与後13.2±10.7日であった。COVISHield(ChAdOx1)は最も多く接種されたワクチンであった(n=43,84.3%)。脱髄が認められた症例の大多数は血清反応陰性(n=23,59.0%)であり、次いで抗ミエリンオリゴデンドロサイト-糖タンパク質関連脱髄(MOGAD)(n=11,28.2%)および視神経脊髄炎(NMOSD)(n=5,12.8%)であった。脳卒中6例のうち2例(33.3%)に血小板減少症と凝固障害が認められた。退院時には、51例中25例(49.0%)の転帰が良好であった(mRS 0~1)。脳卒中患者6名のうち、転帰が良好であったのは1名のみであった。

## 結論

このシリーズでは、COVID-19 ワクチン接種と時間的に関連する多種多様な神経症候群について説明する。これらの症候群とCOVID-19 ワクチン接種との因果関係を証明または反証するには、症例数を増やし、フォローアップ期間を延長したさらなる研究が必要である。

## 1.はじめに

---

近年、世界では、βコロナウイルスである新型重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV2)によって引き起こされた2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID19)のパンデミックという前例のない課題が目撃されている。このウイルスに対するワクチン接種は、パンデミックを抑制する上で最も効率的な手段の1つとして浮上してきた。いくつかの候補ワクチンが臨床試験で試

され、検討されている。(表 1 参照)。2022 年 3 月 25 日現在、合計 153 の候補ワクチンが様々な臨床試験段階にある一方で、196 の候補ワクチンが前臨床開発段階にある。[1]コア成分とデリバリーシステムの違いに基づいて、mRNA-1273,複製型ウイルスベクター(VVr),非複製型ウイルスベクター(VVnr),不活化ウイルス、弱毒生、プロテインサブユニット、DNA,ウイルス様粒子、細菌抗原-芽胞発現ベクターなどの数種類のワクチンが開発されている。その有効性にもかかわらず、ワクチン接種後の有害事象も認められている。[2],[3],[4],[5],[6]ワクチン有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System:VARES)や VigiBase などの多くのデータベースが、これらの有害事象の報告に特化している。これまでに実際に大きなスペクトルが検出されている。リウマチ学的、血液学的、および心臓の有害事象と一致して、COVID19 ワクチン接種後には神経系の合併症も認められている[7],[8],[9],[10],[11]。

表 1

インドにおける SARS-CoV2 に対するワクチンの詳細と承認状況および接種回数

Vaccine generic	Brands	Type of vaccine	Manufacturer	Status in India
AZD1222 (ChAdOx1)	COVID-19 Vaccine AstraZeneca, Covishield, Vaxzevria	Adenovirus vaccine	BARDA, OWS, Serum Institute of India	Approved in India. Total vaccine doses administered as on 26/03/22 is 1.50.80.58.152
BBV152	Covaxin	Inactivated vaccine	Bharat Biotech, ICMR, Ocugen, ViroVax	Approved in India. Total vaccine doses administered as on 26/03/22 is 30.52.68.845
rAd26 and rAd5	Sputnik V	Recombinant adenovirus vaccine	Gamaleya Research Institute, Acellena Contract Drug Research and Development	Approved in India. Total vaccine doses administered as on 26/03/22 is 12.21.106
Corbevax	Corbevax	Adjuvanted protein subunit vaccine	Biological E. Baylor College of Medicine, Dynavax, CEPI	Approved in India. Total vaccine doses administered as on 26/03/22 is 1.20.88.254
BNT162b2	COMIRNATY	mRNA-based vaccine	Pfizer, BioNTech, Fosun Pharma	Approved in India
ZyCoV-D	ZyCoV-D	DNA vaccine (plasmid)	Zyodus Cadila	Approved in India
mRNA-1273	Spikevax	mRNA-based vaccine	Moderna, BARDA, NIAID	Approved in India
rAd26	Sputnik Light	Recombinant adenovirus vaccine	Gamaleya Research Institute, Acellena Contract Drug Research and Development	Approved in India
NVX-CoV2373	Covovax (India), TAK-019(Japan) Nuvaxovid.	Prefusion protein recombinant nanoparticle vaccine	Novavax; CEPI, Serum Institute of India	Approved in India
Sinopharm COVID-19 Vaccine (BBIBP-CorV)	BBIBP-CorV/NVSI-06-07	Inactivated vaccine	Beijing Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	
EpiVacCorona/ (Aurora-CoV)	EpiVacCorona	Peptide vaccine	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology	
JNJ-78436735; Ad26.COVS.2.S	Janssen	Non-replicating viral vector	Janssen Vaccines (Johnson & Johnson)	
CoviVac	CoviVac	Inactivated vaccine	Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products	
ZIFIVAX	ZF2001	Recombinant vaccine	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences	
QazCovid-in	QazVac	Inactivated vaccine	Research Institute for Biological Safety Problems	
CoronaVac (formerly PiCoVacc)	CoronaVac	formalin-inactivated and alum-adjuvanted vaccine	Sinovac	
Convidicea (Ad5-nCoV)	Ad5-nCoV /PakVac	Recombinant vaccine (adenovirus type 5 vector)	CanSino Biologics	
WIBP-CorV	WIBP-CorV	Inactivated vaccine	Wuhan Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	
COVIran Barekat	COVIran Barekat	Inactivated vaccine	Shifa Pharmed Industrial Group	
CIGB 66	Abdala	Protein subunit vaccine	Center for Genetic Engineering and Biotechnology	
Soberana 02/Soberana Plus	Soberana 02/Soberana Plus	Conjugate vaccine	Finlay Institute of Vaccines; Pasteur Institute	
MVC-COV1901	MVC-COV1901	Protein subunit vaccine	Medigen Vaccine Biologics Corp.; Dynavax	
COVAX-19	Spikogen	Monovalent recombinant protein vaccine	Vaxine Pty Ltd.; CinnaGen	
FAKHRAVAC (MIVAC)	FAKHRAVAC (MIVAC)	Inactivated vaccine	The Stem Cell Technology Research Center; Organization of Defensive Innovation and Research	
Turkovac (ERUCOV-VAC)	Turkovac (ERUCOV-VAC)	Inactivated vaccine	Health Institutes of Turkey	

[別のウィンドウで開く](#)

インド政府のデータベース(Co-WIN)によると、2022年2月28日までに、AstraZeneca社のCovishield(ChAdOx-1)が計1,48,26,49,754回、COVAXIN(BBV152)が計28回、80回、80,355回投与された。

### 1.1. Background(背景)

COVID-19 ワクチン接種後に発生した神経系の様々な有害事象としては、ワクチン誘発性の免疫性血小板減少症(VITT)とそれに関連する脳血栓症

[10],[12],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20]ギラン・バレー症候群

(GBS),[31],[32],[33],[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[47],[48],[49],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],NMOSD(neuromyelitis optica spectrum disorders)を含む脱髄スペクトラム、[58]MOGAD(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease),[59]MS(multiple sclerosis),[60],[61]急性散在性脳脊髄炎(ADEM),[62],[63]急性出血性脳脊髄炎(AHEM),[64].[65].

ベル麻痺、[66],[67],[68],[69],[70],[71],[72],[73]嗅覚機能障害、嗅覚低下、異嗅症、[74],[75],[76]動眼神経麻痺、[77],[78]外転神経麻痺、[79],[80]cochleopathy,[81]耳鳴、[82]回転性めまい、[83]突然の感音難聴、[84],[85]脳炎、[86],[87],[88],[89]自己免疫脳炎、[90],[91]髄膜炎、[92],[93]動脈卒中、[94],[95],[96],[97]横紋筋融解症、[98],[99]筋炎、[100],[101]パーソンネージターナー症候群、[102],[103],[104],[105],[106]小径線維ニューロパチー、[107]急性慢性炎症性多発神経障害、[108]可逆性神経根脊髄炎、[109]重症筋無力症、眼筋筋無力症、[110],[111],[112]一過性アカシジア、[113]自律神経失調症、[114],[115]雷鳴頭痛、[116],[117],[118]水痘帯状疱疹の再燃、[119],[120],[121],[122],[123],[124]機能性神経疾患、[125],[126],[127]可逆性脳血管収縮症候群(RCVS),[128]脳梁細胞障害(CLOCCs),[129]胃不全麻痺、[130]譫妄、[131]新規発症難治性てんかん重積症(NORSE),[132]非痙攣性てんかん重積状態、[133]トロサ-ハント症候群(THS),[134]既存の自己免疫疾患におけるモヤモヤ現象の誘発、[135],hypophysitis[136]の症例報告がある。これらの有害事象とワクチン接種との時間的關係は観察されたが、ほとんどの報告で因果關係を立証することはできなかった。

ワクチンの種類と用法・用量は世界の様々な地域で大きく異なっている。世界保健機関(World Health Organization:WHO)はこれまでに9つのワクチンを承認しており、一方で米国食品医薬品局(United States Food and Drug Administration:US-FDA)と欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)はそれぞれ2つと5つのワクチンを承認している。ワクチンは生物学的に異なる化合物であるため、個々のワクチンの安全性および副作用プロファイルにはばらつきがあると予想される。[5],[137]様々な種類のCOVID19ワクチンを接種した様々な集団において、神経系の合併症が発生することが多くの観察結果から示されている。インドにおけるCOVID19に対するワクチン

接種の推進は、主に2種類のワクチン、すなわち AstraZeneca, Covishield(ChAdOx-1), および COVAXIN(BBV152)に基づいている。Government of India のデータベース(Co-WIN)によると、2022年2月28日までに、AstraZeneca 社の Covishield(ChAdOx-1)が計 1,482,649,754 回、80,355 の COVAXIN(BBV152)が計 28,800 回投与された[138]。

このような背景に基づいて、我々はここで、SARS-CoV2 に対するワクチン接種と時間的に関連している様々なワクチン関連神経疾患(VAN)の一連の 51 症例を提示する。そのスペクトルを明らかにするために、入手可能な医学文献の系統的レビューも実施した。提案された仮説がレビューされ、それに従って基礎にある病態生理学的機序が強調された。

## 2.患者と方法

---

この研究はインドの三次医療病院で実施された。2021年2月1日から2022年6月30日までの間に外来、入院または救急サービスを受診した全患者の診療記録の後ろ向き解析が、VAN 症例を特定するために実施された。

患者の募集は2段階で行われた。第一段階として、何らかの神経疾患を有し、最近の SARS-CoV2 ワクチン接種歴があり(すなわち、神経疾患の最初の症状の発現から6週間以内)、他の病因では説明できない症例[139]を分離し、以下の選択基準および除外基準に基づいて症例を選択した。

組み入れ基準は、神経症候群を新たに発症した患者で、a)インドで承認された COVID-19 ワクチンの1回目、2回目、または追加接種(接種経路と種類は問わない)を受けたことがある、b)最後の接種が6週間(42日間)以内であった(World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine safety-WHO GACVS による)[139]、c)過去3カ月間に COVID-19 の感染が証明されたか、放射線学的に疑われる(重症度は問わない)既往がない、という条件を満たす患者とされた。a)過去6週間に他の(SARSCoV 2 以外の)ワクチン接種歴がある患者、b)別の診断が存在する患者、c)既存の活動性神経疾患がある患者、d)既存の神経症候群が再発した患者は除外された。データは、人口統計学的特性、神経科医が評価した臨床所見、COVID-19 ワクチンの種類、用法・用量、接種経路、調査項目、治療戦略、および臨床転帰に関して抽出された。腰椎穿刺による髄液検査、血清中抗アクアポリン4抗体(NMO 抗体など)、MOG 抗体(IgG1 を用いた検査)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、C 反応性蛋白(CRP)、赤血球沈降速度(ESR)、脳および/または脊椎の MRI、筋 MRI、神経伝導検査、筋電図検査、聴性脳幹反応(BAER)、視覚誘発電位(VEP)、体性感覚誘発電位(SSEP)を含む誘発電位、血清および CSF 自己免疫抗体プロファイル(NMDA, VGKC, LGI-1, CASPR, GABA-A/B)、血清抗核抗体(ANA)プロファイル、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、血清筋炎パ

ネル、血清腫瘍随伴抗体プロファイルを含む血清検査の詳細について検討した。他の病因を除外するための他の関連する検査が記録された。(補遺参照)

第2段階では、因果関係の分類に基づいて解析対象の症例を選択した。これは2人の独立した著者(SMMとSV)によって行われ、研究デザインは盲検化された。Butlerら[140]が提示した基準に従って、ステップ1で選択した全症例に対してcasualty labelingの基準を適用し、ワクチン接種後の神経系合併症と因果関係がある可能性が高い(probable)、可能性がある(possible)、および可能性が低い(unlikely)に分類した。より詳細な分析のために、可能性が高い症例と可能性のある症例のみを対象としたが、因果関係が「ありそうもない」症例は除外した。我々の後ろ向きの募集戦略では、COVID-19ワクチン接種と時間的に関連する脱髄のうち、以前に同研究所から公表された症例(症例1,2,6,8,10,11,13-15,16,17,20-37)が特定された。[59]COVID-19ワクチン関連の神経系合併症の全体像を把握するために、これらの症例を対象とした。これらの症例は、コンセンサスに基づく臨床症例報告(consensus-based clinical case reporting:CARE)ガイドラインに従って報告された[141]。インフォームドコンセントと倫理委員会の承認を得た。2022年6月までに、PUBMED,SCOPUS,EMBASE,Google Scholar,Ovid および MedRxiv を用いて、COVID-19ワクチン接種後の神経症状に関連する公表論文全てについてスコーピングレビューが実施された。

### 3.統計解析

---

記述統計では、カテゴリ変数は頻度(%)で示され、連続変数は中央値±IQR及び平均値±SDで示された。 $\chi^2$ 検定を用いて複数群のカテゴリ変数を解析し、全体として群間に有意差があるかどうかを検討した。有意であることが判明した場合は、Fisherの直接確率検定を用いて2つのサブグループを比較した。3つの独立した脱髄サブグループにおける定量的変数について、一元配置分散分析を用いて有意性を検定した。有意であることが判明した場合は、各群間で事後解析を実施した。p値が0.05未満であれば統計学的に有意であるとみなした。Cohenの $\kappa$ を用いて評価者間信頼性が評価された。これらの統計の計算にはIBM-SPSS Version 26が用いられた。

### 4.結果

---

所定の期間に計4672件の診療記録がレビューされ、そのうち109例が特定された。その後、独立した2人の著者によるButlerらの基準(SMMおよびSV Cohenの $\kappa$ は0.73、評価者間の一致率は86.24%)に基づいて、51例(probable[ほぼ確実]が48例、possible[可能性あり]が3例)がPer casualty assessmentの対象とされた。これら51人の患者のうち、中枢神経系の脱髄(n=39,76.5%)が最も多くみられた。続いてGBSが3例(5.9%)、脳卒中が6例(11.8%)、脳炎が2例(3.9%)、筋炎が1例であった(表2,表3)。女性は男性よりわずかに高かった(F:M,1.13:1)。平均

( $\pm$ SD)年齢は  $40.1 \pm 14.5$  歳であった。患者の大多数は 25～45 歳の年齢層であった(26 例、51.0%)。大多数の患者は ChAdOx-1 nCoV(COVISHield)ワクチンの接種を受け( $n=43, 84.3\%$ ), 残りの患者は BBV152(COVAXIN)の接種を受けた( $n=8, 15.7\%$ )。神経系合併症の発生頻度は、1 回目の投与後( $n=37, 72.5\%$ )の方が 2 回目の投与後( $n=14, 27.5\%$ )より高かった。神経症状が発現するまでの潜伏期間は、1 回目の接種から 14 日(IQR 5.5～15), 2 回目の接種から 12 日(IQR 3.3～14)であった。全体として、最終接種からの潜伏期間は  $13.2 \pm 10.7$  日であった。大部分の患者はワクチン接種後 2 週目に来院した( $n=20, 39.2\%$ )。



表 2

症例の臨床の詳細を列挙する。

Demyelination												
Serial No	Age(years)	Gender	Presenting Complaints	Total Duration (days) of illness	Type of Vaccine/dose	Interval from last vaccination to the onset of first neurological symptoms	Examination finding	Investigations	Diagnosis	Treatment	Prognosis	Causality label <sup>5</sup>
1	35	F	Body ache, headache, vomiting followed by altered sensorium and inability to walk, excessive sleepiness and bladder retention. Known case of well controlled T2DM	10	ChAdOx-1/1st dose	9 days	Hypotonia in both lower limbs and lower limb power 2/5 with biceps, supinator and triceps hyperreflexia and knee and ankle hyporeflexia and left extensor plantar.	CRP RA factor: ANA profile and ANCA-negative. LP-CSF: Cells- 58 /hpf cells (50 L), protein- 47 mg/dl. VEP b/l and BAER. SSEPs - Normal. MRI of Brain and spine T2/FLAIR hyperintensities in mid brain, pons, left MCP, bilateral posterior internal capsule, thalamus, bilateral centrum semiovale and longitudinally extensive transverse myelitis involving cervical cord and conus. <b>Serum MOG was positive</b>	MOGAD	IV MP (1gm) * 7 days followed by Mycophenolate mofetil maintenance	Improved (mRS = 2)	Probable
2	34	M	Headache, right eye visual diminution	14	ChAdOx-1/1st dose	1 days	Rt eye- Visual acuity-perception of light present. Lt eye 6 /18	CRP RA factor: ANA profile and ANCA-negative. LP-CSF: Cells- 4/hpf cells (2 L), protein- 26.6 mg/dl. VEP- right eye prolonged P100 and BAER. SSEPs - Normal. MRI of Brain suggestive of right optic neuritis. Serum and CSF aNTI-AQ-4 ANTIBODY and MOG - Negative	Seronegative Optic neuritis	IV MP (1gm) * 5 days followed by oral prednisolone gradual tapering	Improved (mRS = 0)	Probable
3	27	F	Hiccups and vomiting, tingling numbness in all four limbs and decreased sensation over trunk and lower limbs. weakness in left upper and lower limbs. weakness in right upper limb and lower limb, spasms and pain in right upper limb and lower limb and neck	80	BBV152/1st dose	17 days	Right hemiparesis. Tone- Tone increased in right upper and lower limbs. Right upper and lower limb flexor spasm present every 30 min. Right Biceps, triceps, knee, ankle jerks brisk, plantar no response b/l. Sensory- Touch, vibration, JPS impaired b/l U/ and LL.	ESR, and CRP - Elevated. LP-CSF: cells- 2(lymphocytes-100 %) protein- 23.8 mg/dl. SSEP showed absence of wave forms. MRI of Brain and spine - s/o cervical myelitis and medullary involvement. <b>Serum aNTI-AQ-4 ANTIBODY - Strongly positive.</b>	NMOSD	LVPP*5 cycles f/b Rituximab	Improved (mRS = 1)	Probable
4	38	M	Urinary incontinence, and weakness in all 4 limbs. Known case of well controlled T2DM	4	ChAdOx-1/1st dose	14 days	Quadriparesis with brisk DTRs and sensory loss over V3 division of trigeminal nerve bilaterally; trunk (till C4 level) and all 4 limbs.	LP-CSF: 370 cells (80 percent neutrophils and 20 percent lymphocytes), protein 174 mg/dl. CSF OCB is positive, serum OCB is negative. ACE, RA factor: ANA profile and ANCA- negative. MRI of Brain and spine - longitudinally extensive transverse myelitis from cervico-medullary junction upto D1 and hyper intensity in left middle cerebellar peduncle and pons. Serum aNTI-AQ-4 ANTIBODY and MOG - Negative	Seronegative CNS demyelination	IV MP (1gm) * 5 days followed by PLEX * 7 cycles followed by Rituximab	Mild Improvement (mRS = 2)	Probable
5	54	M	Tingling paresthesia of right Lower limb and associated with transient tonic posturing of right upper limb lasting for seconds.	6	ChAdOx-1/1st dose	14 days	Tone and power normal, brisk DTRs and flexor plantar response. Sensory examination normal.	MRI of Brain and spine - symmetrical T2/FLAIR hyperintensities in b/l corticospinal tract and, cerebral peduncles and middle cerebellar peduncle. Serum	Seronegative CNS demyelination	Symptomatic management of paresthesia and antiepileptic	Improved (mRS = 0)	Probable

表 3

## 新型コロナウイルス感染症ワクチン関連神経疾患のスペクトラム(Co-VAN)

	MOGAD	NMOSD	Seronegative Demyelination	p value
<b>Number of cases (%)</b>	<b>11 (28.2)</b>	<b>5 (12.8)</b>	<b>23 (59.0)</b>	--
<b>Demography</b>				
Mean Age (±SD)	41.5 (7.0)	37.25 (19.0)	23.1 (21.7)	0.566
Age < 25 years (%)	0	2 [40]	4(17.4)	0.111
Age 25-45 years (%)	10(90.9)	2 [40]	11(47.8)	0.038*#
Age 46-60 years (%)	1(9.1)	0	8(34.8)	0.106
Age > 60 years (%)	0	1 [20]	0	-
Gender (Female:Male)	4:7	All females	13:10	-
<b>Vaccine details</b>				
COVISHield (ChAdOx1) (%)	11 [100]	3 (60.0)	21 (91.3)	-
COVAXIN (BBV152) (%)	0	2 (40.0)	2 (8.7)	
First dose (%)	10 (90.9)	2 (40.0)	17 (73.9)	0.096
Second dose (%)	1 (9.1)	3 (60.0)	6 (26.1)	
<b>Timelines</b>				
Median latency from last vaccination (IQR) (days)	13 [10-14]	17 [14-36]	14 [4-14]	0.309
Median interval (days) from 1st dose (IQR)	12 [10-14]	29.5(23.3-35.8)	14 [5-14]	0.097
Median interval (days) from 2 <sup>nd</sup> dose (IQR)	32	14(7.5-25)	10.5(2.5-14)	0.528
1st week (%)	1(9.1)	1 [20]	7(30.4)	0.379
2nd week (%)	7(63.6)	1 [20]	9(39.1)	0.211
3rd week (%)	2(18.2)	1 [20]	0	0.096
4th week (%)	0	0	1(4.3)	0.700
>4 week (%)	1(9.1)	2 [40]	6(26.1)	0.344
Mean duration of disease (in days ± SD)	20.5 (20.0)	54.6 (32.6)	23.1 (21.7)	0.019* <sup>§</sup>
<b>Causality label</b>				
	All probable	All probable	All probable	
<b>Investigations</b>				
<b>CSF</b>				
Pleocytosis (%)	7/9 (77.8)	2/5 (40.0)	10/22 (45.5)	0.217

[別のウィンドウで開く](#)

## 4.1. 脱髄(患者 1-18)

中枢神経系の脱髄が認められた 39 例のうち、大多数が ChAdOx-1 ワクチンの接種を受けていた(39 例、76.5%)。患者の大多数は女性であった(女性:男性、1.3:1)。平均発症年齢はこのシリーズの全年齢と比較して低かった(37.8±12.6 歳対 40.1±14.5 歳)。患者の大多数は 25~45 歳のグループに属していた。(表 2、表 4)最終投与から神経症状発現までの期間の中央値は 13 日(10~14 日)であった。症例の大半が COVISHield(ChAdOx1)ワクチンの接種を受けていた(n=35,89.7%)。39 例中 29 例(74.4%)で初回投与後に臨床症状が発現した。症例の大半が血清反応陰性(n=23、59.0%)であり、次いで MOGAD(n=11、28.2%)および NMOSD(n=5、12.8%)であった。LETM が最も一般的な発症様式であった(n=19,48.7%)。骨壊死は 39 例中 9 例(23.1%)で認められた。興味深いことに、NMOSD では ON を呈した症例はなかった。神経画像検査では、39 例中 16 例(41.0%)にテント上病変が認められたが、テント

下病変は 39 例中 15 例(38.5%)に認められた。(図 1,図 2)患者ごとに分類したところ、全症例で時間的関連性がある可能性が高いことが判明した。髄液検査では、37 例中 19 例(77.8%)で細胞増加が、37 例中 14 例(37.8%)で髄液蛋白の上昇がそれぞれ認められた。退院時に良好な mRS スコア(0~1)が得られた患者は 39 人中 21 人(81.9%)であった。脱髓の様々なサブグループ間で、受診までの期間、研究プロファイル、または臨床転帰に関して有意差は認められなかった。(表 4 参照)

表 4

中枢神経系の脱髓を伴う症例の特徴

	MOGAD	NMOSD	Seronegative Demyelination	p value
<b>Number of cases (%)</b>	<b>11 (28.2)</b>	<b>5 (12.8)</b>	<b>23 (59.0)</b>	--
<b>Demography</b>				
Mean Age (±SD)	41.5 (7.0)	37.25 (19.0)	23.1 (21.7)	0.566
Age < 25 years (%)	0	2 [40]	4(17.4)	0.111
Age 25-45 years (%)	10(90.9)	2 [40]	11(47.8)	0.038*#
Age 46-60 years (%)	1(9.1)	0	8(34.8)	0.106
Age > 60 years (%)	0	1 [20]	0	-
Gender (Female:Male)	4:7	All females	13:10	-
<b>Vaccine details</b>				
COVISHield (ChAdOx1) (%)	11 [100]	3 (60.0)	21 (91.3)	-
COVAXIN (BBV152) (%)	0	2 (40.0)	2 (8.7)	
First dose (%)	10 (90.9)	2 (40.0)	17 (73.9)	0.096
Second dose (%)	1 (9.1)	3 (60.0)	6 (26.1)	
<b>Timelines</b>				
Median latency from last vaccination (IQR) (days)	13 [10-14]	17 [14-36]	14 [4-14]	0.309
Median interval (days) from 1st dose (IQR)	12 [10-14]	29.5(23.3-35.8)	14 [5-14]	0.097
Median interval (days) from 2 <sup>nd</sup> dose (IQR)	32	14(7.5-25)	10.5(2.5-14)	0.528
1st week (%)	1(9.1)	1 [20]	7(30.4)	0.379
2nd week (%)	7(63.6)	1 [20]	9(39.1)	0.211
3rd week (%)	2(18.2)	1 [20]	0	0.096
4th week (%)	0	0	1(4.3)	0.700
>4 week (%)	1(9.1)	2 [40]	6(26.1)	0.344
Mean duration of disease (in days ± SD)	20.5 (20.0)	54.6 (32.6)	23.1 (21.7)	0.019* <sup>§</sup>
Causality label	All probable	All probable	All probable	
<b>Investigations</b>				
<b>CSF</b>				
Pleocytosis (%)	7/9 (77.8)	2/5 (40.0)	10/22 (45.5)	0.217
Protein elevation (%)	4/9 (44.4)	1/5 (20.0)	9/22 (40.9)	0.636
<b>MRI</b>				
LETM	6/11 (54.5)	4/5 [80]	9/23 (39.1)	0.228

[別のウィンドウで開く](#)

\*p 値<0.05 を示す。

MOGAD とその他の脱髄との間の p 値は 0.023;NMOSD とその他の脱髄との間の p 値は 0.023。

#MOGAD と残りの脱髄群との間の p 値は 0.014;NMOSD と残りの脱髄群との間の p 値は 0.631;その他の脱髄群と NMOSD と MOGAD の併用との間の p 値は 0.111。

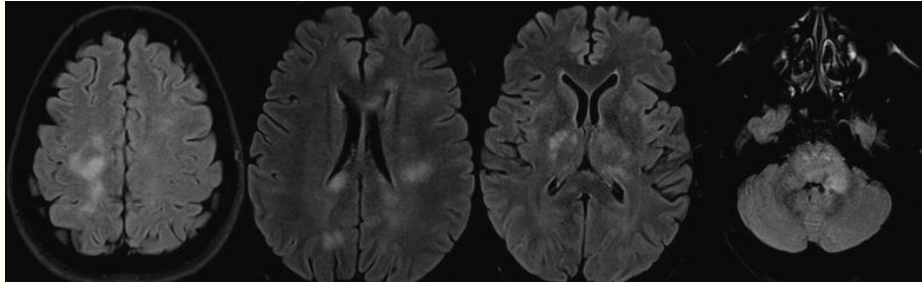


図 1

MRI 脳 T2/FLAIR では、MOGAD の症例で中脳、橋、左 MCP、両側後内包、視床、両側半卵円中心に高信号域を認める。(事例 01)



図 2

MRI 脊椎 T2 強調画像では、ワクチン接種後に脊髄炎を発症した可能性が高い症例において、頸部から背側にかけて縦方向に広範な脊髄の高信号域が認められる。(症例 14)

#### 4.2. ギラン-バレー症候群(患者 40-42)

GBS と診断された患者は、ワクチン接種に関連するコロナ後神経疾患全体の 10.3%(3/29)を占める。全員が ChAdOx-1 ワクチンの接種を受けていた。発症の平均年齢(44.3±10.5 歳)は全体の平均年齢(40.1±14.5 歳)より高かった。3 例中 2 例は女性で、最初の臨床症状は最後のワクチン接種から平均 11.0±7.0 日後に始まった。3 人ともアルブミン-細胞学的解離があり、平均 CSF 細胞は 0、

蛋白は  $115.2 \pm 36.2$  mg/dl であった。採取した神経の神経伝導検査では、1 例(症例 40)で運動軸索障害が、2 例で軸索障害と脱髄性神経障害の混合(症例 41 および 42)が示唆された。全患者が 5 サイクルの大量血漿交換による治療を受けた。患者の 1 人は退院時に MR が良好であった。(表 2,表 3 参照)。

#### 4.3.脳卒中(患者 43-47)

脳卒中 6 例のうち、3 例(50%)が ChAdOx-1 の接種を受け、3 例(50%)が BBV152 ワクチンの接種を受けていた。因果関係の分類基準[125]に基づくと、4 例がおそらくワクチンに関連した事象と判断された。平均発症年齢( $51.1 \pm 22.6$  歳)は全体の平均より高かった。患者の大多数は男性であった(女性:男性 1:5)。ワクチン接種から平均  $8.2 \pm 5.6$  日後に最初の症状が発現した。スペクトラムは、前方循環系の動脈脳卒中 3 例と、後方循環系、分水界梗塞、静脈脳卒中の各 1 例で構成されていた。2 症例(症例 47 および 48)は、発症時に十分にコントロールされていた血管危険因子を有していたことから、関連がある可能性があると考えられた。2 例(33.3%)に血小板減少症と凝固障害が認められた。米国血液学会(American Haematology Society)のガイドラインに基づく Vaccine induced immune thrombotic thrombolytic (VITT)の確定的な証拠が認められた症例はなかった。患者は標準治療プロトコルに従って治療された。退院時には、患者の 1 人(16.7%)に予後良好な MR(0~1)が認められた。(表 3 参照)。

#### 4.4.脳炎(n=2)

患者 49:23 歳の女性が、ChAdOx 1 の 1 回目の接種から 2 日後に脳症を発症した。脳 MRI では、拡散制限領域を伴う T2/FLAIR の高信号域が認められ、主に左海馬傍回、扁桃核、側頭葉外側部、左脳回様パターンの頭頂側頭葉接合部の皮質灰白質と左肺核の深部灰白質が侵されていた。(図 3)。LP-CSF 検査では、蛋白と糖は正常で、優位な細胞増加を伴う多形核細胞が認められた。髄液および血清ウイルスマーカーの広範な評価を行ったが、著明な所見は認められなかった。脳波では、両側性の間欠的な遅延(右よりも左が多い)が認められた。血清および CSF の自己免疫モザイクパネルは陰性であった。経験的に抗ウイルス薬による治療を受けたが反応がみられなかったため、ステロイドが開始され、その後完全に改善した。そのため、COVID19 ワクチン接種後に自己免疫性脳炎を発症した可能性があるとの診断が考慮された。

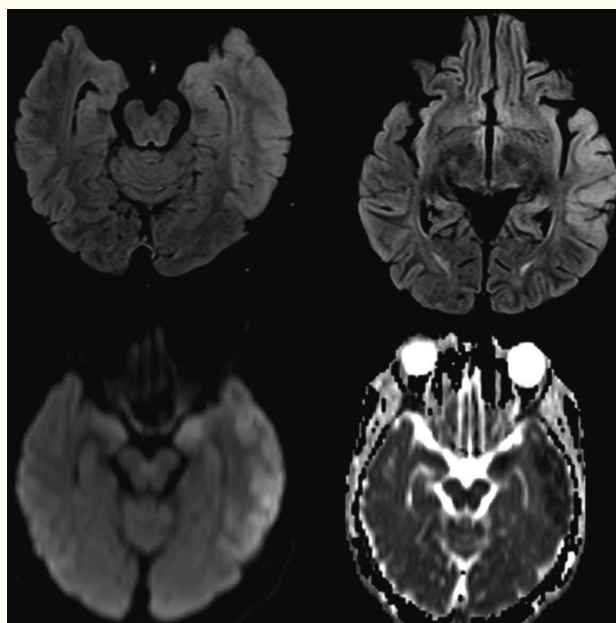


図 3

MRI で脳の T2/FLAIR 画像に高信号域がみられ、拡散制限を伴い、主に左側海馬傍回、扁桃核、側頭葉外側部、左脳回様パターン  
の頭頂側頭葉接合部の皮質灰白質および左肺核の深部灰白質が侵されている。(症例 28)

患者 50:52 歳の女性。ChAdOx-1 の 2 回目の接種から 7 日後に両下肢の疼痛とこわばりが生じた。検査の結果、両下肢に重度の  
痙縮と伸展性足底反応が認められた。二次検査により、抗 GAD-65 抗体が強陽性であることが明らかになった。脳および脊髄 MRI  
を含む神経画像検査、髄液検査、血清および髄液の NMO/MOG 抗体価は陰性であった。PET-MR による脳検査は正常であった。  
スティッフパーソン症候群と診断された。彼女は経口ステロイドと対症療法で治療された。退院時には軽度の回復がみられ、MR は  
2 となった。

#### 4.5. 筋炎(n=1)

患者 51:58 歳の男性。BBV 152 の接種から 15 日後に筋肉痛と四肢脱力が進行した。症状の発現から 2 カ月後に来院し、入院時  
には車椅子で生活していた。この患者のクレアチンキナーゼ値は 13786U/L で、抗 SRP-antibody が陽性であったことから、definite  
炎症性ミオパチーと診断された(ACR/EULAR 2017)[142]。筋 MRI により筋炎が示唆された。PET MRI では、悪性腫瘍の徴候を伴わな  
い筋肉内のトレーサー取り込みの増加が示された。(図 4)メチルプレドニゾロンのパルス療法に続いてリツキシマブを 6 カ月間投与  
するレジメンで治療された。追跡 6 カ月の時点で、患者は軽度の支持を受けて歩行可能であった。(表 3 参照)。

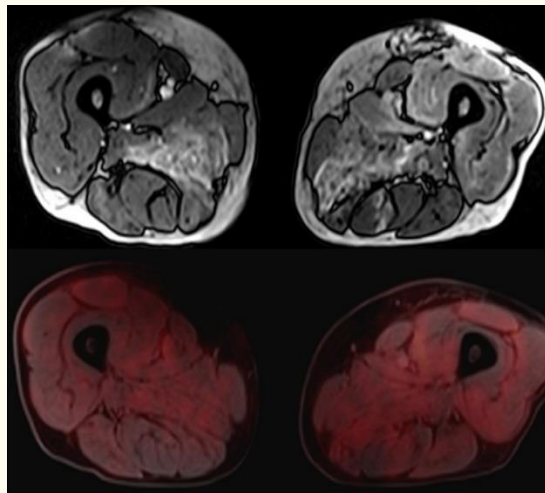


図 4

筋 MRI では、両側大腿の前区画、後区画、および内転筋区画の筋肉に T2 高信号域が認められる。18FDG-PET では、両側大腿の  
前区画、後区画、および内転筋区画の筋肉におけるトレーサー取り込みの増加が示される。

## 5. 考察

この 51 症例のシリーズでは、ウィズコロナワクチン接種と時間的に関連していることが判明した複数の神経疾患を提示する。ワク  
チン接種に関連する神経疾患は医学文献でよく知られている。インフルエンザ、狂犬病、ムンプス-麻疹-風疹(MMR)、黄熱など、いく  
つかのワクチンで神経系の有害事象が報告されている[143]。しかし、交絡因子が共存していると、有害事象が特定のワクチンと誤

って関連するリスクが高まる。例えば、新型インフルエンザ A/NJ/76(Hsw1N1)に対する集団ワクチン接種後に、ワクチン接種後に GBS が発生した症例が複数報告されているが、この関連性については後にいくつかの観察研究で否定されている[144],[145]。同様に、麻疹ワクチンは自閉症の発症と関連があると主張されていたが[146]、その後の研究では明らかに否定されている。[147],[148]。

現在のシナリオでは、世界の人口の大半がワクチン接種を受けている状況で大規模なワクチン接種キャンペーンが実施されており[149]、ある疾患が偶発的に発生すると、その疾患がワクチンに関連した望ましくない転帰であるという誤ったレッテルを貼られる可能性がある。製造業者が異なる複数の種類のワクチン、投与経路が異なること、および臨床試験の段階(第 III 相または第 IV 相)ごとにワクチン候補が投与されることが、AEFI の因果関係の表示に関する既存のジレンマに拍車をかけている。(補遺参照)その後、より大規模な研究によるエビデンスが蓄積されるにつれて、COVID-19 ワクチン接種後の突発性感音難聴でみられたように、ワクチン関連の有害事象に関する報告の一部が反証されるようになってきている[150],[151],[152]。特定の臨床疾患の背景発生率をはるかに上回る高い発生率は、ワクチン誘発性の関連性の可能性を示す重要な代替マーカーとして役立つ可能性がある。ワクチン接種後の GBS の発生率は Ad26.COVS.2.S 接種者で約 4 倍高く、推定発生率は接種 100 万回当たり 9.8 例であった。[43],[143]ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 および Ad26.COVS.2.S ワクチンは、血栓性血小板減少症[153],[154]および心筋炎のわずかなリスクと mRNA ワクチンである BNT162b2,[155]との関連性が多くの観察で指摘されている。インドでは、アデノウイルスベクターワクチンが最も多く使用されていた。AstraZeneca 社の COVISHield(ChAdOx-1)が計 1,48,26,49,754 回、COVAXIN(BBV152)が計 28 回、80 回、80,355 回投与されていた 1 年間で、GBS に関連したワクチン接種が 3 例あったことが判明した。このことは、この事象の発生率が GBS の通常の発生率の範囲内にあることを意味する。[156]。

COVID19 ワクチン接種後に脱髄がみられた 32 例を対象としたシステマティックレビューで示されたように、mRNA ベースのワクチンと脱髄との関連性が高かったことは対照的に、アデノウイルスベクターワクチン(ChAdOx-1)との関連性が大多数(16/18,69.6%)であることが判明した。レビューで指摘したように、同様に女性に多く、発症年齢の中央値、最終接種からの経過期間の中央値、臨床症状が著者らの症例集積研究でも観察されている。以前の研究と同様に、今回の研究でワクチン接種後の脱髄に関連して最も多くみられた抗体は MOG であった。[59],[157],[158]。MOG に関連する脱髄は、日本脳炎、破傷風、麻疹、風疹などのワクチン接種後に発生することが報告されている。提唱されている様々な機序は、分子擬態による自己抗体産生、ワクチン抗原またはアジュバントに対する進行中の応答によるバイスタンダー活性化を介した自己反応性 T 細胞の誘導である。ワクチンは既存の自己免疫疾患を顕在化させることもある[59]。ワクチン接種後の脳卒中に関する我々の一連の研究では、2 例で凝固障害が明らかにされたが、ワクチン誘発性血小板減少症は考慮すべき問題である可能性がある。ChAdOx-1 接種者で神経関連事象の発生頻度が高かったことは、インドで ChAdOx-1 ワクチンが広く接種されるようになったことを反映している可能性がある[138]。

### 5.1.Spectrum of COVID vaccine associated neurological symptoms(Co-VAN)試験

ウィズコロナワクチン接種に関連する神経疾患のスペクトルは、まだ完全には解明されていない。新型コロナウイルス感染症ワクチンに関連した有害事象の報告が一覧表にまとめられ、COVID-19 ワクチンの接種に起因すると考えられる神経疾患の最新リストが提供されている。(表 5 参照図 5,図 6 参照)(詳細な検索用語については補遺を参照)これらの報告の多くでは因果関係の表示は正当化されなかったが、何らかの有害事象の可能性がごくわずかであることを認識することで、その後の症例において迅速な認識が可能になるであろう。集積性の存在または AEFI のシグナルの検出があれば、さらなる検査を行うべきである。現在の状況では、COVID19 ワクチン接種後に何らかの神経疾患を発症した個人は、a)新型コロナウイルス感染症ワクチン関連疾患、b)バイスタンダーとしてワクチン接種を受けた際に COVID19 に関連する遠隔部位の感染症、すなわち「ロング・コビット」、c)ワクチン成分に誘発さ

れた特異体質反応、d)危険因子および/またはワクチン接種に関連する誘因の存在による発症、e)バイスタンダーとしてワクチン接種を受けた際に予想される発症、f)免疫ストレス反応のうち1つ以上を満たす可能性がある。(詳細は図3参照)(予防接種関連用語については補遺を参照)

表5

CO-VAN 研究:文献のスコアリングレビュー新型コロナウイルス感染症ワクチン関連神経疾患のスペクトラム(Co-VAN)-文献のレビュー

Author	Vaccine type	Neurological diseases	Age/Sex	Dose of vaccine	Interval from last dose & Symptoms	Description and observation
<b>Spectrum of COVID-19 vaccine associated neurological disorders (Co-VAN)</b>						
<b>Guillain Barre Syndrome</b>						
Fernandez et al. 2021[31]	Pfizer-BioNTech (BNT162b2) = 22 Moderna (mRNA1273) = 9 AstraZeneca (ChAdOx1) = 5 Janssen = 3 and Johnson & Johnson = 1	GBS	24 cases	1st	7 days (average)	7 patients had CSF albuminocytological dissociation, and all had a predominant demyelinating pattern
Maramattom et al. 2021[32]	AstraZeneca (ChAdOx1) = 7	GBS	Seven cases of GBS	1st	2 weeks	All patients developed severe GBS. The frequency of GBS was 1.4- to 10-fold higher than that expected.
Woo et al. 2021[43]	Janssen (Ad26.COV2.S) = 130	GBS	Median age = 56 years; (IQR, 45-62 years)		Median time to onset of GBS following vaccination = 13 days (IQR, 10-18 days)	Estimated absolute rate increase of 6.56 per 100 000 person-years
Dang et al. 2021[52]		Miller-Fisher Syndrome and Guillain-Barre Syndrome overlap syndrome	63/M	1st	9 days later	Experienced new-onset lower back pain and 5 days after developed bilateral oculomotor nerve palsy, ataxia, facial diplegia and lower limb weakness. Later developed diplopia on lateral gaze bilaterally. Examination revealed impaired adduction, restricted upward gaze and intorsion with down gaze bilaterally, consistent with partial cranial nerve III palsies.
Kim et al. 2022[53]	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	Pediatric Case of Sensory Predominant Guillain-Barre Syndrome	16/F	2nd	2 days after	Ascending numbness and paresthesia of her bilateral lower and upper extremities
David et al. 2021[54]	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	Recurrence of GBS	Out of 702 patients of previous GBS, 1 had recurrence.	NCS s/o sensorimotor demyelinating polyneuropathy. Was treated with PLEX and improved.		
<b>Demyelination</b>						
Ismail et al. 2022[60]	Pfizer-BioNTech (BNT162b2) = 11 AstraZeneca (ChAdOx1) = 8 Moderna (mRNA-1273) = 6 Sinovac/Sinopharm = 5 Sputnik = 1 Johnson & Johnson = 1	Transverse myelitis ADEM-like illness NMOSD	32 cases of with demyelination. Female predominance (68.8%) and median age of 44 years.	71.8% occurred after the first dose of the vaccine, with a median of 9 days.	Types: Transverse myelitis = 12/32 MS-like pictures (first diagnosis or a relapse) = 12/32 ADEM-like = 5/32 NMOSD-like = 3/32.	Most MS-like episodes (9/12) were triggered by mRNA-based vaccines. TM occurred following both viral vector and mRNA-based vaccines.
Netravathi et al. 2022[59]	AstraZeneca (ChAdOx1) = 27 COVAXIN (BBV152) = 2	MOGAD & other demyelinations	Myelitis = 11, Optic neuritis = 6, Acute demyelinating encephalomyelitis = 5, Brainstem demyelination = 3.	MOG positive = 10 Postvaccinal cases were found to have a significantly higher-Mean age, Presence of		

[別のウィンドウで開く](#)

略語:GBS-ギラン-バレー症候群;NMOSD-視神経脊髄炎スペクトラム障害;MOGAD-ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患;MS-多発性硬化症;CSVT-脳静脈洞血栓症;RCVS-可逆性脳血管収縮症候群;PNES-心因性非てんかん性発作;POST-体位性頻脈症候群;MRI-MRI;O/E-診察時;k/c/o-以下の既知の症例:LP-CSF-腰椎穿刺による髄液;CSF-髄液;EEG-脳波;CT-コンピュータ断層撮影;ADC-見かけの拡散係数;FLAIR-fluid attenuation inversion recovery DWI-拡散強調画像。



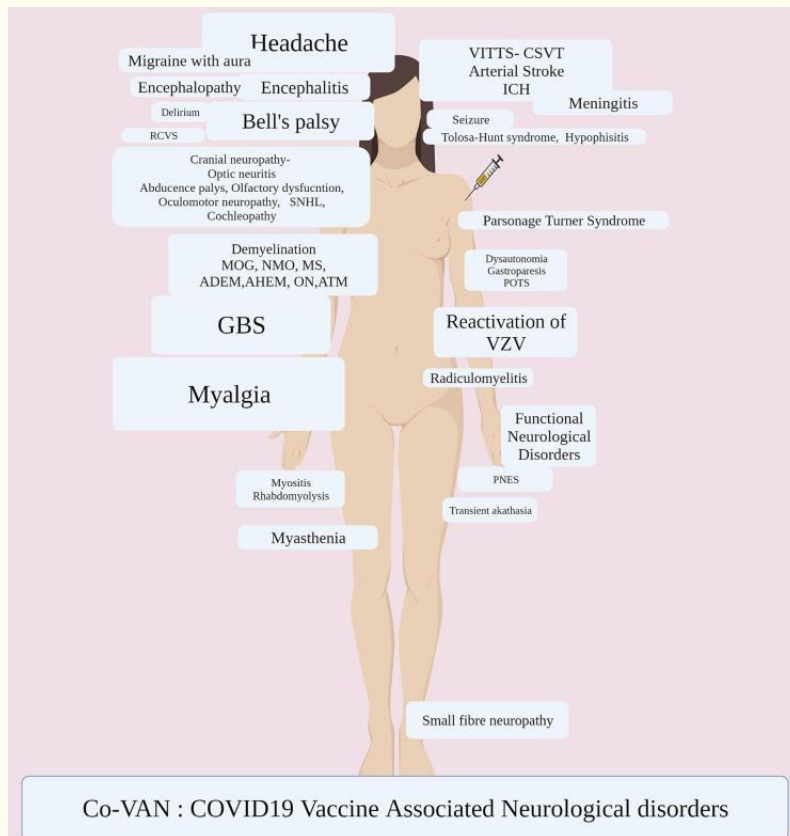


図 5

新型コロナウイルス感染症ワクチンに関連する可能性のある神経疾患のスペクトラムを示す。

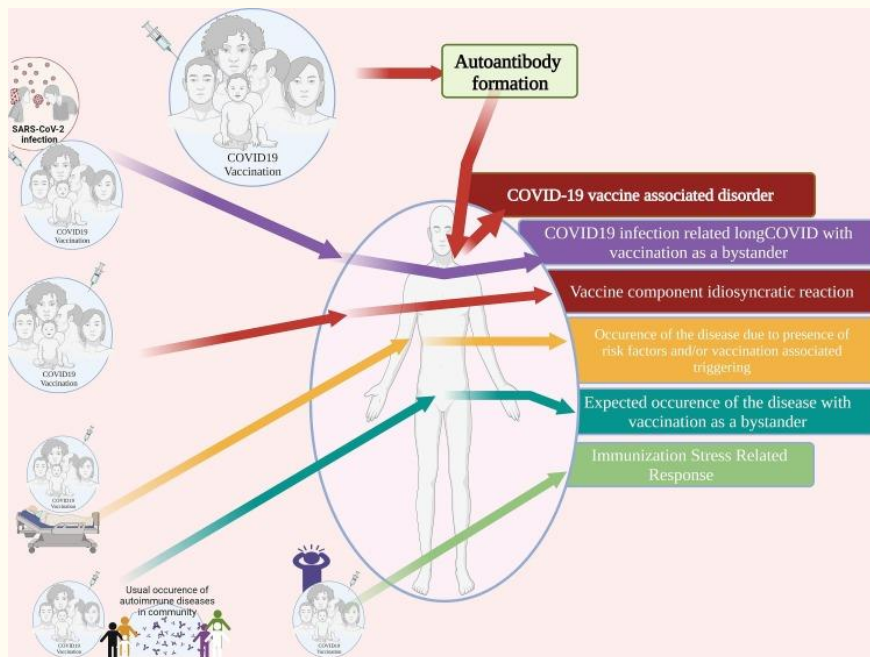


図 6

SARS-CoV2 に対するワクチン接種者にみられる神経疾患の様々な可能性を例示している。

\*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。

## 5.2.発生機序

AEFI は、ワクチン製品に関連した反応、ワクチンの品質欠陥に関連した反応、予防接種エラーに関連した反応、予防接種ストレスに関連した反応、またはこれらに関連しない偶発的な事象によって発生する可能性がある。基礎にある病理学的機序はまだ完全には解明されていないが、入手可能な限られた観察と仮説に基づいて、以下の可能性のある機序が提唱されている。(図 7 参照)

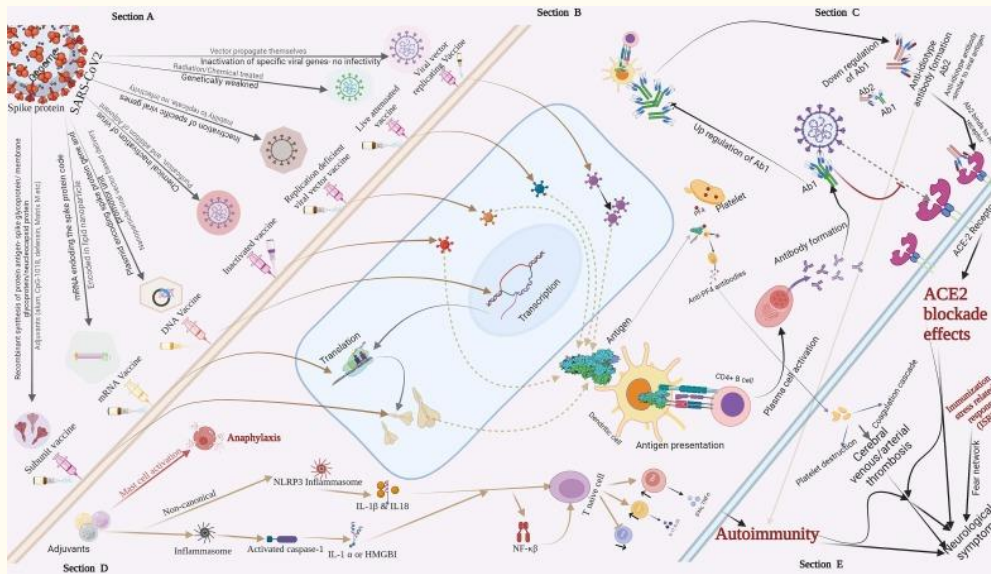


図 7

A 節-様々な種類のワクチン候補とその主成分を列挙する。B 節-ワクチン接種後の免疫原性の機序を示す。C 節-抗イデオタイプ抗体仮説を示す。D 節-アジュバントと肥満細胞活性化の役割およびアナフィラキシーの機序を説明する。E 節では、様々な神経疾患を引き起こす自己抗体の形成と ACE2 のダウンレギュレーションについて説明する。

### 5.2.1.自己免疫

ワクチン成分がヒトタンパク質と類似していると、宿主自身のタンパク質に対する抗体が産生される可能性がある。この機構は分子擬態として知られている。[159]遺伝的素因や既存の抗体がワクチン成分やアジュバントを認識し、肥満細胞を活性化して脱顆粒やアナフィラキシーを含む過敏反応を引き起こす可能性がある。ワクチンのアジュバントはインフラソーム経路を活性化してインターロイキン産生を誘導し、続いて核内因子 κB, Th17, および Th1 細胞を活性化させる可能性もある[160],[161]抗体依存性 COVID-19 の増強は、ワクチン接種後の合併症の病態生理の 1 つであるとも考えられている[162],[163]。

### 5.2.2.抗イデオタイプ抗体の理論

SARS-CoV2 ウイルスは、スパイクタンパク質(S)を介して標的細胞上のアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)受容体に結合する。ウイルス感染とそのワクチンは、Ab1 と呼ばれる S 蛋白に対する抗体を産生する。Ab1 のイデオタイプ部分の相補性決定領域 3(CDR3)の特徴的な配列が S タンパク質に結合し、中和する。その後、これらの抗

\*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。

体結合領域は、抗イデオタイプ(Ab2)抗体と呼ばれる自己に対する抗体応答の生成を介してダウンレギュレートされる。

Ab2 抗体は、以前に形成された防御的な中和 Ab1 抗体と結合し、免疫複合体の形成と除去をもたらす。これは Ab1 の効力を損なう。Ab1 は S タンパク質に対して向けられ、Ab2 は Ab1 に対して向けられるので、Ab2 抗体のいくつかの結合領域、すなわちパラトープは S タンパク質を反映する。したがって、Ab2 は S タンパク質が結合するのと同じ標的、すなわち ACE2 受容体に結合する。この Ab2-ACE2 相互作用は、正常なリガンド相互作用を競合的に阻害することによって ACE2 の機能を遮断する。Ab2 は免疫応答であるため、本来の抗体が除去された後も残存する可能性があり、長期的な有害事象につながる可能性がある[164],[165]。

### 5.2.3. 予防接種ストレス性反応(ISRR)

ワクチン接種後に神経学的有害事象が発生した 8 人の患者を対象とした前向き研究では、ベースライン時(ワクチン接種後に神経学的有害事象が発生した直後)および接種 7 日後に 18F-FDGPET/MRI および 15O-water PET が実施された。初回スキャンとその後のスキャンの両方で、全員に両側頭頂葉の代謝低下が認められた。6 名の患者で代謝低下、2 名の患者で代謝亢進を含む両側の楔状骨の代謝変化が認められた。1 例では両側視床および両側小脳の灌流に軽度の有意な減少が認められたが、別の 1 例では大脳白質の灌流にびまん性の増加が認められた。代謝異常の領域は、不安に関与している恐怖ネットワークモデルの関与を示唆している。[166]。

### 5.3. 事項制約事項

本研究の重要な限界は、後ろ向き研究のデザインと小規模であることである。これらの疾患との因果関係を確立するためには、さらに大規模な研究が必要である。

## 6. 結論

新しいワクチンの出現により、新たな AEFI が出現する可能性が高まっている。因果関係は常に証明されるとは限らないが、類似した事象が一定期間にわたって繰り返されることは、新しい AEFI に対する推測を生み出すのに役立つ。この研究はさらなる調査の対象となるが、COVID-19 ワクチン接種と時間的に関連する可能性が高いまたは可能性がある一連の神経疾患に関して、神経科医およびワクチンの利害関係者の意識を高めることになる。また、この疾患の根底にある可能性のある病態生理について医療従事者を啓蒙することにもなる。

### 利益相反の宣言

著者らは、本稿で報告された研究に影響を与えたと思われる競合する金銭的利益または個人的関係は知られていないと宣言している。

## 脚注

【付録 A】本稿の補足データは、<https://doi.org/10.1016/j.doi.2022.12.015>で閲覧可能である。

## 付録 A.補足データ

本稿の補足データを以下に示す:

### 補足データ 1:

[ここをクリックしてご覧ください。【\(26K,docx\)】](#)

## References

1. Organization WH. Worldwide, COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Zheng C., Shao W., Chen X., Zhang B., Wang G., Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2022;114:252–260. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *npj Vaccines* [Internet]. 2021;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-021-00336-1>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
4. Feikin D.R., Higdon M.M., Abu-Raddad L.J., Andrews N., Araos R., Goldberg Y., et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet [Internet]* 2022;399(10328):924–944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Beatty A.L., Peyser N.D., Butcher X.E., Cocohoba J.M., Lin F., Olgin J.E., et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open [Internet]* 2021;4(12):e2140364–e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40364. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chen M., Yuan Y., Zhou Y., Deng Z., Zhao J., Feng F., et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty [Internet]* 2021;10(1):94 doi: 10.1186/s40249-021-00878-5. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ho J.S., Sia C.-H., Ngiam J.N., Loh P.H., Chew N.W., Kong W.K., et al. A review of COVID-19 vaccination and the reported cardiac manifestations. *Singapore Med J*. 2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination [Internet]. Vol. 43, *Neurological Sciences*. Springer International Publishing; 2022. 3–40 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072->

021-05662-9. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

9. Oster M.E., Shay D.K., Su J.R., Gee J., Creech C.B., Broder K.R., et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA [Internet]* 2022;327(4):331–340. doi: 10.1001/jama.2021.24110. Available from: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

10. Hippisley-Cox J., Patone M., Mei X.W., Saatci D., Dixon S., Khunti K., et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ [Internet]* 2021:374. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1931> Available from: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

11. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M., Kawas H., Shafiq A., Mhaimed N., et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med.* 2022;26(3):636–653. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

12. van de Munckhof A., Krzywicka K., Aguiar de Sousa D., Sánchez van Kammen M., Heldner M.R., Jood K., et al. Declining mortality of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after SARS-CoV-2 vaccination. *Eur J Neurol.* 2022;29(1):339–344. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

13. Alhashim A., Hadhiah K., Al Khalifah Z., Alhaddad F.M., Al Arhain S.A., Bin Saif F.H., et al. Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After the First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine without Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (TTS) in a Healthy Woman. *Am J Case Rep.* 2022;23(1):1–7. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

14. Fanni D., Saba L., Demontis R., Gerosa C., Chighine A., Nioi M., et al. Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: A report of an autoptotic case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(15):5063–5069. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

15. Siegler J.E., Klein P., Yaghi S., Vigilante N., Abdalkader M., Coutinho J.M., et al. Cerebral Vein Thrombosis with Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke.* 2021:3045–3053. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

16. Di Pietro M., Dono F., Consoli S., Evangelista G., Pozzilli V., Calisi D., et al. Cerebral venous thrombosis without thrombocytopenia after a single dose of COVID-19 (Ad26.COVS.2.S) vaccine injection: a case report. *Neurol Sci [Internet]* 2022;19(0123456789) doi: 10.1007/s10072-022-05965-5. Available from: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

17. Whiteley W.N., Ip S., Cooper J.A., Bolton T., Keene S., Walker V., et al. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLOS Med [Internet]* 2022;19(2):e1003926. Available from: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

18. Rodriguez EVC, Bouazza FZ, Dauby N, Mullier F, d’Otreppe S, Jissendi Tchofo P, et al. Fatal vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) post Ad26.COVS.2.S: first documented case outside US. *Infection [Internet]*. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01712-8>. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)

19. Mirandola L., Arena G., Pagliaro M., Boghi A., Naldi A., Castellano D., et al. Massive cerebral venous sinus thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 serum: case report of a successful multidisciplinary approach. *Neurol Sci [Internet]* 2022;43(3):1499–1502. doi: 10.1007/s10072-021-05805-y. Available from: [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

20. Kotal R., Jacob I., Rangappa P., Rao K., Hosurkar G., Anumula S.K., et al. A rare case of vaccine-induced immune

- thrombosis and thrombocytopenia and approach to management. *Surg Neurol Int.* 2021;12(June):1–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Maramattom B.V., Moidu F.M., Varikkottil S., Syed A.A. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 vaccination: The first case of definite thrombosis with thrombocytopenia syndrome from India. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):1–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Choi J.K., Kim S., Kim S.R., Jin J.Y., Choi S.W., Kim H., et al. Intracerebral Hemorrhage due to Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome after Vaccination against COVID-19: the First Fatal Case in Korea. *J Korean Med Sci.* 2021;36(31):1–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Wiedmann M., Skattør T., Stray-Pedersen A., Romundstad L., Antal E.A., Marthinsen P.B., et al. Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Causing a Severe Form of Cerebral Venous Thrombosis With High Fatality Rate: A Case Series. *Front Neurol.* 2021;12(July):1–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Mancuso M., Lauretti D.L., Cecconi N., Santini M., Lami V., Orlandi G., et al. Arterial intracranial thrombosis as the first manifestation of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): a case report. *Neurol Sci [Internet]* 2022;43(3):2085–2089. doi: 10.1007/s10072-021-05800-3. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Lee H.P., Selvaratnam V., Rajasuriar J.S. Thrombotic thrombocytopenic purpura after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):4–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Sangli S., Virani A., Cheronis N., Vannatter B., Minich C., Noronha S., et al. Thrombosis With Thrombocytopenia After the Messenger RNA-1273. *Vaccine.* 2021;Vol. 174:1480–1482. *Annals of internal medicine.* [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. See I., Lale A., Marquez P., Streiff M.B., Wheeler A.P., Tepper N.K., et al. Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination-United States, December 2020 to August 2021. *Ann Intern Med.* 2022 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Günther A., Brämer D., Pletz M.W., Kamradt T., Baumgart S., Mayer T.E., et al. Complicated long term vaccine induced thrombotic immune thrombocytopenia—a case report. *Vaccines.* 2021;9(11):1–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. J. Cleaver R. Ibitoye H. Morrison R. Flood K. Crewdson A. Marsh et al. Endovascular treatment for vaccine-induced cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a report of three cases *J Neurointerv Surg.* 2021 neurintsurg-2021-018238. [[PubMed](#)]
30. Krzywicka K., Heldner M.R., Sánchez van Kammen M., van Haaps T., Hiltunen S., Silvis S.M., et al. Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3656–3662. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Lahoz Fernandez P.E., Miranda Pereira J., Fonseca Risso I., Baleeiro Rodrigues Silva P., Freitas Barboza I.C., Vieira Silveira C.G., et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(4):393–398. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Maramattom B.V., Krishnan P., Paul R., Padmanabhan S., Cherukudal Vishnu Nampoothiri S., Syed A.A., et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol.* 2021;90(2):312–314. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Biswas A, Pandey SK, Kumar D, Vardhan H. Post Coronavirus Disease - 2019 Vaccination Guillain - Barré Syndrome.

2021. 2019–22. [[PubMed](#)]

34. Scendon R., Petrelli C., Scaloni G., Logullo F.O. Electromyoneurography and laboratory findings in a case of Guillain-Barré syndrome after second dose of Pfizer COVID-19 vaccine. *Hum Vaccines Immunother [Internet]* 2021;17(11):4093–4096. doi: 10.1080/21645515.2021.1954826. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. da Silva GF, da Silva CF, Oliveira REN da N, Romancini F, Mendes RM, Locks A, et al. Guillain-Barré syndrome after coronavirus disease 2019 vaccine: A temporal association. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2021;(September):1–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

36. Bonifacio G.B., Patel D., Cook S., Purcaru E., Couzins M., Domjan J., et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(3):341–342. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Thant H.L., Morgan R., Paese M.M., Persaud T., Diaz J., Hurtado L. Guillain-Barré Syndrome After Ad26.COV2.S Vaccination. *Am J Case Rep.* 2022;23(1):1–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Rao S.J., Khurana S., Murthy G., Dawson E.T., Jazebi N., Haas C.J. A case of Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect [Internet]* 2021;11(5):597–600. doi: 10.1080/20009666.2021.1954284. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Rossetti A., Gheihman G., O'Hare M., Kosowsky J.M. Guillain-Barré Syndrome Presenting as Facial Diplegia after COVID-19 Vaccination: A Case Report. *J Emerg Med [Internet]* 2021;61(6):e141–e145. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.062. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Allen C.M., Ramsamy S., Tarr A.W., Tighe P.J., Irving W.L., Tanasescu R., et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol.* 2021;90(2):315–318. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

41. James J., Jose J., Gafoor V.A., Smita B., Balaram N. Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination: A case series. *Neurol Clin Neurosci.* 2021;9(5):402–405. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Čenšćák D., Ungermann L., Štětkářová I., Ehler E. Guillan-Barré Syndrome after First Vaccination Dose against COVID-19: Case Report. *Acta medica (Hradec Kral [Internet]* 2021;64(3):183–186. doi: 10.14712/10.14712/18059694.2021.30. Available from: [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Woo E.J., Mba-Jonas A., Dimova R.B., Alimchandani M., Zinderman C.E., Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA.* 2021;326(16):1606–1613. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Kanabar G., Wilkinson P. Guillain-Barré syndrome presenting with facial diplegia following COVID-19 vaccination in two patients. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):1–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Kim N., Kim J.H., Park J.S. Guillain-Barré syndrome associated with BNT162b2 COVID vaccination: a first case report from South Korea. *Neurol Sci [Internet]* 2022;43(3):1491–1493. doi: 10.1007/s10072-021-05849-0. Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Aldeeb M., Okar L., Mahmud S.S., Adeli G.A. Could Guillain-Barré syndrome be triggered by COVID-19 vaccination? *Clin Case Reports.* 2022;10(1):17–20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Kripalani Y., Lakkappan V., Parulekar L., Shaikh A., Singh R., Vyas P. A Rare Case of Guillain-Barré Syndrome following COVID-19 Vaccination. *Eur J Case Reports. Intern Med.* 2021:3–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Kim J.W., Kim Y.G., Park Y.C., Choi S., Lee S., Min H.J., et al. Guillain-Barre Syndrome After Two COVID-19 Vaccinations:

- Two Case Reports With Follow-up Electrodiagnostic Study. *J Korean Med Sci.* 2022;37(7):1–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Nagalli S, Shankar Kikkeri N. Sub-acute Onset of Guillain-Barré Syndrome Post-mRNA-1273 Vaccination: a Case Report. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2022;4(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01124-1>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
50. Chang Y.L., Chang S.T. *The effects of intravascular photobiomodulation on sleep disturbance caused by Guillain-Barré syndrome after Astrazeneca vaccine inoculation: Case report and literature review.* 2022;101(6) *Med (United States)*. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Maramattom B.V., Krishnan P., Paul R., Padmanabhan S., Cherukudal Vishnu Nampoothiri S., Syed A.A., et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol.* 2021;90(2):312–314. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Dang Y.L., Bryson A. Miller-Fisher Syndrome and Guillain-Barre Syndrome overlap syndrome in a patient post Oxford-AstraZeneca SARS-CoV-2 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):1–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Y. Kim Z. Zhu P. Kochar P. Gavigan D. Kaur A. Kumar A Pediatric Case of Sensory Predominant Guillain-Barré Syndrome Following COVID-19 Vaccination *Child Neurol Open.* 2022;9:2329048X2210745. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
54. Shapiro Ben David S., Potasman I., Rahamim-Cohen D. Rate of Recurrent Guillain-Barré Syndrome After mRNA COVID-19 Vaccine BNT162b2. *JAMA Neurol.* 2021;78:1409–1411. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Bouattour N, Hdiji O, Sakka S, Fakhfakh E, Moalla K, Daoud S, et al. Guillain-Barré syndrome following the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: case report and review of reported cases. *Neurol Sci* [Internet]. 2022;43(2):755–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05733-x>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
56. McKean N., Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):1–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Finsterer J. Guillain-Barre syndrome 15 days after COVID-19 despite SARS-CoV-2 vaccination. *IDCases* [Internet]. 2021;25:e01226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01226>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
58. Chen S, Fan X-R, He S, Zhang J-W, Li S-J. Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19. *Neurol Sci* [Internet]. 2021;42(9):3537–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05427-4>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
59. Netravathi M., Dhamija K., Gupta M., Tamborska A., Nalini A., Faheem A., et al. *COVID-19 vaccine associated demyelination & its association with MOG antibody.* 2022;60(March) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Ismail I.I., Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J Neuroimmunol.* 2022;362(January) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Khayat-Khoei M., Bhattacharyya S., Katz J., Harrison D., Tauhid S., Brusio P., et al. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J Neurol.* 2022;269(3):1093–1106. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Frontera J.A., Tamborska A.A., Doheim M.F., Garcia-Azorin D., Gezegen H., Guekht A., et al. Neurological Events Reported after COVID -19 Vaccines: An Analysis of VAERS. *Ann Neurol.* 2022 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Permezal F, Borojevic B, Lau S, de Boer HH. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2022;18(1):74–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00440-7>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
64. Ancau M., Liesche-Starnecker F., Niederschweiberer J., Krieg S.M., Zimmer C., Lingg C., et al. Case Series: Acute



- Hemorrhagic Encephalomyelitis After SARS-CoV-2 Vaccination. *Front Neurol.* 2022;12(February):16–21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Arnao V, Maimone MB, Perini V, Giudice G Lo, Cottone S. Bilateral optic neuritis after COVID vaccination. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2022. p. 1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
66. Burrows A., Bartholomew T., Rudd J., Walker D. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Wan E.Y.F., Chui C.S.L., Lai F.T.T., Chan E.W.Y., Li X., Yan V.K.C., et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):64–72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Cellina M, D'Arrigo A, Floridi C, Oliva G, Carrafiello G. Left Bell's palsy following the first dose of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine: A case report. *Clin Imaging [Internet].* 2022;82(November 2021):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.10.010>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
69. Mussatto CC, Sokol J, Alapati N. Bell's palsy following COVID-19 vaccine administration in HIV+ patient. *Am J Ophthalmol Case Reports [Internet].* 2022;25(November 2021):101259. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101259>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
70. Ozonoff A., Nanishi E., Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):450–452. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Ahsanuddin S., Nasser W., Roy S.C., Povolotskiy R., Pashover B. Facial paralysis and vaccinations: a vaccine adverse event reporting system review. *Fam Pract.* 2022;39(1):80–84. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Ish S., Ish P. Isolated peripheral facial nerve palsy post COVID-19 vaccination with complete clinical recovery. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(1):347. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Sato K., Mano T., Niimi Y., Toda T., Iwata A., Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int J Infect Dis.* 2021;111(January):310–312. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Konstantinidis I., Tsakiropoulou E., Hähner A., de With K., Poulas K., Hummel T. Olfactory dysfunction after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(9):1399–1401. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Keir G., Maria N.I., Kirsch C.F.E. Unique Imaging Findings of Neurologic Phantosmia Following Pfizer-BioNtech COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Top Magn Reson Imaging.* 2021;30(3):133–137. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Vaira L.A., De Vito A., Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Mayo-Yañez M., Calvo-Henríquez C., et al. New Onset of Smell and Taste Loss Are Common Findings Also in Patients With Symptomatic COVID-19 After Complete Vaccination. *Laryngoscope.* 2022;132(2):419–421. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Cicalese M.P., Ferrua F., Barzaghi F., Cerri F., Moro M., Aiuti A., et al. Third cranial nerve palsy in an 88-year-old man after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: Change of injection site and type of vaccine resulted in an uneventful second dose with humoral immune response. *BMJ Case Rep.* 2022;15(2):2021–2023. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. A. Kerbage S.F. Haddad F. Haddad Presumed oculomotor nerve palsy following COVID-19 vaccination SAGE Open Med Case Reports. 2022;10:2050313X2210744. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

79. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* {JAAPOS} [Internet]. 2021 Oct 1;25(5):302–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.05.003>. [PMC free article] [PubMed]
80. Pawar N., Ravindran M., Padmavathy S., Chakrabarty S. Acute abducens nerve palsy after COVID-19 vaccination in a young adult. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:3764–3766. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
81. Tseng P.T., Chen T.Y., Sun Y.S., Chen Y.W., Chen J.J. The reversible tinnitus and cochleopathy followed first-dose AstraZeneca COVID-19 vaccination. *QJM*. 2021;114(9):663–664. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Parrino D, Frosolini A, Gallo C, De Siati RD, Spinato G, de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *Int J Audiol* [Internet]. 2021;0(0):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1931969>. [PubMed]
83. Di Mauro P, La Mantia I., Cocuzza S., Sciancalepore P.I., Rasà D., Maniaci A., et al. Acute Vertigo After COVID-19 Vaccination: Case Series and Literature Review. *Front Med*. 2022;8(January):1–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
84. Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. Vol. 113, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021. p. 341–3. [PMC free article] [PubMed]
85. Zhao H., Li Y., Wang Z. Adverse event of Sinovac Coronavirus vaccine: Deafness. *Vaccine [Internet]* 2022;40(3):521–523. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21015760> Available from. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
86. Zuhorn F., Graf T., Klingebiel R., Schäbitz W.R., Rogalewski A. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Ann Neurol*. 2021;90(3):506–511. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
87. Baldelli L., Amore G., Montini A., Panzera I., Rossi S., Cortelli P., et al. Hyperacute reversible encephalopathy related to cytokine storm following COVID-19 vaccine. *J Neuroimmunol*. 2021;358 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
88. Moslemi M, Ardalan M, Haramshahi M, Mirzaei H, Sani SK, Dastgir R, et al. Herpes simplex encephalitis following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022;22(1):22–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07186-9>. [PMC free article] [PubMed]
89. Al-Mashdali AF, Ata YM, Sadik N. Post-COVID-19 vaccine acute hyperactive encephalopathy with dramatic response to methylprednisolone: A case report. *Ann Med Surg* [Internet]. 2021;69(August):102803. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102803>. [PMC free article] [PubMed]
90. Shin H.-R., Kim B.-K., Lee S.-T., Kim A. Autoimmune Encephalitis as an Adverse Event of COVID-19 Vaccination. *J Clin Neurol*. 2022;18(1):114–116. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. Zlotnik Y, Gadoth A, Abu-Salameh I, Horev A, Novoa R, Ifergane G. Case Report: Anti-LG11 Encephalitis Following COVID-19 Vaccination. Vol. 12, *Frontiers in immunology*. 2021. p. 813487. [PMC free article] [PubMed]
92. Fernandes J., Jaggernauth S., Ramnarine V., Mohammed S.R., Khan C., Panday A. Neurological Conditions Following COVID-19 Vaccinations: Chance or Association? *Cureus*. 2022;14(2):1–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
93. Kang HS, Kim JE, Yoo JR, Oh H, Kim M, Kim YR, et al. Aseptic Meningitis Following Second Dose of an mRNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in a Healthy Male: Case Report and Literature Review. *Infect Chemother* [Internet]. 2022;54. Available from: <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0131>. [PMC free article] [PubMed]

94. Walter U., Fuchs M., Grossmann A., Walter M., Thiele T., Storch A., et al. Adenovirus-Vectored COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombosis of Carotid Artery. *Neurology*. 2021;97(15):716–719. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Tiede A., Sachs U.J., Czwalinna A., Werwitzke S., Bikker R., Krauss J.K., et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood*. 2021;138(4):350–353. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Al-Mayhany T., Saber S., Stubbs M.J., Losseff N.A., Perry R.J., Simister R.J., et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry England*. 2021;92:1247–1248. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Cari L., Fiore P., Naghavi Alhosseini M., Sava G., Nocentini G. Blood clots and bleeding events following BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: An analysis of European data. *J Autoimmun [Internet]* 2021;122 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121000937> Available from. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Gelbenegger G., Cacioppo F., Firbas C., Jilma B. Rhabdomyolysis Following Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccination. *Vaccines*. 2021;9(9) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Nassar M., Chung H., Dhayaparan Y., Nyein A., Acevedo B.J., Chicos C., et al. COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Faissner S, Richter D, Ceylan U, Schneider-Gold C, Gold R. COVID-19 mRNA vaccine induced rhabdomyolysis and fasciitis. *J Neurol [Internet]*. 2021;(0123456789):10–1. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10768-3>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
101. Maramattom B.V., Philips G., Thomas J., Santhamma S.G.N. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(11):e747–e749. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Mahajan S., Zhang F., Mahajan A., Zimnowodzki S. Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination. *Muscle Nerve*. 2021;64(1):E3–E4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Shields L.B.E., Iyer V.G., Zhang Y.P., Burger J.T., Shields C.B. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: Clinical and Electromyographic Findings in 6 Patients. *Case Rep Neurol*. 2022;58–67. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Vitturi BK, Grandis M, Beltramini S, Orsi A, Schenone A, Icardi G, et al. Parsonage–Turner syndrome following coronavirus disease 2019 immunization with ChAdOx1-S vaccine: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep [Internet]*. 2021;15(1):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03176-8>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
105. Nawaz SB, Raigam WA. Parsonage Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccine. 2022;4(1):13–4.
106. Queler SC, Towbin AJ, Milani C, Whang J, Sneag DB. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. *Radiology [Internet]*. 2022;302(1):84–7. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211374>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
107. Waheed W., Carey M.E., Tandan S.R., Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021;64(1):E1–E2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. de Souza A., Oo W.M., Giri P. Inflammatory demyelinating polyneuropathy after the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine may follow a chronic course. *J Neurol Sci*. 2022;436 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Spataro R., Fisco G., La Bella V. Reversible radiculomyelitis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *BMJ Case*

- Rep. 2022;15(2):20–23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
110. Chavez A, Pougner C. A Case of COVID-19 Vaccine Associated New Diagnosis Myasthenia Gravis. *J Prim Care & Community Heal* [Internet]. 2021;12:21501327211051932. Available from: <https://doi.org/10.1177/21501327211051933>. [PMC free article] [PubMed]
111. Galassi G., Rispoli V., Iori E., Ariatti A., Marchioni A. Coincidental Onset of Ocular Myasthenia Gravis Following ChAdOx1 n-CoV-19 Vaccine against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Isr Med Assoc J* [Internet] 2022;24(1):9–10. <http://europepmc.org/abstract/MED/35077038> Available from. [PubMed] [Google Scholar]
112. Lee MA, Lee C, Park JH, Lee JH. Early-Onset Myasthenia Gravis Following COVID-19 Vaccination. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2022 Mar;37(10). Available from: <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e50>. [PMC free article] [PubMed]
113. Salinas MR, Dieppa M. Transient akathisia after the SARS-Cov-2 vaccine. *Clin Park Relat Disord* [Internet]. 2021;4(May):100098. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100098>. [PMC free article] [PubMed]
114. Karimi G.K. Autonomic dysfunction post-inoculation with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *Eur Hear J - Case Reports*. 2021;5(12):1–2. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
115. Reddy S., Reddy S., Arora M. A Case of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Secondary to the Messenger RNA COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021;13(5):13–16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
116. Oonk NGM, Ettema AR, van Berghem H, de Klerk JJ, van der Vegt JPM, van der Meulen M. SARS-CoV-2 vaccine-related neurological complications. *Neurol Sci* [Internet]. 2022;43(4):2295–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05898-z>. [PMC free article] [PubMed]
117. Mattiuzzi C, Lippi G. Headache after COVID-19 vaccination: updated report from the Italian Medicines Agency database. *Neurol Sci* [Internet]. 2021;42(9):3531–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05354-4>. [PMC free article] [PubMed]
118. Suwanwela N.C., Kijpaisalratana N., Tepmongkol S., Rattanawong W., Vorasayan P., Charnnarong C., et al. Prolonged migraine aura resembling ischemic stroke following CoronaVac vaccination: an extended case series. *J Headache Pain*. 2022;23(1):1–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
119. Desai H.D., Sharma K., Shah A., Patoliya J., Patil A., Hooshanginezhad Z., et al. Can SARS-CoV-2 vaccine increase the risk of reactivation of Varicella zoster? *A systematic review J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3350–3361. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
120. Maldonado MD, Romero-Aibar J. The Pfizer-BNT162b2 mRNA-based vaccine against SARS-CoV-2 may be responsible for awakening the latency of herpes varicella-zoster virus. *Brain, Behav Immun - Heal* [Internet]. 2021;18(July):100381. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100381>. [PMC free article] [PubMed]
121. Santovito LS, Pinna G. A case of reactivation of varicella-zoster virus after BNT162b2 vaccine second dose? *Inflamm Res* [Internet]. 2021;70(9):935–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01491-w>. [PMC free article] [PubMed]
122. Atiyat R., Elias S., Kiwan C., Shaaban H.S., Slim J. Varicella-Zoster Virus Reactivation in AIDS Patient After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021;13(12):10–13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
123. Abu-Rumeileh S, Mayer B, Still V, Tumani H, Otto M, Senel M. Varicella zoster virus-induced neurological disease after COVID-19 vaccination: a retrospective monocentric study. *J Neurol* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10849-3>. [PMC free article] [PubMed]

124. Triantafyllidis K.K., Giannos P., Mian I.T., Kyrtsonis G., Kechagias K.S. Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: A systematic review of case reports. *Vaccines*. 2021;9(9):1–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Butler M., Coebergh J., Safavi F., Carson A., Hallett M., Michael B., et al. Functional Neurological Disorder After SARS-CoV-2 Vaccines: Two Case Reports and Discussion of Potential Public Health Implications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(4):345–348. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Ercoli T, Lutzoni L, Orofino G, Muroi A, Defazio G. Functional neurological disorder after COVID-19 vaccination. *Neurol Sci [Internet]*. 2021;42(10):3989–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05504-8>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
127. Fasano A., Daniele A. Functional disorders after COVID-19 vaccine fuel vaccination hesitancy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry England*. 2022;93:339–340. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Finsterer J. First Reported Case of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome After a SARS-CoV-2 Vaccine. Vol. 13, *Cureus*. 2021. p. e19987. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
129. Youn T., Yang H. Cytotoxic Lesion of the Corpus Callosum (CLOCCs) after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *J Korean Med Sci*. 2021;36(31):1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Scott J, Anderson J, Mallak N, Beitinjaneh B, Wei K, Otaki F. Gastroparesis After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. Vol. 116, *The American journal of gastroenterology*. United States; 2021. p. 2300. [[PubMed](#)]
131. Zavala-Jonguitud L.F., Pérez-García C.C. Delirium triggered by COVID-19 vaccine in an elderly patient. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(6):540. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Aladdin Y., Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol*. 2021;357 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Liu BD, Ugolini C, Jha P. Two Cases of Post-Moderna COVID-19 Vaccine Encephalopathy Associated With Nonconvulsive Status Epilepticus. Vol. 13, *Cureus*. 2021. p. e16172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
134. Chuang TY, Burda K, Teklemariam E, Athar K. Tolosa-Hunt Syndrome Presenting After COVID-19 Vaccination. Vol. 13, *Cureus*. 2021. p. e16791. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
135. Lin Y.-H., Huang H., Hwang W.-Z. Moyamoya disease with Sjogren disease and autoimmune thyroiditis presenting with left intracranial hemorrhage after messenger RNA-1273 vaccination: A case report. *Medicine (Baltimore) [Internet]* 2022;101(6) [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/02110/Moyamoya\\_disease\\_with\\_Sjogren\\_disease\\_and.16.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/02110/Moyamoya_disease_with_Sjogren_disease_and.16.aspx) Available from: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. N. Murvelashvili A. Tessnow A Case of Hypophysitis Following Immunization With the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine *J Investig Med high impact case reports*. 9 2021 23247096211043384. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
137. Meo S.A., Bukhari I.A., Akram J., Meo A.S., Klonoff D.C. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1663–1669. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. <https://www.mohfw.gov.in/>. Vaccination By Type [Internet]. Available from: <https://dashboard.cowin.gov.in/>.
139. Organization WH. Extract from report of GACVS meeting of 30 November-1 December 2016, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 13 January 2017 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/groups/global->

advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/yellow-fever-vaccines/campaigns.

140. Butler M., Tamborska A., Wood G.K., Ellul M., Thomas R.H., Galea I., et al. Considerations for causality assessment of neurological and neuropsychiatric complications of SARS-CoV-2 vaccines: from cerebral venous sinus thrombosis to functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(11):1144–1151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Gagnier J.J., Kienle G., Altman D.G., Moher D., Sox H., Riley D. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Heal Med*. 2013;2(5):38–43. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Lundberg I.E., Tjärnlund A., Bottai M., Werth V.P., Pilkington C., de Visser M., et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–1964. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Thakur K.T., Epstein S., Bilski A., Balbi A., Boehme A.K., Brannagan T.H., et al. Neurologic Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Lessons from the Past to Inform the Present. *Neurology*. 2021;97(16):767–775. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Soni R., Heindl S.E., Wiltshire D.A., Vahora I.S., Khan S. Antigenic Variability a Potential Factor in Assessing Relationship Between Guillain Barré Syndrome and Influenza Vaccine - Up to Date Literature Review. *Cureus*. 2020;12(9):e10208. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Fiore A.E., Bridges C.B., Cox N.J. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:43–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Wakefield A.J., Murch S.H., Anthony A., Linnell J., Casson D.M., Malik M., et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet (London, England)* 1998;351(9103):637–641. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Wilson K, Mills E, Ross C, McGowan J, Jadad A. Association of Autistic Spectrum Disorder and the Measles, Mumps, and Rubella Vaccine: A Systematic Review of Current Epidemiological Evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2003;157(7):628–34. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.7.628>. [[PubMed](#)]
148. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. Vol. 182, *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010. p. E199-200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
149. <https://www.nytimes.com/>. Tracking Coronavirus Vaccinations Around the World [Internet]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>.
150. Amanzio M, Mitsikostas DD, Giovannelli F, Bartoli M, Cipriani GE, Brown WA. Adverse events of active and placebo groups in SARS-CoV-2 vaccine randomized trials: A systematic review. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2022;12:100253. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100253>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
151. Formeister EJ, Wu MJ, Chari DA, Meek R 3rd, Rauch SD, Remenschneider AK, et al. Assessment of Sudden Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Vaccination. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Feb. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
152. Goss A.L., Samudralwar R.D., Das R.R., Nath A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. *Ann Neurol*. 2021;89(5):856–857. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Ahlen M.T., et al. Thrombosis and

- Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124–2130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092–2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Gargano J.W., Wallace M., Hadler S.C., Langley G., Su J.R., Oster M.E., 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(27):977–982. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E., de Vries C.S. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review *Neuroepidemiology.* 2009;32(2):150–163. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Kumar N, Graven K, Joseph NI, Johnson J, Fulton S, Hostoffer R, et al. Case Report: Postvaccination Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Report and Literature Review of Postvaccination Demyelination. Vol. 22, International journal of MS care. 2020. p. 85–90. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
158. Azumagawa K., Nomura S., Shigeri Y., Jones L.S., Sato D.K., Nakashima I., et al. Post-vaccination MDEM associated with MOG antibody in a subclinical Chlamydia infected boy. *Brain and Development.* 2016;38(7):690–693. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Kowarz E, Krutzke L, Külp M, Streb P, Larghero P, Reis J, et al. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. Middelorp S, Barton M, ten Cate H, editors. *Elife* [Internet]. 2022 Jan;11:e74974. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.74974>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
160. Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X.M., Shuai Z.W., Ye D.Q., et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2021 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021;41(3):509–18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04792-9>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
162. Kelleni M.T. SARS CoV-2 Vaccination Autoimmunity, Antibody Dependent Covid-19 Enhancement and Other Potential Risks: Beneath the Tip of the Iceberg. *Int J Pulm Respir Sci.* 2021;5(2):1–10. [[Google Scholar](#)]
163. Xu L., Ma Z., Li Y., Pang Z., Xiao S. Antibody dependent enhancement: Unavoidable problems in vaccine development. *Adv Immunol.* 2021;151:99–133. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Murphy W.J., Ph D., Longo D.L. Clonic and tonic B cell activation: A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. 2022:394–396. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Mastellos D.C., Skendros P., Lambris J.D. Is complement the culprit behind COVID-19 vaccine-related adverse reactions? *J Clin Invest.* 2021;131(11) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Siripongsatian D., Kunawudhi A., Promteangtrong C., Kiatkittikul P., Jantarato A., Choolam A., et al. Alterations in 18F-FDG PET/MRI and 15O-Water PET Brain Findings in Patients with Neurological Symptoms after COVID-19 Vaccination: A Pilot Study. *Clin Nucl Med.* 2022;47(3):E230–E239. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

