

Neurological and neuropsychological adverse effects of SARS-CoV-2 vaccines – where do we stand?

SARS-CoV-2 ワクチンの神経学的および神経心理学的な有害作用-我々はどう考えるか？

Mohammad Mahdi Aliasin , Niloufar Yazdanpanah and Nima Rezaei

出典:Reviews in the Neurosciences

<https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0006>

抄録

COVID-19 パンデミックの壊滅的な特徴は、それに対処するための迅速かつ効果的な解決策を必要とすることである。ワクチンは、新型コロナウイルスに対抗するための唯一の有望かつ効果的な方法であると考えられており、新たな変異株に対しても同様である。様々なプラットフォームで多数の COVID-19 ワクチンが急速に開発および配布されていることから、ワクチンの安全性を慎重に評価することがかつてないほど重要になっており、特に候補となったワクチンの大半が臨床段階を完了していないという事実を踏まえると、その重要性はますます高まっている。したがって、ワクチンの安全性と有効性を最適化するためには、ワクチン接種後の重篤な有害作用を慎重に報告し、科学的に議論することが非常に重要である。この観点から、脱髄疾患、ベル麻痺(BP)、脳血管合併症、痙攣発作、機能的神経疾患(FND)、その他のまれな有害事象など、COVID-19 ワクチンの様々な神経学的および神経心理学的有害作用と、報告された副作用につながる可能性のある仮説的な機序について考察する。このような事象の発生率はまれであり、そのほとんどが治療可能であるという事実を考慮して、今回のレビューでは、COVID-19 ワクチンとこれらの合併症との関係がどの程度信頼できるかを明らかにするとともに、これらの合併症と COVID-19 ワクチンとの間に考えられる相関関係または因果関係について議論し、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス

2(SARS-CoV-2)ワクチンの神経学的副作用が公衆衛生に対する大きな脅威となりうるかどうかを明らかにするために、より綿密な方法論を用いた今後の研究に向けた洞察を提供することを目的としている。

Keywords: [cerebrovascular complications](#); [COVID-19 vaccines](#); [demyelinating diseases](#); [neurological complications](#); [SARS-CoV-2](#)

はじめに

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)は、コロナウイルス科科に属する新種のウイルスであり、2019年12月に武漢で最初に出現した。2002年と2012年にそれぞれ出現した他の2つのヒトコロナウイルスと同様に、SARS-CoV-2は、エンベロープを有する一本鎖のプラス鎖RNAウイルスであり、ヒトにおける致死的な呼吸器感染症の原因となっている(Hu et al.,2021;Saghazadeh&レザエイ, 2020)。2020年1月、世界保健機関(World Health Organization:WHO)は、SARS-CoV-2のアウトブレイクを国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(public health emergency of international concern:PHEIC)と宣言した。その後、2020年2月にWHOは対応する感染症をCOVID-19と命名し、2020年3月になってようやく世界的大流行であると宣言した(Hanaei・アンド・レザエイ 2020)。本稿執筆時点で、COVID-19の累積感染者数は3億2800万人を超え、世界中で550万人以上がこの疾患により死亡している(Organization 2022)。

これまでのところ、この疾患を克服するために、ソーシャルディスタンス、マスクの着用、薬理的介入、酸素療法、気管挿管や機械的人工換気などの侵襲的方法など、予防と治療の両方のレベルでいくつかの戦略が実施されている。しかしながら、現在利用可能な解決策の中では、ワクチンがウイルスに対抗する最も有望かつ効果的な方法であると考えられており、新たな変異株に対してさえも有効である(Chen and Lu 2021;Cohen and Corey 2020;Parasher 2021;Sanderson 2021)。

ワクチン接種後によくみられる副作用は、通常、ワクチンの有効性と効率的な免疫反応を反映したものであるが、ワクチンに対する重度の反応も起こりうる(Andrzejczak-Grządko et al.,2021;Sharifian-Dorche et al.,2021)。同様に、COVID-19ワクチンも例外ではなく、注射部位痛、倦怠感、発熱と悪寒、頭痛、悪心、筋肉痛、リンパ節腫脹などの一般的な副作用がこの点に関して報告されている(Andrzejczak-Grządko et al.,2021)。しかしながら、SARS-CoV-2ワクチンの重度の

有害作用に関しても多数の報告があり、そのよく知られた例として、ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症(VITT)がある(Sharifian-Dorche et al.,2021)。新型コロナウイルス感染症の神経学的後遺症と同様に、COVID-19 ワクチンにも神経学的合併症が伴わないとは限らないという仮説も立てられている(Finsterer and Scorza,2021)。今回のレビューは、COVID-19 ワクチン接種後に報告された様々な種類の重篤な神経学的および神経心理学的有害作用について洞察を示し、この点に関して臨床医の注意を引くべきかどうかを議論することを目的としている。このような事象はまれであり、そのほとんどは治療可能であるため、前述の合併症と COVID-19 ワクチンとの間に考えられる相関関係または因果関係について議論し、SARS-CoV-2 ワクチンの神経学的および神経心理学的有害作用が公衆衛生に対する大きな脅威となりうるかどうかを明らかにするために、より綿密な方法論を用いたさらなる研究が必要である。

方法

「SARS-CoV-2 ワクチン」「COVID-19 ワクチン」「COVID-19 ワクチン接種」「神経」「神経心理学的」「副作用」「有害作用」などのキーワードを用いて、PubMed、Scopus、Web of Science であらゆる種類の文書を検索した。最初の検索で得られた神経および神経心理学的有害作用に基づいて、我々は検索戦略を完了し、臨床試験が実施されたすべてのプラットフォームにおいて、上記の条件と COVID-19 ワクチンとの関係を考察した文書を検索した。我々は COVID-19 ワクチンの神経学的合併症を包括的にレビューすることを目的としたが、我々の論文は系統的なレビューではなく叙述的なレビューであったため、研究の選択戦略は厳密には定義されなかった。

COVID-19 ワクチン

SARS-CoV-2 の出現直後に、様々な COVID-19 ワクチン候補が導入され、有効性と安全性を評価する臨床試験が開始された(Tregoning et al.,2020)。2022 年 1 月 14 日に WHO が発表した COVID-19 ワクチンに関する最新情報(World Health Organization 2021)によると、これまでに様々なプラットフォームで合計 333 のワクチン候補が開発されており、そのうち 139 が現在臨床段階にある。異なるプラットフォームおよび段階におけるワクチン候補の詳細な数を図 1 に示す。多くの種類のワクチンの開発は、パンデミックを終息させるための有望な手段となりうるが、候補となったワクチンのほとんどが臨床段階を完了していないことを考えると(図 1),ワクチンの安全性を綿密に評価することがこれまで以上に重要になっている。そのためには、ワクチン接種後の重篤な有害作用を慎重に報告し、科学的に議論するという決意が必要である。したがって、ワクチンの有効

性と安全性をさらに発展させ、最適化するためには、合併症を検出するためのワクチン接種者のモニタリングとフォローアップが非常に重要となる。

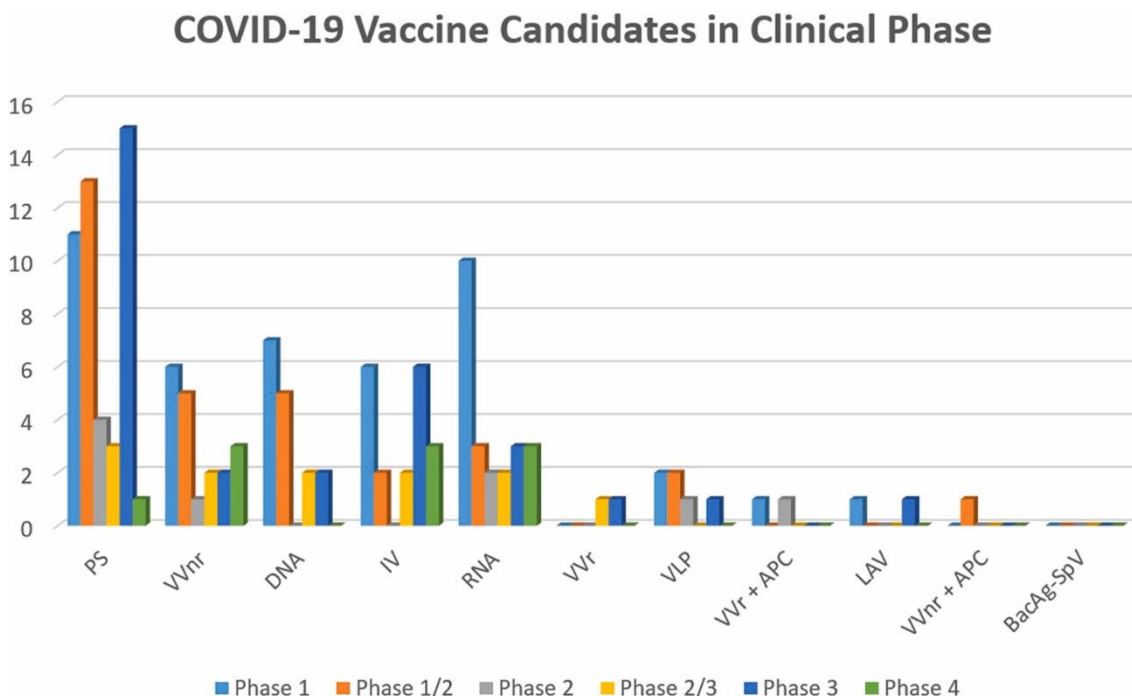


図 1:

臨床段階にあるワクチン候補の分類された数(WHO が公表)。

PS:プロテインサブユニット、VVnr:ウイルスベクター(複製しない)、IV:不活化ウイルス、VVr:ウイルスベクター(複製する)、VLP:ウイルス様粒子 APC:抗原提示細胞、LAV:弱毒生ウイルス、BacAg-SpV:細菌性抗原-孢子発現ベクター

COVID-19 ワクチン接種後に発生する神経および神経心理学的合併症

予防接種後の神経系合併症に関する安全性上の懸念は常に議論のある問題であり、単に COVID-19 ワクチンに限定されるものではない(Miravale et al.,2010)。図 1 に示したチャートに基づくと、ほとんどの COVID-19 ワクチンでは過去の他のワクチンと同じプラットフォームが使用されている。言い換えれば、COVID-19 ワクチンの副作用が以前のもものと似ていることは、ある意味で受け入れられているということである。表 1 は、重篤な神経学的転帰を引き起こした COVID-19 以外の様々なウイルスワクチンを示している。

表 1:

類似構造を有する主要な非 COVID-19 ウイルスワクチンの神経系合併症

ワクチンの種類	合併症の種類	ワクチン設計の基盤	参考文献
インフルエンザ	ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、ベル麻痺、外転神経麻痺、多発性硬化症、卒中、巨細胞性動脈炎、痙攣発作、腕神経叢炎、嗅覚機能障害、機能的神経疾患	不活化ウイルス	Miravale ら(2010)、Principi and Esposito(2019)、Agmon-Levin ら(2009)、Cho ら(2019)、Huynh ら(2008)、Stowe ら(2006)、Leiderman ら(2009)、Piyasirisilp と Hemachudha(2002)、Famularo ら(2015)、Li ら(2018)、Shaikh ら(2012)、Doty ら(2014)、Reismann と Singh(1978)
B 型肝炎	ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、ベル麻痺、外転神経麻痺、出血性卒中、腕神経叢炎、小脳性運動失調、多発性硬化症、脳炎、重症筋無力症	タンパク質サブユニット	Miravale ら(2010)、Agmon-Levin ら(2009)、Heekin ら(2015)、Huynh ら(2008)、Alp ら(2009)、Grewal と Zeid(2014)、Niu ら(1999)、Shaw ら(1988)
麻疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・風疹混合(MMR)ワクチン	ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、外転神経麻痺、痙攣発作、無菌性髄膜炎、全脳炎、自閉症、感音難聴、パーキンソンズム	弱毒生ウイルス	Principi and Esposito(2019)、Agmon-Levin et al.(2009)、Huynh et al.(2008)、Bourtoulamaïou et

ワクチンの種類	合併症の種類	ワクチン設計の基盤	参考文献
			al.(2015)、Li et al.(2018)、Miravale et al.(2010)
日本脳炎	痙攣発作、脳炎、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、視神経脊髄炎、パーキンソニズム、多発性硬化症	不活化ウイルス、弱毒生ウイルス	Miravale ら(2010)、Agmon-Levin ら(2009)、Huynh ら(2008)、Furukawa ら(2011)、Plesner ら(1998)
水痘	自閉スペクトラム症、脳炎、卒中、小脳性運動失調、卒中、頭痛、無菌性髄膜炎、神経障害、脊髄炎、脳室炎、ライ症候群、痙攣発作	弱毒生ウイルス	Miravale ら(2010)、Piyasirisilp と Hemachudha(2002)、MacDonald ら(2018)、Spencer ら(2017)
ヒトパピローマウイルス	ギラン-バレー症候群、視神経脊髄炎、ベル麻痺、腕神経叢障害、頭痛、失神、複合性局所疼痛症候群、体位性頻脈症候群、自律神経機能障害、痙攣発作、ナルコレプシー、白斑、重症筋無力症、小脳性運動失調、急性散在性脳脊髄炎、急性舞蹈病	タンパク質サブユニット	Spencer et al.(2017)、Menge et al.(2012)、Cameron et al.(2016)、Debere et al.(2008)、Frisch et al.(2018)、Barboi et al.(2020)、Hviid et al.(2018)、Yonee et al.(2013)、Wildemann et al.(2009)、Decio et al.(2014)
天然痘	ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、ベル麻痺、脳卒中、多発性硬化症、ポリオ様症候群、頭痛、脳炎、無菌性髄膜炎、パーソンージ-ターナー症候群、回転性めまい	弱毒生ウイルス	Miravale ら(2010)、Principi and Esposito(2019)、Agmon-Levin ら(2009)、Huynh ら(2008)、Sejvar ら(2005)

ワクチンの種類	合併症の種類	ワクチン設計の基盤	参考文献
ポリオウイルス	ギラン-バレー症候群、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、パーソンージターナー症候群、痙攣発作、ワクチン関連麻痺型ポリオ、脳炎	不活化ウイルス、弱毒生ウイルス	Miravale ら(2010)、Principi と Esposito(2019)、Agmon-Levin ら(2009)、Huynh ら(2008)、ペリレント(1963)、Tian ら(2020)
狂犬病	視神経脊髄炎、上行性麻痺、頭痛、回転性めまい、髄膜脊髄神経根炎、髄膜神経根炎、髄膜脊髄炎、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、痙攣発作、髄膜脳炎、急性炎症性脱髄性多発根神経炎、神経根炎、脳卒中	不活化ウイルス	Agarwal et al.(2020)、Latimer et al.(1951)、Bahri et al.(1996)、Agmon-Levin et al.(2009)、Huynh et al.(2008)、Swaddiwuthipong et al.(1988)、Tullu et al.(2003)、Miravale et al.(2010)
黄熱	視神経脊髄炎、外転神経麻痺、痙攣発作、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、髄膜脳炎、ギラン・バレー症候群、フォークト-小柳-原田、髄膜脊髄神経根炎、多発性硬化症、帯状疱疹、出血熱	弱毒生ウイルス	Esmanhotto ら(2021)、Goldstein ら(2019)、Bayão ら(2018)、Beirão ら(2017)、Campos ら(2021)、El Nawar ら(2018)、Farez and Correale(2011)、Bayas ら(2007)、Miravale ら(2010)

SARS-CoV-2 のワクチン接種後に神経系への有害作用が発生する可能性を理論的に正当化できるもう1つの理由は、ウイルス自体の特徴である。SARS-CoV-2 は、アンジオテンシン変換酵素2(ACE-2)受容体および膜貫通型セリンプロテアーゼ2(TMPRSS2)を介して、スパイクタンパク質(Sタンパク質)の助けを借りて標的細胞に侵入する。中枢神経系(CNS)では ACE-2 と TMPRSS2 の両方が高濃度で発現していることが複数の研究で示されている(Hu et al.,2020;Yachou et al.,2020)。したがって、SARS-CoV-2 は他のヒトコロナウイルスと同様に、感染者に様々な神経学的合併症を引き起こすことが予想される。表2では、様々なコロナウイルスによる急性感染の結果として発生した最も重要な神経系の合併症について検討している(Algahtani et al.2016;Almqvist et al.2020;Anghelina et al.2009;Arabi et al.2015;Desforges et al.2019;Fazzini et al.1992;Foley et al.2003;Mora-Díaz et al.2019;Nagu et al.2021;Sharifian-Dorche et al.2020;Sharma et al.2019;Tsai et al.2004;Whittaker et al.2020;Yeh et al.2004)。

表 2:

ヒトおよび動物試験において、コロナウイルス科(Cyclospora)科細菌による急性感染症の結果として神経系の合併症が発生したとの報告がある。

	SARS-CoV-1 感染症	MERS-CoV 感染症	SARS-CoV-2 感染症	流行しているヒトコロナウイルス	動物に感染するコロナウイルス
神経症候	痙攣発作、頭痛、神経障害、嗅覚障害、筋肉痛、めまい	痙攣発作、頭痛、意識変容(昏睡)、運動失調、局所運動障害、回転性めまい、および浮動性めまい	痙攣発作、頭痛、浮動性めまいおよび回転性めまい、運動失調、脳浮腫、嗅覚脱失、agnosia, 視覚失認、せん妄状態および幻覚、視覚障害、反射低下、筋肉痛、神経痛、下肢の硬直、意識変容	頭痛およびめまい(HCoV-OC43), 不全麻痺および麻痺(HCoV-OC43), 痙攣発作(HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 および HCoV-NL63), 嚥下困難(HCoV-OC43), 脳浮腫(HCoV-NL63), 言語機能障害(HCoV-OC43)	嗜眠(FCoV), 眼振(FCoV), 小脳性運動失調(FCoV), 昏睡(FCoV), 不全麻痺・麻痺(FCoV), 異常行動(FCoV), 痙攣発作(FCoV)
脳血管疾患	脳卒中	脳卒中、頭蓋内出血	虚血性および出血性脳卒中、脳静脈洞血栓症、中枢神経系血管炎、一過性脳虚血発作		血管炎(FCoV)
神経筋疾患	ミオパチー、重症疾患である多発神経障害	重症(critical illness)の多発神経障害	重症筋無力症の増悪、ミオパチー、重症(critical illness)の多発神経障害		
脱髄性疾患および/または炎	ギラン・バレー症候群、脳炎	ギラン・バレー症候群、Bickerstaff 脳炎	急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、Miller-Fisher 症候群、横断性脊髄炎、視神経脊髄炎、脳炎、髄膜炎、髄膜脳炎、急性出血性壊死性脳症、可逆性後頭葉白質脳症	ギラン・バレー症候群(HCoV-OC43), 髄膜炎(HCoV-OC43), 急性散在性脳脊髄炎(HCoV-OC43), 多発性硬化症(HCoV-OC43 および HCoV-229E)	脳脊髄炎(PHEV, MHV-JHM および MHV-A59, FCoV), 髄膜炎(FCoV), 上衣炎(FCoV), 動物モデルの多発性硬化症(MHV-JHM および MHV-A59)

	SARS-CoV-1 感染症	MERS-CoV 感染症	SARS-CoV-2 感染症	流行しているヒトコロナウイルス	動物に感染するコロナウイルス
症性疾患					
脳神経障害	嗅覚機能障害		ベル麻痺、外転神経麻痺、感音難聴、嗅覚機能障害、三叉神経障害、舌咽神経痛	GBS による顔面神経麻痺(HCoV-OC43)	
機能性疾患			変換症		

1. SARS-CoV,severe acute respiratory syndrome coronavirus;MERS-CoV,middle east respiratory syndrome;HCoV,ヒトコロナウイルス;FCoV,ネコ伝染性腹膜炎ウイルス;PHEV,porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus;MHV,マウス肝炎ウイルス。

体内で S 抗原が十分に産生されることが、COVID-19 ワクチンが効率的な免疫応答を誘導する上で重要な因子であるという事実を考慮すると、理論的には、これらのワクチンが特定の神経学的有害作用(一般的な例は頭痛)を引き起こす可能性があると考えられている。

一方で、COVID-19 のパンデミックが社会に大きな心理的負担をもたらし、精神衛生上の問題を悪化させたことは否定できない(Cooke et al.,2020)。この不安とストレスの量を考慮すると、心身症の発生率が増加する可能性があることは理論的には受け入れられる。研究が示すように、転換性障害の発生率は、自然災害やテロなどの世界的なストレス因子の結果として増加する可能性がある。これらのストレス因子は、すでに罹患している患者の病状を悪化させることもある(Fasano and Daniele 2021)。

COVID-19 ワクチンの開発以来、関連する一般的な副作用が報告されている。この点に関して、めまい、頭痛、感覚異常などの軽微な神経学的合併症が予想されることが広く言及されている(Goss et al.,2021)。しかしながら、ChAdOx1 ワクチンの接種を受けた個人で横断性脊髄炎(TM)が 2 例報告されたことで、より具体的に科学者たちの注目が集まった。そのうちの 1 人は基礎疾患として神経疾患を有していたが(Goss et al.2021),ワクチン接種後の神経系合併症に関するさらなる報告から、COVID-19 ワクチンと前述の有害作用との間に因果関係がある可能性があるのではないかと懸念が生じた。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種の明確な禁忌とされる神経学的疾患はないが(Goss et al.,2021),ギラン・バレー症候群(GBS),変換症、顔面麻痺などの疾患が発生した場合には、COVID-19 ワクチンの神経学的副作用に対する臨床認識が高まる可能性がある(Finsterer and Scorza,2021)。これらの合併症は多様であるため、様々なグループに分類され(表 3 に要約),これらのまれな病態と COVID-19 ワクチンとの間に考えられる因果関係または相関関係について詳細に検討されている。

表 3:

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に報告された神経学的有害事象の概要。

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
脱髄疾患					
ギラン-バレー症候群	主に感染後に発生する免疫介在性神経障害。脱髄と軸索損傷の両方が関与している可能性がある。臨床像としては、対称性の上下肢脱力、反射低下/消失、錯感覚、脳神経障害、自律神経機能障害、麻痺などがある。	✓	インフルエンザ、経口剤によるポリオ、破傷風、麻疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・風疹、ヒトパピローマウイルス、髄膜炎菌ワクチン(Principi and Esposito 2019)、痘瘡、B 型肝炎(Miravale et al.2010)、黄熱(Beirão et al.2017)。	S 蛋白とミエリン鞘にあるガングリオシドや糖蛋白との交差反応(カリミ et al.,2021;López-Hernández et al.,2022)	IVIg およびプラスマフェレーシス。無治療で放置すると予後不良である。
横断性脊髄炎	脊髄が侵される炎症状態。感覚、運動、自律神経症状がみられることがある。感染後とワクチン	✓	B 型肝炎ウイルス、麻疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・風疹、ジフテリア・破傷風・百日咳、狂犬病、腸チフス、インフルエンザ、経口ポリオ、インフルエンザ菌、日本脳炎、天然痘、コレラ	ポリクローナルまたはバイスタンダーB 細胞の活性化によるサイトカイン合成とそれに続く自己反応性 T 細胞の活性化。SARS-CoV-2 スパイク蛋白抗体とミエリン塩基性蛋白などの組織蛋白との	高用量コルチコステロイドの静注。代替療法としてプラスマフェレーシスを考慮する。予後は、患者の基礎疾患および特

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
	接種後の両方で発生する可能性がある。		(Agmon-Levin et al.,2009;Miravale et al.,2010)	相互関係も関与している可能性がある(Hiroshi et al.,2021;Vojdani・Kharrazian 2020)。	定の素因によって異なることがある。
Neuromyelitis 眼鏡	視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする自己免疫疾患。主に抗 AQP 4 自己抗体によって誘発される。少数の症例では抗 MOG 抗体が関与している。	✓	黄熱(Esmanhotto et al.,2021),インフルエンザ(Cho et al.,2019),日本脳炎(Furukawa et al.,2011),ヒトパピローマウイルス(Menge et al.,2012),B 型肝炎(Heekin et al.,2015),狂犬病ウイルス(Agarwal et al.,2020),肺炎球菌、破傷風・ジフテリア(Fujikawa et al.,2021)	細胞傷害性 T 細胞の過剰活性化に反応して AQP4 分子が放出されることで、NMO の発生または増悪につながる。ワクチン接種後に NMO を発症する個人には、未知の素因が存在する可能性がある。	急性発作後にメチルプレドニゾロンを急速静注することで、視力障害を予防できる。
急性散在性脳脊髄炎	中枢神経系を侵す自己免疫性脱髄疾患で、主に感染後に起こる。しばしば、ADEM は小児により多くみられる。	✓	狂犬病、ジフテリア・破傷風・ポリオ、天然痘、麻疹、ムンプス、風疹、日本脳炎、百日咳、インフルエンザ、B 型肝炎、百日咳、ヒトパピローマウイルス(Huynh et al.2008;Wildemann et al.2009)	ワクチンにより誘導された炎症反応の結果として生じるミエリン抗原(例、ミエリン塩基性タンパク、ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク、プロテオリピッドタンパク)に対する細胞性または液性免疫反応血管透過性の亢進は浮腫および出血を引き起こし、最終的には神経損傷につながる可能性もある(いずれもワクチンによる炎症が引き金となる)。	適切な時期に免疫療法(高用量コルチコステロイド)を開始することで、完全な回復につながる可能性がある。

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
脳神経障害					
ベル麻痺	顔面神経の障害によって引き起こされる末梢神経障害。その症状としては、片側顔面筋の筋力低下、ドライアイ、口腔乾燥症などがある。	✓	インフルエンザ(Stowe et al.,2006)、ヒトパピローマウイルス(Cameron et al.,2016)、B 型肝炎(Alp et al.,2009)、痘瘡(Sejvar et al.,2005)、髄膜炎菌ワクチン(Myers and Mcneil,2018)	mRNA と脂質ナノ粒子の結合は、自然免疫応答の結果として特異的なインターフェロンの産生に寄与している可能性がある。これらのインターフェロンは他のサイトカインとともに(サイトカインストーム),バスタンダーによる細胞傷害性 T 細胞の活性化につながり、直接的なニューロン損傷につながる可能性がある。サイトカインストーム自体も炎症状態を誘発する可能性があり、膝神経節の部位で顔面神経のうっ血と虚血を引き起こす(Ozonoff et al.,2021;Warner et al.,2021)。	ほとんどの症例では、治療をしなくても完全に回復する。回復を早めるためにコルチコステロイド療法が推奨される。
外転神経麻痺	第 6 脳神経障害。この状態の結果として両眼複視が起こる。	✓	Yellow fever(Goldstein et al.,2019)、measles-mumps-rubella(Bourtoulamaïou et al.,2015)、hepatitis B(Grewal and Zeid,2014)、influenza(Leiderman et al.,2009)、	免疫後の炎症により、脱髄と血管炎の制限が生じる。	ほとんどの症例では、治療をしなくても完全に回復する。回復を早めるためにコルチコステロイド療法が推奨される。

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
			diphtheria-pertussis-tetanus(Reyes-Capo et al.,2021)。		
嗅覚機能障害	嗅覚の変化または低下。	✓	インフルエンザ(Doty et al.,2014)、ダニ媒介性脳炎(Vodicka et al.,2010)	嗅上皮の ACE-2 受容体とワクチン接種の結果産生された S 抗原との相互作用(Keir et al.,2021)。	大部分の症例では自然に治癒する。経鼻コルチコステロイドの投与は回復を早めることがある。
感音難聴	内耳の問題による突然の聴覚障害。	✓	破傷風・ジフテリア・髄膜炎菌ワクチン(De Marco et al.,2018)	内耳動脈血栓症とそれに続くアデノウイルスベクターワクチンの投与は、仮説的な病態である可能性がある(Tsetsosら、2021)。聴神経の炎症、脱髄、線維化についてもこの点で言及されている(Carol Liu et al.,2020)。	VITT が疑われる場合は、図 3 に従って管理する。コルチコステロイドは特発性の症例には推奨されない(Carol Liu et al.,2020)。
循環器の合併症					
脳静脈洞血栓症	脳にある静脈洞における血栓の形成。ほとんどが若年者に発症し、頭痛(最も多い)、局所神経脱	✓	これまでに報告されたワクチンはない。	ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)。	ヘパリン以外の抗凝固薬および IVIg(図 3)。治療が迅速に開始されな

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
	落症状、痙攣発作などの症状を呈する。				い場合、予後は非常に不良である。
虚血性脳卒中	脳に血液が適切に供給されない場合に発生する脳卒中の一種。	✓	インフルエンザ(Famularo et al.,2015)、水痘(Macdonald et al.,2018)	ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)。	ヘパリン以外の抗凝固薬およびIVIg(図3)。治療が迅速に開始されない場合、予後は非常に不良である。
出血性脳卒中	動脈破裂またはその他の原因により脳循環系から血液が漏出した場合に発生する脳卒中の一種。頭蓋内出血とクモ膜下出血の2つの形で起こりうる。	✓	B型肝炎(NIU et al.,1999)	ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)。血管炎はワクチン誘発性ICHの基礎機序としても紹介されている(Takeyama et al.,2021)。	ヘパリン以外の抗凝固薬およびIVIg(図3)。治療が迅速に開始されない場合、予後は非常に不良である。
痙攣発作	COVID-19 ワクチン接種の結果として発生する痙攣発作は、発熱ではなく、主に他の神経疾患に続いて発生する。これら	✓	麻疹・ムンプス(流行性耳下腺炎)・風疹、日本脳炎、インフルエンザ、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳、黄熱、狂犬病、水痘、ポリオ(Li et	病態生理は基礎疾患によって異なる。	治療および予後は、基礎疾患によって異なる。

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
	の病態のうち、CVST,出血性脳卒中、脳炎、および変換症が挙げられる。		al.2018;Miravale et al.2010;Spencer et al.2017)		
その他のまれな神経疾患					
トロサ-ハント症候群	海綿静脈洞の肉芽腫性炎症によって引き起こされる有痛性眼筋麻痺。症状としては、頭痛、複視、脳神経障害などがある。	×	これまでに報告されたワクチンはない。	完全には解明されていない。この病態に対する正確な自己免疫機序は確立されていないが、トロサ-ハント症候群と一部の自己免疫疾患(例、全身性エリテマトーデス[SLE]、サルコイドーシス、ベグネル肉芽腫症)との併存は、この病態の病因が自己免疫であるとの仮説を立てている(Amrutkar and Burton 2021)。	エビデンスがないため、正確な治療計画は確立されていない。コルチコステロイドの投与が推奨されることがある。寛解は症例によって異なり、数日または数週間以内に起こることがある(Chuang et al.,2021)。
パーソンネジ-ターナー症候群	上肢痛と脱力を伴う腕神経叢障害。ワクチン接種により誘発され、長期的	✓	腸チフス(Kim et al.2021b)、B 型肝炎(Shaw et al.1988)、インフルエンザ(Shaikh et al.2012)、ヒトパピローマウイルス(Debere et al.2008)、ポリオ(ベ	完全には解明されていない。免疫系の過剰活性と特定の遺伝的特徴の組合せが、この病態の発生に寄与している可能性がある。mRNA ワクチンに反応	疼痛管理用薬剤(例、NSAID またはオピオイド)と経口コルチコステロイドの併用投与が推奨さ

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
	な後遺症を引き起こす可能性がある。		リルト 1963)、ジフテリア-破傷風-百日咳(Hamati-Haddad and Fenichel 1997)、痘瘡(Biorklund 1963)、帯状疱疹(shingles and tick-borne encephalitis)(Queler et al.2021)	したインターフェロン I の産生は、腕神経叢炎の病因にも関与している可能性がある(Queler et al.,2021)。	れる。ほとんどの症例は予後良好である(Feinberg and Radecki 2010)。
小径線維ニューロパチー	皮膚の細い神経線維の障害の結果として起こるニューロパチーの一種(Hovaguimian とギボンズ、2011 年)。	✓	ヒトパピローマウイルス(Kafaie ら、2016)、狂犬病ウイルス、水痘ウイルス、ライム病(Souayah ら、2009)	この病態の根底にある機序は、ワクチンのアジュバントに対する自己免疫反応で説明できる可能性がある(ワヒード et al.,2021)。	ガバペンチンの投与が有用な場合がある(ワヒード et al.,2021)。
機能性神経疾患	通常は神経機能障害を特徴とする精神神経疾患で、器質的病態を伴わない。症状としては、麻痺、筋力低下、嚥下困難、PNES などがある。	✓	インフルエンザ(Reismann and Singh 1978)	異常な信念は身体への注意を喚起し、運動活性に対する補足運動皮質領域の無意識の抑制的役割を妨げることがある。この抑制力が乱されると、陰性感情刺激が異常運動症状を引き起こすことがあり、患者はこれを準備電位の乱れによる不随意運動と解釈する。(Kim et al.2021a;Voon et al.2010)。	理学療法、精神療法、およびその他の実験的治療(経皮的電気神経刺激、経頭蓋磁気刺激、鎮静療法、バイオフィードバックなど)により症状を改善できる可能性がある。自然回復も可能であるが、予後は通常不良

合併症の種類	本疾患の簡潔な概要	COVID-19 後の発生	発症が報告された後の他のワクチン	ワクチンに関して提唱されている病態生理	治療と予後
					である(Lehn et al.,2016)。

脱髄疾患

脱髄疾患は炎症性疾患と定義され、髄鞘の消失を引き起こし、通常は軸索が損傷されない状態を伴う。これらの種類の疾患は、ミエリン鞘への直接的な損傷またはミエリン産生細胞の障害のいずれかにより起こりうる。様々な病態が脱髄疾患として説明できる。したがって、正確なサブタイプの診断は、身体診察、病歴聴取、神経画像検査、髄液検査、および神経生理学的検査に依存する(Love 2006;ポペスク and Lucchinetti 2012)。SARS-CoV-2 ワクチンとの関連で考察すると、これまでに様々な種類の脱髄疾患が報告されている。

ギラン-バレー症候群

GBS は急性自己免疫性神経障害で、ほとんどが感染後に発症する。この症候群の発生機序には、末梢神経系 (PNS) に対する有害な自己免疫反応が大きく関与していると考えられている(Willison et al.,2016;Yazdanpanah and レザエイ, 2022)。GBS については脱髄疾患に関する項で考察しているが、GBS の他の臨床像には軸索損傷が関与している可能性があり、これは急性運動軸索神経障害(AMAN)の場合と同様である(Malek and Salameh 2019)。GBS の臨床症状としては、両側性四肢筋力低下、脳神経障害、低反射/無反射、自律神経機能障害、錯感覚、麻痺などがある(Malek and Salameh 2019;Willison et al.2016)。GBS の進行性で生命を脅かす特徴は、直ちに臨床上的ケアと注意を必要とする。免疫グロブリン静注(IVIg)と血漿交換は、GBS のほとんどの症例で効果的な戦略であることが証明されている(ファンデンベルフ et al.,2014)。

GBS は COVID-19 感染後にも発生する可能性があり、その大半は古典的な形態である急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(AIDP)である(Abu-Rumeileh et al.,2021)。しかしながら、GBS と新型コロナウイルスワクチンとの関連性については議論があり、まだ確立されていない(Lunn et al.,2021)。これまでに、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後に GBS が発生したという報告がいくつかある(Oo et al.,2021;Woo et al.,2021)。COVID-19 ワクチンがどのようにして GBS を誘発するのかはよくわかっていない。ある仮説では、ワクチンのエピトープとミエリン鞘にある抗原との交差反応に起因する自己免疫反応が重要な役割を果たしていることが強調されている。詳細には、SARS-CoV-2 に対する免疫によって産生される S タンパクが、ニューロン細胞膜のガングリオシドおよび糖タンパクに結合しているシアル酸に結合できるという仮説が立てられている。したがって、S タンパク質を攻撃する抗体はミエリン鞘上の抗原に対しても応答する可能性がある(カリミ et al.,2021;López-Hernández et al.,2022)。

まれではあるが、COVID-19 ワクチン接種後の GBS 症例の発生は、特に感染歴のない個人では(Matarnah et al.,2021;McKean and Chircop,2021;Rao et al.,2021;Razok et al.,2021;Trimboli et al.,2021)、GBS と COVID-19 ワクチンとの間に因果関係があるという仮説を立てている可能性がある。さらに、GBS の症例数が有意に増加することを示した観察研究もあり、ワクチンの安全性に関する懸念が強まっている(Woo et al.,2021)。さらに、年齢とともにワクチン接種後の GBS 症例数が増加していることから(Li et al.,2021)、このような副作用に対してある種の素

因があることが示唆される。一方で、GBS と豚インフルエンザワクチン(Oo et al.2021)などの他のワクチンとの関連性も、COVID-19 ワクチンに対する懸念を強める可能性がある。世界的なワクチン接種の便益は GBS に感染するリスクを劇的に上回るが(Lunn et al.,2021)、最も決定的な結果を得るためには、より大規模な集団を対象としたさらなる研究を実施すべきである。

横断性脊髄炎

TM とは、炎症性的特徴を有する一群の病態を指す用語であり、脊髄障害につながる。脊髄は鼓膜が侵されるため、感覚、運動、および自律神経症状が生じる。GBS と同様に、TM は感染およびワクチン接種後に発生することがある。しかし、腫瘍随伴症候群、全身性自己免疫疾患、薬物毒性、多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎(NMO)などの脱髄疾患など、他の病因も関与している可能性がある(Beh et al.2013;Frohman and Wingerchuk 2010)。鼓膜の誤診と不適切な治療の実施は、状態を悪化させ、深刻な結果をもたらす可能性があるため(Beh et al.,2013)、鼓膜の正確な診断と適切な管理が非常に重要である。

TM は、新型コロナウイルス感染症の神経学的後遺症の 1 つとして数えられている(Ismail and Salama 2021)。さらに、COVID-19 ワクチン接種後に TM が発生することはまれである(Goss et al.,2021)。このような事象がまれであることを考慮すると、偶然の可能性を除外することはできないが、考慮すべき点がいくつかある。

第一に、過去の研究結果から、TM とワクチン接種との関連性は単なる偶然の一致ではない可能性があるという事実が提示されている(Shah et al.,2018)。第二に、COVID-19 ワクチン接種後に症状が急に発現することから(Fitzsimmons and Nance 2021;Gao et al.2021;Khan et al.2021)、TM とワクチンとの間に時間的な関連性があることが示唆される。第三に、COVID-19 ワクチン接種後の TM の発生を正当化できる理論もいくつかある。Agmon-Levin らによると、免疫は以下の機序の助けを借りて TM を引き起こすことができる:1)外来抗原と自己抗原との交差反応、2)抗原提示細胞の過剰活性化とそれに続く自己免疫応答、3)サイトカインの合成と自己反応性 T 細胞の活性化を引き起こすポリクローナルまたはバイスタンダー B 細胞の活性化(Agmon-Levin et al.,2009)。

COVID-19 ワクチン接種後に TM を発症し、CSF と正常な血液脳関門のみにオリゴクローナルバンドが認められた患者から得られた広瀬らの報告に関しては、髄腔内での IgG 抗体の産生が自己免疫応答を開始させたと推測される。したがって、前述の第 3 の機序によって、COVID-19 ワクチン接種後の TM の発生を説明することができる(Hirosa et al.,2021)。

さらに、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクに対する抗体と組織タンパク、すなわちミエリン塩基性タンパク(MBP)との相互関係が、SARS-CoV-2 の自己免疫合併症の発生に寄与している(Vojdani・アンド・Kharrazian,2020)。これらの抗体はワクチン接種に反応しても産生されるため、COVID-19 ワクチン接種後にこのような事象が発生する可能性は低いとはいえない。

Nueromyelitis 眼鏡

NMO は、視神経炎および鼓膜に関連する自己免疫疾患である。NMO は主に、アクアポリン 4 水チャネルに対する IgG 自己抗体(抗 AQP 4)によって誘発される。しかしながら、少数の症例では、ミエリンオリゴデンドロサイトの糖タンパクを攻撃する IgG 自己抗体が関与している(抗 MOG)。後者の自己抗体は一部の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)患者にもみられる。いずれの亜型においても、結果として脱髄が生じる(Jarius et al.,2020)。

COVID-19 感染後の NMO 症例(Batum et al.2020;Rafique et al.2021;Shaw et al.2020)を除いて、COVID-19 ワクチン接種後の NMO 症例はこれまでに 4 例しか報告されていないが(Badrawi et al.2021;Chen et al.2021;藤川 et al.2021;Khayat-Khoei et al.2021)、この点に関しては因果関係も相関関係も確立できていない。さらに、COVID-19 ワクチンにより誘発された NMO の病態生理に関するエビデンスは不足しており、COVID-19 ワクチンと NMO の関連性を推定することは困難である。前述のように、SARS-CoV-2 は ACE-2 受容体を介して標的細胞に侵入する。ACE-2 受容体が高度に発現している組織の一つは鼻上皮である(Hamming et al.,2004)。さらに、動物試験でも嗅上皮における AQP4 水チャネルの存在と嗅覚機構におけるそれらの働きが確認されている(Lu et al.,2008;Sjørød et al.,2007)。SARS-CoV-2 の鼻上皮への侵入とそれに続くサイトカインストーム(細胞傷害性 T 細胞の動員に関与する)が、細胞溶解と AQP4 分子の放出につながるという仮説が立てられる可能性がある。これらの放出された分子は、過去に NMO による攻撃を受けたことがある人や自己免疫疾患に対して遺伝的感受性をもつ人において、液性免疫応答を誘発する可能性がある。したがって、COVID-19 感染後の NMO の発生または増悪は合理的に説明できる可能性がある。炎症反応は免疫によっても誘発されるため、同様の機序が COVID-19 ワクチンにも当てはまる可能性がある。

一方で、NMO とワクチン接種との関連性を評価した系統的レビューによると、ワクチン接種後にこのような事象が発生する可能性を完全に否定することはできないとされている(Vanood,Wingerchuk,2019)。また、急性発作の発症直後にメチルプレドニゾロン(IVMP)を静脈内投与することで、永続的な視力の後遺症を予防できる可能性が最も高いと考えられている(Jarius et al.,2020)。したがって、緊急管理が極めて重要であるため、臨床医はワクチン接種後に NMO が発生する可能性を念頭に置くことが推奨される。

急性散在性脳脊髄炎

ADEM は脱髄疾患の別の型である。他の脱髄疾患と同様に、ADEM の発生機序には免疫反応が関与している。ADEM では免疫療法が標準治療とされており、これにより回復が加速する可能性がある。ADEM は典型的には小児に発症する(Pohl et al.,2016)。

ADEM と SARS-CoV-2 感染との関連性はすでに確立されている(Zamani et al.,2021)。また、COVID-19 ワクチン接種後に ADEM が発生したという症例報告もある(Cao and Ren 2021;Kania et al.2021;リナルディ et al.2021)。注目

すべきことに、コロナウイルス不活化ワクチンの接種後にも ADEM 様の症状が 1 例報告されている(Ozgen Kenangil et al.,2021)。前述の症例のほとんどは回復に成功した。したがって、免疫療法に対する ADEM の適切な反応と他のワクチンとの関連性を考慮すると、SARS-CoV-2 ワクチンの接種後に神経学的徴候および症状がみられた患者にアプローチする際には、ADEM を鑑別診断のリストに含めることができる。

ワクチン接種後、特に COVID-19 ワクチン接種後に ADEM が発生する理由については、まだ解明されていない。炎症反応は通常、免疫プロセスに関与する。免疫後の炎症反応により、ミエリンオリゴデンドロサイトタンパク、MBP、プロテオリピッドタンパクなどのミエリン抗原に対する細胞性または液性免疫が誘導されると考えられている。さらに、炎症の結果として血管透過性が亢進すると、出血や血管周囲の浮腫を来し、最終的には神経損傷に至る可能性がある。リナルディらは、SARS-CoV-2 に対する免疫後に ADEM を発症し、自己抗体および抗 SARS-CoV-2 IgM 抗体価が検出不能であった 1 例についても報告しており、液性免疫ではなく細胞性免疫が関与していることが浮き彫りにされた(Anilkumar et al.2021;リナルディ et al.2021)。

脳神経障害

COVID-19 ワクチンには様々な種類の脳神経障害が関連していると考えられており、その中で最もよく知られているのがベル麻痺(BP)(顔面麻痺としても知られる)である。

BP は、COVID-19 ワクチンの臨床試験の初期段階で報告された最初の有害事象の 1 つであった(Burrows et al.,2021)。顔面神経の炎症は脱髄を引き起こす可能性があるが、SARS-CoV-2 ワクチン関連の症例が多いことから、顔面神経麻痺と COVID-19 ワクチンとの関連の可能性については別の節で考察する。BP は様々な種類の COVID-19 ワクチン接種後に発生しているが、mRNA ベースのワクチン接種後に BP の発生率が有意に上昇したことから、BP と mRNA ワクチンとの間に因果関係がある可能性が示唆された(Sato et al.2021)。

BP は末梢神経の神経障害であり、第 7 脳神経(CN VII)が侵される。この病態では、下位運動ニューロンが侵される結果として、顔面筋に片側性の筋力低下または麻痺が生じる。顔面神経はまた、副交感神経線維を唾液腺や涙腺へ運ぶので、顔面神経麻痺患者は眼球乾燥症や口腔乾燥症を併発することがある。何の治療も行わなければ、BP 患者の約 70%が完全に回復する。単純ヘルペスウイルスや GBS の再活性など、様々な誘因が BP の発現に寄与していると考えられているが、正確な病因はまだ解明されていない(Eviston ら、2015)。

最近のインフルエンザワクチン接種後の BP 発生により、ワクチン接種後に BP を発症する可能性があることが注目されている。一方で、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンの接種を受けた BP 症例がかなりの数に上っており、ワクチン接種と BP との関連性が強調されている。Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に基づく自己報告症例の解析によると、BP と mRNA ベースの SARS-CoV-2 ワクチンとの間に統計学的に有意な関係が確立される可能性がある。しかし、自己申告制度には固有のバイアスがあるため、この点に関しては慎重に結論

を出すべきである(Sato et al.,2021)。さらに、この疾患は無害で管理可能な性質のものであることを考慮すると、この合併症に関する公衆のストレスが、社会内でのワクチン接種の躊躇につながるべきではない。

mRNA ワクチンと BP の関連について示唆されている機序は、この種のワクチンにおける mRNA と脂質ナノ粒子の結合が、自然免疫応答の結果として特異的なインターフェロンの産生に寄与している可能性があると思定しているものである。これらのインターフェロンは他のサイトカインとともに(サイトカインストーム)、バイスタンダーによる細胞傷害性 T 細胞の活性化につながり、直接的なニューロン損傷につながる可能性がある。さらに、サイトカインストーム自体が炎症状態を誘発し、膝神経節の部位で顔面神経のうっ血と虚血を引き起こす可能性がある(Ozonoff et al.,2021;Warner et al.,2021)。総合すると、これらの機序はワクチン誘発性 BP につながると考えられる。

COVID-19 ワクチン接種後に発生する脳神経障害は BP だけではない。この点に関しては、外転神経麻痺(Reyes-Capo et al.,2021)、嗅覚機能障害(Keir et al.,2021;コンスタンティニディス et al.,2021)、感音難聴(Jeong and Choi,2021;Tsetsos et al.,2021)、NMO(Badrawi et al.,2021;Chen et al.,2021;Fujikawa et al.,2021;Khayat-Khoei et al.,2021)の症例が報告されている。これらの病態と COVID-19 ワクチンとの関係に関する詳細な情報を表 3 に示す。

脳血管合併症

SARS-CoV-2 の出現以来、多くの感染患者が脳血管合併症を発症している(Mishra et al.,2020)。SARS-CoV-2 は、他のコロナウイルスと同様に、ACE-2 受容体を介して標的細胞に侵入することが知られている。内皮を含む人体の様々な部位に ACE-2 受容体が発現していることを考慮すると(Mishra et al.2020)、COVID-19 感染の結果として生じた血管損傷は凝固亢進状態につながり(Kichloo et al.2020)、様々な臓器で生命を脅かす合併症を引き起こす可能性がある。

しかし、COVID-19 ワクチン接種に関連してこのような合併症が認められたことから、潜在的な発症機序と安全上の懸念について疑問が投げかけられた(Sharifian-Dorche et al.,2021)。VITT は SARS-CoV-2 ワクチン接種後の血栓形成に寄与することが知られている(Sharifian-Dorche et al.,2021)。VITT は mRNA ワクチンの後にも発生しているが、ほとんどはアデノウイルスベクターを含むワクチンに関連している(Sharifian-Dorche et al.,2021)。VITT の機序は、ヘパリン起因性血小板減少症とある程度類似している。言い換えれば、VITT は自己免疫ヘパリン起因性血小板減少(aHIT)の亜型であり(Arepally および Ortel 2021),IgG 自己抗体がヘパリンと血小板因子 4(PF4)の複合体に結合する。その後、新たに形成された複合体が血小板上にある FcγIIA 受容体に結合する。その結果、血小板が活性化され、凝固カスケードが開始されて血小板減少に至る(Arepally と Ortel 2021;Sharifian-Dorche et al.2021)。

VITT も同様の機序で発生すると考えられている(図 2)。アデノウイルスベースのワクチンで組み立てられた DNA 粒子は、PF4 および抗 PF4 と複合体を形成すると仮定されている。その後、前述の複合体が血小板 FcγRIIA 受容体に結合する。その結果、血小板の微粒子が放出され、凝固プロセスが開始される(Sharifian-Dorche ら、2021)。VITT には理論的にはあらゆる臓器が関与する可能性があるが、SARS-CoV-2 ワクチンに関連した症例では、典型的には脳および内臓の静脈が侵される(Arepally and Ortel,2021;Sharifian-Dorche et al.,2021)。以下の節では、VITT の結果として生じる 3 つの脳血管障害について述べる。

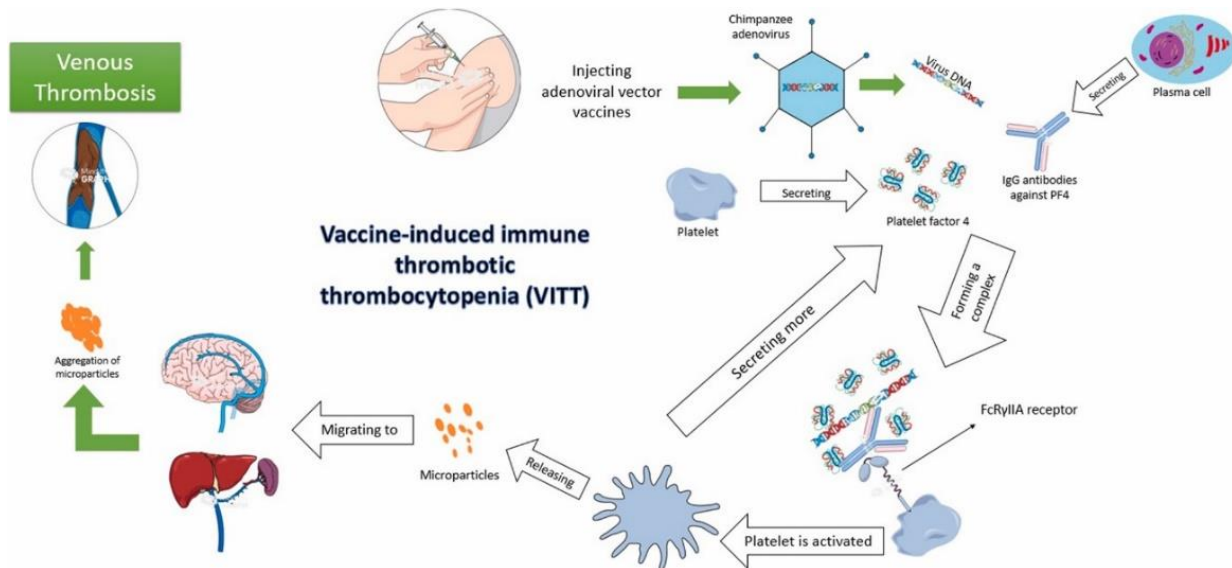


図 2:

Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia physiology(mindthegraph.com 作成)

脳静脈洞血栓症

脳静脈洞血栓症(CVST)は脳血管障害の一種であり、動脈性脳卒中とは対照的に、ほとんどが若年者に発症する(Stam 2005)。症状は侵された静脈の部位によって異なることがある。それでも、頭痛は CVST に関連する最も一般的な症状である。病状が進行するにつれて、けいれんと静脈性脳梗塞の結果として局所的な神経徴候が起こることもある。CVTS を早期に診断して適切な時期に管理することで、完全回復の可能性が高まる可能性がある(Sharifian-Dorche et al.,2021)。

COVID-19 ワクチンの接種後に CVST が発生したとの報告がある。前述のように、COVID-19 ワクチンによって誘発された VITT は、内臓静脈および脳静脈に血栓症を引き起こす傾向がある。この点に関して、SARS-CoV-2 ワクチン(特にアデノウイルスベースのワクチン)の接種後に CVST を発症した個人の数に認識可能な水準に達している。最近の系統的レビューによると、ChAdOx1 nCoV-19 および Ad26.COV2 ワクチンの接種後に CVST を発症した全患者 49 人のうち 19 人が死亡し、CVST の生命を脅かす特徴が浮き彫りにされた(Sharifian-Dorche et al.,2021)。頭痛は COVID-19 ワクチンの一般的な副作用であるが、アデノウイルスベクターワクチンの接種を受

けた個人では、霧視などの症状を伴う長引く頭痛が CVST の警告症状である可能性がある。前述の症状に加えて点状出血、易出血性、皮下出血などの VITT の症状が認められる場合は、ワクチン接種後の CVST に対する疑いが強まる(Sharifian-Dorche et al.,2021)。

VITT は致命的となる可能性があるため、アデノウイルスベクターワクチンの投与から 4 週間後までに発現する関連症状については、臨床的に調査すべきである(Arepally および Ortel,2021)。VITT と診断された場合は、慎重に管理すべきである(図 3)。

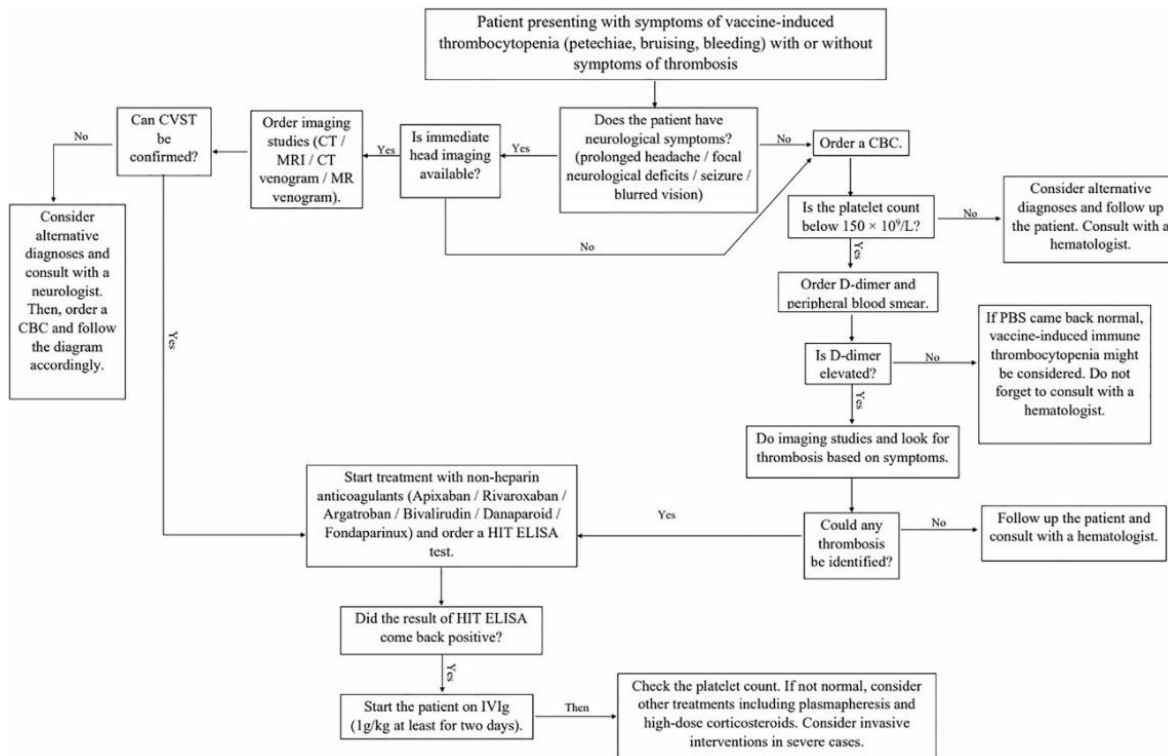


図 3:

ワクチン誘発性の血栓性血小板減少症の管理

高用量 IVIg(1 g/kg/日を少なくとも 2 日間)とともに非ヘパリン系抗凝固薬を投与することが、VITT に対する第 1 選択の治療法である。IVIg は、抗 PF 4 抗体が FcγIIA 受容体に結合するのを妨げることによって血小板の活性化を阻害する。その結果、血小板数は正常に戻る。専門家の意見では、高用量のグルココルチコイドも血小板数を増加させる可能性があることが示されている。プラズマフェレーシスはもう 1 つの選択肢であり、凝固亢進状態に寄与する自己抗体のレベルを低下させることができる。注意すべきこととして、血小板輸血およびヘパリンの投与は、さらなる血小板活性化および凝固のリスクがあるため、VITT 患者では避けなければならない。血小板輸血は HIT 患者の死亡率および動脈血栓症のリスクを有意に増大させることが示されており、重度の出血の場合にのみ考慮してもよい。アスピリンおよび P2Y12 阻害薬は、エビデンスがないため推奨されない。ルーチン

の治療を受けているにもかかわらず状態が悪化している患者には、血栓除去術を含む侵襲的介入が推奨される(Arepally と Ortel 2021;Ferro と Canhao 2014;Pai et al.2021;Rizk et al.2021;Sharifian-Dorche 2021)。

虚血性脳卒中および出血性脳卒中

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)によると、脳卒中の 2 つの主要な病型は虚血性脳卒中と出血性脳卒中である。虚血性脳卒中は脳への血流が不十分になった場合に発生し、一方で他の種類の脳卒中(出血性脳卒中)は動脈破裂などの原因で脳内に血液が漏出した場合に発生する。後者もまた 2 つのサブタイプ、すなわち頭蓋内出血(ICH)とクモ膜下出血(SAH)に分けられる。虚血性脳卒中は主に血栓塞栓イベントによって引き起こされるが、高血圧や動脈瘤などの病態は出血性脳卒中につながる可能性がある(Centers for Disease Control and Prevention,2021)。

虚血性脳卒中の発生率は一般に CVST よりも高いが、COVID-19 ワクチン接種により誘発された VITT の場合は全く逆である。言い換えれば、VITT はほとんどが静脈で発生するため、COVID-19 ワクチン接種後に虚血性脳卒中が発生する可能性は比較的低い。しかし、VITT 後の動脈血栓症に起因する虚血性脳卒中、特に中大脳動脈に影響を及ぼした虚血性脳卒中が数例報告されている(Sharifian-Dorche et al.,2021)。

出血性脳卒中の場合は、CVST 後に発生する可能性があるため、状況は異なる。CVST の結果としての頭蓋内圧亢進は、脳浮腫および脳への血液漏出につながる可能性がある。CVST は ICH と SAH の両方を合併することがある。したがって、CVST を適時適切に管理することによっても、このような合併症を予防できる可能性がある。CVST の症例で抗凝固薬を使用すると脳出血の可能性が高まる可能性があるが、そのリスクは血栓が進行して生命を脅かす問題が発生するリスクを上回るものではない。したがって、CVST 患者における ICH および SAH は抗凝固療法の禁忌とはみなされていない。実際、CVST を適切に管理することで、他の重篤な神経学的後遺症のリスクを有意に低下させることができる。

痙攣発作

ワクチン接種と痙攣発作との関連は、新たに浮上した問題ではない。ワクチン誘発性痙攣発作は明確な神経疾患とは考えられておらず、ワクチンに関連する他の神経疾患の間接的な結果として発生するが、COVID-19 ワクチン接種の他の有害作用によって誘発される間接的な影響であり、ワクチン接種との重要な関連性があることから、別の節で考察する。ワクチン接種は熱性痙攣(FS)(fever-induced seizure と呼ばれる)の 2 番目に多い原因であり、FS はワクチン接種から 72 時間以内に発生する痙攣と定義されている(Li et al.2018)。長期の FS は側頭葉てんかんの危険因子と考えられている。FS の正確な生理病理は完全には解明されていないが、動物試験では、特定のサイトカインによって誘発されるニューロン発火の増加に伴う特定のイオンチャンネルの変化が FS の発生の原因である可能性が示唆されている。さらに、GABAA 受容体とナトリウムチャンネルの $\gamma 2$ サブユニット

の変異や、ある種のサイトカイン(特に IL-1)による発作閾値の低下などの遺伝因子も、発熱誘発性発作の発現の原因となりうる(Dube et al.2009;Li et al.2018)。

小児の COVID-19 感染による FS 症例の報告がいくつかあるが(Smarrazzo ら、2021),SARS-CoV-2 ワクチンが FS を誘発するかどうかについてはエビデンスが不足している(Lu ら、2021)。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後に FS が発生する可能性は特定の病態に起因する可能性があり、そのよく知られた例が Dravet 症候群(DS)である(Clayton et al.,2021)。DS は、早発型 FS とその後の無熱性痙攣を伴って発症するてんかん性脳症である。Clayton らが実施した全国調査によると、少数の DS 患者が COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種後に発作頻度の上昇を訴えた。しかし、この数字に懸念はなく、DS は SARS-CoV-2 ワクチンの禁忌には含まれていない(Clayton et al.,2021)。

COVID-19 ワクチン接種の結果として発生する痙攣発作は、発熱ではなく、主に他の神経疾患に続いて発生する。COVID-19 ワクチン接種後に痙攣発作を呈する可能性がある病態がいくつかある。CVST は静脈循環の遮断およびその後の脳浮腫につながる可能性があり、その結果、静脈破裂および出血性脳卒中を引き起こすことがある。この一連の事象は急性の症候性てんかんにつながる可能性がある(Mehvari Habibabadi ら、2018;Schaller and Graf,2004)。脳症を引き起こす病態は、患者を痙攣発作に罹患しやすくする可能性もある。例えば、Liu らは、COVID-19 ワクチンにより脳症を発症し、発熱を伴わない痙攣発作がみられた 2 症例を報告した(Liu et al.2021)。mRNA ベースおよび DNA ベースのワクチンは、SARS-CoV-2 の S タンパク質の産生を誘導すると仮定されている。これらのタンパク質と ACE-2 受容体との相互作用により、脳由来神経栄養因子(BDNF)の濃度が低下する。その結果、炎症反応が亢進して痙攣発作が誘発される可能性がある(Liu et al.,2021)。Kwon と Kim は別の例として、AstraZeneca 社のワクチンを接種した後に自己免疫性脳炎を発症し、その患者が生まれて初めて痙攣発作を起こした事例を報告した。数週間後に病状が悪化するにつれて発作が再発した(Kwon and Kim 2021)。この点に関して因果関係を立証することはできないが、SARS-CoV-2 は向神経性であるため、自己免疫性脳炎と COVID-19 ワクチンとの関連性を理論的に否定することはできない(Yachou ら、2020)。一方で、非 COVID-19 ワクチン接種後に脳炎が発生したという事実(Huynh et al.,2008)を考慮すると、COVID-19 ワクチン接種後に脳炎が発生する可能性は完全には否定できない可能性がある。

驚くべきことに、ワクチン誘発性の痙攣発作は心理的ストレス因子によっても誘発される可能性がある。本稿の「機能障害」の項で考察したように、心因性非てんかん性発作(PNES)は変換症の典型的な症状と考えられている(Tsui et al.,2017)。PNES はワクチン接種に対する恐怖の結果としても発生する可能性があり、その科学的用語は「免疫ストレス反応(immunization stress-related response:ISRR)」である(Gold et al.2020;Lu et al.2021)。

痙攣発作を COVID-19 ワクチンの直接的な副作用とみなすべきではないが、COVID-19 ワクチン接種者において痙攣発作を合併する可能性のあるワクチン起因性疾患の危険因子として考慮される可能性のある様々な素因を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

*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。

その他のまれな神経系合併症

これまでに考察してきた疾患に加えて、一部の患者ではいくつかのまれな神経症状がみられており、これらは SARS-CoV-2 ワクチンと関連している可能性があると考えられている。

COVID-19 のワクチン接種を受けた患者において、まれでまれな神経症状がいくつか報告されている。この点に関して、アデノウイルスベクターベースのワクチンと mRNA ワクチンの両方で投与後に失語症(Finsterer and Korn 2021;Sharifian-Dorche et al.2021)、小径線維ニューロパチー(ワヒード et al.2021)、その他の合併症としてトロサハント症候群(Chuang et al.2021)やパーソネージ-ターナー症候群(Queler et al.2021)などの症例が報告されている。これらの病態と COVID-19 ワクチンとの関係に関する詳細な情報を表 3 に示す。

上記の合併症やその他の類似疾患がまれであることは、COVID-19 ワクチン接種後にそれらが発生する可能性を決して否定するものではないことに注意が必要である。これらのほとんどは適切に管理することができ、適切に治療すれば重大な後遺症を残さないという事実を考慮すると、この記述はさらに強調される。

機能的神経疾患

機能的神経疾患(FND、変換症とも呼ばれる)は通常、器質的病態を伴わない神経機能障害を典型的な特徴とする非構造的な精神神経疾患と考えられている(Lehn et al.,2016)。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-5)によると、FND 患者は感覚または運動神経の機能障害を呈することが多く、これは診断時に推定された状態と一致しない。しかし、FND と神経構造的疾患との重複については、この境界が近年不明瞭になってきていることを考慮すると、軽視してはならない(Tinazzi et al.,2021a)。さらに、FND の様々な表現型の間には重なりがある可能性もあり、したがって FND 患者は、麻痺、脱力、嚥下障害、PNES などの一致しない多様な症状を呈する可能性がある(Tinazzi ら、2021b;ツイら、2017)。FND 患者は通常、様々な社会的および職業的状态で正常に行動することを困難にする機能障害に著しく苦しんでいる。

いくつかの危険因子が FND と関連していると考えられている。心理的ストレス因子や素因以外にも、身体的外傷や既存の疼痛によって引き起こされる病態が FND の発生に寄与する可能性がある(Stone et al.,2009)。言い換えれば、FND は主な誘因としての心理的ストレス因子の存在に関係なく発生する可能性もある。しかしながら、このようなストレス因子および精神状態の役割は、この状況において決して過小評価してはならない。

現在のパンデミックが世界に大きな心理的負担を残し、多くの人々がストレスや心的外傷を経験していることは否定できない。Cooke ら(2020)が実施したメタアナリシスによると、現在のパンデミックでは、成人の約 4 分の 1 が精神医療サービスを必要としている。その一方で、現在進行中のインフォデミックにおいて、ワクチンの潜在的

な副作用に関する誤った情報や誤った信念の拡散、誇張が社会に大きな心理的プレッシャーをかけ、ワクチンに対する躊躇を悪化させている。

上述の心理的負担を考慮すると、現在の時代に FND が発生する可能性は低いとはいえない。世界的な隔離とロックダウンに伴って COVID-19 に関連した健康不安と一般市民の恐怖が広がっている一方で(Fasano and Daniele 2021)、予防接種反対派によって広く誤った情報や偽の科学的声明が発表されていることは、異なる集団内に心理的ストレス因子が出現したことに起因している。前述したように、自然災害やテロが FND の発生率を上昇させる可能性があるという事実については、強力なエビデンスも存在する(Fasano and Daniele,2021)。

当然のことながら、SARS-CoV-2 ワクチン接種後も様々な FND 症例が報告されている(Ercoli et al.,2021;Fasano and Daniele,2021)。この情報の一部は、ソーシャルメディアに投稿された疑わしい動画から得られたものであるが(Kim et al.,2021a)、考慮すべき点がいくつかある。

第一に、大半の臨床医が考えるのとは異なり、FND は神経学領域の外来受診者によくみられる愁訴であり、除外診断とみなすべきではない。特に、FND と他の神経疾患との間に重複がある可能性を考慮するとそうである。専門家によると、医学的な謎としてメディアにアップロードされる動画の多くは FND であり、ワクチン接種とは関係のないものも含まれているという。したがって、臨床現場では FND に対する意識を高めることが必要である(Kim et al.2021a;Tinazzi et al.2021a)。

第二に、COVID-19 ワクチン接種後の FND の発生率は、ワクチン自体の毒性と解釈すべきではなく、生理食塩水の注射後も発生する可能性がある。実際、FND は多次元的な疾患であり、多くの既知および未知の相互に関連した生物学的および社会心理学的因子がこの疾患の原因となりうる。したがって、FND の発生機序には、信念、感情、脅威に対する精神的処理、および身体に対する注意喚起が重要な役割を果たしている可能性がある。言い換えれば、COVID-19 ワクチンの壊滅的な副作用についての疑似科学的信念などの異常な信念は、身体への注意を喚起し、異常な運動症状につながる可能性がある。さらに、FND 患者における準備電位の障害を考慮すると、患者は症状が不随意であると考えられる可能性がある(Edwards et al.2012;Kim et al.2021a;Voon et al.2010)。

最後に、正しい情報の普及と適切な公教育が、この問題を克服するための重要な要素である。ノセボ反応とは、ランダム化比較試験のプラセボ群で発生した有害作用と定義され、ワクチンの有害作用に対して人々が抱いている不安および誤った信念に起因することが知られている。ノセボ反応に関する正しい情報を患者に提供することで、ノセボ反応の発生率が低下する可能性があることが研究により示されている。したがって、FND やその他のノセボ効果に対する一般市民の恐怖がワクチンに対する躊躇を悪化させる可能性がある一方で、FND の正確な性質とワクチンの安全性を人々に知らせることで、医療システムと一般市民との間に信頼関係を構築するこ

とができる。例えば、FND がワクチン接種の結果ではなく心理社会的に発生することを人々が知っていれば、この問題に関する健康不安の多くは解決するであろう(Haas et al.2022;Kim et al.2021a)。

既存の課題

現在のパンデミックに対処する上で、ワクチンが最も効果的かつ実用的な方法であることは否定できない。しかし、それらは急速に普及し、広く使用されているため、それらの安全性はこれまで以上に重要な問題である。その一方で、COVID-19 の世界的流行の初期から、社会が COVID-19 と闘うための戦略を策定したり、COVID-19 感染に関連する合併症とウイルスとの間に強固な関連性を確立したりする上でいくつかの課題が存在しており、インフォデミックの顕著な影響と多数の無効な報告源を無視することはできなかつた(Mohamed et al.2021;Yazdanpanah et al.2020)。COVID-19 ワクチン接種とその有害作用についても、同じ話が始まっている。

様々な研究が、COVID-19 ワクチンの神経系への副作用はまれであるという事実を強調しているが(Lu et al.,2021;Patone et al.,2021),そのような合併症の発生率を過小評価すべきではない。言い換えれば、COVID-19 ワクチンには神経学的合併症が伴わないとは限らないということを受け入れるべきである。SARS-CoV-2 ワクチンを接種された個人では、統計学的に神経系合併症の発生率が高いという事実が複数の研究によって裏付けられている(Patone ら、2021)。しかし、ここで考慮すべき重要な点がいくつかある。

過去の経験から学ぶことができる教訓がある。先に述べたように、ワクチンの神経系への副作用に関する懸念は古くからの議論である。1998 年に Wakefield らは、MMR ワクチンの接種が小児の自閉症を引き起こす可能性があるという仮説を提唱した。著者らは麻疹ワクチンと炎症性腸疾患(IBD)との関連性に取り組んでいたため、今回の研究で認められた自閉症と IBD との関連性は、この仮説を裏付けるものであった。驚いたことに、この研究に登録された小児(IBD と自閉症などの発達障害の既往がある小児)12 人中 8 人で、MMR ワクチンの接種後に行動上の問題が悪化したと医師または親が報告していた。これらの知見とメディアによる解釈を受けて、MMR ワクチンに対する一般市民の不安は非常に高まった。このような恐怖の結果は好ましくなかった。多くの親が子供へのワクチン接種を拒否したため、英国で麻疹のアウトブレイクが発生した。多数の大規模研究により、MMR ワクチンと自閉症との因果関係が統計学的に否定されたが、10 年が経過しても MMR ワクチンの接種率は以前より低い水準にとどまっている。しかし、Wakefield の論文が撤回されたことと、MMR ワクチンの安全性を支持する多数のエビデンスが得られたことにより、ワクチン接種率は次第に上昇し、2016 年には最終的に麻疹は根絶された(DeStefano and Shimaburo 2019)。

もう 1 つの有用な経験は、インフルエンザワクチンおよび GBS に関するものである。1976 年には、ワクチン接種者が GBS を発症する可能性が 8 倍高いことが研究で示され、豚インフルエンザワクチンに関する安全性上の懸念が提起された。これらの知見を受けて、米国政府は豚インフルエンザワクチン接種プログラムを中止した。その後の研究では一貫性のない結果が示され、この問題については依然として議論が続いている。最後に、H1N1

ウイルスの出現とそれに続く 2009 年のパンデミックの後に行われた利用可能なデータの累積解析では、ワクチン未接種者は接種者と比較して GBS のリスクがはるかに高いことが示された。これは、インフルエンザの感染自体がインフルエンザワクチンよりも大きな害をもたらす可能性があるためであった。言い換えれば、GBS のリスクを理由にワクチンを拒否すると、この疾患を発症しやすくなる可能性がはるかに高くなるということである(Vellozzi et al.,2014)。

上記の 2 つの経験から、COVID-19 ワクチンについても同様の経過が続いている可能性がある。現在、COVID-19 ワクチンの神経学的合併症に関する文献の多くは、小規模な集団研究で構成されている。インフルエンザワクチンや MMR ワクチンのように、非常に多くの集団を対象とした研究が実施されれば、このような合併症のリスクは非常に低くなる可能性があるという仮説を立てることができる。あるいは、患者が COVID-19 ワクチンに過剰反応して重篤な有害転帰を発症する素因となる特定の是正可能なまたは是正不可能な危険因子を検索することが強く推奨される。例えば、COVID-19 ワクチン接種後の GBS 感染率は年齢とともに上昇し、30～49 歳の女性では VITT によって誘発される CVST のリスクが最も高いことが示されている(Ashrani et al.2021;Li et al.2021)。このアプローチは、専門家が COVID-19 ワクチンに遭遇した際に考慮すべき正確な禁忌または注意事項を決定するのに役立つ。

もう 1 つのアプローチとして、COVID-19 ワクチンと COVID-19 感染症自体との比較に焦点を置くべきである。言い換えれば、疾患自体に対するワクチン接種の是非を正確に判断する必要がある。予備的研究で示されているように、インフルエンザワクチンの歴史と同様に、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に神経系合併症が発生するリスクは、COVID-19 感染後に発生するリスクよりもはるかに低い(Patone ら、2021)。この点に関してより正確な情報を得るためには、大規模な集団を用いたさらなる研究が推奨される。

研究では、様々なワクチンプラットフォームの様々な特徴にも焦点を当てるべきである。特定のワクチンプラットフォームの導入後には、一部の有害な転帰が発生する可能性が高くなることが示されている。例えば、CVST はアデノウイルスベクターワクチンとの関連性がはるかに高い(Sharifian-Dorche et al.,2021)。そうすることで、ワクチンサーベイランス報告書によって収集された情報は、医療システムが異なるプラットフォームを比較し、異なる集団にどのプラットフォームが適しているかを判断するのに役立つ可能性がある。異なる種類のワクチンによって引き起こされる神経学的合併症の可能性を調査するさらなる研究が強く推奨される。これはまた、政策立案者が適切に決定して行動するための指針となりうる。

結論

COVID-19 ワクチンにはあらゆる有効性があるが、神経系への副作用がないわけではない。このレビューでは、COVID-19 ワクチンの様々な神経系合併症について考察する。明らかに、脳血管合併症は COVID-19 ワクチンの最も生命を脅かす副作用であり、臨床現場ではこれらの合併症に十分な注意を払うべきである。本稿で考察す

る他の病態の中でも、脱髄疾患は無治療のまま放置すると、重大な病態につながる可能性がある。このような状況では免疫療法を考慮してもよい。

BP は COVID-19 ワクチン、特に mRNA ワクチンの高頻度の副作用として報告されている。BP と mRNA ワクチンの関係を調査するためには、より綿密な方法論を用いたさらなる研究が必要である。さらに、さらなる研究では、mRNA ワクチンに対する BP の傾向を発見し、正確な機序に光を当てることも推奨されている。重要なことに、この疾患は無害で管理可能な性質のものであることを考慮すると、この合併症に関する公衆のストレスが、社会内でのワクチン接種の躊躇につながるべきではない。

ワクチン接種は、FS の主な既知の病因の 1 つである。SARS-CoV-2 に対する予防接種の結果として FS の症例は報告されていないが、過去の他のワクチンの接種後にも発生していることから、その可能性を決して軽視してはならない。痙攣発作は他の神経疾患に合併することもあり、その場合はワクチン接種と関連があると考えられている(よく知られた例として CVST がある)。

まれな脳神経障害や腕神経叢障害など、COVID-19 ワクチン接種後に発生したいくつかのまれな病態についても考察されたが、現在の文献ではエビデンスが不足していることから、これらの病態と COVID-19 ワクチンとの間に因果関係や同時発生的な関係があるかどうかは不明である。

最後に、現在のパンデミックによる心理的負担に関連すると考えられる FND について包括的に考察した。心理的ストレス因子は様々な心身症の危険因子とみなすことができるが、FND は他の破壊的な神経疾患と間違えられ、社会に不安を与える可能性があるため、FND について話し合うことは比較的重要である。この点に関して、COVID-19 ワクチン接種に関する社会心理学的雰囲気には注意する必要がある。前述したように、MMR ワクチンの躊躇と現在のパンデミックにおける FND 症例数の増加から学んだ教訓は、ソーシャルメディアの誤った解釈によって助長される心理的ストレス因子とワクチンの躊躇が、これまで予想されていたよりも大きな負担となる可能性があるという事実を強調している。したがって、正しい情報の普及と適切な公教育は、上記の問題を克服するための重要な要素であり、医療システムと一般市民との間に信頼関係を構築することができる。注目すべきことに、今回の見直しは前述の目標に沿ったものであることも意図されていた。

共著者:Nima レザエイ、Research Center for Immunodeficiency,Children's Medical Center,Tehran University of Medical Sciences,Dr.Qarib St,Keshavarz Blvd,14197 33151 Tehran,Iran;Network of Immunity in Infection,Malignancy and Autoimmunity(NIIMA),Universal Scientific Education and Research Network(USERN),14197 33151 Tehran,Iran;and Department of Immunology,School of Medicine,Tehran University of Medical Sciences,14176 13151 Tehran,E-mail:レザエイ_nima@tums.ac.ir

1. 著者の貢献:著者は全員、提出された本論文の内容全体について責任を負い、提出を承認した。
2. 研究資金:公表されたものはない。
3. 利益相反に関する声明:著者らはこの論文に関して利益相反がないことを宣言している。

References

Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H., and Otto, M. (2021). Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J. Neurol.* 268: 1133–1170, <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

Andrzejczak-Grządka, S., Czudy, Z., and Donderska, M. (2021). Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 25: 4418–4421, https://doi.org/10.26355/eurrev_202106_26153.[Search in Google ScholarPubMed](#)

Agarwal, A., Garg, D., Goyal, V., Pandit, A.K., Srivastava, A.K., and Srivastava, M.P. (2020). Optic neuritis following anti-rabies vaccine. *Trop. Doct.* 50: 85–86, <https://doi.org/10.1177/0049475519872370>.[Search in Google ScholarPubMed](#)

Agmon-Levin, N., Kivity, S., Szyper-Kravitz, M., and Shoenfeld, Y. (2009). Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 18: 1198–1204, <https://doi.org/10.1177/0961203309345730>.[Search in Google ScholarPubMed](#)

Algahtani, H., Subahi, A., and Shirah, B. (2016). Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep. Neurol. Med.* 2016: 3502683, <https://doi.org/10.1155/2016/3502683>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

Almqvist, J., Granberg, T., Tzortzakakis, A., Klironomos, S., Kollia, E., Öhberg, C., Martin, R., Piehl, F., Ouellette, R., and Ineichen, B.V. (2020). Neurological manifestations of coronavirus infections - a systematic review. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 7: 2057–2071, <https://doi.org/10.1002/acn3.51166>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

Alp, H., Tan, H., and Orbak, Z. (2009). Bell's palsy as a possible complication of hepatitis B vaccination in a child. *J. Health Popul. Nutr.* 27: 707–708, <https://doi.org/10.3329/jhpn.v27i5.3783>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

Amrutkar, C. and Burton, E.V. (2021). *Tolosa-hunt syndrome*. StatPearls. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL, USA).[Search in Google Scholar](#)

- Anghelina, D., Zhao, J., Trandem, K., and Perlman, S. (2009). Role of regulatory T cells in coronavirus-induced acute encephalitis. *Virology* 385: 358–367, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.12.014> [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Anilkumar, A.C., Foris, L.A., and Tadi, P. (2021). *Acute disseminated encephalomyelitis*. StatPearls. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL, USA). [Search in Google Scholar](#)
- Arabi, Y.M., Harthi, A., Hussein, J., Bouchama, A., Johani, S., Hajeer, A.H., Saeed, B.T., Wahbi, A., Saedy, A., Aldabbagh, T., et al.. (2015). Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 43: 495–501, <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y> [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Arepally, G.M. and Ortel, T.L. (2021). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): what we know and don't know. *Blood* 138: 293–298. [10.1182/blood.2021012152](https://doi.org/10.1182/blood.2021012152) [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Ashrani, A.A., Crusan, D.J., Petterson, T., Bailey, K., and Heit, J.A. (2021). Age- and sex-specific incidence of cerebral venous sinus thrombosis associated with Ad26.COV2.S COVID-19 vaccination. *JAMA Intern. Med* 182: 80–83. [10.1001/jamainternmed.2021.6352](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6352) [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Badrawi, N., Kumar, N., and Albastaki, U. (2021). Post COVID-19 vaccination neuromyelitis optica spectrum disorder: case report and MRI findings. *Radiol. Case Rep.* 16: 3864–3867, <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.09.033> [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Bahri, F., Letaief, A., Ernez, M., Elouni, J., Chekir, T., Ben Ammou, S., and Jemni, L. (1996). [Neurological complications in adults following rabies vaccine prepared from animal brains]. *Presse Med.* 25: 491–493. [Search in Google Scholar](#)
- Barboi, A., Gibbons, C.H., Axelrod, F., Benarroch, E.E., Biaggioni, I., Chapleau, M.W., Chelimsky, G., Chelimsky, T., Cheshire, W.P., Claydon, V.E., et al.. (2020). Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin. Auton. Res.* 30: 13–18, <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00608-w>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Batum, M., Kisabay Ak, A., and Mavioğlu, H. (2020). Covid-19 infection-induced neuromyelitis optica: a case report. *Int. J. Neurosci.*: 1–7, <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1860036>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Bayão, T.S., Cupertino, M.D.C., Gomes, A.P., and Siqueira-Batista, R. (2018). Yellow fever vaccination and neurological complications. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 51: 723–724, <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0215-2018>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

- Bayas, J.M., González-Alvarez, R., and Guinovart, C. (2007). Herpes zoster after yellow fever vaccination. *J. Trav. Med.* 14: 65–66, <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00098.x>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Beh, S.C., Greenberg, B.M., Frohman, T., and Frohman, E.M. (2013). Transverse myelitis. *Neurol. Clin.* 31: 79–138, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.008>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Beirão, P., Pereira, P., Nunes, A., and Antunes, P. (2017). Yellow fever vaccine-associated neurological disease, a suspicious case. *BMJ Case Rep.* 2017: 1–3, <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218706>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Berglund, A. (1963). Paralytic brachial neuritis after poliomyelitis vaccination. *Sven. Lakartidn.* 60: 37–39. [Search in Google Scholar](#)
- Biorklund, H. (1963). Acute shoulder neuritis after smallpox vaccination. *Sven. Lakartidn.* 60: 1772–1774. [Search in Google Scholar](#)
- Bourtoulamaïou, A., Yadav, S., and Nayak, H. (2015). Benign recurrent sixth (abducens) nerve palsy following measles-mumps-rubella vaccination. *Case Rep. Pediatr.* 2015: 734516, <https://doi.org/10.1155/2015/734516>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Burrows, A., Bartholomew, T., Rudd, J., and Walker, D. (2021). Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. *BMJ Case Rep.* 14: 1–3, <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243829>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Cameron, R.L., Ahmed, S., and Pollock, K.G. (2016). Adverse event monitoring of the human papillomavirus vaccines in Scotland. *Intern. Med. J.* 46: 452–457, <https://doi.org/10.1111/imj.13005>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Campos, W.R., Cenachi, S.P.F., Soares, M.S., Gonçalves, P.F., and Vasconcelos-Santos, D.V. (2021). Vogt-Koyanagi-Harada-like disease following yellow fever vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 29: 124–127, <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1661498>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Cao, L. and Ren, L. (2021). Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta. Neurol. Belg* 1–3, <https://doi.org/10.1007/%2Fs13760-021-01608-2>. [10.1007/s13760-021-01608-2Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Carol Liu, Y.C., Ibekwe, T., Kelso, J.M., Klein, N.P., Shehu, N., Steuerwald, W., Aneja, S., Dudley, M.Z., Garry, R., and Munoz, F.M. (2020). Sensorineural hearing loss (SNHL) as an adverse event following immunization (AEFI): case

definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 38: 4717–4731, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.019>. Search in Google ScholarPubMed

Chen, J. and Lu, H. (2021). New challenges to fighting COVID-19: virus variants, potential vaccines, and development of antivirals. *Biosci. Trends* 15: 126–128, <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01092>. Search in Google ScholarPubMed

Centers for Disease Control and Prevention (2021). Types of stroke. Available at: https://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm. Search in Google Scholar

Chen, S., Fan, X.R., He, S., Zhang, J.W., and Li, S.J. (2021). Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19. *Neurol. Sci.* 42: 3537–3539, <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05427-4>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Cho, J.H., Park, Y., and Woo, N. (2019). A case of neuromyelitis optica spectrum disorder following seasonal influenza vaccination. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 30: 110–113, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.052>. Search in Google ScholarPubMed

Chuang, T.Y., Burda, K., Teklemariam, E., and Athar, K. (2021). Tolosa-hunt syndrome presenting after COVID-19 vaccination. *Cureus* 13: e16791, <https://doi.org/10.7759/cureus.16791>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Clayton, L.M., Balestrini, S., Cross, J.H., Wilson, G., Eldred, C., Evans, H., Koepp, M.J., and Sisodiya, S.M. (2021). The impact of SARS-CoV-2 vaccination in Dravet syndrome: a UK survey. *Epilepsy Behav.* 124: 108258, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108258>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Cohen, M.S. and Corey, L. (2020). *Combination prevention for COVID-19*. American Association for the Advancement of Science. [10.1126/science.abc5798](https://doi.org/10.1126/science.abc5798). Search in Google ScholarPubMed

Cooke, J.E., Eirich, R., Racine, N., and Madigan, S. (2020). Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Psychiatr. Res.* 292: 113347, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113347>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

De Marco, F., De Cesare, D.P., Di Folco, F., Massoni, F., Tomei, G., Di Luca, N.M., Sacco, C., Tomei, F., and Serafino, R. (2018). Post vaccinal temporary sensorineural hearing loss. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 15, <https://doi.org/10.3390/ijerph15081780>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

- Debeer, P., De Munter, P., Bruyninckx, F., and Devlieger, R. (2008). Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 26: 4417–4419, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.074>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Decio, A., Balottin, U., De Giorgis, V., and Veggiotti, P. (2014). Acute chorea in a child receiving second dose of human papilloma virus vaccine. *Pediatr. Allergy Immunol.* 25: 295–296, <https://doi.org/10.1111/pai.12164>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgooin, A., Lajoie, L., Dubé, M., and Talbot, P.J. (2019). Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 12: 1–28, <https://doi.org/10.3390/v12010014>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Destefano, F. and Shimabukuro, T.T. (2019). The MMR vaccine and autism. *Annu. Rev. Virol.* 6: 585–600, <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015515>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Doty, R.L., Berman, A.H., Izhar, M., Hamilton, H.B., Villano, D., Vazquez, B.E., Warrum, M.N., and Mahbob, M. (2014). Influenza vaccinations and chemosensory function. *Am. J. Rhinol. Allergy* 28: 50–53, <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.3987>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Dube, C.M., Brewster, A.L., and Baram, T.Z. (2009). Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev.* 31: 366–371, <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.010>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Edwards, M.J., Adams, R.A., Brown, H., Pareés, I., and Friston, K.J. (2012). A Bayesian account of ‘hysteria’. *Brain* 135: 3495–3512, <https://doi.org/10.1093/brain/aws129>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- El Nawar, R., Bayle, P., Girbovan, A., Marque, S.J., Servan, J., and Pico, F. (2018). Meningomyeloradiculitis following yellow fever 17D vaccination: a case report. *J. Neurovirol.* 24: 642–646, <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0654-0>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Ercoli, T., Lutzoni, L., Orofino, G., Muroi, A., and Defazio, G. (2021). Functional neurological disorder after COVID-19 vaccination. *Neurol. Sci.* 42: 3989–3990, <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05504-8>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Esmanhotto, B.B., Rocha, I.M., Vilar, C.R.L., Haluch, R.F., and Valença, T.P. (2021). Neuromyelitis optica associated with yellow fever vaccination. *Acta Neurol. Belg.* 121: 567–569, <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01396-1>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

- Eviston, T.J., Croxson, G.R., Kennedy, P.G., Hadlock, T., and Krishnan, A.V. (2015). Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86: 1356–1361, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309563>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Famularo, G., Minisola, G., and Gasbarrone, L. (2015). Ischemic stroke after influenza vaccination. *Ann. Pharmacother.* 49: 747, <https://doi.org/10.1177/1060028015578452>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Farez, M.F. and Correale, J. (2011). Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 68: 1267–1271, <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.131>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Fasano, A. and Daniele, A. (2021). Functional disorders after COVID-19 vaccine fuel vaccination hesitancy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 93: 339–340, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327000>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Fazzini, E., Fleming, J., and Fahn, S. (1992). Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 7: 153–158, <https://doi.org/10.1002/mds.870070210>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Feinberg, J.H. and Radecki, J. (2010). Parsonage-turner syndrome. *HSS J.* 6: 199–205, <https://doi.org/10.1007/s11420-010-9176-x>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Ferro, J.M. and Canhao, P. (2014). Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr. Cardiol. Rep.* 16: 523, <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0523-2>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Finsterer, J. and Korn, M. (2021). Aphasia seven days after second dose of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. *Brain Hemorrhages* 2: 165–167, <https://doi.org/10.1016/j.hest.2021.06.001>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Finsterer, J. and Scorza, F.A. (2021). SARS-CoV-2 vaccines are not free of neurological side effects. *Acta Neurol. Scand.* 144: 109–110, <https://doi.org/10.1111/ane.13451>. [Search in Google Scholar](#)
- Fitzsimmons, W. and Nance, C.S. (2021). Sudden onset of myelitis after COVID-19 vaccination: an under-recognized severe rare adverse event, Available at: SSRN 3841558. [10.2139/ssrn.3841558](https://ssrn.com/abstract=3841558) [Search in Google Scholar](#)
- Foley, J.E., Rand, C., and Leutenegger, C. (2003). Inflammation and changes in cytokine levels in neurological feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* 5: 313–322, [https://doi.org/10.1016/s1098-612x\(03\)00048-2](https://doi.org/10.1016/s1098-612x(03)00048-2). [Search in Google Scholar](#)

- Frisch, M., Besson, A., Clemmensen, K.K.B., Valentiner-Branth, P., Mølbak, K., and Hviid, A. (2018). Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int. J. Epidemiol.* 47: 634–641, <https://doi.org/10.1093/ije/dyx273>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Frohman, E.M. and Wingerchuk, D.M. (2010). Transverse myelitis. *N. Engl. J. Med.* 363: 564–572, <https://doi.org/10.1056/nejmcp1001112>.[Search in Google Scholar](#)
- Fujikawa, P., Shah, F.A., Braford, M., Patel, K., and Madey, J. (2021). Neuromyelitis optica in a healthy female after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA-1273 vaccine. *Cureus* 13: e17961, <https://doi.org/10.7759/cureus.17961>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Furukawa, Y., Komai, K., and Yamada, M. (2011). Neuromyelitis optica after Japanese encephalitis vaccination. *Eur. J. Neurol.* 18: e26–e27, <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03204.x>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Gao, J.J., Tseng, H.P., Lin, C.L., Shiu, J.S., Lee, M.H., and Liu, C.H. (2021). Acute transverse myelitis following COVID-19 vaccination. *Vaccines* 9: 1–7, <https://doi.org/10.3390/vaccines9091008>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Gold, M.S., Macdonald, N.E., Mcmurtry, C.M., Balakrishnan, M.R., Heining, U., Menning, L., Benes, O., Pless, R., and Zuber, P.L.F. (2020). Immunization stress-related response - redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine* 38: 3015–3020, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.046>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Goldstein, E.J., Bell, D.J., and Gunson, R.N. (2019). Yellow fever vaccine-associated neurological disease: it is not just the silver generation at risk. *BMJ Case Rep.* 12: 1–4, <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229558>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Goss, A.L., Samudralwar, R.D., Das, R.R., and Nath, A. (2021). ANA investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines. *Ann. Neurol.* 89: 856, <https://doi.org/10.1002/ana.26065>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Grewal, D.S. and Zeid, J.L. (2014). Isolated abducens nerve palsy following neonatal hepatitis B vaccination. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 18: 75–76.<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.09.012>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Haas, J.W., Bender, F.L., Ballou, S., Kelley, J.M., Wilhelm, M., Miller, F.G., Rief, W., and Kaptchuk, T.J. (2022). Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw.*

Open 5: e2143955, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.43955>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Hamati-Haddad, A. and Fenichel, G.M. (1997). Brachial neuritis following routine childhood immunization for diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP): report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 99: 602–603, <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.602>. Search in Google ScholarPubMed

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., Lely, A.T., Navis, G., and Van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203: 631–637, <https://doi.org/10.1002/path.1570>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Hanaei, S. and Rezaei, N. (2020). COVID-19: developing from an outbreak to A pandemic. *Arch. Med. Res.* 51: 582–584, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Heekin, R., Gandhi, C., and Robertson, D. (2015). Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder following exposure to hepatitis B vaccination. *Case Rep. Neurol.* 7: 78–83, <https://doi.org/10.1159/000381826>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Hirose, S., Hara, M., Koda, K., Natori, N., Yokota, Y., Ninomiya, S., and Nakajima, H. (2021). Acute autoimmune transverse myelitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Medicine* 100: e28423, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028423>. Search in Google Scholar

Hovaguimian, A. and Gibbons, C.H. (2011). Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* 15: 193–200, <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0181-7>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 19: 141–154, <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Hu, J., Jolkkonen, J., and Zhao, C. (2020). Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: similarities with other coronaviruses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 119: 184–193, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.012>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

Huynh, W., Cordato, D.J., Kehdi, E., Masters, L.T., and Dedousis, C. (2008). Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J. Clin. Neurosci.* 15: 1315–1322, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.05.002>. Search in Google ScholarPubMed PubMed Central

- Hviid, A., Svanström, H., Scheller, N.M., Grönlund, O., Pasternak, B., and Arnheim-Dahlström, L. (2018). Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J. Intern. Med.* 283: 154–165, <https://doi.org/10.1111/joim.12694>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Ismail, I.I. and Salama, S. (2021). Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. *J. Neurol.* 269: 1–36. [10.1007/s00415-021-10752-x](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10752-x) [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Jarius, S., Paul, F., Weinschenker, B.G., Levy, M., Kim, H.J., and Wildemann, B. (2020). Neuromyelitis optica. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 6: 85, <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Jeong, J. and Choi, H.S. (2021). Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* 113: 341–343, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.025>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Kafaie, J., Kim, M., and Krause, E. (2016). Small fiber neuropathy following vaccination. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 18: 37–40, <https://doi.org/10.1097/cnd.000000000000130>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Kania, K., Ambrosius, W., Tokarz Kupczyk, E., and Kozubski, W. (2021). Acute disseminated encephalomyelitis in a patient vaccinated against SARS-CoV-2. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 8: 2000–2003. [10.1002/acn3.51447](https://doi.org/10.1002/acn3.51447) [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Karimi, N., Boostani, R., Fatehi, F., Panahi, A., Okhovat, A.A., Ziaadini, B., Basiri, K., Abdi, S., Sinaei, F., Rezaei, M., et al. (2021). Guillain-Barre syndrome and COVID-19 vaccine: a report of nine patients. *Basic Clin. Neurosci. J* 12: 703–710, <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.3565.1>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Keir, G., Maria, N.I., and Kirsch, C.F.E. (2021). Unique imaging findings of neurologic phantasmia following Pfizer-BioNtech COVID-19 vaccination: a case report. *Top. Magn. Reson. Imag.* 30: 133–137, <https://doi.org/10.1097/rmr.000000000000287>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Khan, E., Shrestha, A.K., Colantonio, M.A., Liberio, R.N., and Sriwastava, S. (2021). Acute transverse myelitis following SARS-CoV-2 vaccination: a case report and review of literature. *J. Neurol.* 269: 1–12, <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10785-2>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Khayat-Khoei, M., Bhattacharyya, S., Katz, J., Harrison, D., Tauhid, S., Brusio, P., Houtchens, M.K., Edwards, K.R., and Bakshi, R. (2021). COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J. Neurol.* 269: 1–14, <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

- Kichloo, A., Dettloff, K., Aljadah, M., Albosta, M., Jamal, S., Singh, J., Wani, F., Kumar, A., Vallabhaneni, S., and Khan, M.Z. (2020). COVID-19 and hypercoagulability: a review. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 26, 1076029620962853, <https://doi.org/10.1177/1076029620962853>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Kim, D.D., Kung, C.S., and Perez, D.L. (2021a). Helping the public understand adverse events associated with COVID-19 vaccinations: lessons learned from functional neurological disorder. *JAMA Neurol.* 78: 789–790, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1042>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Kim, J.G., Kim, S.Y., Oh, H.S., and Jo, D.H. (2021b). Parsonage-Turner syndrome following typhoid vaccination. *Yonsei Med. J.* 62: 868–871, <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.9.868>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Hähner, A., De With, K., Poulas, K., and Hummel, T. (2021). Olfactory dysfunction after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 11: 1399–1401, <https://doi.org/10.1002/alr.22809>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Kwon, H. and Kim, T. (2021). Autoimmune encephalitis following ChAdOx1-S SARS-CoV-2 vaccination. *Neurol. Sci.* 43: 1487–1489, <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05790-2>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Latimer, F.R., Webster, J.E., and Guardjian, E.S. (1951). Neurological complications of rabies vaccine; report of two cases. *AMA Arch. Neurol. Psychiatr.* 65: 16–28, <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1951.02320010022002>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Lehn, A., Gelauff, J., Hoeritzauer, I., Ludwig, L., Mcwhirter, L., Williams, S., Gardiner, P., Carson, A., and Stone, J. (2016). Functional neurological disorders: mechanisms and treatment. *J. Neurol.* 263: 611–620, <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7893-2>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Leiderman, Y.I., Lessell, S., and Cestari, D.M. (2009). Recurrent isolated sixth nerve palsy after consecutive annual influenza vaccinations in a child. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 13: 317–318, <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2008.12.137>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Li, X., Lin, Y., Yao, G., and Wang, Y. (2018). The influence of vaccine on febrile seizure. *Curr. Neuropharmacol.* 16: 59–65, <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170726115639>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Li, X., Ostropolets, A., Makadia, R., Shaoibi, A., Rao, G., Sena, A.G., Martinez-Hernandez, E., Delmestri, A., Verhamme, K., Rijnbeek, P.R., et al.. (2021). Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. *medRxiv*.[10.1101/2021.03.25.21254315](https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315)[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

- Liu, B.D., Ugolini, C., and Jha, P. (2021). Two cases of post-moderna COVID-19 vaccine encephalopathy associated with nonconvulsive status epilepticus. *Cureus* 13: e16172, <https://doi.org/10.7759/cureus.16172>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- López-Hernández, J.C., Lisette, B.-R., Adib, J.D.S., Eunice, M.-J., Elizabeth, L.-M., Erika, G.-L., and Steven, V.-C. (2022). Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 vaccination: is there a real association? *Neuroimmunol. Rep.* 2: 100050. [10.1016/j.nerep.2021.100050](https://doi.org/10.1016/j.nerep.2021.100050) [Search in Google Scholar](#)
- Love, S. (2006). Demyelinating diseases. *J. Clin. Pathol.* 59: 1151–1159, <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031195>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Lu, D.C., Zhang, H., Zador, Z., and Verkman, A.S. (2008). Impaired olfaction in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Faseb. J.* 22: 3216–3223, <https://doi.org/10.1096/fj.07-104836>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Lu, L., Xiong, W., Mu, J., Zhang, Q., Zhang, H., Zou, L., Li, W., He, L., Sander, J.W., and Zhou, D. (2021). The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review. *Acta Neurol. Scand.* 144: 3–12, <https://doi.org/10.1111/ane.13417>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Lunn, M.P., Cornblath, D.R., Jacobs, B.C., Querol, L., Van Doorn, P.A., Hughes, R.A., and Willison, H.J. (2021). COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain* 144: 357–360, <https://doi.org/10.1093/brain/awaa444>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Macdonald, S.E., Dover, D.C., Hill, M.D., Kirton, A., Simmonds, K.A., and Svenson, L.W. (2018). Is varicella vaccination associated with pediatric arterial ischemic stroke? A population-based cohort study. *Vaccine* 36: 2764–2767, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.012>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Malek, E. and Salameh, J. (2019). Guillain-barre syndrome. *Semin. Neurol.* 39: 589–595, <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693005>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Matarneh, A.S., Al-Battah, A.H., Farooqui, K., Ghamoodi, M., and Alhatou, M. (2021). COVID-19 vaccine causing Guillain-Barre syndrome, a rare potential side effect. *Clin. Case Rep.* 9: e04756, <https://doi.org/10.1002/ccr3.4756>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Mckean, N. and Chircop, C. (2021). Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 14, <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244125>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

- Mehvari Habibabadi, J., Saadatnia, M., and Tabrizi, N. (2018). Seizure in cerebral venous and sinus thrombosis. *Epilepsia Open* 3: 316–322, <https://doi.org/10.1002/epi4.12229>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Menge, T., Cree, B., Saleh, A., Waterboer, T., Berthele, A., Kalluri, S.R., Hemmer, B., Aktas, O., Hartung, H.P., Methner, A., et al.. (2012). Neuromyelitis optica following human papillomavirus vaccination. *Neurology* 79: 285–287, <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31825fdead>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Miravalle, A., Biller, J., Schnitzler, E., and Bonwit, A. (2010). Neurological complications following vaccinations. *Neurol. Res.* 32: 285–292, <https://doi.org/10.1179/016164110x12645013515214>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Mishra, A.K., Sahu, K.K., George, A.A., Sargent, J., and Lal, A. (2020). Cerebrovascular events in COVID-19 patients. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 90: 333–336, <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1341>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Mohamed, K., Yazdanpanah, N., Saghadzadeh, A., and Rezaei, N. (2021). Cognitive biases affecting the maintenance of COVID-19 pandemic. *Acta Biomed.* 92: e2021102, <https://doi.org/10.23750/abm.v92i2.11073>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Mora-Díaz, J.C., Piñeyro, P.E., Houston, E., Zimmerman, J., and Giménez-Lirola, L.G. (2019). Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus: a review. *Front. Vet. Sci.* 6: 53. [10.3389/fvets.2019.00053](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00053). [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Myers, T.R. and Mcneil, M.M. (2018). Current safety issues with quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.* 14: 1175–1178, <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1366393>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Nagu, P., Parashar, A., Behl, T., and Mehta, V. (2021). CNS implications of COVID-19: a comprehensive review. *Rev. Neurosci.* 32: 219–234, <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0070>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Niu, M.T., Salive, M.E., and Ellenberg, S.S. (1999). Neonatal deaths after hepatitis B vaccine: the vaccine adverse event reporting system, 1991-1998. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 153: 1279–1282, <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1279>. [Search in Google Scholar](#)
- Oo, W.M., Giri, P., and De Souza, A. (2021). AstraZeneca COVID-19 vaccine and Guillain- Barré syndrome in Tasmania: a causal link? *J. Neuroimmunol.* 360: 577719, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577719>. [Search in Google Scholar](#)

Organization, W.H. (2022). Global situation of COVID-19, Available at: <<https://covid19.who.int/>> (Accessed 17 January 2022). [Search in Google Scholar](#)

Ozgen Kenangil, G., Ari, B.C., Guler, C., and Demir, M.K. (2021). Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurol. Belg.* 121: 1089–1091, <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01699-x>. [Search in Google Scholar](#)

Ozonoff, A., Nanishi, E., and Levy, O. (2021). Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect. Dis.* 21: 450–452, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00076-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00076-1). [Search in Google Scholar](#)

Pai, M., Chan, B., Stall, N.M., Grill, A., Ivers, N., Maltsev, A., Miller, K.J., Odutayo, A., Razak, F., Schull, M., et al.. (2021). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following adenovirus vector COVID-19 vaccination, Available at: <<https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-following-adenovirus-vector-covid-19-vaccination/>>. [10.47326/ocsat.2021.02.17.2.0](https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.2.0) [Search in Google Scholar](#)

Parasher, A. (2021). COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad. Med.* 97: 312–320, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D., Pan, J., Katikireddi, S.V., Razvi, S., Hunt, D., Mei, X.W., Dixon, S., Zaccardi, F., et al.. (2021). Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 27: 2144–2153, <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

Piyasirisilp, S. and Hemachudha, T. (2002). Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr. Opin. Neurol.* 15: 333–338, <https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00018>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

Plesner, A.M., Arlien-Soborg, P., and Herning, M. (1998). Neurological complications to vaccination against Japanese encephalitis. *Eur. J. Neurol.* 5: 479–485, <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.550479.x>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

Pohl, D., Alper, G., Van Haren, K., Kornberg, A.J., Lucchinetti, C.F., Tenenbaum, S., and Belman, A.L. (2016). Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 87: S38–S45, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002825>. [Search in Google Scholar](#)

Popescu, B.F. and Lucchinetti, C.F. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annu. Rev. Pathol.* 7: 185–217, <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132443>. [Search in Google ScholarPubMed](#)

- Principi, N. and Esposito, S. (2019). Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine* 37: 5544–5550, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.119>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Queler, S.C., Towbin, A.J., Milani, C., Whang, J., and Sneag, D.B. (2021). Parsonage-turner syndrome following COVID-19 vaccination: MR neurography. *Radiology* 302: 84–87, 211374. [10.1148/radiol.2021211374](https://doi.org/10.1148/radiol.2021211374). [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Rafique, S., Wasim, A., Sultan, T., and Ahmad, A. (2021). Post-COVID neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Coll. Phys. Surg. Pakistan* 31: 138–140. [10.29271/jcpsp.2021.Supp2.S138](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.Supp2.S138). [Search in Google Scholar](#)
- Rao, S.J., Khurana, S., Murthy, G., Dawson, E.T., Jazebi, N., and Haas, C.J. (2021). A case of Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 11: 597–600, <https://doi.org/10.1080/20009666.2021.1954284>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Razok, A., Shams, A., Almeer, A., and Zahid, M. (2021). Post-COVID-19 vaccine Guillain-Barré syndrome; first reported case from Qatar. *Ann. Med. Surg.* 67: 102540, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102540>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Reismann, J.L. and Singh, B. (1978). Conversion reactions simulating Guillain-Barré paralysis following suspension of the swine flu vaccination program in the USA. *Aust. N. Z. J. Psychiatr.* 12: 127–132, <https://doi.org/10.3109/00048677809159606>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Reyes-Capo, D.P., Stevens, S.M., and Cavuoto, K.M. (2021). Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 25: 302–303, <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.05.003>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Rinaldi, V., Bellucci, G., Romano, A., Bozzao, A., and Salvetti, M. (2021). ADEM after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: a case report. *Mult. Scler.*: 13524585211040222, <https://doi.org/10.1177/13524585211040222>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Rizk, J.G., Gupta, A., Sardar, P., Henry, B.M., Lewin, J.C., Lippi, G., and Lavie, C.J. (2021). Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis: a review. *JAMA Cardiol* 6: 1451–1460. [10.1001/jamacardio.2021.3444](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3444). [Search in Google ScholarPubMed](#)

- Saghazadeh, A. and Rezaei, N.J.E.R.O.C.I. (2020). Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 16: 465–470, <https://doi.org/10.1080/1744666x.2020.1750954>. [Search in Google Scholar](#)
- Sanderson, K. (2021). COVID vaccines protect against Delta, but their effectiveness wanes. *Nature*, <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02261-8>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Sato, K., Mano, T., Niimi, Y., Toda, T., Iwata, A., and Iwatsubo, T. (2021). Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int. J. Infect. Dis.* 111: 310–312, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.071>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Schaller, B. and Graf, R. (2004). Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc. Dis.* 18: 179–188, <https://doi.org/10.1159/000079939>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Sejvar, J.J., Labutta, R.J., Chapman, L.E., Grabenstein, J.D., Iskander, J., and Lane, J.M. (2005). Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. *JAMA* 294: 2744–2750, <https://doi.org/10.1001/jama.294.21.2744>. [Search in Google ScholarPubMed](#)
- Shah, S., Patel, J., Alchaki, A.R., Eddin, M.F., and Souayah, N. (2018). Development of transverse myelitis after vaccination, a CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (VAERS) study, 1985–2017. *Neurology* 90: P5.099. [Search in Google Scholar](#)
- Shaikh, M.F., Baqai, T.J., and Tahir, H. (2012). Acute brachial neuritis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep.* 2012: 1–2. [10.1136/bcr-2012-007673](https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007673) [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Sharifian-Dorche, M., Bahmanyar, M., Sharifian-Dorche, A., Mohammadi, P., Nomovi, M., and Mowla, A. (2021). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 428: 117607, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Sharifian-Dorche, M., Huot, P., Osherov, M., Wen, D., Saveriano, A., Giacomini, P.S., Antel, J.P., and Mowla, A. (2020). Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci.* 417: 117085, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>. [Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)

- Sharma, K., Tengsupakul, S., Sanchez, O., Phaltas, R., and Maertens, P. (2019). Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: a case report. *SAGE Open Med. Case Rep.* 7, 2050313x19838750, <https://doi.org/10.1177/2050313X19838750>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Shaw, F.E.JR., Graham, D.J., Guess, H.A., Milstien, J.B., Johnson, J.M., Schatz, G.C., Hadler, S.C., Kuritsky, J.N., Hiner, E.E., Bregman, D.J., et al. (1988). Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am. J. Epidemiol.* 127: 337–352, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114808>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Shaw, V.C., Chander, G., and Puttanna, A. (2020). Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to COVID-19. *Br. J. Hosp. Med.* 81: 1–3, <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0401>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Smarrazzo, A., Mariani, R., Valentini, F., Lombardi, M.H., Sinibaldi, S., Peschiaroli, E., Papa, R.E., and Campana, A. (2021). Three-fold increase in admissions for paediatric febrile convulsions during COVID-19 pandemic could indicate alternative virus symptoms. *Acta Paediatr.* 110: 939–940, <https://doi.org/10.1111/apa.15653>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Sørnbø, J.G., Moe, S.E., and Holen, T. (2007). Early upregulation in nasal epithelium and strong expression in olfactory bulb glomeruli suggest a role for Aquaporin-4 in olfaction. *FEBS Lett.* 581: 4884–4890. [10.1016/j.febslet.2007.09.018](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.09.018)[Search in Google Scholar](#)
- Souayah, N., Ajroud-Driss, S., Sander, H.W., Brannagan, T.H., Hays, A.P., and Chin, R.L. (2009). Small fiber neuropathy following vaccination for rabies, varicella or Lyme disease. *Vaccine* 27: 7322–7325, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.077>.[Search in Google Scholar](#)
- Spencer, J.P., Trondsen Pawlowski, R.H., and Thomas, S. (2017). Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am. Fam. Physician* 95: 786–794.[Search in Google Scholar](#)
- Stam, J. (2005). Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N. Engl. J. Med.* 352: 1791–1798, <https://doi.org/10.1056/nejmra042354>.[Search in Google Scholar](#)
- Stone, J., Carson, A., Aditya, H., Prescott, R., Zaubi, M., Warlow, C., and Sharpe, M. (2009). The role of physical injury in motor and sensory conversion symptoms: a systematic and narrative review. *J. Psychosom. Res.* 66: 383–390, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.07.010>.[Search in Google Scholar](#)
- Stowe, J., Andrews, N., Wise, L., and Miller, E. (2006). Bell's palsy and parenteral inactivated influenza vaccine. *Hum. Vaccine* 2: 110–112, <https://doi.org/10.4161/hv.2790>.[Search in Google Scholar](#)

Swaddiwuthipong, W., Weniger, B.G., Wattanasri, S., and Warrell, M.J. (1988). A high rate of neurological complications following Semple anti-rabies vaccine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 82: 472–475, [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(88\)90167-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(88)90167-8). [Search in Google Scholar](#)

Takeyama, R., Fukuda, K., Kouzaki, Y., Koga, T., Hayashi, S., Ohtani, H., and Inoue, T. (2021). Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Acta Neurochir.* 164: 543–547, <https://doi.org/10.1007/s00701-021-05038-0>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)

Tian, M., Yang, J., Li, L., Li, J., Lei, W., and Shu, X. (2020). Vaccine-associated neurological adverse events: a case report and literature review. *Curr. Pharmaceut. Des.* 25: 4570–4578, <https://doi.org/10.2174/1381612825666191119095132>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)

Tinazzi, M., Geroin, C., Erro, R., Marcuzzo, E., Cuoco, S., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L.M., et al.. (2021a). Functional motor disorders associated with other neurological diseases: beyond the boundaries of “organic” neurology. *Eur. J. Neurol.* 28: 1752–1758, <https://doi.org/10.1111/ene.14674>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)

Tinazzi, M., Geroin, C., Marcuzzo, E., Cuoco, S., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L.M., Eleopra, R., et al.. (2021b). Functional motor phenotypes: to lump or to split? *J. Neurol.* 268: 4737–4743, <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10583-w>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)

Tregoning, J.S., Brown, E.S., Cheeseman, H.M., Flight, K.E., Higham, S.L., Lemm, N.M., Pierce, B.F., Stirling, D.C., Wang, Z., and Pollock, K.M. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clin. Exp. Immunol.* 202: 162–192, <https://doi.org/10.1111/cei.13517>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)

Trimboli, M., Zoleo, P., Arabia, G., and Gambardella, A. (2021). Guillain-Barré syndrome following BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Neurol. Sci.* 42: 4401–4402, <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05523-5>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)

Tsai, L.K., Hsieh, S.T., Chao, C.C., Chen, Y.C., Lin, Y.H., Chang, S.C., and Chang, Y.C. (2004). Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch. Neurol.* 61: 1669–1673, <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)

Tsetsos, N., Poutoglidis, A., Vlachtsis, K., Kilmpasani, A., and Gougousis, S. (2021). Sudden sensorineural hearing loss following the second dose of COVID-19 vaccine. *Cureus* 13: e17435, <https://doi.org/10.7759/cureus.17435>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)

- Tsui, P., Deptula, A., and Yuan, D.Y. (2017). Conversion disorder, functional neurological symptom disorder, and chronic pain: comorbidity, assessment, and treatment. *Curr. Pain Headache Rep.* 21: 29, <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0627-7>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Tullu, M.S., Rodrigues, S., Muranjan, M.N., Bavdekar, S.B., Kamat, J.R., and Hira, P.R. (2003). Neurological complications of rabies vaccines. *Indian Pediatr.* 40: 150–154.[Search in Google Scholar](#)
- van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B.C., and Van Doorn, P.A. (2014). Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat. Rev. Neurol.* 10: 469–482, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Vanood, A. and Wingerchuk, D. (2019). Systematic review investigating relationship between neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and vaccination (P1.2-003). *Neurology* 92: P1.2-003.[Search in Google Scholar](#)
- Vellozzi, C., Iqbal, S., and Broder, K. (2014). Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin. Infect. Dis.* 58: 1149–1155, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu005>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Vodicka, J., Jelínková, H., and Chrobok, V. (2010). Smell impairment after tick-borne encephalitis vaccination: case report. *Vaccine* 28: 886–888, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.012>.[Search in Google ScholarPubMed](#)
- Vojdani, A. and Kharrazian, D. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immunol.* 217: 108480, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Voon, V., Brezing, C., Gallea, C., Ameli, R., Roelofs, K., Lafrance, W.C.Jr., and Hallett, M. (2010). Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 133: 1526–1536, <https://doi.org/10.1093/brain/awq054>.[Search in Google ScholarPubMed PubMed Central](#)
- Waheed, W., Carey, M.E., Tandan, S.R., and Tandan, R. (2021). Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 64: E1–E2, <https://doi.org/10.1002/mus.27251>.[Search in Google Scholar](#)
- Warner, M.J., Hutchison, J., and Varacallo, M. (2021). *Bell palsy*. StatPearls. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL, USA).[Search in Google Scholar](#)
- Whittaker, A., Anson, M., and Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol. Scand.* 142: 14–22, <https://doi.org/10.1111/ane.13266>.[Search in Google Scholar](#)

- Wildemann, B., Jarius, S., Hartmann, M., Regula, J.U., and Hametner, C. (2009). Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 72: 2132–2133, <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181aa53bb>. [Search in Google Scholar](#)
- Willison, H.J., Jacobs, B.C., and Van Doorn, P.A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388: 717–727, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00339-1). [Search in Google Scholar](#)
- Woo, E.J., Mba-Jonas, A., Dimova, R.B., Alimchandani, M., Zinderman, C.E., and Nair, N. (2021). Association of Receipt of the Ad26.CO2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré syndrome. *Jama* 326: 1606–1613. [10.1001/jama.2021.16496](https://doi.org/10.1001/jama.2021.16496) [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)
- World Health Organization (2021). COVID-19 vaccine tracker and landscape, Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Search in Google Scholar](#)
- Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V., and Ait Benali, S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 41: 2657–2669, <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)
- Yazdanpanah, N. and Rezaei, N. (2022). Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol.* 94: 54–62, <https://doi.org/10.1002/jmv.27292>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#)
- Yazdanpanah, N., Saghadzadeh, A., and Rezaei, N. (2020). Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev. Neurosci.* 31: 691–701, <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0039>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)
- Yeh, E.A., Collins, A., Cohen, M.E., Duffner, P.K., and Faden, H. (2004). Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 113: e73–6, <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)
- Yonee, C., Toyoshima, M., Maegaki, Y., Kodama, Y., Hayami, H., Takahashi, Y., Kusunoki, S., Uchibori, A., Chiba, A., and Kawano, Y. (2013). Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report. *Neuropediatrics* 44: 265–267, <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333873>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)
- Zamani, R., Pouremamali, R., and Rezaei, N. (2021). Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev. Neurosci.*, <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0082>. [Search in Google Scholar](#) [PubMed](#)

Received: 2022-01-17

Accepted: 2022-02-14

Published Online: 2022-03-25

Published in Print: 2022-10-26

© 2022 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston