

[Acta Neurol Scand.](#) 2021 Jul; 144(1): 3–12.

Published online 2021 Mar 29. doi: [10.1111/ane.13417](https://doi.org/10.1111/ane.13417)

PMCID: PMC8250748

PMID: [33779985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779985/)

The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: A review

COVID-19 ワクチンが神経に及ぼしうる影響:レビュー

[Lu Lu](#),^{1,2} [Weixi Xiong](#),^{1,2} [Jie Mu](#),^{1,2} [Qi Zhang](#),^{1,2} [Hesheng Zhang](#),^{1,2} [Ling Zou](#),³ [Weimin Li](#),⁴ [Li He](#),^{1,2} [Josemir W. Sander](#),^{1,2,5,6} and [Dong Zhou](#)^{1,2}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250748/>

抄録

1

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされたコロナウイルス疾患 2019 は、ほぼ全ての国で感染者が出るパンデミックとなっている。このパンデミックを終息させるための最も効果的な解決策は、安全かつ効果的なワクチンの接種である。弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、タンパク質サブユニットワクチン、およびウイルスベクターなどのワクチンの開発には、古典的なプラットフォームが使用されている。核酸ワクチンは、その開発に次世代のプラットフォームを利用している。現在ではワクチンが市場に殺到している。11の候補が開発中である。これらのワクチンには、不活化ワクチン、ウイルスベクターワクチン、核酸ワクチン、およびタンパクサブユニットワクチンプラットフォームがあり、現在では様々な地域および民族集団でかなり進んだ試験が実施されている。報告された重度の有害作用により、薬剤の安全性に対する懸念が高まった。これらのワクチンが、以前に認識されていたワクチン関連脱髄疾患、発熱による痙攣発作、およびその他の可能性のある障害などの神経疾患を引き起こすかどうかを明らかにすることが極めて重要となる。我々は、最も有望なCOVID 2 ワクチンについて、特に機序と有害作用に注目してレビューを行った。これらのワクチンが引き起こす可能性のある神経学的問題について、過去の研究を例に挙げて説明する。現時点で得られているエビデンスからは、塗布後に急性神経障害を発症するリスクはわずかであることが示されている。長期効果の観察が依然として必要である。

Keywords: adverse effect, demyelinating disease, safety, SARS-CoV-2

*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。

1.はじめに

2019年12月に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)が出現し、2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を引き起こし、現在ではパンデミックとなっている。現在までに、COVID-19は世界中で100万人以上に感染し、200万人以上の死亡が報告されている。パンデミックの第2波は今にも去ってしまうところであった。最も有望な解決策は、依然として効果的なワクチンである。

ワクチンの開発は、1月初旬にウイルスゲノムが公表され次第開始される。[1]新型コロナウイルス感染症ワクチン開発における最も重要な違いは、使用される技術基盤が多岐にわたることである。[2]しかしながら、これらのプラットフォームの中には、これまで広く利用されていなかったものもある。【3】Pfizer BioNTech社のワクチンが初めて認可された製品となった。コロナウイルスに対するワクチンは、ヒトでの使用がこれまで許可されていない。[4]よく聞かれる質問は、開発のスピードがワクチンの安全性と効率を損なう可能性があるかどうかである。

研究によると、COVIDの予防接種を受ける意欲には55～90%の幅があることが示唆されている。[5],[6],[7]過去数十年にわたり、ワクチン接種から生じる副作用への恐れもあって、ワクチン接種に対する躊躇が着実に増加してきた。いくつかの報告では、予防接種後に主に脱髄疾患などの神経学的副作用がみられることが示されている(表1)。一部の研究では、ワクチン接種後の脱髄が、すでに基礎疾患の経過を有する個人において臨床的な疾患発現の誘因として作用している可能性が最も高いことも示唆されている。[8]他によく報告される有害作用として、急性の全身痙攣がある。以前に報告されたワクチン誘発性の痙攣発作の一部がDravet症候群で報告されており、ワクチン接種による発熱が痙攣発作の誘因として作用すると考えられている。【9】

表 1

頻繁に報告される神経系への有害作用

有害作用	ワクチン
多発性硬化症(MS)	B型肝炎ワクチン[50]
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	ヒトパピローマウイルスワクチン[51]
脱髄疾患	インフルエンザワクチン
横断性脊髄炎	狂犬病ワクチン[52]
視神経炎	黄熱ワクチン[53]
ギラン-バレー症候群 (GBS)	インフルエンザワクチン[54]

*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。

有害作用

ワクチン

脳症

痙攣発作

自閉症

経口ポリオワクチン

破傷風ワクチン[55]

百日咳ワクチン[56]

インフルエンザワクチン

ジフテリア・破傷風トキソイド・百日咳ワクチン
(DTP)

麻疹・ムンプス・風疹混合(MMR)ワクチン【9】

MMR[57],[a]

[別のウィンドウで開く](#)

[a]オリジナルの原稿が取り下げられていた。

この記事は、COVID-19 に対する公衆衛生上の緊急対応の一環として、PMC を通じて無料で公開されている。このデータベースは、公衆衛生上の緊急事態が発生している期間中、制限なく研究目的で再使用したり、分析したりすることが可能であり、その形式や手段は問わず、データの出所を明示した上で使用することができる。

現在、いくつかの COVID-19 ワクチンが上市されており、その他はまだ第 III 相臨床試験中である。それらを開発するために様々な技術や仕組みが用いられている。この開発と発行のスピードを考えると、懸念が存在する。神経疾患における今後のワクチン接種の選択肢の安全性を強調することがますます重要になっている。

我々は、2011 年 11 月までに世界保健機関が発表した第 3 相試験に参加した 11 のワクチン候補について、公表された情報を系統的にレビューした。[10]2021 年 2 月までに治験実施計画書に従って第 3 相のエンドポイントをすべて完了した被験者はいなかった。[11]また、ワクチンが開発された 4 つのプラットフォームで報告された機序および神経系への有害作用についても考察した。我々は、過去の経験に基づいて、これらのワクチンが神経に及ぼす可能性のある影響を明らかにすることを目的とする。

2.方法

2.1.検索方法

このレビューは、PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)プロトコルに基づいてデザインされた。【12】2020年1月1日から2021年2月28日までの全研究を特定するために、「COVID-19」または「SARS-CoV-2」および「ワクチン接種」または「ワクチン」というキーワードを用いて PubMed および medRxiv を系統的に検索した。また、「COVID-19」または「SARS-CoV-2」、「vaccination」または「vaccine」および「adverse effect」というキーワードを用いて Google で系統的に検索し、ワクチン候補の製造業者および医薬品規制当局からの公式声明を特定した。

2.2.検査の選択

レビュー、論説、書簡および動物試験は除外した。WHO の草案で引用されたヒトを対象とした第 III 相試験が含まれていた。組み入れ基準は以下の通りであった:(1)被験者は COVID-19 の感染歴または基礎疾患の既往がない 18 歳以上の健康な成人とし、(2)無作為化プラセボ対照デザインとし、(3)安全性および有効性を評価した。

選択された研究はその後、3 人の共著者(LL,WX,JM)によって、特に神経の問題に関心をもって有害作用について独立してレビューされた。

2.3.データの統合

神経学的有害事象の頻度およびワクチン候補とその対照との効率パラメータの差を統合して層別化した。

2.4.結果

最初に PubMed で 505,214 件、medRxiv で 11693 件の論文を特定した。48 件が詳細なレビューのために選択された。重大または有意な神経系への有害作用は報告されなかった。新型コロナウイルス感染症ワクチン候補で報告された神経系への有害作用に関するデータを表 2 に示す。信頼できる今後のエビデンスには限界があるため、我々はこれを記述的レビューに変更した。

表 2

新型コロナウイルス感染症ワクチン候補 11 剤の概観

Vaccine platform	Candidate	Developer	Number of doses	Outcome published in Humans	Published sample size	Phase 3 trial Sample size	Severe adverse effect	Neurological adverse effect
Inactivated	CoronaVac	Sinovac	2	Phase 1/2 in The Lancet Infectious Diseases ¹³	743 (143 + 600)	13,060 in Brazil; 13000 in Turkey; 1620 in Indonesia	Phase 1: one case of urticaria 48 h after the first dose of in the 6 µg group in the days 0 and 14 vaccination cohort	None
Inactivated	No name announced	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	2	Phase 1 and 2 in JAMA ¹⁴	320 (96 + 224)	15,000 in UAE ² ; 600 in Morocco;	Phase 1: one case with swelling and pain of left knee joint and subcutaneous hematoma and another case acute appendicitis in high dose group Phase 2: one case of fever (39.0°), another case of skin laceration from left eyebrow arch to hair source, multiple skin contusion at nasal back.	None
Inactivated	BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	2	Phase 1/2 in The Lancet Infectious Diseases ¹⁵	640 (192 + 448)	15,000 in UAE ² ; 3000 in Argentine	Phase 2: One placebo recipient in the 4 µg days 0 and 21 group reported grade 3 fever.	None
Inactivated	Covaxin	Bharat Biotech	2	Bharat Biotech statement.	1100	26,000 in India	NA	NA
Non-Replicating Viral Vector	AZD1222	University of Oxford/AstraZeneca	2	phase 1/2 in the Lancet ¹⁶ phase 3 in the Lancet ¹⁷	1077 + 11,636	40,051	One hemolytic anemia case in the controlled vaccine (a meningococcal conjugate vaccine); * one death case in Brazil, phase 3 trial;	Cases of transverse myelitis were reported in phase 3 trial. 2 of them was considered irrelevant.
Non-Replicating Viral Vector	Ad5-nCoV	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	1	phase 1 and phase 2 in the Lancet ¹⁸	616 (108 + 508)	500 in Russia; 40,000 in Pakistan, Saudi Arabia, and Mexico	Phase 1: Nine participants (two [6%] in the low dose group, two [6%] in the middle dose group, and five [14%] in the high dose group) had an episode of severe fever. One (3%) from the high dose group reported severe fever along with severe symptoms of fatigue, dyspnea, and muscle pain. One participant	None

[別のウィンドウで開く](#)

[a]これら 2 つの試験は第 3 相試験のプロトコルを共有していた。

【b】プレプリントサイト MedRxiv に掲載

この記事は、COVID-19 に対する公衆衛生上の緊急対応の一環として、PMC を通じて無料で公開されている。このデータベースは、公衆衛生上の緊急事態が発生している期間中、制限なく研究目的で再使用したり、分析したりすることが可能であり、その形式や手段は問わず、データの出所を明示した上で使用することができる。

3. 考察

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus(SARS-CoV)ワクチンの開発および MERS コロナウイルス(MERS CoV)ワクチンに関する過去の報告[28]では、スパイクタンパク(主にその受容体結合ドメイン[RBD])が SARS-CoV-2 に対するワクチン開発の抗原標的として役立つ可能性が示唆されていた。【29】

このワクチンの目標は、病原体を中和したり、免疫系による病原体の破壊を警告できる抗体を産生することである。様々なプラットフォームが使用されているにもかかわらず、最近のワクチンには、神経系に対する有害作用のリスクを有する成分が共通している(表 3 参照)。選択された抗原を免疫系に導入するために、様々な技術基

*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。

盤が用いられている。11 の候補ワクチンが、4 つの異なるプラットフォームを用いて世界中で大規模な開発プログラムが進行中である。これらの候補薬には様々な成分が含まれており、作用機序によって様々な有害作用が生じる可能性がある。

表 3

ワクチンの潜在的応答成分

主な成分

抗原:免疫しようとする特定の病原体に対する免疫応答を誘導できるように設計された外来物質。異なるワクチンプラットフォームには様々な種類の抗原が存在する。【58】

アジュバント:不活化ワクチンやサブユニットワクチンのようなある種の抗原に対する免疫応答を促進するように設計された刺激物質。重要なアジュバント機能は、病原体認識を改善し、自然の自然免疫応答と同様の応答を誘導することによって、これらのワクチンの免疫原性の低さを克服することである。【59】

投与システム

種類

弱毒生ワクチン:複製可能であるが疾患を引き起こさない弱毒化された病原体。

不活化ワクチン:複製も感染もできない病原体を殺したものの。

ウイルスベクターワクチン:転用されたウイルスベクターの表面抗原をコードする遺伝子

核酸ワクチン:抗原をコードする DNA または RNA をカプセルに封入したものの。

ウイルスベクター:抗原をコードする遺伝子を導入するように設計された、転用可能な哺乳類ウイルス

ナノ粒子(Nanoparticle):サブユニットワクチンを提示するように、または抗原をコードする核酸を送達するように設計された合成材料のナノスケールの集合体

[別のウィンドウで開く](#)

この記事は、COVID-19 に対する公衆衛生上の緊急対応の一環として、PMC を通じて無料で公開されている。このデータベースは、公衆衛生上の緊急事態が発生している期間中、制限なく研究目的で再使用したり、分析したりすることが可能であり、その形式や手段は問わず、データの出所を明示した上で使用することができる。

3.1.不活化ワクチン

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

不活化ワクチンは最も伝統的なプラットフォームの1つである。化学物質または熱がウイルスを uninfected にする。このプラットフォームの安全性と効率性は、インフルエンザウイルスに対するワクチンですでに証明されている。弱毒化ウイルスが非感染性であるためには、免疫原性を増強し、アジュバントを用いて細胞性免疫を刺激する必要がある。[30]不活化ワクチンの忍容性の程度は、感染因子に関連する他のタンパク質を除去するために用いられる精製法およびアジュバントの性質に依存する。【31】

不活化ワクチン後の発熱反応は、よくみられる有害反応である。発熱反応に関与する機序は依然として不明である。仮説の1つは、炎症性サイトカインの増加が、より強固な免疫応答および発熱反応と関連しているというものである。[32]しかし、COVID-19 の臨床試験では、これまでのところ熱性痙攣は報告されていない。もう1つの懸念は、ワクチンと自己免疫疾患(ギラン・バレー症候群[GBS], 多発性硬化症[MS], その他の脱髄疾患など)との関連性に関するものである。しかしながら、様々な不活化ワクチン(HPV, インフルエンザ、破傷風、BCG(Bacillus Calmette-Guérin), ポリオ、またはジフテリア)と中枢性脱髄疾患との関連性に関する最近の系統的レビューでは、これらのワクチンとMSとの間に関連性は認められなかった。[33]同様に、ワクチンに関連した神経系の有害事象に関する別のレビューでは、ワクチン接種後に GBS および抗 NMDA 受容体脳炎のリスクが増大するという直接的なエビデンスは認められなかった。【34】

そのようなワクチンにはアジュバントが使用される。特に注射部位、メディエータの反応、および炎症性の流入において起こりうる有害作用について懸念を表明している。このプラットフォームにおけるほとんどの候補はミョウバンアジュバントを使用する。これまでのところ、関連する重度の有害作用(SAE)は報告されていない。

7

予防接種ストレス性反応(ISRR)もこのプラットフォームで報告された。[35]一部の症例では、ISRR の臨床症状として心因性非てんかん性発作(PNES)がみられる。ビデオ脳波モニタリングは診断に役立つであろう。PNES およびその他の ISRR の症状は、視覚、音声、または口頭によるコミュニケーションによって容易に他者に伝播する可能性がある。コロナ禍時の深刻な心理的苦痛と状況的ストレスは、PNES の潜在的な誘因となりうる。【36】

WHO によると、10 人の臨床評価候補者が不活化ウイルスを使用しており、7 人が進んだ第 3 相試験に参加している。「重篤な有害事象」が発生したことを受けて、ブラジルの医薬品行政当局は Sinovac 社のワクチンの臨床試験を中止した。参加者が自殺したことが確認されると、ブラジル当局は自殺を再開した。

3.2. ウイルスベクターワクチン

ウイルスベクターワクチンは、組換えウイルスからなり、ウイルス抗原をコードする遺伝子が組換え DNA 技術を用いてクローニングされている。このカテゴリーの 4 つの候補では、ワクチンは細胞内に入り、新たなウイルス粒子を形成することなく抗原を産生する。この組換えアデノウイルスまたはアデノウイルスベースのウイルスベクタ

一は、高い形質導入効率、高レベルの導入遺伝子発現、および広範囲のウイルス指向性のために広く使用されている。【37】

ウイルスベクターのプラットフォームは、活発な免疫応答を伴う宿主細胞への正確な遺伝子導入を示していた。また、感染性粒子の取り扱いも回避できる。媒介生物への曝露歴は有効性を低下させる可能性がある。ウイルスゲノムが宿主ゲノムに組み込まれることによるがん誘発が懸念されている。

このプラットフォームは、エボラウイルスに対する水疱性口内炎ウイルスベースの Ervebo ワクチン【38】に使用されたが、重篤な安全性シグナルは確認されなかった。

このプラットフォームにおける主な懸念は、ワクチン ChAdOx1 nCoV 19 から提起されている。同じ技術が MERS ワクチンの開発に成功したことが証明されており、12 カ月時点で重度の有害事象は報告されていない。この研究では重篤な有害事象が 1 件報告されたが、ChAdOx1 MERS との関連はないと判断された。【39】、【40】ChAdOx1 nCoV 19 の臨床試験は、横断性脊髄炎(TM)の症例が発生したことを受けて中断された。ボランティアで MS が確認された後、世界的な臨床試験が再開された。【41】著者らの第 3 相試験の中間解析【17】によると、TM の症例は 3 例であり、対象とされた参加者 11636 人の間で発見された。1 例は特発性で短節性の脊髄脱髄と考えられ、ワクチン接種と関連している可能性がある。他の 2 つは以前から存在していたか無関係である可能性が高かった。死亡した 4 例はいずれもワクチンとの関連はないと考えられた(死因は交通事故、鈍的外傷、殺人、真菌性肺炎)。

このプラットフォームのもう 1 つの有望な候補である Janssen Ad26.COV2.S Vaccine も、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)へのブリーフィング資料を通じて安全性データを公表した。ワクチン群で認められた 7 件の重篤な有害事象(SAE)のうち、GBS が 1 例、顔面神経麻痺が 1 例であった。いずれの症例もワクチン接種との因果関係を判断するにはデータが不十分であると考えられた。【42】

3.3.タンパク質サブユニットワクチン

サブユニットワクチンは、合成ペプチドまたは組換え抗原性タンパク質に基づいている。異種発現系で産生される少なくとも 1 種類のウイルス抗原から構成される。【43】

サブユニットワクチンは、その成分が組換えタンパク質または合成ペプチドのみを含み、感染性ウイルスが関与しないため、より安全であると考えられていた。S タンパク質とその抗原断片は、サブユニットワクチンの主要な標的である。【44】サブユニットワクチンは低い免疫原性を示すため、免疫応答を増強するためにアジュバントの追加の支持が必要である。

*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。

このセクションの第3相の候補は NVX CoV2373 のみであった。これは、三量体の完全長 SARS-CoV-2 スパイク糖蛋白とマトリックス M1 アジュバントから構成されていた。【22】Matrix-M1 は、Quilaja サポニン、コレステロール、およびリン脂質からなるサポニンベースのアジュバントである。研究では、治療量の投与により、dLN に対する中枢免疫細胞の動員および活性化を伴う局所的な一過性免疫応答がもたらされることが示された。このアジュバントは、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、およびエボラのワクチン開発に使用されているが、まだ認可されたものはない。【45】ヒトにおける長期効果を確認するには、さらなる証拠が必要である。

NVX CoV2373 の第1相および第2相試験で公表されたデータによると、神経系への有害作用は認められなかった。報告によると、患者に一過性の発熱がみられたが、最も顕著であった重度の全身性イベントは関節痛と疲労であった。

3.4.核酸ワクチン

核酸ベースのワクチンは DNA または mRNA で構成されており、新しいウイルスが出現した場合に迅速に適応させることができる。この mRNA は、S タンパク質または RBD をコードする mRNA 配列を導入することによって機能する。一旦宿主細胞と相互作用すると、特異的抗原を細胞表面外に産生して免疫系を活性化させる。

最近の研究は感染症および癌に対する RNA ワクチンに関するものであり、いくつかの早期臨床試験がある。従来のワクチンと比較して、mRNA ワクチンはより安全である。それらは病原体粒子または不活化された病原体を含まないため、非感染性である。RNA 自体は宿主のゲノムに組み込まれず、タンパク質が産生されると、ワクチンに含まれる RNA 鎖は分解される。mRNA はあまり安定ではないので、これらの構築物は分解を防ぐために修饰されたヌクレオシドを含んでいる。mRNA が細胞内に入るためには、脂質ナノ粒子などのキャリア分子が必要である。約2%の人に重度の発熱とその他の一過性の有害作用が局所の感染部位にみられたことを考慮すると、これらの保菌者では疑いが高まる。【46】入手可能なデータが限られていることから、このプラットフォームにおける有害作用についてさらなる理解が必要であることは明らかである。その強い反応性の背景には、ワクチン接種後の長期的な炎症または自己免疫反応の懸念がある。

Pfizer 社と BioNTech 社が開発したコミナティ(BNT162b2)は、最初に認可された新型コロナウイルス感染症ワクチンであった。米国 FDA は第3相試験のデータを公表した。【47】計 37796 例が登録され、そのうち 18555 例が2回の接種スケジュールを完了した。発表された第2/3相試験のデータ【27】には、注射を受けた 43,448 人の参加者が含まれていた。ワクチン群では神経学的有害事象は認められず、プラセボ群では4例中1例の死亡が出血性脳卒中によるものであった。

Moderna 社が開発した別の mRNA ワクチン mRNA 1273 について、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)が公表したファクトシート【48】において、ワクチン群の被験者 14,134 人における有効率が

94.1%と算出された。重度の有害事象は、ワクチン群とプラセボ群のいずれにおいても被験者の 1.0%で報告された。ワクチン接種の 32 日後にベル麻痺が 1 例報告された。この症例は公表された第 3 相試験のデータには記載されていなかった。【25】

4. 結論

第 3 相段階にある 11 の候補のうち、大規模集団のデータを公表しているのは 1 つだけである。予備的な結果から、神経学的な有害作用はまれであることが示唆されている。脱髄疾患の症例がウイルスベクターワクチンで報告された。発熱は、すべてのプラットフォーム、特に mRNA プラットフォームにおいて最も頻度の高い影響の 1 つであった。International League against Epilepsy が警告しているように、発作閾値を低下させる可能性がある。[49]ワクチンが神経疾患を引き起こしたり誘発したりする可能性があるか、または偶発的に神経疾患を引き起こしたりする可能性があるかについては、長期的なモニタリングが必要であり、神経学的作用の観点からワクチンの安全性に対して慎重ながらも楽観的な見方をすることが適切である。

利益相反

著者らは本研究に関して利益相反がないことを報告している。

10

謝辞

本研究は、National Natural Science Foundation of China(81801294,81871017,81420108014)および 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence of 華西医学院 at Sichuan University(ZY2017305,ZYGD20011)からの助成金により支援された。JWS は NIHR University College London Hospitals Biomedical Research Centre を拠点とし、英国保健省 (Department of Health)の Research Centres funding scheme から一定額の資金提供を受けている。Marvin Weil Epilepsy Research Fund、the UK Epilepsy Society、および Christelijke Vereniging voor de Verpleging van Lijders aa Epilepsie(オランダ)から研究支援を受けている。

備考

Lu Lu と Weixi Xiong は同じように貢献した。

貢献者に関する情報

Josemir W. Sander, Email: ku.ca.lcu@rednas.l.

Dong Zhou, Email: ed.oohay@66gnoduohz.

REFERENCES

1. Wu F, Zhao SU, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. 10.1038/s41586-020-2008-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater*. 2020;19(8):810-812. 10.1038/s41563-020-0746-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-306. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-527. 10.1038/s41586-020-2798-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med*. 2020;27(2):225-228. 10.1038/s41591-020-1124-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Palamenghi L, Barello S, Boccia S, et al. Mistrust in biomedical research and vaccine hesitancy: the forefront challenge in the battle against COVID-19 in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):785-788. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Wang J, Jing R, Lai X, et al. Acceptance of COVID-19 vaccination during the COVID-19 pandemic in China. *Vaccines*. 2020;8(3):482. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003;60(4):504-509. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 7):13-22. 10.1111/epi.12306. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. World Health Organization . Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines: World Health Organization 2020; 2020. [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> accessed November 21,2020.
11. World Health Organization . Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines: World Health Organization; 2021. [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> accessed February 23, 2021.
12. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647. 10.1136/bmj.g7647. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;21(2):181-192. 10.1016/S1473-3099(20)30843-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(10):951-960. 10.1001/jama.2020.15543. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;21(1):39-51. 10.1016/s1473-3099(20)30831-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10249):467-478. 10.1016/s0140-6736(20)31604-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111. 10.1016/s0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet.* 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet.* 2020;396(10255):887-897. 10.1016/S0140-6736(20)31866-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681. 10.1016/s0140-6736(21)00234-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv.* 2020. 10.1101/2020.09.23.20199604. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2320-2332. 10.1056/NEJMoa2026920. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-1931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25), 2427-2438. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. 10.1056/NEJMoa2035389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-2450. 10.1056/NEJMoa2027906. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Yang J, Wang W, Chen Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature.* 2020;586(7830):572-577. 10.1038/s41586-020-2599-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Zhao J, Perera RAPM, Kayali G, et al. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental

- animal model for middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol.* 2015;89(11):6117-6120. 10.1128/jvi.00446-15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, et al. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun.* 2014;50:1-11. 10.1016/j.jaut.2014.01.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Nakayama T. Causal relationship between immunological responses and adverse reactions following vaccination. *Vaccine.* 2019;37(2):366-371. 10.1016/j.vaccine.2018.11.045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035-1050. 10.1007/s00415-016-8263-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Tian M, Yang J, Li L, et al. Vaccine-associated neurological adverse events: a case report and literature review. *Curr Pharm Des.* 2020;25(43):4570-4578. 10.2174/1381612825666191119095132. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Marchetti RL, Gallucci-Neto J, Kurcgant D, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine.* 2020;38(43):6714-6720. 10.1016/j.vaccine.2020.08.044. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Bartholomew RE, Wessely S, Rubin GJ. Mass psychogenic illness and the social network: is it changing the pattern of outbreaks? *J R Soc Med.* 2012;105(12):509-512. 10.1258/jrsm.2012.120053. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines.* 2014;2(3):624-641. 10.3390/vaccines2030624. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9996):857-866. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):816-826. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2020;. 10.1016/s0140-6736(20)32466-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Mallapaty S, Ledford H. COVID-vaccine results are on the way - and scientists' concerns are growing. *Nature.* 2020;586(7827):16-17. 10.1038/d41586-020-02706-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Janssen Ad25.COVS.S vaccine for the prevention of COVID-19: The U.S. Food & Drug Administration; 2021. [Available from: <https://www.fda.gov/media/146217/download> accessed February 26,2021.
43. Wang M, Jiang S, Wang Y. Recent advances in the production of recombinant subunit vaccines in *Pichia pastoris*. *Bioengineered.* 2016;7(3):155-165. 10.1080/21655979.2016.1191707. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Wang N, Shang J, Jiang S, et al. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020;11:298. 10.3389/fmicb.2020.00298. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, et al. Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and

- maturation of central immune cells in absence of antigen. *PLoS One*. 2012;7(7):e41451. 10.1371/journal.pone.0041451. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Wadman M. Public needs to prep for vaccine side effects. *Science*. 2020;370(6520):1022-1122. 10.1126/science.370.6520.1022. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee . Meeting Briefing Document: The U.S. Food & Drug Administration; 2020. [Available from: <https://www.fda.gov/media/144245/download> accessed February 23, 2021.
48. Emergency use authorization(EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus disease 2019(COVID-19): The U.S. Food & Drug Administration; [Available from: <https://www.fda.gov/media/144637/download> accessed February 23, 2021.
49. COVID-19 vaccines and people with epilepsy: International League Against Epilepsy; 2021 [Available from: <https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/covid-19-vaccines-and-people-with-epilepsy> accessed February 28, 2021.
50. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*. 2009;72(10):873-880. 10.1212/01.wnl.0000335762.42177.07 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61. 10.1001/jama.2014.16946. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):215-224. 10.1016/j.autrev.2013.10.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, et al. Neurologic disease associated with 17D–204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine*. 2007;25(10):1727-1734. 10.1016/j.vaccine.2006.11.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA*. 2004;292(20):2478-2481. 10.1001/jama.292.20.2478. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, et al. Vaccines and guillain-barré syndrome. *Drug Saf*. 2009;32(4):309-323. 10.2165/00002018-200932040-00005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):568-571. 10.1097/01.inf.0000130075.56368.02. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR vaccine and autism. *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):585-600. 10.1146/annurev-virology-092818-015515. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Shin MD, Shukla S, Chung YH, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(8):646-655. 10.1038/s41565-020-0737-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Pasquale A, Preiss S, Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines*. 2015;3(2):320-343. 10.3390/vaccines3020320. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Acta Neurologica Scandinavica are provided here courtesy of **Wiley-Blackwell**