



Prolonged Diarrhea Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Literature Review

COVID-19 ワクチン接種後の長期にわたる下痢:症例報告と文献レビュー

[Tetsuya Akaishi](#)^{1,2}, [Takahiro Takahashi](#)³, [Satoko Sato](#)⁴, [Xiaoyi Jin](#)³, [Atsushi Masamune](#)³, [Tadashi Ishii](#)^{1,2}

1Department of Education and Support for Regional Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan

2Division of General Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan

3Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

4Department of Pathology, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan

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る coronavirus disease 2019(COVID-19)に対するワクチン接種が現在世界中の国々で実施されている。しかしながら、ワクチン接種後数カ月間持続する長期有害事象の有病率および特徴については、依然としてほとんどわかっていない。ここでは、COVID-19 に対して BNT162b2 mRNA ワクチンを投与された後に長期にわたる下痢と嘔吐を呈した 46 歳女性について報告する。この患者には、消化管疾患などの目立った病歴はなかった。最初のワクチン接種から数時間後に嘔吐がみられ、7 日後にはさらに重度の下痢が発生した。2 回目のワクチン接種から数日後に状態が悪化し、止瀉薬などの対症療法では改善しなかった。腹部 CT では、小腸全体に壁肥厚を伴う炎症性変化が認められた。上部消化管および下部消化管の内視鏡検査とカプセル内視鏡検査では目立った所見は認められなかった。患者の症状は 2 回目のワクチン接種後 6 カ月以上持続した。Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)のデータベース検索では、ワクチン接種者全体の約 3%に下痢が認められることが示唆されたが、文献レビューでは、消化管症状が数カ月間持続することは非常にまれであることが示された。要約すると、小腸の炎症性変化に基づくと思われる原因不明の消化管症状が長期間持続した症例を報告する。文献調査により、この種の症状は非常にまれであることが明らかにされており、ワクチン接種と消化管症状との因果関係を判断するには、さらなるエビデンスが必要である。

Keywords: adverse events; coronavirus disease 2019 (COVID-19); diarrhea; mRNA vaccines; prolonged symptoms

Tohoku J. Exp. Med., 2022 July, 257 (3), 251-259. doi: 10.1620/tjem.2022.J043

Received May 2, 2022; revised and accepted May 15, 2022; J-STAGE Advance online publication May 27, 2022

Correspondence: Tetsuya Akaishi, Department of Education and Support for Regional Medicine, Tohoku University Hospital, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan.

e-mail: t-akaishi@med.tohoku.ac.jp

©2022 Tohoku University Medical Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC-BY-NC-ND 4.0). Anyone may download, reuse, copy, reprint, or distribute the article without modifications or adaptations for non-profit purposes if they cite the original authors and source properly.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

*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。

はじめに

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るコロナウイルス疾患 2019(COVID-19)に対するワクチン接種が、現在世界中で実施されている。2022年4月の時点で、世界中で100億回を超えるワクチン接種が行われている(World Health Organization 2022)。COVID-19に対するメッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンとしては、スパイクタンパク質の受容体結合ドメインをコードするPfizer/BioNTech社のmRNA BNT162b2ワクチンやSARS-CoV-2の完全長スパイク糖タンパク質三量体抗原(S-2P)をコードするModerna社のmRNA-1273ワクチンなどがあり、以下の状況で使用されている主要なワクチンである:

2021年から実施されており(Anderson et al.,2020),2022年4月末までに日本国民の80%以上がCOVID-19ワクチンの接種を少なくとも2回受けている(内閣総理大臣官邸 2022)。これまでに、COVID-19ワクチンはB.1.1.7 Alpha,B.1.617.2 Delta,B.1.1.529 Omicronなど新たに出現したSARS-CoV-2の全変異株に対して50%を超える有効性を示すことが明らかにされている(Chemaitelly et al.2021;Lopez Bernal et al.2021;赤石 et al.2022;Andrews et al.2022)。蓄積されたデータによると、COVID-19ワクチンでよくみられる発熱、悪寒、易疲労性などの全身性有害事象は自己寛解性であり、通常は数日以内に自然に消失することが示されている(Polack et al.,2020)。

レシピエントは長期の身体症状に苦しむ(Centers for Disease Control and Prevention,USA 2022)。ワクチンと遷延する身体症状との因果関係は客観的に証明することが困難であり、通常は2つの現象の時間的な整合性などの状況証拠によって裏付けられるため(World Health Organization,2018),ワクチンを接種した人のうち身体症状が遷延する人の割合と特徴は依然として不明である。本稿では、BNT162b2 mRNAワクチンの最初の2回の投与を受けた後、6カ月以上にわたり嘔吐と下痢が持続し、他の症状が認められなかった女性患者について報告す

る。文献レビューを通じて、我々はさらに、ワクチン接種後に身体症状が遷延した過去に報告された症例と比較して、この症例に共通する異なる特徴を強調する。

症例の提示

特筆すべき病歴のない46歳の女性が、COVID-19ワクチンBNT162b2 mRNAの1回目の接種から約4時間後に嘔吐を繰り返した。2日後に注射部位に痛みが生じたが、数日以内に消失した。1回目のワクチン接種から7日後、さらに1日に3~5回の軟便から液状便がみられるようになったが、これはブリストル便形状スケール(Bristol Stool Form:BSF)の6型に相当していた(Lewis and Heaton 1997)。ワクチン接種前には、重大な消化管の問題はなく、正常な排便パターンと便の形成が認められていた。1回目のワクチン接種から2週間後、食欲減退を伴う間欠的な臍周囲痛が発現した。患者は2回目の接種を受けることに不安を抱いていたが、1回目の接種から21日後に2回目の接種を受けることにした。7日後に嘔吐と下痢が進行し、1日に7~10回の水様便がみられた(BSF 7型)。症状は時間とともに軽減せず、次第に経口摂取が困難になった。2回目の接種から2週間後、頻回の水様性下痢と便失禁のため近医を受診し、オキセサゼイン(Strocin)5 mg錠を1日3回、天然ケイ酸アルミニウム(Adosorbin)1.0 g錠を1日3回、Clostridium butyricum 588菌株(CBM 588)Miya-BM 20 mg錠を1日3回の処方を受けた。しかし、これらの薬剤は症状の軽減には効果がなかった。2回目の投与から4週間後に別の病院で実施された血液検査では、白血球数および白血球分画(WBC)数ならびに血清C反応性タンパク(CRP)値は正常で、Dダイマーの血清中濃度がわずかに上昇し(1.1 µg/mL),血清C1エステラーゼ不活化活性がわずかに上昇していた。SARS-CoV-2の迅速抗原検査は陰性であった。2回目の投与から8週間後、患者は長引く腹痛、嘔吐、下痢のために当院を受診した。臨床経過を通じて発熱や極度の疲労はみられなかった。飲酒はしなかったが、20歳の頃から1日に5~10本のタバコを吸っていた。ア

アレルギーや消化器疾患などの重要な病歴はなかった。家族歴では、父親が骨および軟部肉腫のために30代で死亡していた。母親は関節リウマチに罹患していたが、生存しており健康であった。

当院初診時のバイタルサインは以下のとおりであった:体温 36.7°C、血圧 110/64 mmHg、心拍数 76/分。BMI は 20.3 kg/m² であった[2]。腹部は軟らかく平坦で、腸音は正常またはわずかに亢進していた。血液検査の結果は以下の通りであった:白血球数 7,400/ μ L、ヘモグロビン 14.0 g/dL、CRP 値 0.01 mg/dL、総たんぱく質値 7.6 g/dL、アルブミン値 4.7 g/dL、ナトリウム値 138 mmol/L、カリウム値 4.2 mmol/L、クロール値 98 mmol/L、カルシウム値 9.3 mg/dL であった。血清鉄と亜鉛のレベルはそれぞれ 168 μ g/dL と 82 μ g/dL であった。甲状腺刺激ホルモン(TSH)および遊離 T3/T4 値は正常範囲内であった。白血球分画プロファイルは以下の通りであった:好中球:50.1%、リンパ球:43.1%、単球:4.5%、好酸球:1.2%、好塩基球:1.1%であった。複数アレルギー同時検査では、評価対象となった36の特異抗原の全てがクラス 0 であり(SRI Corporation 2022)、血清総 IgE 値は 35 IU/mL であった。D ダイマー値は正常であった。血清抗核酸抗体(ANA)、抗 SSA/SSB 抗体、抗好中球細胞質抗体(ANCA)は全て正常範囲内であった。スパイロメトリーの結果は正常であった。腹部単純 CT では、全小腸分節に炎症性変化が認められ、小腸壁の肥厚、体液貯留、小腸周囲の腸間膜脂肪密度の増加が認められた(図 1a,b)。2 回目のワクチン接種から 11 週間後に上部消化管内視鏡検査が実施されたが、

わずかな胃びらんしか認められなかった。2 回目のワクチン接種から 12 週間後に施行された下部消化管内視鏡検査では、憩室症が認められたが、慢性炎症性腸疾患(IBD)の徴候は認められなかった。内視鏡検査時に採取した便検体の便培養により、口腔内に正常な微生物叢の増殖が認められた。ヘマトキシリン-エオジン(H&E)で染色した結腸粘膜生検の病理学的評価では、粘膜固有層にわずかなレベルの形質細胞浸潤と粘膜浮腫が認められたのみで、陰窩の配列の乱れを伴わない陰窩密度のわずかな減少を伴っていた(図 2)。いずれの組織標本においても異常な好酸球濾過は観察されなかった。この所見からワクチン接種後の非特異的な腸の炎症の診断が示唆され、何らかの特異的な消化管疾患または悪性腫瘍の可能性は低いと考えられた。さらに小腸粘膜の状態を調べるために、2 回目のワクチン接種から 13 週間後に PillCam SB3(Medtronic 社、ミネソタ州ミネアポリス、米国)を用いたカプセル内視鏡検査が行われたが、粘膜びらん、発赤、浮腫などの異常所見は認められなかった(図 1c)。小腸通過時間は 99 分であった。2 回目のワクチン接種から 28 週間後に、下痢と血便を伴う 39.8°C の発熱がみられ、別の病院の救急外来を受診した。再度腹部 CT を施行したが、所見はほぼ正常であり、胃腸炎および痔核と診断された。

2 回目のワクチン接種から 32 週間が経過したが、患者の症状はまだ完全には消失しておらず、投薬なしで経過観察が行われている。患者の臨床経過の概要を図 3 に示す。

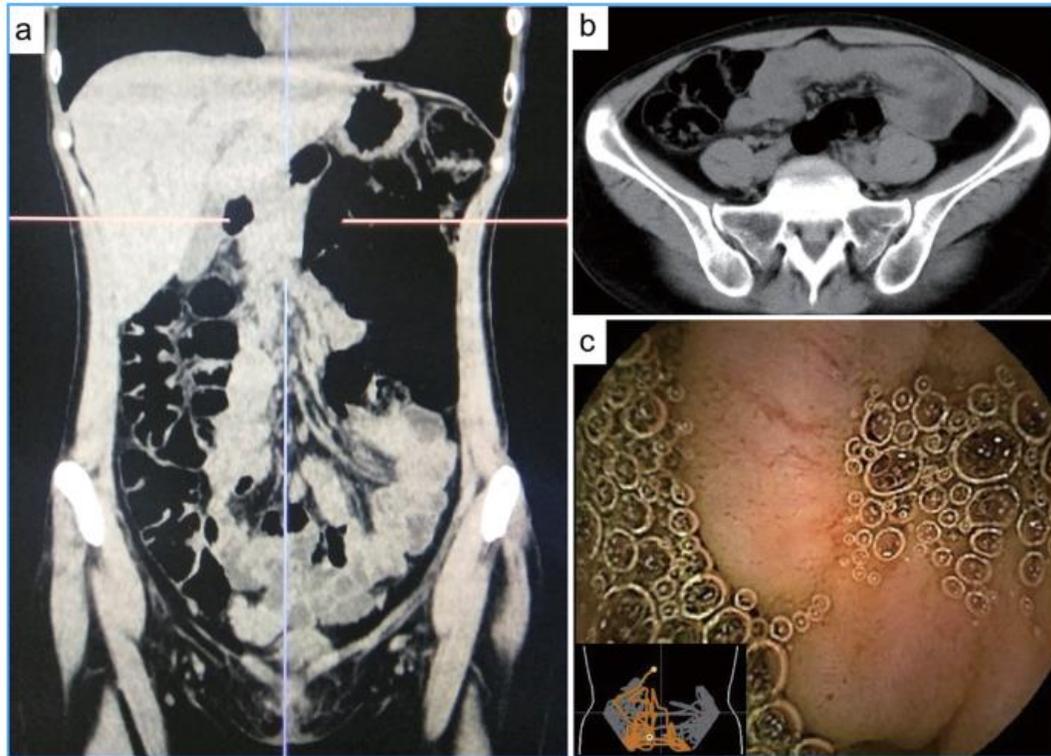


図 1.

腹部単純 CT およびカプセル内視鏡での小腸粘膜の所見。(a,b)2 回目のワクチン接種から 8 週間後に撮影された腹部単純 CT の冠状断像(a)および水平断像(b)スライスにおいて、全小腸分節における炎症性変化、全小腸分節における小腸壁の肥厚および内部への液体貯留が示されている。(c)2 回目のワクチン接種から 13 週後に実施された PillCam SB3(Medtronic,Minneapolis,MN,USA)を用いたカプセル内視鏡検査では、小腸粘膜の外観はほぼ正常であり、炎症性腸疾患を示唆する出血、びらん、潰瘍は認められなかった。

方法と結果

文献レビュー

COVID-19 ワクチン接種後の遷延性下痢の臨床的特徴を解明するため、PubMed データベースの電子文献検索が実施された。「(COVID-19 OR SARS-CoV-2)AND vaccine*AND diarrhea*」というキーワードの組み合わせにより、226 件の引用が特定された。「(SARS-CoV-2 OR COVID-19)AND vaccine*AND(prolonged OR persistent OR prolonged)AND(diarrhea*OR enteromitosis)」というキーワードの別の組み合わせでは、15 件の引用が同定された。特定された引用文献は全て表題と要約によってスクリーニングされ、曖昧な引用文献については全文がレビューされた。重複または不適切な引用を除外したところ、COVID-19 ワクチンの 1 回目または

2 回目の接種後に下痢などの説明のつかない症状がみられた症例を報告した引用が 9 件特定された(Fanni et al.2021;Haji et al.2021;Khan et al.2021;Khogali とアブデルラハマン 2021;Park et al.2021;Poussaint et al.2021;Shah et al.2021;Chey et al.2022;Taieb et al.2022)。これらの報告を表 1 に要約する。9 人の患者のうち 8 人が生存し、そのうちの 1 人は 3 カ月を超えて持続する下痢の症状のみを呈したと報告された(Chey et al.,2022)。筆者らの症例は、粘膜の病理学的評価に基づいて一過性の顕微鏡的リンパ球性大腸炎と診断されたこの症例と最も類似しているようであった。

VAERS データベース検索

全ワクチン接種者における COVID-19 ワクチン接種後の下痢の有病率を推定するため、2022 年

*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に行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

5月にCenters for Disease Control and PreventionのWONDER Online Databaseを通じてVaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)のデータをさらに検索した(Centers for Disease Control and Prevention, USA 2022)。

COVID-19 ワクチン接種後にVAERSに報告された1,298,417件の有害事象のうち、39,934例(3.1%)に下痢の症状が認められた。

報告された39,934例のうち、5,946例(14.9%)が入院し、1,751例(4.4%)に症状の持続がみられ、759例(1.9%)が死亡したが、死因はおそらく有害事象と考えられた。

最後のワクチン接種から下痢の発症までの間隔は0日(35.5%)が最も多く、次いで1日(23.9%)、2日(5.6%)の順であった。COVID-19 ワクチン接

種後の下痢の有病率を、異なる製造業者からワクチンを接種された場合と比較した。

Janssen Pharmaceuticals Ad26では、関連症状にかかわらず、二次出血の発生率は2.9%(87,247例中2,536例)であった。

COV2.S ワクチン(アデノウイルス26ベクターワクチン;Johnson and Johnson社)では3.0%(13,726/454,549例)がModerna mRNA-1273で、3.1%(23,543/752,315例)がPfizer-BioNTech mRNA BNT162b2であった。

サンプルサイズが大きかったため、発生率に製造業者3社間で有意差が認められたが($p=0.0004$, カイ二乗検定),CramerのV値による効果の大きさは0.0020と小さく、COVID-19ワクチンの種類および製造業者によって下痢の発生率に顕著な差がなかったことが示唆された。

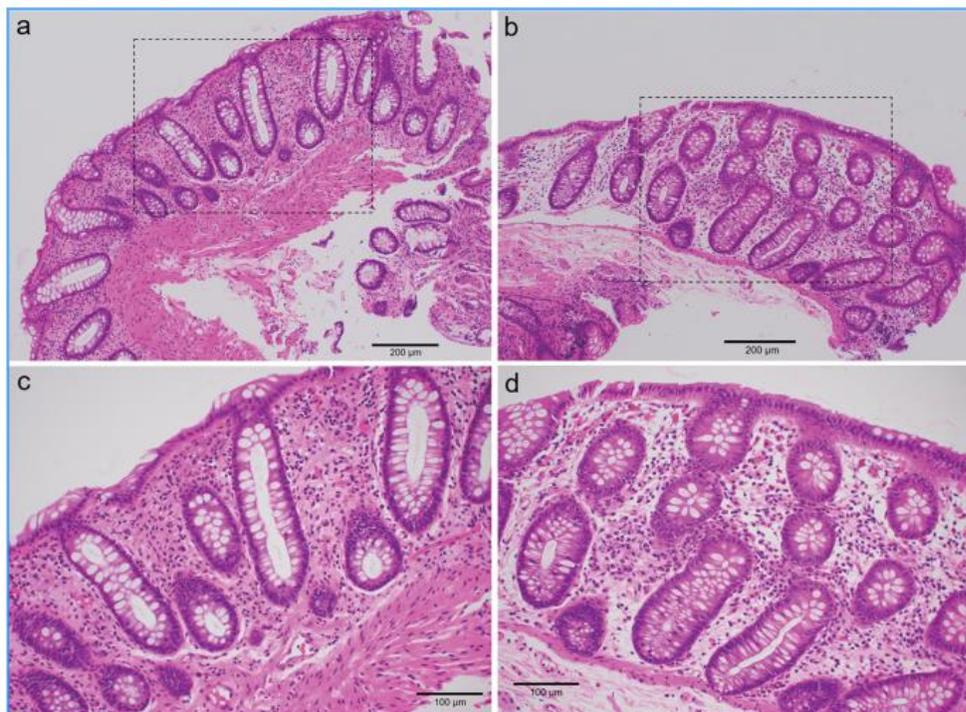


図 2.

ヘマトキシリン・エオジン染色による大腸粘膜の病理所見。低倍率(a,b;スケールバーは200 μm を表す)および高倍率(c,d;スケールバーは100 μm を表す)でヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色した大腸粘膜生検を示す。軽微な形質細胞浸潤、粘膜固有層の粘膜浮腫、不規則な腺窩形成を伴わない陰窩密度のわずかな減少が認められた。陰窩上皮へのリンパ球浸潤は著明ではなかった。これらの所見から、腸管粘膜の非特異的炎症反応と診断された。

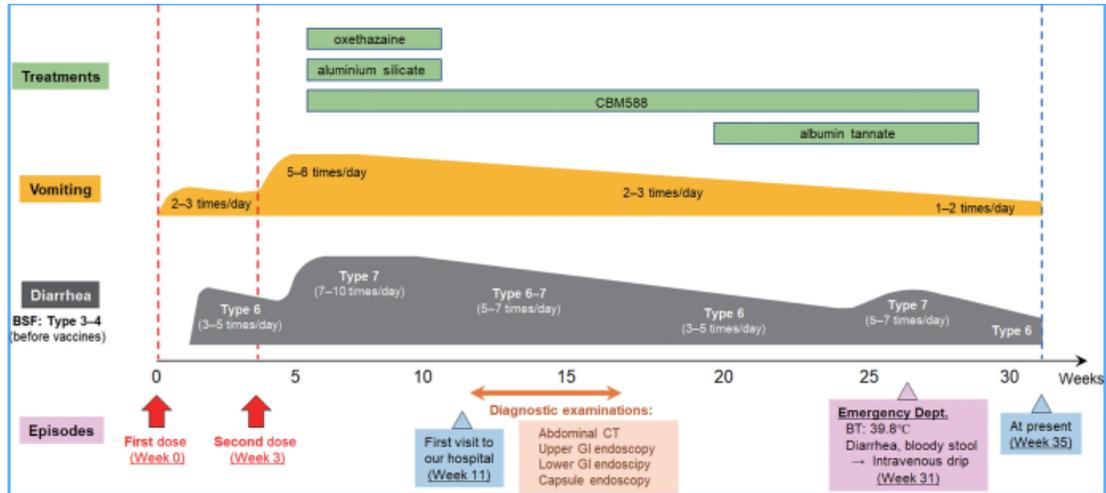


図 3.

診察を受けた患者の時間経過。提示された症例における症状および治療の時間経過を示す。この患者は、COVID-19 の mRNA ワクチンの接種を受けるまで、クローン病の消化管症状を一度も経験していなかった。2 回目のワクチン接種から 32 週後に症状は自然に消失したが、依然として 1 日 1~2 回の嘔吐と 1 日 3~5 回の下痢がみられた。患者は下痢を予防するために辛い食物や脂肪分の多い食物を避けるようにしていた。さらに、嘔吐を避けるために海草を食べないようにしていた。BSF:ブリストル便剤型、CBM588:Clostridium butyricum 588 株由来の錠剤、GI:消化管

Table 1. Summary of the literature review of cases with diarrhea after COVID-19 vaccination.

Author (Year)	Age, sex, PMH	Vaccine*	Days between vaccination and GI onset	Symptoms	Diagnostic studies on admission/Diagnosis	Treatments	Time to GI resolution after onset
Taieb et al. (2022)	43 F	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	3 days after the first dose	Diarrhea, palpitation, muscle weakness, heat intolerance	(Lab data) normal WBC, elevated free T4 (Diagnosis) Graves disease, adjuvant-induced autoimmune/inflammatory syndrome	Thiamazol and propranolol	Before 3 months
Poussaint et al. (2021)	12 M	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	2 days after the second dose	Neurological symptoms, headache, vomiting, diarrhea	(Lab data) CRP was elevated (Diagnosis) acute encephalopathy, CLOCC, MIS	Follow-up observation with symptomatic therapies mPSL (1 mg/kg) and diuretics	Before 24 days
Park et al. (2021)	67 M, HTN, DM	ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield)	6 days after the first dose	Fever, maculopapular rash, diarrhea, headache, chills, dizziness	(Lab data) WBC and CRP were elevated (Diagnosis) MIS		2 weeks
Haji et al. (2021)	63 M, daily marijuana use	Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)	1 day after the first dose	Nausea, vomiting, dyspnea, watery diarrhea, chills, sweats, heavy chest pain, fever, dyspnea, hypotension	(Lab data) elevated serum and urine catecholamines, elevated WBC and creatinine (Diagnosis) multisystem crisis based on undiagnosed pheochromocytoma (size: 7 cm), cardiomyopathy	Intensive care, mechanical ventilation, open adrenalectomy	Not specified, but recovered
Khan et al. (2021)	48 M	ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield)	< 1 day after the first dose	(Day 0) fever, headache, nausea, vomiting, diarrhea; (day 21) ocular symptoms	(Lab data) WBC and CRP were normal (Diagnosis) bilateral keratolysis and bilateral massive choroidal detachment	Antibiotics, acyclovir, keratoplasty	14 days
Khegali and Abdelrahman (2021)	29 F, CKD	mRNA-1273 (Moderna)	12 days from the second dose	(Day 0) Fever, fatigue, myalgia, headache; (Day 12) nausea, vomiting, diarrhea, hypotension	(Lab data) WBC and CRP were normal (Diagnosis) perimyocarditis	Intensive care, inotropes, steroids, hemodialysis	9 days
Fanni et al. (2021)	58 M	ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)	13 days from the first dose	Abdominal pain, diarrhea, vomiting	(Lab data) thrombocytopenia, low fibrinogen level, increased D-dimer level (Diagnosis) multiple organ failure, VITT	Intensive care	Decreased 3 days after the onset
Shah et al. (2021)	59 F, SLE, ITP	Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)	2 days after the first dose	Abdominal cramps and diarrhea	(Abdominal CT) mild distal colitis (Lab data) thrombocytopenia (Diagnosis) vaccine-induced severe ITP	Dexamethasone (40 mg/day per os, 4 days)	Not specified, but recovered
Chey et al. (2022)	69 F, GERD, HL, HTN	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	< 1 day after the second dose	Liquid stools, abdominal pain, and nausea	(Endoscopy) patchy erythema in the descending colon and rectosigmoid (Mucosal evaluation) lymphocytic colitis (Lab data) WBC and CRP were normal (Diagnosis) microscopic lymphocytic colitis	Follow-up observation with symptomatic therapies	113 days

CKD, chronic kidney disease; CLOCC, cytotoxic lesion of the corpus callosum; CRP, C-reactive protein; DM, diabetes mellitus; GERD, gastro esophageal reflux disease; GI, gastrointestinal; HL, hyperlipidemia; HTN, hypertension; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; lab, laboratory; MIS, multisystem inflammatory syndrome; mPSL, methylprednisolone; PMH, past medical history; SLE, systemic lupus erythematosus; VITT, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia; WBC, total white blood cell count.

*BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna) are mRNA vaccines, and ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) and Ad26.COV2.S (Johnson and Johnson) are viral vector-based vaccines.

†This patient with perimyocarditis had normal WBC and CRP levels on admission, which were abnormally elevated after hospitalization.

討論

今回の症例報告では、COVID-19 に対する mRNA ワクチンの 1 回目の接種を受けた後に、他の身体的愁訴を伴わない孤発性の消化管症状が遷延し、2 回目のワクチン接種後にさらに悪化した患者について報告する。COVID-19 患者では、ときに軽度の肝障害を伴う消化管症状がよくみられる (Ozkurt・アンド・Çınar・Tanrıverdi 2022)。世界各国で実施された過去の臨床試験では、COVID-19 感染後の消化管症状は症例の 10~40% で発生することが示唆されており (Díaz et al.2020;Jin et al.2020;Lin et al.2020;Wang et al.2022)、これらの研究ではさらに、下痢の発生率は約 10% であることが示唆されている。COVID-19 感染後の消化管症状は、小児と成人の両方でよくみられる (Calitri et al.,2021)。しかしながら、以下の正確な発生率は COVID-19 ワクチン接種後の消化管症状は依然として不明である。さらに、ワクチン接種後数カ月間持続する症状の種類と発生率は依然として不明である。ヨルダンからの報告では、ワクチン接種者 1,086 人における COVID-19 に対する mRNA ワクチンの 1 回目接種後の下痢の発生率は 6.4% であり、発生率は男性より女性でわずかに高い可能性があることが示された (Omeish et al.2022)。mRNA ワクチン BNT162b2 の接種を受けた成人 3,639 人を登録したサウジからの別の報告では、ワクチン接種後の下痢の発生率は同程度(約 6%)であり、1 回目と 2 回目のワクチン接種後の発生率もほぼ同じであったと報告された (Almohaya et al.2021)。COVID-19 ワクチン接種後の有害事象に関する計 121,406 件のソーシャルメディアへの投稿を分析した英国のソーシャルメディア分析では、下痢の発生率はワクチン接種者全体の約 3% であることが明らかにされた (Hussain et al.,2022)。これらの報告された発生率は、本研究の VAERS データベース検索によって示唆された発生率と類似している。mRNA-1273 Moderna ワクチンを接種した後の下痢の発生率は、COVID-19 の感染歴によってさらに上昇する可能性がある (Kadali et al.,2022)。しかしなが

ら、これらの研究では、評価対象となったワクチン接種者における消化管症状の持続期間および治療可能性には焦点が置かれなかった。VAERS データベースの検索に基づく以前の研究では、mRNA ワクチン接種後に発現した下痢のほとんどの症例が最後のワクチン接種から 7 日以内に自然に消失したことが実証された (Chey et al.,2022)。mRNA ワクチン接種後に症状が遷延する正確な割合は依然として不明であるが、mRNA ワクチンが SARS-CoV-2 のスパイクタンパクの産生を指示し、そのサブユニットが炎症促進経路を惹起してサイトカインの産生を促進することから (白当・木崎, 2021)、有害事象が遷延した患者では、サイトカインネットワークの混乱に基づいて慢性的な炎症が生じている可能性がある (Kempuraj ら, 2020)。一方で、この患者がサイトカインストームであったことを考えると、臨床経過を通じて発熱などの他の症状がみられず、白血球数、白血球分画、CRP 値などの臨床検査プロファイルが全て正常であったという事実を説明するのは困難である。

著者らの文献レビューに基づいて、新たに発症した下痢が COVID-19 ワクチン接種後 4 カ月近く持続した患者の症例報告が特定された (Chey et al.2022)。前の症例では、内視鏡検査を行ったところ、下行結腸と直腸 S 状結腸に斑状の紅斑がみられた以外は、上部と下部の消化管壁は概ね正常であった。病理所見に基づき、患者は一過性の顕微鏡的リンパ球性大腸炎と診断された。顕微鏡的腸炎患者の消化管粘膜の内視鏡所見は正常である場合もあるが、より詳細な検査により限局性の血管過多または滲出性出血が明らかになることがある (Park et al.2015a)。したがって、内視鏡検査で消化管粘膜の外観がほぼ正常であることが判明した場合でも、診断を除外するために病理学的検査が必要である。一部の顕微鏡的腸炎患者では、CRP と赤血球沈降速度の上昇、軽度の貧血、ANA、核周囲 ANCA、リウマトイド因子が観察されることがあるが、我々の症例ではこれらのいずれも観察されなかった (Giardiello et al.,1987;Bohr et al.,1996)。顕微鏡的腸炎に対する非外科的

治療には、対症療法(止瀉薬)、メサラジン、コルチコステロイド、その他の免疫調節薬などがある(オレセン et al.2004;Park et al.2015b)。今回の症例では免疫調節薬または抗アレルギー薬が効果的であった可能性があるが、診断所見から自己免疫関連機序またはアレルギー機序を示唆する十分なエビデンスが得られなかったため、これらの薬剤は投与されなかった。

この症例で認められた消化管症状について最も可能性の高い説明は、COVID-19 ワクチン接種後の腸内毒素症の発生である可能性がある。気道および消化管を介した外部病原体の侵入に対する免疫応答において腸内細菌叢が重要であることは広く知られている(Wu and Wu 2012)。COVID-19 患者では、感染後に気道および消化管の微生物叢が劇的に変化することが示されている(Wang et al.,2022)。COVID-19 患者の便中細菌叢には、Eubacterium 属細菌、ラクノスピラ科(Escherichia coli),Faecalibacterium 属細菌などの有益な抗炎症共生菌が不足しており、Clostridium 属細菌、Enterobacteriaceae 属細菌、Enterococcus 属細菌、Bacteroides 属細菌などの日和見微生物が豊富に存在する(Zuo et al.,2020)。腸内毒素症は、COVID19 から回復してウイルスが排除された後も持続することが多い(Yeoh et al.,2021)。この事実は、COVID-19 の感染またはワクチンによって引き起こされる腸内毒素症とそれに続く免疫学的不均衡が、数カ月以上続く消化管症状の持続に寄与している可能性があるという理論を強く支持するものである。COVID-19 患者に加えて、ワクチン接種者でも腸内細菌叢に変化がみられる(Ng et al.2022)。このようなワクチン接種後の腸内毒素症は、一部のワクチン接種者における持続的消化管症状の発現に極めて重要な役割を果たしている可能性がある。Butyrateproducing 菌は、消化管において調節性 T 細胞を活性化し、IgE 産生を減少させることにより、アレルギー反応の重要な媒介物質であると考えられている(Chen et al.,2021)。しかし、この症例では、CBM588 株の経口錠剤は無効であった。

この症例でみられた原因不明の消化管症状については、COVID-19 ワクチンに添加されたアジュバントまたはワ

クチン輸送に使用される担体分子の免疫原性を説明することも可能である。ワクチンのアジュバントは、NVX-CoV2373(Novavax)などのタンパク質サブユニットワクチンで使用されているが、mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンなど、他の種類のワクチンでも、ワクチン抗原を安定化してワクチンの送達を容易にするために添加剤が使用されている。例えば、BNT162b2 では、mRNA の細胞膜への浸透を促進するための非ウイルスベクターとして LNP(lipid-based nanoparticle)を、LNP の脂質二分子膜を安定化するためにコレステロールを、さらなる安定化と可溶性のためにポリエチレングリコール(polyethylene glycol:PEG)抱合脂質を使用している(カステイス and Phillips 2021;Klimek et al.2021)。最近では、PEG に対する即時型過敏症の頻度が以前に認識されていたよりも高いと考えられている(Stone et al.,2019)。mRNA ワクチンには、リン酸水素二ナトリウム二水和物やショ糖など、他にもいくつかの添加剤が含まれている(Polack et al.,2020)。可能性のある仮説として、一部の COVID-19 ワクチン接種者では、補体を介した免疫系の過剰反応とアレルギー反応のリスクが高く、ワクチン接種後に有害事象が遷延する可能性があるというものがある。

今回の報告の限界としては、COVID-19 ワクチンと今回の患者で観察された慢性下痢との因果関係を確認するエビデンスがないことが挙げられる。これら 2 つの事象の因果関係は、これらの事象が時間的に近接していることから推測されたものであり、この限界は、同じ分野の他の症例報告や VAERS データベースに報告されたデータのほとんどに当てはまる可能性がある。ワクチンと発症した症状との因果関係を判断するための客観的で信頼できる基準を確立するためには、今後の研究が必要である。さらに、ワクチンと有害反応との間に因果関係がある場合でも、ワクチンが唯一の原因ではない可能性がある。ワクチン接種後の有害事象の発現には複数の因子が関与しており、病態の発現には追加の因子が必要になる場合がある(Bellavite 2020)。もう 1 つの限界は、本研究の電子的検索および文献レビューでは、COVID-19 ワクチン接種者の 3~5%が後に下痢を発症することが示唆されたが、COVID-19 ワクチン接種を受けていない同じ集団で予想される下痢の発

生率が不明であることであった。ギリシャで最近 COVID-19 ワクチンの接種を受けた IBD 患者 1,007 人を対象としたコホート研究が実施され、1 回目と 2 回目の接種後に新たな腹部症状と下痢を報告した患者は 10%未満であったことが明らかにされた(Orfanoudaki et al.,2022)。COVID-19 ワクチンを接種した人では、接種を受けなかった人と比べて腹部症状および下痢の発生率が確実に上昇するかどうかを明らかにするには、さらなる研究が必要である。最後に、本症例で疑われた主な病変は小腸であったが、結腸粘膜の病理学的評価が行われた。したがって、リンパ球性腸炎や消化管に局限したアレルギー疾患の診断を除外できるかどうかは不明である。

謝辞

患者が自身の臨床情報と診断検査データの提示を承認してくれたことに感謝する。また、患者の診断と管理に携わったすべての医療スタッフにも感謝の意を表したい。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

References

Akaishi, T., Kushimoto, S., Katori, Y., Sugawara, N., Igarashi, K., Fujita, M., Kure, S., Takayama, S., Abe, M., Kikuchi, A., Ishizawa, K., Abe, Y., Imai, H., Inaba, Y., IwamatsuKobayashi, Y., et al. (2022) Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in Japan during the nationwide pandemic of the Delta variant. *Tohoku J. Exp. Med.*, 257, 1-6.

Almohaya, A.M., Qari, F., Zubaidi, G.A., Alnajim, N., Moustafa, K., Alshabi, M.M., Alsubaie, F.M., Almutairi, I., Alwazna, Q., Al-Tawfiq, J.A. & Barry, M. (2021) Early solicited adverse events following the BNT162b2 mRNA vaccination, a population survey from Saudi Arabia. *Prev. Med. Rep.*, 24, 101595.

Anderson, E.J., Roupheal, N.G., Widge, A.T., Jackson, L.A., Roberts, P.C., Makhene, M., Chappell, J.D., Denison, M.R., Stevens, L.J., Pruijssers, A.J., McDermott, A.B., Flach, B.,

Lin, B.C., Doria-Rose, N.A., O'Dell, S., et al. (2020) Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.*, 383, 2427-2438.

Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A.M., Simons, D., Blomquist, P.B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., et al. (2022) Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N. Engl. J. Med.*, 386, 1532-1546.

Bellavite, P. (2020) Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. *F1000Res.*, 9, 170.

Bohr, J., Tysk, C., Yang, P., Danielsson, D. & Järnerot, G. (1996) Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut*, 39, 73-76.

Calitri, C., Fumi, I., Ignaccolo, M.G., Banino, E., Benetti, S., Lupica, M.M., Fantone, F., Pace, M. & Garofalo, F. (2021) Gastrointestinal involvement in paediatric COVID-19-from pathogenesis to clinical management: a comprehensive review. *World J. Gastroenterol.*, 27, 3303-3316.

Castells, M.C. & Phillips, E.J. (2021) Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N. Engl. J. Med.*, 384, 643-649.

Centers for Disease Control and Prevention, USA (2022) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990-04/22/2022, CDC WONDER On-line Database. <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> [Accessed: May 1, 2022].

Chemaitelly, H., Yassine, H.M., Benslimane, F.M., Al Khatib, H.A., Tang, P., Hasan, M.R., Malek, J.A., Coyle, P., Ayoub, H.H., Al Kanaani, Z., Al Kuwari, E., Jeremijenko, A., Kaleeckal, A.H., Latif, A.N., Shaik, R.M., et al. (2021) mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat. Med.*, 27, 1614-1621.

Chen, J., Vitetta, L., Henson, J.D. & Hall, S. (2021) The intestinal microbiota and improving the efficacy of COVID-19 vaccinations. *J. Funct. Foods*, 87, 104850.

- Chey, S.W., Westerhoff, M. & Chey, W.D. (2022) Transient lymphocytic colitis after SARS-CoV2 mRNA vaccine. *Am. J. Gastroenterol.*, 117, 685-687.
- Díaz, L.A., García-Salum, T., Fuentes-López, E., Ferrés, M., Medina, R.A. & Riquelme, A. (2020) Symptom profiles and risk factors for hospitalization in patients with SARS-CoV-2 and COVID-19: a large cohort from South America. *Gastroenterology*, 159, 1148-1150.
- Fanni, D., Saba, L., Demontis, R., Gerosa, C., Chighine, A., Nioi, M., Suri, J.S., Ravarino, A., Cau, F., Barcellona, D., Botta, M.C., Porcu, M., Scano, A., Coghe, F., Orrù, G., et al. (2021) Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: a report of an autoptoc case and review of the literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 25, 5063-5069.
- Giardiello, F.M., Bayless, T.M., Jessurun, J., Hamilton, S.R. & Yardley, J.H. (1987) Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann. Intern. Med.*, 106, 46-49.
- Haji, N.Jr., Ali, S., Wahashi, E.A., Khalid, M. & Ramamurthi, K. (2021) Johnson and Johnson COVID-19 vaccination triggering pheochromocytoma multisystem crisis. *Cureus*, 13, e18196.
- Hussain, Z., Sheikh, Z., Tahir, A., Dashtipour, K., Gogate, M., Sheikh, A. & Hussain, A. (2022) Artificial intelligence-enabled social media analysis for pharmacovigilance of COVID-19 vaccinations in the United Kingdom: observational study. *JMIR Public Health Surveill.*, 8, e32543.
- Jin, X., Lian, J.S., Hu, J.H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y.M., Hao, S.R., Jia, H.Y., Cai, H., Zhang, X.L., Yu, G.D., Xu, K.J., Wang, X.Y., Gu, J.Q., Zhang, S.Y., et al. (2020) Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 69, 1002-1009.
- Kadali, R.A.K., Janagama, R., Yedlapati, S.H., Kanike, N., Gajula, V., Madathala, R.R., Poddar, S., Sukka, N., Jogu, H.R., Racherla, S. & Shah, I. (2022) Side effects of messenger RNA vaccines and prior history of COVID-19, a cross-sectional study. *Am. J. Infect. Control*, 50, 8-14.
- Kempuraj, D., Selvakumar, G.P., Ahmed, M.E., Raikwar, S.P., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S.A., Iyer, S.S., Burton, C., James, D. & Zaheer, A. (2020) COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*, 26, 402-414.
- Khan, T.A., Sidhu, N., Khan, L., Sen, S., Hussain, N., Tandon, R. & Gupta, N. (2021) Bilateral immune-mediated keratolysis after immunization with SARS-CoV-2 recombinant viral vector vaccine. *Cornea*, 40, 1629-1632.
- Khogali, F. & Abdelrahman, R. (2021) Unusual presentation of acute perimyocarditis following SARS-COV-2 mRNA-1237 Moderna vaccination. *Cureus*, 13, e16590.
- Klimek, L., Novak, N., Hamelmann, E., Werfel, T., Wagenmann, M., Taube, C., Bauer, A., Merk, H., Rabe, U., Jung, K., Schlenker, W., Ring, J., Chaker, A., Wehrmann, W., Becker, S., et al. (2021) Severe allergic reactions after COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine in Great Britain and USA: position statement of the German Allergy Societies: Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J. Int.*, 30, 51-55.
- Lewis, S.J. & Heaton, K.W. (1997) Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.*, 32, 920-924.
- Lin, L., Jiang, X., Zhang, Z., Huang, S., Zhang, Z., Fang, Z., Gu, Z., Gao, L., Shi, H., Mai, L., Liu, Y., Lin, X., Lai, R., Yan, Z., Li, X., et al. (2020) Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, 69, 997-1001.
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C.N.J., Amirthalingam,

- G., Edmunds, M., Zambon, M., et al. (2021) Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N. Engl. J. Med.*, 385, 585-594.
- Ng, S.C., Peng, Y., Zhang, L., Mok, C.K., Zhao, S., Li, A., Ching, J.Y., Liu, Y., Yan, S., Chan, D.L.S., Zhu, J., Chen, C., Fung, A.C., Wong, K.K., Hui, D.S., et al. (2022) Gut microbiota composition is associated with SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity and adverse events. *Gut*, 71, 1106-1116.
- Olesen, M., Eriksson, S., Bohr, J., Järnerot, G. & Tysk, C. (2004) Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut*, 53, 346-350.
- Omeish, H., Najadat, A., Al-Azzam, S., Tarabin, N., Abu Hameed, A., Al-Gallab, N., Abbas, H., Rababah, L., Rabadi, M., Karasneh, R. & Aldeyab, M.A. (2022) Reported COVID-19 vaccines side effects among Jordanian population: a cross sectional study. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 18, 1981086.
- Orfanoudaki, E., Zacharopoulou, E., Kitsou, V., Karmiris, K., Theodoropoulou, A., Mantzaris, G.J., Tzouvala, M., Michopoulos, S., Zampeli, E., Michalopoulos, G., Karatzas, P., Viazis, N., Liatsos, C., Bamias, G., Koutroubakis, I.E., et al. (2022) Real-world use and adverse events of SARS-CoV-2 vaccination in Greek patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Med.*, 11, 641.
- Ozkurt, Z. & Çınar Tanrıverdi, E. (2022) COVID-19: gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J. Clin. Cases*, 10, 1140-1163.
- Park, H.S., Han, D.S., Ro, Y.O., Eun, C.S. & Yoo, K.S. (2015a) Does lymphocytic colitis always present with normal endoscopic findings? *Gut Liver*, 9, 197-201.
- Park, J.W., Yu, S.N., Chang, S.H., Ahn, Y.H. & Jeon, M.H. (2021) Multisystem inflammatory syndrome in an adult after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *J. Korean Med. Sci.*, 36, e312.
- Park, T., Cave, D. & Marshall, C. (2015b) Microscopic colitis: a review of etiology, treatment and refractory disease. *World J. Gastroenterol.*, 21, 8804-8810.
- Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J.L., Pérez Marc, G., Moreira, E.D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K.A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., et al. (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 383, 2603-2615.
- Poussaint, T.Y., LaRovere, K.L., Newburger, J.W., Chou, J., Nigrovic, L.E., Novak, T. & Randolph, A.G. (2021) Multisystem inflammatory-like syndrome in a child following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccines (Basel)*, 10, 43.
- Prime Minister's Office of Japan (2022) Ongoing Topics; COVID-19 Vaccines. <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> [Accessed: May 2, 2022] (in Japanese).
- Shah, S.R.A., Dolkar, S., Mathew, J. & Vishnu, P. (2021) COVID-19 vaccination associated severe immune thrombocytopenia. *Exp. Hematol. Oncol.*, 10, 42.
- Shirato, K. & Kizaki, T. (2021) SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages. *Heliyon*, 7, e06187.
- SRI Corporation (2022) TEST DICTIONARY: Specific IgE (MAST 36 allergens). https://test-guide-en.srl.info/hachioji_en/test/detail/040570602 [Accessed: May 2, 2022].
- Stone, C.A. Jr., Liu, Y., Relling, M.V., Krantz, M.S., Pratt, A.L., Abreo, A., Hemler, J.A. & Phillips, E.J. (2019) Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 7, 1533-1540. e8.
- Taieb, A., Sawsen, N., Asma, B.A., Ghada, S., Hamza, E., Yosra, H., Amel, M., Molka, C., Maha, K. & Koussay, A. (2022) A rare case of grave's disease after SARS-CoV-2 vaccine: is it an

adjuvant effect? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 26, 26272630.

Wang, B., Zhang, L., Wang, Y., Dai, T., Qin, Z., Zhou, F. & Zhang, L. (2022) Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. Signal Transduct. Target. Ther., 7, 143.

World Health Organization (2018) Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (2nd edition). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf> [Accessed: April 27, 2022].

World Health Organization (2022) WHO Coronavirus (COVID19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [Accessed: April 27, 2022].

Wu, H.J. & Wu, E. (2012) The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. Gut Microbes, 3, 4-14.

Yeoh, Y.K., Zuo, T., Lui, G.C., Zhang, F., Liu, Q., Li, A.Y., Chung, A.C., Cheung, C.P., Tso, E.Y., Fung, K.S., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D.S., Chow, K.M., et al. (2021) Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut, 70, 698-706.

Zuo, T., Zhang, F., Lui, G.C.Y., Yeoh, Y.K., Li, A.Y.L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A.C.K., Cheung, C.P., Chen, N., Lai, C.K.C., Chen, Z., Tso, E.Y.K., Fung, K.S.C., Chan, V., et al. (2020) Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology, 159, 944-955. e8.