

[Int J Environ Res Public Health](#). 2022 Aug; 19(16): 10228.

Published online 2022 Aug 17. doi: [10.3390/ijerph191610228](https://doi.org/10.3390/ijerph191610228)

PMCID: PMC9408767

PMID: [36011863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011863/)

Oral Lesions Following Anti-SARS-CoV-2 Vaccination: A Systematic Review

抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病変:システマティックレビュー

[Federica Di Spirito](#),^{1*} [Alessandra Amato](#),² [Maria Pia Di Palo](#),¹ [Maria Contaldo](#),³ [Francesco D'Ambrosio](#),¹ [Roberto Lo Giudice](#),⁴ and [Massimo Amato](#)¹

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC10188898/>

関連データ

補足資料

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種と口腔顔面の有害反応との関連を示すエビデンスが増加していることから、今回の系統的レビューでは、WHO Emergency Use Listing で承認されたワクチンと EMA が承認したワクチンに続いて、成人被験者で診断された原発性口腔病変を、症例の年齢、性別、併存症、COVID-19 の既往、ならびにワクチンの種類および用量との関連において評価することを目的とした。PROSPERO(CRD42022339032)に登録され、PRISMA の声明に準拠した研究プロトコルには、Scopus、MEDLINE/PubMed、BioMed Central のデータベース、および PROSPERO 全体の電子検索が含まれ、2022 年 6 月 18 日に終了した。その後、手動検索、独立したデータ抽出、および ROBINS-I ツールによるバイアス評価のリスクが行われた。対象となった 13 件の研究から定性的に統合されたデータによると、口腔病変、主にびらんと潰瘍(34.5%)の有病率は全体的に低かった(16 例)が、女性では高かった(68.8%)。Pfizer-BioNTech のワクチンで 9 例、Moderna のワクチンで 2 例、AstraZeneca, Serum Institute of India, Sinopharm, Johnson&Johnson のワクチンでそれぞれ 1 例が診断され、具体的には 1 回目の接種後に 8 例、2 回目の接種後に 7 例が診断された。1 例では、ワクチンの種類と用量が特定されなかった。新た

*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。

に開発中のワクチンを考慮すると、提示された知見が更新される可能性があり、症例およびワクチンの特徴に関連して口腔病変の発生に影響を及ぼす因子および特定の肉眼的表現型を強調するためのさらなる研究が必要である。

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus disease 2019, COVID-19, oral lesions, vaccine, vaccination

1.はじめに

薬物有害反応(ADR)は、ワクチンを含む医薬品[1,2]の使用に関連して発生する、潜在的に危険な続発症である[3]。数種のウイルス(B型肝炎ウイルス、インフルエンザ、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス)および細菌感染(破傷風菌、ジフテリア菌、百日咳菌)に対するワクチンの接種後に、粘膜皮膚の ADR が発生したとの報告があり、口腔の障害が関与している可能性がある[3,4,5]。さらに、抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種後には、皮膚および口腔病変に加えて、一時的な片側顔面の垂れ下がり、舌、顔面、または喉の腫脹などの口腔顔面の ADR も報告されている[3,4,5]。

抗 SARS-CoV-2 ワクチンは、COVID-19 のパンデミックを管理する上で不可欠なツールと考えられており[6]、ウイルスの伝播と感染のリスクを大幅に低下させ、重症型 COVID-19 を予防し[7]、入院率と死亡率を低下させる[6,8]。しかしながら、SARS-CoV-2 の世界的な感染拡大とそれに関連したワクチン接種キャンペーンにより、近年では例外的な状況に直面しており、ワクチン接種に関連した潜在的リスクに対する関心が再び高まっている[9]。したがって、このような問題に対処して有害事象を迅速に管理し、患者の転帰を改善することが特に重要であると考えられ[3]、特に予防接種によって感染症による年間 200 万～300 万人の死亡が予防されることを考慮すると重要であると考えられる[3]。

そこで今回の系統的レビューでは、世界保健機関(World Health Organization:WHO)の Emergency Use Listing[10]および European Medicines Agency(European Medicines Agency:EMA)の認可[11]を受けた抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 1 回以上受けた成人被験者(18 歳以上)において口腔病変と診断された症例に関する最新のデータを評価し、原発口腔病変に基づいて口腔粘膜症状を分類し、その肉眼的および顕微鏡的特徴を明らかにすることを主な目的とした。この研究の二次的な目的は、報告された口腔病変を、症例の人口統計学的特性、併存症、進行中の治療、COVID-19 の既往、ならびにワクチンの種類および投与量との関連で評価し、有害反応の発生に影響を及ぼすと推定される因子を明らかにすることであった。

2.材料と方法

本研究のプロトコルは PROSPERO systematic review register(登録番号:CRD42022339032)に登録されており、文献検索とデータ解析を開始する前に作成され、Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses(PRISMA)の声明に従って実施された[12,13].

問題の定式化、探索戦略の定義、および研究の選択基準は PICO モデルに従って作成された[14].研究課題は「抗 SARS-CoV-2 ワクチンは口腔粘膜病変の発生と関連しているか」というもので、以下の点に焦点が置かれている:

P 集団:抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 1 回以上受けた成人(18 歳以上)

I-Intervention:WHO Emergency Use Listing が承認し、EMA が承認した抗 SARS-CoV-2 ワクチン;具体的には mRNA BNT162b2 Comirnaty(Pfizer-BioNTech New York,NY,USA および Magonza,Germany);mRNA-1273 Spikevax(Moderna Cambridge,MA,USA);Vaxzevria ChAdOx1-S(AstraZeneca Cambridge,UK);ChAdOx1 nCoV-19 Covishield(Serum Institute of India Pune,India);Covilo/BBIBP-Corv(Sinopharm Beijing Beijing,China);および Ad26.COV2.S(Johnson&Johnson New Brunswick,NJ,USA);

C-比較:抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 1 回も受けなかった成人(18 歳以上)

O-アウトカム:抗 SARS-CoV-2 ワクチン投与後の口腔粘膜病変。

2.1.検索方法

2022 年 6 月 18 日までに、Scopus、MEDLINE/PubMed、BioMed Central のデータベース、および PROSPERO の登録簿に英語で公表された/報道された記録を電子的に検索した。日付や公表状況に関する制限は適用せず、以下のキーワードを採用した。1.口腔病変または口腔症状および 2.ワクチンまたはワクチン接種および 3.SARS-CoV-2 または COVID-19

2.2.試験の選択プロセス

研究の選択は、選択/除外基準に基づいて 3 人の査読者(FDS、MPDP および FDA)によって独立して行われ、意見の相違は 4 人目の著者(AA)との議論によって解決された。

WHO Emergency Use Listing で承認された[10]抗 SARS-CoV-2 ワクチンおよび EMA が承認した[11]抗 SARS-CoV-2 ワクチンを少なくとも 1 回接種された成人(18 歳以上)被験者の口腔病変について記載した、関連する前向き研究、後ろ向き研究、および症例対照研究から得られたデータ、ならびに症例集積研究、症例報告、および編集者への書簡は、今回のシステマティックレビューに適格であると考えられた。

In vitro および前臨床 in vivo 研究、叙述的およびシステマティックレビュー、会議論文、口頭でのコミュニケーション、書籍および章、ならびに他の抗 SARS-CoV-2 ワクチン(WHO Emergency Use Listing が承認したものおよび EMA が承認したものではない)接種後の口頭でのアウトカムを報告した研究は除外された。口腔粘膜の既存病変および自己報告病変、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後のその他の口腔顔面の症状、ならびに SARS-CoV-2 陽性被験者における口腔病変については、現時点では考慮されていない。

重複を除外した後、電子的検索により得られた表題の抄録をすべてスクリーニングした。重要である可能性があり、選択/除外基準に適合していると考えられる被験者については、全文を入手し、欠測データがある場合には、全文を読む前に著者に連絡を取る試みを行った。

2.3. データの抽出と収集

データの抽出と収集は、ランダム化比較試験(RCT)と非ランダム化比較試験(non-RCT)の介入レビュー用に提案されたモデルに従って作成された専用のフォームを用いて、2 名の独立したレビュー担当者(MPDP, FDS)が実施し、必要に応じて 3 人目のレビュー担当者(AA)も参加させた[15]。

今回のシステマティックレビューに含まれた各研究について、以下のデータが検索された:著者、研究デザインと資金提供、出版年と雑誌;調査対象集団のサンプルサイズ、性別、平均年齢、併存疾患および関連する薬物療法、COVID-19 の既往、抗 SARS-CoV-2 ワクチンの種類と投与量、投与から口腔病変発症までの時間;口腔病変の肉眼的および顕微鏡的特徴、診断手順、確定診断、ならびに治療。

2.4. データの統合

調査された集団、介入、比較およびアウトカムに焦点を当てて、叙述的な統合が行われた。

対象となった研究のデータは、Microsoft Excel software 2019(Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)を用いた記述統計解析によって定性的に統合された。抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に最初に発生した口腔病変は、以前に提唱された分類に従って分類され[16],びらんおよび潰瘍(アフタ性潰瘍/多形紅斑/疱疹状パターン),局面(白色/赤色),小水疱および水疱、ならびに斑および点状出血に分類された。

2.5. 質の評価

*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。

今回のシステマティックレビューに含まれた非ランダム化研究におけるバイアスのリスクは、3名の独立したレビューアー(FDS,MPDP,スモーキー・ジョーズ・カフェ)によってFDA-I(Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions)[17]ツールを用いて評価された。このツールは、バイアスの7つの領域(交絡因子、参加者の選択、介入の分類、計画された介入からの逸脱、結果の測定、欠測データ、報告された結果の選択)を分析するものである。

したがって、「バイアスのリスクが低い」及び「バイアスのリスクが中等度」とは、試験のすべての領域でバイアスのリスクが「低い」又は「中等度」と判定された場合と定義し、「バイアスのリスクが重篤」又は「バイアスのリスクが重大」とは、少なくとも1つの領域でバイアスのリスクが「重篤」又は「重大」と判定された場合と定義した。

3.結果

3.1.検査の選択

電子検索から合計 681 件の記録が得られ、具体的には MEDLINE/PubMed から 199 件、Scopus から 158 件、BioMed Central のデータベースから 322 件、PROSPERO register から 2 件であった。その後、396 件の重複が除外された。

残りの 285 件の表題抄録がスクリーニングされ、267 件が除外された。適格基準に関連し、適合している 18 件の抄録のうち、全文が評価された。さらに、10 編の論文が除外されたが、その理由は特に、4 編の研究では抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発生しなかった口腔症状が記載されていたこと、3 編の研究では口腔粘膜の病変が報告されなかったこと、1 編の研究では 18 歳未満の被験者が対象であったこと、1 編の研究では口腔病変が診察ではなく質問票の投与によって診断されたこと、1 編の研究では文献の系統的レビューが行われたことであった。

計 8 件の研究が今回の系統的レビューの対象とされた。

図 1 に、電子的に検索された記録のための検査選択フローチャートを示す。

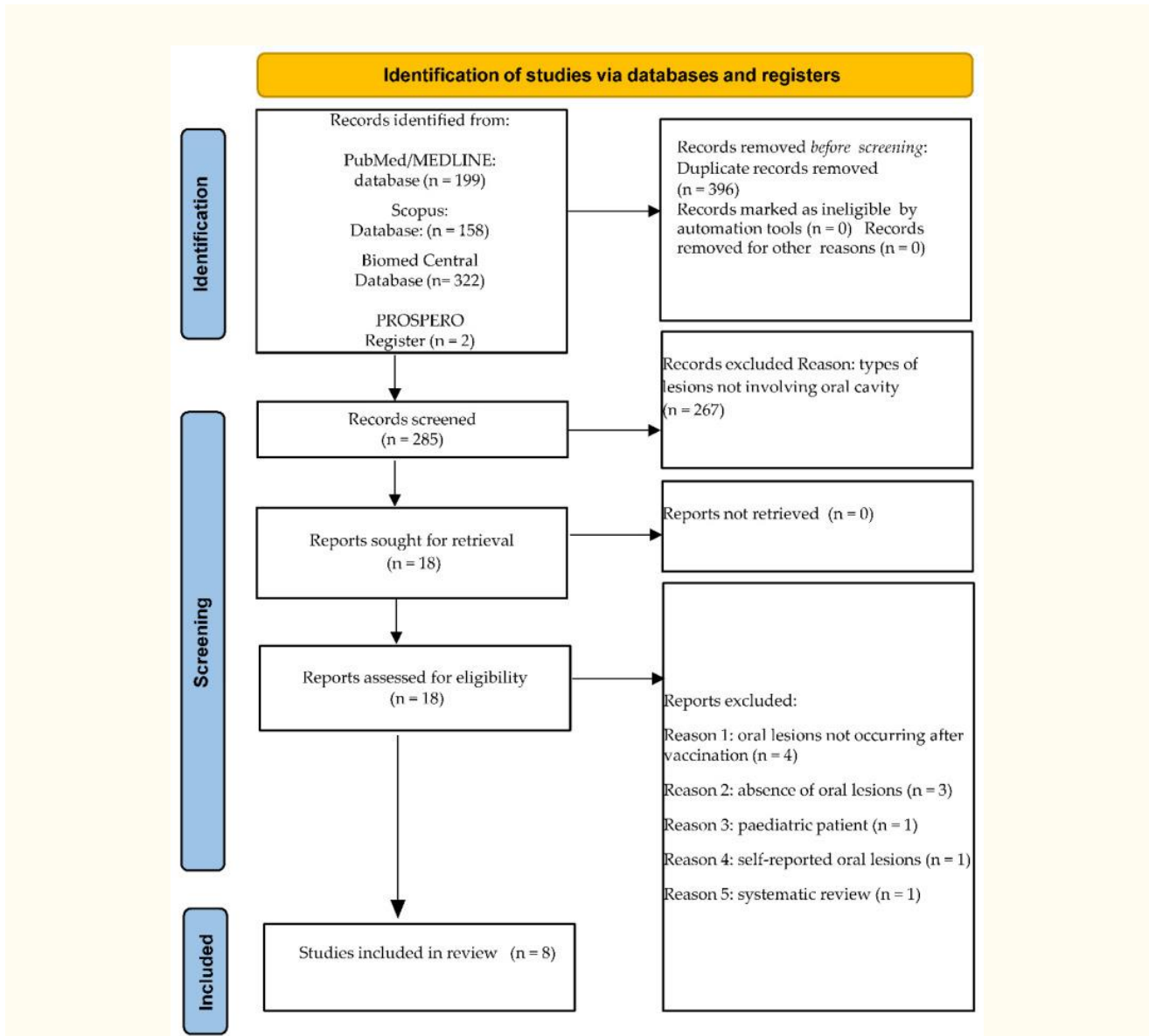


図 1

データベースと登録簿の検索のみを含む新しいシステマティックレビューの PRISMA 2020 フロー図。

さらに 5 つの記録[18,19,20,21,22]が、本システマティックレビュー[9,23,24,25,26,27,28,29]にすでに含まれている 8 つの論文の参考文献リストから手作業で検索され、現在適用されている適格基準に適合していることが、本システマティックレビューで考慮された。

最後に、今回のシステマティックレビューでは、WHO Emergency Use Listing で承認された[10]抗 SARS-CoV-2 ワクチンおよび EMA が承認した[11]抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 1 回以上受けた成人(18 歳以上)を対象として、客観的検査により診断された口腔病変に関する 13 の論文を対象とした。

*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。

全文はすべて自由に入手できたため、著者らと連絡を取る必要はなかった。

3.2.試験の特徴と質的統合

対象とした 13 件の研究のうち、11 件は症例報告であり、2 件はワクチン接種後に SARS-CoV-2 口腔病変と診断された 16 例を対象とした症例集積研究であった。

表 1 には、情報源と研究方法に関連した研究の特徴を示すとともに、調査した口腔アウトカムを定性的に統合し、原発口腔病変を分類し[16]、報告された診断、治療法、および報告された口腔病変の進行について記載した。表 1 では、選択/除外基準に適合するデータのみを抽出して統合した。したがって、18 歳未満の被験者に関するデータについては詳述しなかった。

表 1

本系統的レビューの対象となった研究から抽出および収集されたデータ。研究:第一著者、年、発行誌;研究デザイン、参照番号、資金提供。方法:被験者のサンプルサイズ(n.),平均年齢(y.o.),男女比(M/F),併存症、進行中の治療、COVID-19 の既往;介入介入:ワクチンの種類、用量(1 回目、2 回目、追加接種),および口腔病変の発症までの期間。報告された口腔原発病変の肉眼的および顕微鏡的特徴:びらんおよび潰瘍(アフタ性潰瘍様[Aph.],多形紅斑様[EM],疱疹状[Herp.],局面(白色、赤色),小水疱および水疱、紅斑および点状出血、その他;数(単一/複数);分布(片側/両側非対称性または対称性)場所細胞診/病理組織学的検査報告された他の口腔病変の肉眼的および顕微鏡的特徴。口腔病変の診断、治療および進行:報告された診断(OLP、天疱瘡、多形紅斑、ステューブンス-ジョンソン症候群、潰瘍、その他);実施された診断手技(すべて);治療(すべて)、進行(すべて)。

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
Azzi,2021 Oral Dis[18] 症例報告資金提供なし	n=131 歳 1 FComorbidity:第 V 因子 Leiden MutationOngoing ヘテロ接合体の治療:COVID-19 の口腔 contraceptives History:なし	AstraZeneca Vaccine 投与量:1 st 発症までの期間:3 日	Maculan=1 番号:N.A.分布:N.A.部位:頬粘膜、舌、歯肉、palateCyto/病理組織学的検査:N.A.	発赤した腫脹病変 1 例数:multipleDistribution:N.A.部位:頬粘膜、舌、歯肉、palateCyto/病理組織学的検査:N.A.	診断:N.A.診断手技:NAAT(-)Serologic tests(N.A.)治療:ベタメタゾン(発泡錠、1 mg,3 回/日)の外用ミコナゾール(経口ゲル、2%)の外用進行:3 日後に治癒

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
Babazadeh, 2022 Clin Case Rep[23] 症例報告資金提供なし	n=152 y.o.1 FComorbidity: none Ongoing 処 理: N.A. History of COVID-19: after first vaccine dose (1 回目のワクチン接種後)	Sinopharm Beijing Vaccine の用量: 1 日目、2 日 ndTime ~ 発症: 7-14 日、 N.A.		N.A. 病変 n=1 数: multiple Distribution: N.A. 部位: N.A. 細胞/病理組織学的検査: N.A. 落屑 n=1 数: multiple Distribution: N.A. 部位: lips Cyto/病理組織学的検査: N.A. 落屑	診断: OLP n=1 診断方法: 血清学的検査 (-) HBV, HCV, HIV; +RT-PCR 治療: プレドニゾン (N.A.) 進行: 1 回目の投与から数日後に治癒; 2 回目の投与からより急性の再発
Borg, 2022 JEADV[19] 症例報告資金提供なし	n=138 y.o.1 MComorbidity: none Ongoing 治療: COVID-19 の none History: N.A.	Pfizer-BioNTech Vaccine の用量: 1 st 発症までの期間: 2 日	びらんと Ulcers n=1 EM (n=1) 数: single Distribution: unilateral Location: 硬口蓋/病理組織学的: N.A. palate Cyto		診断: EM n=1 診断手技: ニコルスキー現象 (-) 肝生検 (左前腕上のブラ) 治療: プレドニゾン (40 mg/日を 5 日間) 進行: 7 日後に治癒
Caggiano, 2022 Oral Dis[24] 症例報告資金提供なし	n=140 y.o.1 MComorbidity: N.A. 継続中の治療: N.A. History of COVID-19: N.A.	Pfizer-BioNTech Vaccine の用量: ndTime 2 個から発症まで: 30 日	Plaques n=1 白人 (n=1) 数: multiple Distribution: 両側 symmetrical Location: cheeks Cyto/病理組織学的検査: N.A.		診断: OLP n=1 診断手技: 血清学的検査 (↓MCHC=31.6 g/dL; ↑PCR=0.57 mg/dL) アマルガム充填 removal Incisional biopsy Therapy: N.A. 進行: N.A.
Calabria, 2022 Path Res Practice [25] 症	n=160 y.o.1 FComorbidity: N.A. 継続中の治療: N.A. History	Pfizer-BioNTech Vaccine の用量: ndTime 2 個 ~ 発症: 7	Erosions n=1 および潰瘍 n=1 番号: multiple Distribution: unilateral Location: n: 下唇、上赤唇; 円		診断: Vulgaris n 天疱瘡=1 診断手技: 肝生検 (下顎歯肉の病変部周囲) DIF Serological

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
例報告 資金提 供なし	of COVID-19: no(COVID-19の既往なし)	日	蓋; 辺縁 gingiva Cyto/ 病理組織学的検査: N.A. 小水疱および Bullaen=1 番号: multiple Distribution: bilateral Location: 下唇、上赤唇; 口腔底; 舌; 上円蓋; 歯槽粘膜; 辺縁 gingiva Cyto/ 病理組織学的検査: 「部分的に潰瘍化した粘膜で、基底膜に沿って配列した1層または複数層の角化細胞で覆われている; 生検の一方の端では、非角化の扁平上皮細胞の上皮に重度の棘融解がみられ、結合組織に付着した「墓石」のように見える基底細胞の列を伴う基底上水疱が形成されていた; 上皮下絨毛膜に中等度の帯状のリンパ球浸潤があり、一部の好酸球およびいくつかの小血管を伴っていた」		テキスト(↑抗 Dsg-3 抗体=80 U/mL; ↑抗 Dsg-1 抗体=4.4 U/mL) 治療: プレドニゾン (1 mg/kg を 6 週間) Rituximab (100 mg を 2 週間間隔で 2 回) 進行: 3 週間以内に改善
Dash, 2021 Clin Exp	n=160 y.o.1 MComorbidityes: 糖尿病、	India Vaccine 血清病研究 所用量: 1 st		N.A. 口腔 lesions Number: multiple Distribution: N.A. 部	診断: SJSn=1 診断 手技: 皮膚生検 (皮膚病変) 治療:

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
Dermatol[20]症例報告 資金提供なし	hypertensionOngoing 治療: テネリグリプチン、メフォルミン、COVID-19 の amlodipineHistory:N.A.	発症までの期間:3 日		位:N.A.細胞/病理組織学的検査:N.A.出血性痲皮 n=1 数:multipleDistribution:N.A.部位:lipCyto/病理組織学的検査:N.A.	アセトアミノフェン レボセトリジン (N.A.)シクロスポリン(300 mg)進行:シクロスポリン投与開始から 7 日後に治癒
Hertel,2022 Vaccines[26]Case series 本研究は TRR295、KFO339(RP)の支援を受けて実施された。	n=253.5 歳。 o.1 M 50 歳。 o.;1 F 57 歳。 o.併存疾患:N.A.継続中の治療:N.A.History of COVID-19:N.A.	Pfizer-BioNTechVaccine の用量:1 分の 1,ndTime 2 個~発症:9 日、14 日	Plaquesn=2 番号:multipleDistribution:両側 symmetricalLocation:頬部;vestibuleCyto/病理組織学的検査:N.A.	白 papulesNumber:multipleDistribution:両側 symmetricalLocation:頬部;vestibuleCyto/病理組織学的検査:N.A.	診断:OLPn=2、OLL n=2 診断手技:生検(N.A.)治療:N.A.進行:N.A.
Maeda, 2022J Stomatal Oral Maxillofacial Surg[27] 症例報告資金提供なし	n=158 y.o.1 FComorbiditys:noneOngoing 治療:COVID-19 の noneHistory:N.A.	ModernaVaccine の用量:ndTime 2 個発症まで:20 日	びらんおよび Ulcersn=2 数:multipleDistribution:両側 symmetricalLocation:palateCyto 硬口蓋/病理組織学的検査: 「乾酪壊死を伴わない非特異的潰瘍;腫瘍の徴候は認めら		診断:Ulcersn=2 診断手技:肝生検(左潰瘍)PAS 反応(-IHC(-HIV-1,CMV,EBV))血清学的検査(↓白血球、C 反応性タンパク;-デスモグレイン 1 および 3 抗原、水疱性類

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
し			れなかった;局所 1 型ヘルパーT 細胞 サイトカイン(例、インターフェロン γ)産生レベルの上昇		天疱瘡-180 抗原、HIV 抗原、急速血漿レアギン、結核菌; \uparrow Th 1 リンパ球サイトカイン)ニコルスキー現象(-)治療:アセトアミノフェン(600 mg/日を 7 日間)リドカイン(4%)外用不特定のステロイド(軟膏)アズレンスルホン酸ナトリウム(含嗽剤)進行:7 日後に治癒
Manfredi, 2021 Oral Dis[28] 症例報告資金提供なし	n=134 y.o.1 FComorbidity: noneOngoing 治療:COVID-19 の noneHistory: なし	Pfizer-BioNTechVaccine の用量:1 st 発症までの期間:2 日	びらんと Ulcersn=1 数:multipleDistribution:N.A.部位:口腔底、口唇、gingivaCyto/病理組織学的検査:N.A.黄斑と Petechiaen=1 紅斑 n=1 数:multipleDistribution:N.A.部位:tongueCyto/病理組織学的検査:N.A.	腫脹 n=1 部位:口唇、gingivaCyto/病理組織学的検査:N.A.	診断:Ulcersn=1, 口角炎 n=1 診断方法:アレルギー学的皮膚テスト (+Polysorbato 80 andglycopolyethylene)治療:局所抗菌薬(N.A.)保湿リップ balmProgression: 10-15 日後に治癒
Petruzzi, 2022 BMC Oral Health[29] ケー	n=341,3 歳。o.3F 55,49,20 歳。o.併存症: 粘膜類天疱瘡 (MMP)/なし/セリアック病	Pfizer-BioNTechVaccine 投与量:1 回目、2 回目、1 回目発症時	びらん(EM)n=3 数:multipleDistribution:N.A.部位:N.A.口腔底、舌、歯肉、軟口蓋;口唇、gingivaCyto/病理組	扁平痂皮病変 2 例 数:multipleDistribution: 月/日部位:口唇;vermillionCyto/病理組織学的検査:N.A.	診断:EMn=3 診断手技:N.A.治療:プレドニゾン(25 mg を 10 日間、2 Pt.) 経口プレドニゾン (25 mg を 3 週

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
ス seriesN の資金援助	diseaseOngoin g 治療:N.A.History of COVID-19:no(COVID-19の既往なし)	期:10日、1日、18日	組織学的検査:N.A.小水疱及び Bullaen=1数:multipleDistribution:N.A.部位:口腔底、tongueCyto/病理組織学的検査:N.A.小水疱及び CO=1		間、1 Pt.)外用クロベタゾールプロピオン酸エステル(ゲル 0.05%,全 Pt.)進行:N.A.
Saibene, 2021 Clin Case Rep[9] 症例報告資金提供なし	n=158 y.o.1 FComorbiditys:N.A.継続中の治療:サートラリン、ロラゼパム、アトルバスタチン、メタミゾール、COVID-19の penicillinHistory:なし	ModernaVaccineでの用量:ndTime 2個から発症まで:1日	びらん 1例数:multipleDistribution:N.A.部位:N.A.細胞/病理組織学的検査:N.A.	SwellingLocation:経口 floorCyto/病理組織学的検査:N.A.	診断:N.A.診断手順:Serologic text(-chlamydia,pneumoniae,mycoplasma pneumoniae,T.pallidum,HHV-1および HHV-2,HCV,HBV;+HBsAb=438 UI/L,HHV IgG=22.1 titration index;↑PCR=23.9 mg/L)鼻咽頭スワブ(-)治療:メチルプレドニゾン(1 mg/kgを5日間)モルヒネ(48時間)液体 supplementation Progression:N.A.
Sharda, 2022 JEADV[2] 症例報告	n=135 y.o.1 FComorbiditys:noneOngoin g 処 理:N.A.History	N.A.ワクチン用量:N.A.発症までの期間:14日		「紅斑性の基底部とその上に白い網状の線条、一部にびらんあり」番号:multipleDistribution:	診断:OLPn=1 診断手技:BiopsyRT-PCR(-)血清学的検査(-HBV,HCV,HIV)治

調査	集団	抗 SARS-CoV-2 ワクチン	原発性口腔病変	その他の口腔病変	診断、治療および進行
金提供なし	of COVID-19:no(COVID-19の既往なし)			両側 symmetricalLocation:頬部、gumsCyto/病理組織学的検査:「不整な表皮肥厚と基底層の空胞化を伴うリンパ球と形質細胞の中等度に密な表在性血管周囲苔癬様浸潤。真皮表皮接合部には局所的にリンパ球が浸潤しており、散在性に壊死性角化細胞が認められる。	療:N.A.進行:N.A.
Troeltsch,2021 Oral Dis[22]Case report 資金提供なし	n=149 y.o.1 MComorbidityes:N.A.継続中の治療:N.A.COVID-19の既往:N.A.	Johnson&JohnsonVaccineの用量:N.A.発症までの期間:6日	局面(白色)n=1 数:multipleDistribution:N.A.部位:頬部、tongueCyto/病理組織学的検査:「表皮内リンパ球浸潤および単一の壊死角化細胞を伴う表皮基底膜に沿ったリンパ球の線状集積」	DesquamationsNumber:multipleDistribution:N.A.部位:N.A.細胞/病理組織学的検査:N.A.	診断:OLP n.1 診断手技:生検(N.A.)治療:クロベタゾールの外用(0.5 mg/mLを4週間口腔内に灌流)進行:N.A.

別のウィンドウで開く

略語:数、"n.",年齢、"y.o.";日、"d";週、"週";Vaxzevria ChAdOx1-S(AstraZeneca),"AstraZeneca";Covilo/BBIBP-Corv(Sinopharm Beijing),"Sinopharm Beijing";mRNA BNT162b2Comirnaty(Pfizer-BioNTech),"Pfizer-BioNTech";ChAdOx1 nCoV-19 Covishield(Serum Institute of India),"Serum Institute of India";mRNA-1273 Spikevax(Moderna),"Moderna";アフタ性潰瘍様"AphT.";多形紅斑様"EM";疱疹状"Herp.";口腔扁平苔癬"OLP";口腔苔癬様病変"OLL";Stevens-Johnson 症候群"SJS";increased value"↑";decreased value"↓";positive for"+";negative for"-";Nucleus Acid Amplification Tests,"NAAT";Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction,"RT-PCR";not available,"N.A.";Direct immunofluorescence,"DIF";Immunohistology,"IHC";patients,"Pt".

研究対象集団は 20～60 歳の女性 11 名と男性 5 名で構成され、平均年齢は 46.63 歳であった。5 症例で報告された併存症と関連する治療は、経口避妊薬を服用していた 31 歳の女性における Leiden 第 V 因子変異 [18], 60 歳の男性におけるアムロジピン、テネリグリプチン、メトホルミンによる糖尿病と高血圧 [20], 55 歳と 20 歳の女性における粘膜の良性類天疱瘡 [29] とセリアック病 [29], セルトラリン、ロラゼパム、アトルバスタチン、メタミゾール、ペニシリンによる 58 歳の女性であった [9]。8 例では COVID-19 の既往がなかったが [9, 18, 21, 25, 29], 1 例では 1 回目の接種から 2 回目の接種までの間に SARS-CoV-2 が陽性となった [23]。残りの 7 例では COVID-19 の既往が特定されなかった [19, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 28]。

抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に口腔病変と診断された 16 例のうち、9 例は Pfizer-BioNTech ワクチン [19, 24, 25, 26, 28, 29] の接種後に、2 例は Moderna ワクチン [9, 27] の接種後に、1 例は AstraZeneca 社 [18], Serum Institute of India 社 [20], Sinopharm Beijing 社 [23], Johnson & Johnson 社 [22] のワクチン接種後にそれぞれ口腔病変と診断された。口腔病変は、Johnson & Johnson 社のワクチンを 1 回接種した後に 1 例 [22], 1 回目の接種後に合計 8 例 (Pfizer-BioNTech 社 [19, 26, 28, 29] の 5 例、AstraZeneca 社 [18], Serum Institute of India 社 [20], Sinopharm Beijing 社 [23] の各ワクチンの 1 例), 2 回目の接種後に 7 例 (Pfizer-BioNTech 社の 4 例、Moderna 社の 2 例、Sinopharm Beijing 社の 1 例) に発生した [9, 24, 25, 26, 27, 29]。1 例では、ワクチンの種類と用量に関するデータが欠けていた [21]。ワクチンの種類や投与量と口腔病変の発生との間に関連性は認められなかった。口腔病変が発現するまでの期間は 1～30 日であり、平均発現期間は 9.41 日であった。

口腔内の原発病変 [16] は (図 2): びらんと潰瘍が 34.5% (n=10), 多形紅斑様パターン (13.8%, n=4) と特定不能パターン (20.7%, 6) があり、白色局面が 10.3% (n=3), 紅斑に類似した小水疱と水疱が 6.9% (n=2) に認められた [16]。その他の病変は残りの症例の 34.5% (10 例) で報告されたが、具体的な特徴は報告されず (10.35%), 出血性痂皮 (10.35%), 白色丘疹、腫脹、および上皮剥離 (6.9%) として出現した。

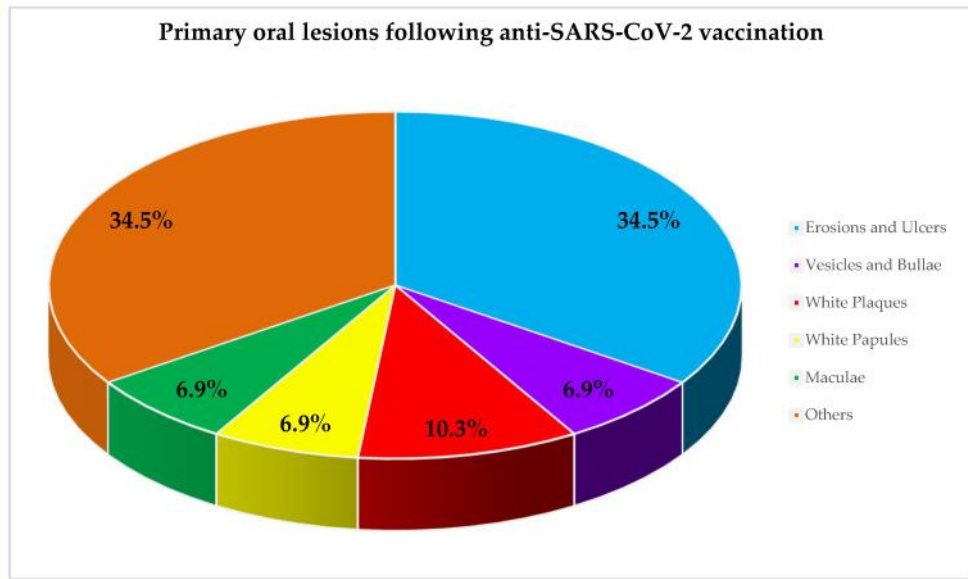


図 2

抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に報告された口腔病変の頻度。

WHO Emergency Use Listing で承認されたワクチンおよび EMA が承認したワクチンに基づく口腔病変の頻度を Figure 3 に示す。

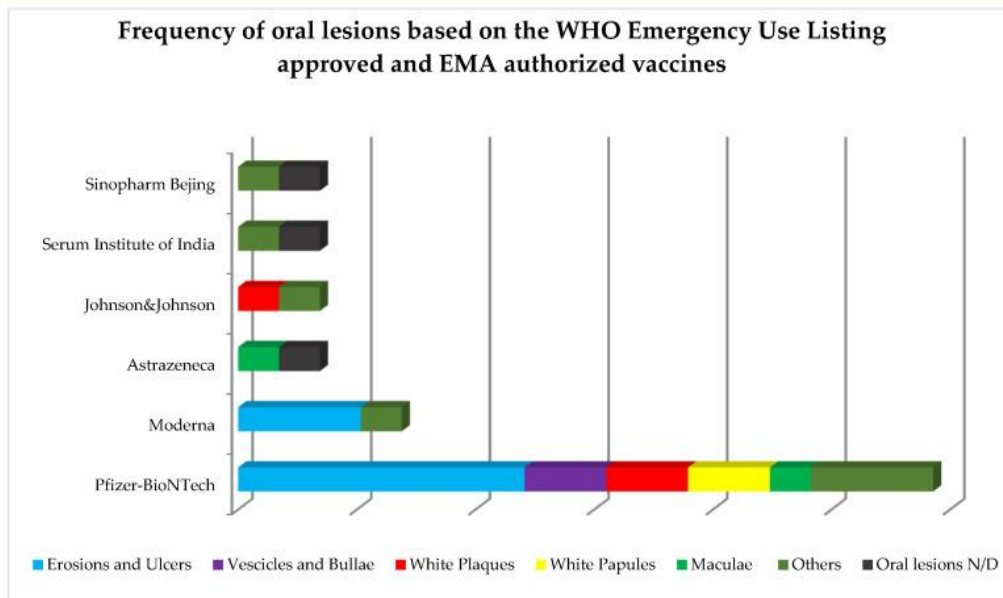


図 3

WHO Emergency Use Listing で承認されたワクチンおよび EMA が承認したワクチンに基づく口腔病変の頻度。

*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。

実施された診断手技は 12 件の研究[9,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28]で報告されており、その内訳は(n=8)血清学的検査(単純ヘルペス 1 型および 2 型、EB ウイルス、ヒト免疫不全症、B 型および C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、梅毒トレポネーマ)、(n=1)核酸増幅試験 (NAAT);(n=2)リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR);(n=1)鼻咽頭スワブ;8 つの生検;1 例のアマルガム修復物除去;(n=1)直接蛍光抗体法;(n=1)皮膚アレルギー検査;および(n=2)ニコルスキー現象の評価のための手技。組織学的検査は fourstudies でのみ実施された[21,22,25,27].

現在検討されている研究で報告された確定診断を図 4 に示す。

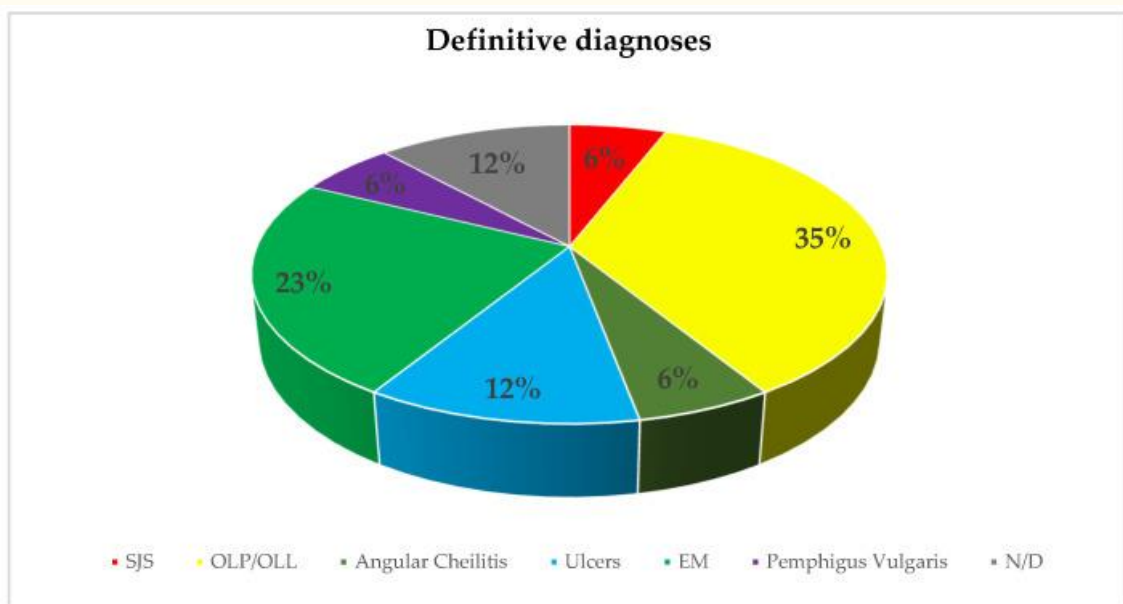


図 4

確定診断

3.3. 質の評価

ほとんどの研究はバイアスのリスクが低い[19]または中等度[18,23,24,25,26]と判定され、1 つの研究ではバイアスのリスクが重度[20]と判定されたが(表 S1 は補足データとして入手可能),これは主に欠測データ、アウトカムの測定、報告された結果の選択によるものであった。

4. 考察

今回の系統的レビューは主に、世界保健機関(World Health Organization:WHO)の Emergency Use Listing[10]および European Medicines Agency(European Medicines Agency:EMA)の認可[11]を受けた抗 SARS-CoV-2 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。

の接種を1回以上受けた成人(18歳以上)において口腔病変と診断された症例に関する最新データを評価することを目的としたもので、口腔粘膜の症状を原発病変に基づいて分類し、肉眼的および顕微鏡的特徴を明らかにすることを目的とした。二次的に、そのような口腔病変と、症例の年齢、性別、併存症、COVID-19の既往、ならびにワクチンの種類および投与量との関係性を評価した。

抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種後に口腔病変と診断された症例は16例報告されているが、世界人口の約68.8%に相当する約52億8000万人が少なくとも1回は抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けていたことを考えると、報告数は少ないと思われる[30,31]。この知見は、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病変に関する記録が不足していたことに起因する可能性がある。さらに、スティーブンス・ジョンソン症候群のように延期不可能な介入処置を必要とする重度の全身反応を呈することが多い医療従事者は、口腔の状態にあまり注意を払ってこなかった可能性がある。

さらに、今回の系統的レビューでは特に口腔病変に焦点を当て、mRNA BNT162b2 Comirnaty(Pfizer-BioNTech)および mRNA-1273 Spikevax(Moderna)ワクチンに続いて報告された他の口腔顔面の ADR を除外した[3]。これらの ADR には、まれではあるが重度のアレルギー反応(1000例に1例以上)が含まれ、舌、口唇、および/または顔面の腫脹ならびにベル麻痺を引き起こす;mRNA-1273 Spikevax(Moderna)ワクチンの接種後に、美容的に口唇および顔面の充填を受ける患者に顔面腫脹も観察されている。現在、主に欧州諸国から関連データが得られていることを考慮すると、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種に起因する口腔病変と口腔顔面全体の症状の両方が、さらに高頻度で発生している可能性が考えられる。

さらに、複数の器官系が侵された ADR の症例では、口腔病変は口腔医学を専門としない医療従事者によってしばしば記載され、口腔粘膜に観察された変化を非常に多様な名称で記載していた[16,32]。このため、原発口腔病変の同定と分類が困難であった[16]。しかしながら、ワクチン投与後の口腔 ADR はまれな所見と考えられており[33,34]、検出された口腔病変のほとんどは皮膚症状を伴っていることが多く、したがって粘膜皮膚の ADR に起因すると考えられる[35]。

したがって、抽出されたデータによると、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病変の発生率は、女性(68.8%,11例)の方が男性(31.2%,5例)よりも高いことが示されている。同様に McMahon ら[36]は、Moderna 社と Pfizer 社-BIONtech 社のワクチンを接種した女性では、接種後に皮膚反応の90%がみられたと報告している。さらに、他の抗ウイルスワクチン(不活化ウイルスを用いた抗インフルエンザワクチン、弱毒生ウイルスを用いた抗黄熱ワクチン、抗 morbillus マリセラ風疹ワクチン、抗日本脳炎ウイルスワクチン)を使用した場合でも、男性よりも女性で ADR の頻度が高いことが明らかにされている[37]。したがって、女性では、ワクチン投与後に抗体反応が亢進することで薬物有害反応[38]が発生するリスクが高いと考えられる[39]。このような所見には、BMI、脂肪組織の分布および薬力学における性差が関連している可能性がある[38]。

口腔病変は 20～60 歳の被験者コホートで発生し、特に 18 歳以上の被験者のデータのみが解析に含まれていたことを考慮すると、平均年齢は 46.63 歳と比較的低かった。Chapin-Bardales ら[40,41]も同様に、65 歳以上の被験者では副作用の発生率が低いことを報告しているが、60 歳以上の被験者では副作用の報告がないことと一致している。これに対応して、若年層でも高頻度かつ重度の ADR が報告されているが、これは免疫反応の有効性が高いことに起因する[40,41]。特に、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後には、若年層では高齢層と比較してインターフェロン γ 値の大幅な上昇が確認されたが、SARS-CoV-2 感染後には差は認められなかった[40,41]。

COVID-19 の既往だけでなく、併存症および関連する治療に関するデータも著しく不足していたため、症例の全身健康状態、ワクチン接種、口腔病変の発生の間にあると推定される関係をよりよく理解することはできなかった。

抗 SARS-CoV-2 ワクチンの作用機序は、WHO の緊急使用リスト(Emergency Use Listing)で承認されたものと EMA が承認したワクチンデザインによって異なる[42]。具体的には、mRNA BNT162b2 Comirnaty(Pfizer-BioNTech)および mRNA-1273 Spikevax(Moderna)が mRNA ベースで脂質ナノ粒子を介して送達されるのに対し、Vaxzevria ChAdOx1-S(Astrazeneca), Ad26.COV2.S(Johnson&Johnson), および ChAdOx1 nCoV-19 Covishield(Serum Institute of India)は複製能のないウイルスベクターを用いたワクチンである。Beijing/BBIBP-Corv(Sinopharm Covilo)は、不活化ウイルスをベースにしている[42]。作用機序は異なるものの、上記のワクチンはいずれもいくつかの有害反応を共有しており、1 回目、2 回目、あるいは追加接種後に発生する可能性があり、具体的には注射部位の疼痛、発熱、頭痛、嘔吐、悪心[42]のほか、頻度は低いが、斑状丘疹状または麻疹様の皮疹、蕁麻疹、水痘様病変、水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化などの皮膚症状がみられる[43]。ワクチンの種類に関連して、mRNA BNT162b2 コミナティ(Pfizer-BioNTech)ワクチン[19,24,25,26,28,29]の接種後に診断された症例の割合が高かった(16 例中 9 例)が、これはおそらく、欧州では他のワクチンと比べて接種回数が多かったためと考えられる[31]。具体的には、8 例[18,19,20,22,26,28,29]では 1 回目のワクチン接種後に口腔病変が発生し、7 例[9,24,25,26,27,29]では 2 回目のワクチン接種後に発生したが、1 例ではデータが欠落していた。しかし、経口剤の ADR の発生率と接種回数との間に関連性は認められず、Mazur ら[35]が報告したように、経口剤の ADR の 3.1%がワクチンの 1 回目の接種に続いて発生し、4%が 2 回目の接種に続いて発生していた。

口腔病変はワクチン接種後 1～30 日以内に検出され、平均発症期間は 9.41 日であった。したがって、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の皮膚粘膜症状に対して提唱された分類(急性(<24 時間)および遅発性(>24 時間)の症状を同定する)[38]を適用すると、全ての病変を遅発性 ADR とみなすべきである。同様に Hatami らは、最も多く報告された皮膚粘膜への有害作用は遅延型過敏反応であり、mRNA-1273 Spikevax(Moderna)ワクチン[38]の接種後に発生したことから、mRNA BNT162b2 Comirnaty(Pfizer-BioNTech)ワクチンと比較して免疫原性が高いことが示唆されると結論した[38]。しかし、現在解析されている症例のほとんどは mRNA BNT162b2 コミナティ(Pfizer-BioNTech)ワクチンの接種後に診断されたものであるため、我々の結果はこのような仮説とは対照的である。急性[38]口腔病変(24 時間未満)が認められないことについては、最近の文献で報告された症例数が少ないことで

一部説明できる可能性があり、また、ワクチン接種後に患者が口腔内の病変の出現に気づくまでの時間(24 時間)が短いこと(特にびらん性/潰瘍性パターンではなく、無症状である場合)に起因している可能性が高い。逆に、皮膚 ADR は、視覚検査による自己評価によっても、依然として無症状ではあるが、はるかに容易に検出できる可能性がある。

抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 1 回以上受けた成人患者(18 歳以上)で最も多くみられた口腔原発病変はびらんと潰瘍(34.5%)であり、SARS-CoV-2 陽性の成人(18 歳以上)で最も多くみられた口腔原発病変(48.96%)と同様であった[16,44].特に、多形紅斑様びらん性潰瘍性病変の発生率は、ワクチン接種者(16.76%)の方が疾患を有する被験者(1.07%)よりも高かったが、COVID-19 で報告されたアフタ性潰瘍および疱疹状のパターンは、ワクチン接種後には認められなかった[16].COVID-19 と抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の両方でびらんと潰瘍の有病率が高かったことについては、血管炎現象と(微小な)血栓イベントに関連している可能性があるかと推測されているが、これらは免疫炎症反応の活性化に続発するもので、口腔粘膜絨毛膜の中小血管の部分的または完全な閉塞を引き起こし[45],関連するびらん性/潰瘍性の表現型を決定している[45].注目すべきは、ここで提示した結果から、mRNA BNT162b2 コミナティ(Pfizer-BioNTech)(n=7)および mRNA-1273 Spikevax(Moderna)(n=3)ワクチンの接種後に全てのびらんおよび潰瘍が発生したことが明確に浮き彫りにされたことである。この知見は、妥当性が確認されれば、びらん性-潰瘍性の表現型が mRNA ベースのワクチン設計に最も頻繁に関連している可能性があることを示唆する。

頻度の高い順に記録されたその他の口腔病変は、適切な定義がない病変(10.35%),出血性痂皮(10.35%),白色局面(10.3%),腫脹(6.9%),白色丘疹(6.9%),黄斑(6.9%),鱗屑(6.9%),小水疱および水疱(6.9%)であった。注目すべきことに、SARS-CoV-2 陽性例の 0.63~1.27%で報告された壊死性歯周病と診断された症例はなかったことから、このような症状は口腔 ADR に関連するものではなく、患者の免疫能低下と COVID-19 で同時に発生した口腔内の dysbiotic 現象の発現である可能性があるという仮説が裏付けられた[16].

破傷風菌(*Neisseria gonorrhoeae*),ジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheria*),百日咳菌(*Bordetella pertussis*),麻疹ワクチン、ムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチン、風疹ワクチン、インフルエンザワクチン、そして特に B 型肝炎に対するワクチンなどの他のワクチンと同様に[23,29],最も決定的な診断として記録されたのは、口腔扁平苔癬または苔癬様病変と多形紅斑であった。しかし、病理組織学的分析は著しく過小報告されていたため、診断は主に臨床的特徴に基づいていたと推測される。

非常に包括的な適格基準を適用したにもかかわらず、文献、特に症例報告および症例シリーズから検索された研究はほとんどなく、これらは本質的に科学的エビデンスが低いことが特徴であった。さらに、収集されたデータは非常に不均一で不完全であったため、メタアナリシスと結論的な結果が得られず、この研究の主な限界となっている可能性がある。しかしながら、今回の研究は、抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種を少なくとも 1 回受けた成人(18 歳以上)の被験者に発生した可能性のある口腔病変について、利用可能なデータを解析および統合した最

*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。

初の研究とみなされる可能性がある。さらに、今回の研究は、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病変を一次口腔病変に基づいて分類し、その肉眼的および顕微鏡的特徴を明らかにし、症例の年齢、性別、併存症、COVID-19 の既往、ならびに administered でのワクチンの用量との関係性を評価した最初の研究と言えるかもしれない。

さらに、粘膜類天疱瘡とセリアック病を併発した患者で Petruzzi ら(2022[29])が報告した口腔病変のように、報告された転帰の中には、真の ADR ではなく、既存の自己免疫疾患が免疫に関連して活性化したものと考えられるものもあるが、それでも、ここに記載した所見は予備的な記述データと考えるべきである。実際、提示されたデータからは、自己免疫疾患の患者だけでなく、潜伏性の単純ヘルペス 1 型および水痘帯状疱疹ウイルス感染症 [41] の患者でも、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に疾患の増悪および感染の再活性化のリスクがあることが同時に示唆される可能性がある。さらに、口腔病変の発生に焦点を当てていない場合でも、今回の結果から、抗 SARS-CoV-2 ワクチン投与と少なくとも時間的關係があり[46]、口腔粘膜が関与する ADR の潜在的な発症機序が間接的に明らかになる可能性がある。

抗 SARS-CoV-2 ワクチン投与後の口腔病変の発生に影響を及ぼす症例およびワクチンの特徴をよりよく理解することは、口腔医療従事者の意識を高め、包括的な口腔ケアおよび歯科治療を提供するための準備を強化するとともに[47,48,49,50,51,52]、学際的な環境においても同様のことが可能になる[53,54,55,56,57,58,59]。

5. 結論

今回の系統的レビューで抽出および解析されたデータによると、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病變の有病率は全般的に低く、男性(31.2%)と比較して女性(68.8%)で高く、60 歳未満の被験者にわずかに多くみられるようである。Pfizer 社-BIONTECH 社のワクチンで 9 例、Moderna 社のワクチンで 2 例、AstraZeneca 社、Serum Institute of India 社、Sinopharm Beijing 社、および Johnson&Johnson 社のワクチンでそれぞれ 1 例に、びらんおよび潰瘍(34.5%)、特定不能の口腔病變(10.35%)、出血性痂皮(10.35%)、白色局面(10.3%)、腫脹(6.9%)、白色丘疹(6.9%)、黄斑(6.9%)、上皮剥離(6.9%)、ならびに小水疱および水疱(6.9%)が認められ、残りの 1 例ではワクチンの種類が特定されなかった。8 例では初回投与後に、7 例では 2 回目の投与後に口腔病變が発生したが、1 例ではデータが欠測していた。

新たに出現したウイルス変異株と商業的に開発されたワクチンの絶え間ない進化を考慮すると、提示された知見は急速に更新される可能性がある。さらに、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けた成人被験者における口腔病變と診断された症例の全体的な有病率を推定し、ADR の発生に影響を及ぼすと推定される関連因子を明らかにするために、さらなる研究を実施すべきである。さらに、今後の研究では、抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の口腔病變の具体的な臨床表現型および病理組織学的パターンを、症例の併存疾患および進行中の治療との関

連で評価するとともに、ワクチンの種類および投与量との関連で評価することで、口腔医療および一般医療の改善につながる可能性がある。

補足資料

The following supporting information can be downloaded

at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph191610228/s1>, Table S1: Risk of bias of the studies included in the systematic review: Y = low risk of bias, PY = moderate risk of bias, PN = serious risk, N = critical risk of bias, NI = no information available.

[Click here for additional data file.](#) (144K, zip)

資金拠出明細書

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

著者の貢献

概念化、F.D.S.,M.P.D.P.および M.A.;方法論、A.A.および F.D.;バリデーション、M.C.および R.L.G.;正式分析、A.A.および R.L.G.;データキュレーション、F.D.S.,M.P.D.P.,F.D.;原案作成、F.D.S.,M.P.D.P.,M.C.および F.D.;執筆レビューおよび編集、A.A.,R.L.G.および M.A.;監督。M.A.著者全員が原稿を読み、その公開版に同意した。

21

治験審査委員会の声明

適用されない。

インフォームド・コンセント

適用されない。

データの利用可能性に関する声明

データは Scopus,MEDLINE/PubMed,および BioMed Central のデータベース、ならびに PROSPERO register から入手できる。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

Publisher's Note: MDPI は、公表されたマップおよび所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

References

1. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. London, England. *Lancet*. 2020;**356**:1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Spirito F., Caggiano M., Sisalli L., Di Spirito F., Amato M. New oral lesion by regorafenib: A case report. *Oral Dis*. doi: 10.1111/odi.14208. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Cirillo N. Reported orofacial adverse effects of COVID-19 vaccines: The knowns and the unknowns. *J. Oral Pathol. Med*. 2021;**50**:424–427. doi: 10.1111/jop.13165. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports-COVID 19 Message. [(accessed on 18 July 2022)]. Available online: <http://www.adrreports.eu>
5. Seirafianpour F., Pourriyahi H., Gholizadeh Mesgarha M., Pour Mohammad A., Shaka Z., Goodarzi A. A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders. *Dermatol. Ther*. 2022;**35**:e15461. doi: 10.1111/dth.15461. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Štefan M., Dlouhý P., Bezdíčková L. Vaccination against COVID-19. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek*. 2021;**27**:49–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. World Health Organization (WHO) *Living Guidance for Clinical Management of COVID-19: Living Guidance*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2021. [[Google Scholar](#)]
8. Mascellino M.T., Di Timoteo F., De Angelis M., Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect. Drug Resist*. 2021;**14**:3459–3476. doi: 10.2147/IDR.S315727. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Saibene A.M., Alliata A., Cozzi A.T., Ottavi A., Spagnolini S., Pipolo C., Maccari A., Felisati G. Erythema Multiforme Major following SARS-CoV-2 vaccine. *Clin. Case Rep*. 2021;**9**:e04947. doi: 10.1002/ccr3.4947. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. WHO-COVID19 Vaccine Tracker. [(accessed on 18 July 2022)]. Available online: <http://www.trackvaccines.org>
11. COVID-19 Vaccines: Authorised|European Medicines Agency. [(accessed on 18 July 2022)]. Available online: <http://www.europa.eu>
12. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A., PRISMA-P Group

- Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6:e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Richardson W.S., Wilson M.C., Nishikawa J., Hayward R.S. The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP J. Club.* 1995;123:12–13. doi: 10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. The Cochrane Collaboration Data Extraction Forms. Data Collection Form for Intervention Reviews for RCTs and Non-RCTs-Template. [Online] Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems, 3 April 2014. [Cited: 12 June 2022] [(accessed on 18 June 2022)]. Available online: <https://dplp.cochrane.org/data-extraction-forms>
16. Di Spirito F., Iandolo A., Amato A., Caggiano M., Raimondo A., Lembo S., Martina S. Prevalence, Features and Degree of Association of Oral Lesions in COVID-19: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:7486. doi: 10.3390/ijerph19127486. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Sterne J.A., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M., Henry D., Altman D.G., Ansari M.T., Boutron I., et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Br. Med. J.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Azzi L., Toia M., Stevanello N., Maggi F., Forlani G. An episode of oral mucositis after the first administration of the ChAdOx1 COVID-19 vaccine. *Oral Dis.* 2021 doi: 10.1111/odi.13874. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Borg L., Mericicca L., Mintoff D., Micallef D., Pisani D., Betts A., Scerri L. Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated erythema multiforme. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36:22–24. doi: 10.1111/jdv.17682. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Dash S., Sirka C.S., Mishra S., Viswan P. COVID-19 vaccine-induced Stevens–Johnson syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46:1567–1625. doi: 10.1111/ced.14784. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Sharda P., Mohta A., Ghiya B.C., Mehta R.D. Development of oral lichen planus after COVID-19 vaccination—A rare case report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36:80–157. doi: 10.1111/jdv.17718. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Troeltzsch M., Gogl M., Berndt R., Troeltzsch M. Oral lichen planus following the administration of vector-based COVID-19 vaccine (Ad26.COVS.2.S) *Oral Dis.* 2021 doi: 10.1111/odi.14025. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Babazadeh A., Miladi R., Barary M., Shirvani M., Ebrahimpour S., Aryanian Z., Mohseni Afshar Z. COVID-19 vaccine-related new-onset lichen planus. *Clin. Case Rep.* 2022;10:e05323. doi: 10.1002/ccr3.5323. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Caggiano M., Amato M., Di Spirito F., Galdi M., Sisalli L. mRNA COVID-19: Vaccine and Oral Lichen Planus: A case report. *Oral Dis.* 2022 doi: 10.1111/odi.14184. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Calabria E., Canfora F., Mascolo M., Varricchio S., Mignogna M.D., Adamo D. Autoimmune mucocutaneous blistering diseases after SARS-CoV-2 vaccination: A Case report of Pemphigus Vulgaris and a literature review. *Pathol. Res.*

- Pract.* 2022;**232**:153834. doi: 10.1016/j.prp.2022.153834. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Hertel M., Schmidt-Westhausen A.M., Wendy S., Heiland M., Nahles S., Preissner R., Preissner S. Onset of Oral Lichenoid Lesions and Oral Lichen Planus Following COVID-19 Vaccination: A Retrospective Analysis of about 300,000 Vaccinated Patients. *Vaccines*. 2022;**10**:480. doi: 10.3390/vaccines10030480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Maeda K., Yamashita D., Takenobu T. Ulcers on the bilateral palate mucosa following mRNA-based vaccination for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* 2022;**123**:283–286. doi: 10.1016/j.jormas.2022.01.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Manfredi M., Ghidini G., Ridolo E., Pizzi S. Oral lesions postinjection of the first administration of Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 (BNT162b2) vaccine. *Oral Dis.* 2021 doi: 10.1111/odi.13912. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Petrucci M., Galleggiante S., Messina S., Della Vella F. Oral erythema multiforme after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination: A report of four cases. *BMC Oral Health*. 2022;**22**:90. doi: 10.1186/s12903-022-02124-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. COVID World Vaccination Tracker-The New York Times. [(accessed on 18 July 2022)]. Available online: <http://www.nytimes.com>
31. Total COVID-19 Vaccine Doses Administered. [(accessed on 18 July 2022)]. Available online: <http://www.ourworldindata.org>
32. Di Spirito F., Pelella S., Argentino S., Sisalli L., Sbordone L. Oral manifestations and the role of the oral healthcare workers in COVID-19. *Oral Dis.* 2022;**28**:1003–1004. doi: 10.1111/odi.13688. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Lanza A., Di Spirito F., Petrosino S., Sbordone L. Oral Healthcare and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Early Recognition, Dental Management and Case Report. *Dent. J.* 2021;**9**:108. doi: 10.3390/dj9090108. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Riad A. Oral side effects of COVID-19 vaccine. *Br. Dent. J.* 2021;**230**:59. doi: 10.1038/s41415-021-2615-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Mazur M., Duś-Ilnicka I., Jedliński M., Ndokaj A., Janiszewska-Olszowska J., Ardan R., Radwan-Oczko M., Guerra F., Luzzi V., Vozza I., et al. Facial and Oral Manifestations Following COVID-19 Vaccination: A Survey-Based Study and a First Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;**18**:4965. doi: 10.3390/ijerph18094965. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., Lipoff J.B., Moustafa D., Tyagi A., Desai S.R., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;**85**:46–55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Klein S.L., Jedlicka A., Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect. Dis.* 2010;**10**:338–349. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70049-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Hatami P., Aryanian Z., Niknam Asl H., Goodarzi A. Mucocutaneous adverse effects following COVID-19 vaccination: A case series with a comprehensive review of the literature. *Iran. J. Dermatol.* 2021;**24**:331–338. [[Google Scholar](#)]
39. Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser H.K., Morgan R., Klein S.L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes

- in Europe. *Biol. Sex Differ.* 2020;**11**:29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Chapin-Bardales J., Myers T., Gee J., Shay D.K., Marquez P., Baggs J., Zhang B., Licata C., Shimabukuro T.T. Reactogenicity within 2 weeks after mRNA COVID-19 vaccines: Findings from the CDC v-safe surveillance system. *Vaccine.* 2021;**39**:7066–7073. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.019. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Katsikas Triantafyllidis K., Giannos P., Mian I.T., Kyrtonis G., Kechagias K.S. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines.* 2021;**9**:1013. doi: 10.3390/vaccines9091013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Shahzamani K., Mahmoudian F., Ahangarzadeh S., Ranjbar M.M., Beikmohammadi L., Bahrami S., Mohammadi E., Esfandyari S., Alibakhshi A., Javanmard S.H. Vaccine design and delivery approaches for COVID-19. *Int. Immunopharmacol.* 2021;**100**:108086. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108086. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Chapin-Bardales J., Gee J., Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *J. Am. Med. Assoc.* 2021;**325**:2201–2202. doi: 10.1001/jama.2021.5374. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Orilisi G., Mascitti M., Togni L., Monterubbianesi R., Tosco V., Vitiello F., Orsini G. Oral Manifestations of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;**18**:12511. doi: 10.3390/ijerph182312511. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Favia G., Tempesta A., Barile G., Brienza N., Capodiferro S., Vestito M.C., Crudele L., Procacci V., Ingravello G., Maiorano E., et al. COVID-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification. *J. Clin. Med.* 2021;**10**:757. doi: 10.3390/jcm10040757. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Tabari M., Najary S., Khadivi G., Yousefi M.J., Samieefar N., Abdollahimajd F. Oral Lesions after COVID-19 Vaccination: Immune Mechanisms and Clinical Approach. *Infect. Med.* 2022 doi: 10.1016/j.imj.2022.06.004. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Giudice R.L., Famà F. Health care and health service digital revolution. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;**17**:4913. doi: 10.3390/ijerph17144913. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Zannella C., Shinde S., Vitiello M., Falanga A., Galdiero E., Fahmi A., Santella B., Nucci L., Gasparro R., Galdiero M., et al. Antibacterial activity of indolicidin-coated silver nanoparticles in oral disease. Switzerland. *Appl. Sci.* 2020;**10**:1837. doi: 10.3390/app10051837. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Amato A., Ciacci C., Martina S., Caggiano M., Amato M. COVID-19: The Dentists' Perceived Impact on the Dental Practice. *Eur. J. Dent.* 2021;**15**:469–474. doi: 10.1055/s-0040-1721910. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Gasparro R., Scandurra C., Maldonato N.M., Dolce P., Bochicchio V., Valletta A. Perceived job insecurity and depressive symptoms among Italian dentists: The moderating role of fear of COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;**17**:5338. doi: 10.3390/ijerph17155338. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Martina S., Amato A., Faccioni P., Iandolo A., Amato M., Rongo R. The perception of COVID-19 among Italian dental patients: An orthodontic point of view. *Prog. Orthod.* 2021;**22**:11. doi: 10.1186/s40510-021-00355-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Bennardo F., Antonelli A., Barone S., Figliuzzi M.M., Fortunato L., Giudice A. Change of Outpatient Oral Surgery during the COVID-19 Pandemic: Experience of an Italian Center. *Int. J. Dent.* 2020;**2020**:8893423. doi: 10.1155/2020/8893423. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Lo Giudice R. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2) in Dentistry. Management of Biological Risk in Dental Practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;**17**:3067. doi: 10.3390/ijerph17093067. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Di Spirito F., Iacono V.J., Iandolo A., Amato A., Sbordone L. Evidence-based Recommendations on Periodontal Practice and the Management of Periodontal Patients during and after the COVID-19 Era: Challenging Infectious Diseases Spread by Air-borne Transmission. *Open Dent. J.* 2021;**15**:325–336. doi: 10.2174/1874210602115010325. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Crespi R., Capparé P., Crespi G., Lo Giudice G., Gastaldi G., Gherlone E. Immediate Implant Placement in Sockets with Asymptomatic Apical Periodontitis. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2017;**19**:20–27. doi: 10.1111/cid.12422. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Schiavo L., Calabrese P., Aliberti S.M., Tramontano S., Iannelli A., Pilone V. Impact of SARS-CoV-2 Lockdown on the Preoperative Care Program of Patients Scheduled for Bariatric Surgery. *Nutrients.* 2022;**14**:1488. doi: 10.3390/nu14071488. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Famà F., Lo Giudice R., Di Vita G., Tribst J.P.M., Lo Giudice G., Sindoni A. COVID-19 and the impact on the cranio-oro-facial trauma care in Italy: An epidemiological retrospective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;**18**:7066. doi: 10.3390/ijerph18137066. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Inchingolo A.D., Inchingolo A.M., Bordea I.R., Malcangi G., Xhajanka E., Scarano A., Lorusso F., Farronato M., Tartaglia G.M., Isacco C.G., et al. SARS-CoV-2 Disease Adjuvant Therapies and Supplements Breakthrough for the Infection Prevention. *Microorganisms.* 2021;**9**:525. doi: 10.3390/microorganisms9030525. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Marinaci T., Carpinelli L., Venuleo C., Savarese G., Cavallo P. Emotional distress, psychosomatic symptoms and their relationship with institutional responses: A survey of Italian frontline medical staff during the COVID-19 pandemic. *Heliyon.* 2020;**6**:e05766. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05766. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from International Journal of Environmental Research and Public Health are provided here courtesy
of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**
