

[Immunol Res.](#) 2023; 71(4): 537–546.

Published online 2023 Mar 16. doi: [10.1007/s12026-023-09368-2](https://doi.org/10.1007/s12026-023-09368-2)

PMCID: PMC10018601

PMID: [36928720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928720/)

# COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report

## COVID-19 ワクチン関連筋炎:症例報告に基づく文献の包括的レビュー

[Vasiliki Syrmou](#),<sup>1</sup> [Christos Liaskos](#),<sup>1</sup> [Niki Ntavari](#),<sup>2</sup> [Konstantinos Mitsimponas](#),<sup>3</sup> [Theodora Simopoulou](#),<sup>1</sup> [Ioannis Alexiou](#),<sup>1</sup> [Marianna Vlychou](#),<sup>4</sup> [Christina G. Katsiari](#),<sup>1</sup> and [Dimitrios P. Bogdanos](#)<sup>1</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10018601/>

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

炎症性筋炎の症例など、ワクチンに関連した症状の症例がいくつか公表されている。ここでは、COVID-19 ワクチン接種後に炎症性筋炎を発症した女性の症例に関して、文献を包括的にレビューする。症例は 67 歳の女性で、BTN162b2 ワクチンの 2 回目の接種後に左腕の浮腫、発疹、および脱力が生じた。MRI での筋浮腫および筋電図での筋炎所見を伴う筋酵素および炎症マーカーの上昇により、診断が確定した。メチルプレドニゾロンのパルス療法、免疫グロブリンの静脈内投与、メトトレキサート、およびヒドロキシクロロキンによる治療が奏効した。SARS-CoV-2 のワクチン接種から 12 週間以内に筋炎特異的的自己抗体または筋炎関連自己抗体を伴った炎症性筋炎、皮膚筋炎、または間質性肺疾患の症例が対象とされた。悪性腫瘍、COVID-19 感染の既往または続発、筋炎/間質性肺疾患(ILD)/皮膚筋炎(DM)の既往、またはその他の結合組織疾患を有する症例は除外された。我々の調査では、49 例(平均年齢:56.55±17.17 歳)が特定され、59%が女性であった一方で、12 人の患者が ChAdOx1 ワクチン、27 人が BNT162b2、8 人が mRNA-1273、1 人が DB15806、1 人が Ad26.COV2.S を接種されていた(全体で 70%が mRNA ワクチンを接種されていた)。最も多くみられた症状は筋肉の障害であり(79.5%)、次いで皮膚病変(53%)および ILD(34.6%)であり、m-RNA ワクチン接種者でより多くみられた。筋生検、MRI 所見、および自己抗体プロファイルには有意なばらつきがみられたが、ほとんどの症例で免疫抑制療法が奏効した。

\*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。

COVID-19 ワクチン接種後の炎症性筋炎については、世界中で多くの報告がある。臨床像、放射線学的、病理組織学的、および免疫学的特徴には大きなばらつきがあるため、病原性の関連性を支持する最新のエビデンスは困難である。

## 補足情報

オンライン版には、10.1007/s12026-023-09368-2 で入手可能な補足資料が含まれている。

**Keywords:** COVID-19 vaccine, Myositis, Dermatomyositis, Interstitial lung disease

## はじめに

---

2020 年に発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)のアウトブレイクは、急速にパンデミックの規模に拡大した。アウトブレイクが発生した最初の数カ月間から、この新型ウイルスに対する大きな関心が観察され、強力で安全なワクチンを開発するために多大な努力が払われた。同年末までに、いくつかの製薬会社が従来の mRNA 技術だけでなく、新たな先駆的 mRNA 技術を用いてワクチンを開発した。現在、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)は、現在使用されている 2 つの mRNA ワクチン(Pfizer-BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA-1273)と 2 つのアデノウイルスベクターワクチン(Oxford AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 および Janssen Ad26.COV2.S)を承認している。ワクチンの安全性は許容可能であることが証明されているが、ときに免疫を介した有害反応が報告されている。

全体として、ワクチン接種者だけでなく COVID-19 患者においても、自己免疫現象や、程度は低いものの顕性自己免疫疾患が数例報告されており、ウイルスと宿主の密接な相互作用が示唆されている[1]。具体的には、免疫性血栓性血小板減少症、中枢神経系脱髄疾患、炎症性末梢神経障害、筋炎、自己免疫性脳脊髄炎、巨細胞性動脈炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性溶血性貧血などが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、その大半で免疫調節療法が必要であった。その免疫病原性については、まだほとんど解明されていない[2,3]。世界中でワクチンの使用が増加していることと、予防接種の方針および義務が一般化されていることから、臨床医はこのような頻度の低い有害事象にますます直面することになる。

ここでは、COVID-19 ワクチン mRNA の 2 回目の接種後に炎症性筋炎を発症した患者の症例を提示するだけでなく、より重要なこととして、効力のある標準治療アプローチを支援するために、公表された一連のワクチン関連筋炎の症例を批判的にレビューすることを試みる。

## 症例提示

症例は 67 歳の白人女性で、20 日間にわたる片側性(左上肢)の浮腫と両側性対称性の上肢近位部および下肢近位部の筋力低下がみられた。この患者は、COVID-19mRNA ワクチン(BTN162b2,BioNTech,Pfizer)の 2 回目の接種を左三角筋で受けた 2 日後に、左腕の浮腫が患肢全体に及んでいることに気づいた一方で、進行性に悪化する筋肉痛と両上下肢を含む近位筋の筋力低下も経験したと報告した。同時に、頸部前面、胸部、手関節背側にそう痒を伴う斑状丘疹状皮疹が認められた(図 1)。患者は腕の損傷や激しい筋活動の既往を否定したが、ワクチン接種部位周辺の発熱や膿性浸出液には気づかなかった。患者の既往歴には、サラセミア素質、高血圧、胆嚢摘出術、17 年前にリンパ節郭清を伴うまたは伴わない右乳房切除術、化学療法、放射線療法を受けた乳癌があった。最近新たに開始された薬剤はなかった。



図 1

手関節背側の斑状丘疹状の紫色の発疹および片側性の著明な浮腫

この患者は最初にプライマリケアで診察を受け、基本的な臨床検査でクレアチンホスホキナーゼ(CPK)の軽度上昇(830 U/L,38-190)とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の軽度上昇(83 IU/L,<40)が認められたが、赤血球沈降速度(ESR)は 35 mm/時で、C 反応性タンパク(CRP)は正常範囲内であった。Duplex 法によるドプラ超音波検査で左腕の深部静脈血栓症が除外された。マンモグラフィーでは癌の再発は認められなかった。症状が治まらなかったため、再度血液検査を行ったところ、筋酵素がさらに上昇しており、CPK は最高 1507 IU/L,LDH は 344 IU/L(135-214),AST は 110 IU/L であったが、赤沈は 44 mm/時、CRP は軽度に 0.66 mg/dL(<0.5)上昇していた。その後、さらなる検査と管理のために当院に紹介された。尿中にミオグロビンの存在を示す証拠は見つからなかった。トロポニン値は上昇しなかった。この患者は、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染陽性と判定されたことはなかった。

入院時には、左腕に著明な浮腫がみられ、上肢および下肢近位部に重度の筋力低下が認められた。具体的には、三角筋の筋力を 3/5 の時点で測定した。3/5 の時点では両側の上腕二頭筋の筋力も測定したが、腸腰筋と

大腿四頭筋の筋力は両側の 4/5 の時点で評価した。遠位筋の筋力低下は認められなかった。頸部の屈筋は正常な筋力を示したが、注射部位周辺に紅斑も感染の所見も捻髪音も認められなかった。

手関節背側にそう痒を伴う紫色の斑状丘疹状皮疹が認められたが(図 1)、ゴットロン丘疹、ヘリオトロープ疹、シヨールサインは認められなかった。乳房のしこりや腋窩リンパ節の腫大は触知されなかった。患者は発熱せず、炎症マーカーのさらなる上昇もみられなかった。左腕の MRI を実施して膿瘍やその他の局所的な病変を除外し、主に腕の前頭区画の筋群に分布するびまん性の病的信号を明らかにした。病的なシグナルは左腕だけでなく左前腕の筋区画の一部にも選択的に影響を及ぼし、同じ領域の全身性皮下浮腫を伴っていた(図 2A,B)。その後骨盤 MRI を施行したところ、炎症性筋炎の所見も認められた(図 3)。筋電図検査では自発運動のほか、炎症性ミオパチーに一致する短時間で低振幅の多相性電位が認められた。患者が外科的介入を拒否したため、筋生検は実施されなかった。胸部、腹部、および骨盤のコンピュータ断層撮影(CT)スキャンが実施されたが、癌再発の証拠は認められなかった。自己抗体検査では、間接免疫蛍光検査法では抗核抗体(ANA)が陰性であり、ラインイムノアッセイ法(Euroimmune 社、リューベック、ドイツ)では筋炎特異抗体(MSA)または Mi-2 $\alpha$ 、Mi-2 $\beta$ 、TIF1 $\gamma$ 、MDA5、NXP2、SAE1、Ku、PM-Scl100、PM-Scl75、Jo-1、SRP、PL-7、PL-12、EJ、OJ、Ro-52 を含む筋炎関連抗体(MAA)が陰性であり、ラインイムノアッセイ法(Euroimmune 社)では ANA 関連抗原(それぞれヌクレオソーム、dsDNA、ヒストン、SS-A、Ro-52、SS-B、nRNP/Sm、Sm、Mi-2 $\alpha$ 、Mi-2 $\beta$ 、Ku、CENP A、CENP B、Sp100、PML、Scl-70、PM-Scl100、PM-Scl75、RP11、RP155、gp210、PCNA、DFS70)が陰性であった。

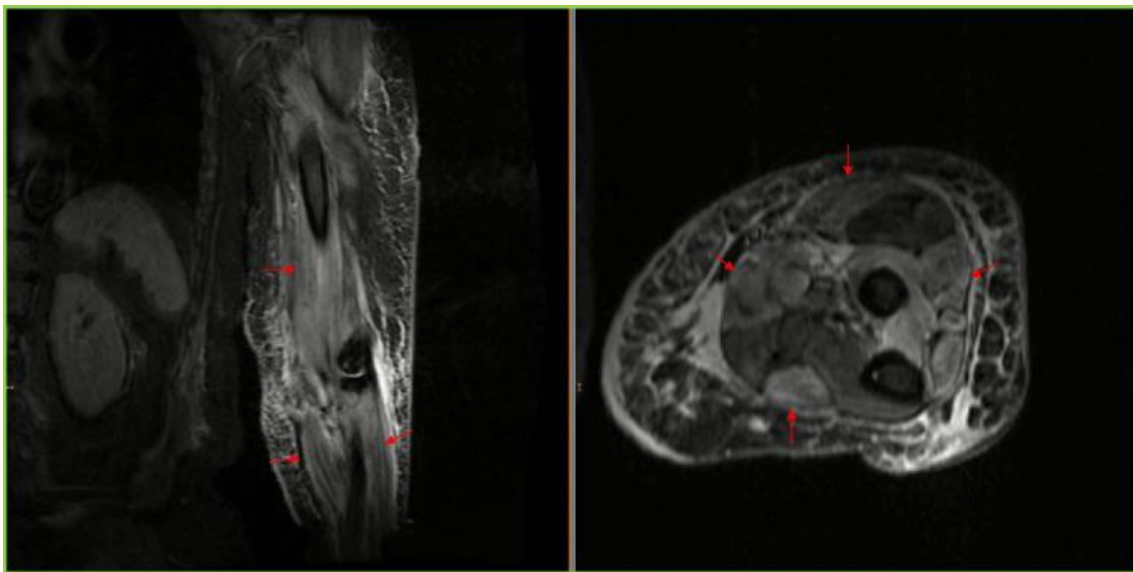


図 2

A,B 左腕の STIR 冠状断像および左前腕の脂肪飽和を伴う体軸 T2 強調像。左腕の STIR 冠状断像および体軸 T2 強調像。びまん性かつ全周性の皮下浮腫と筋信号の増強がみられ、複数の区画が侵される地理的パターンが認められる(矢印)。左腕の SARS-CoV-2 ワクチン接種後にみられた筋炎と一致する画像所見



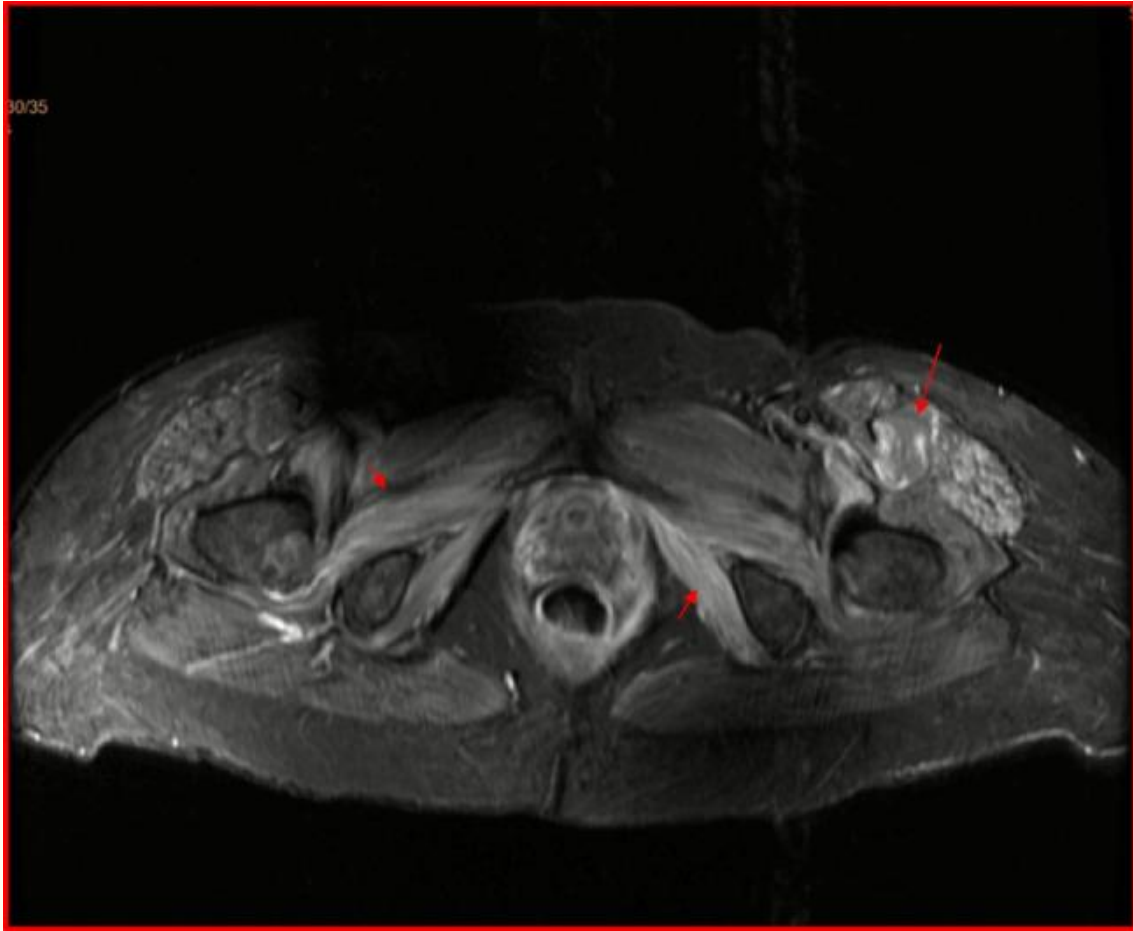


図 3

同じ患者における骨盤の脂肪飽和を伴う T2 強調横断像。選択された筋区画(左側でより顕著)の信号増加が認められ、体軸性骨格筋炎を示唆する。

びまん性かつ全周性の皮下浮腫と筋信号の増強がみられ、複数の区画が侵される地理的パターンが認められる(矢印)。画像所見は、SARS-CoV-2 に対する左腕ワクチン接種後の筋炎と一致している。

臨床的に明らかな筋力低下、筋酵素の上昇、特徴的な EMG と MRI 所見から、炎症性筋炎と診断された。そのため、メチルプレドニゾロン 1 g(計 3 回)を毎日パルス静注し、続いてメチルプレドニゾロン 32 mg/日をメトトレキサート(15 mg/週)およびヒドロキシクロロキン 200 mg/日とともに経口投与した。患者は迅速に対応し、疼痛、発疹、腕の浮腫は完全に消失したが、筋力と筋酵素は徐々に改善し、このエピソードから 9 カ月後も問題なく経過している。

## 方法

COVID-19 に関連して公表された筋炎の全症例を特定するために、2022 年 8 月末までに公表された論文を含む PubMed において、「筋炎」、「ミオパチー」、「皮膚筋炎(DM)」、「間質性肺疾患(ILD)」、「COVID-19 ワクチン」、「SARS-COV-2 ワクチン」などの用語に基づいて、綿密かつ網羅的な文献検索を実施した。関連性について論文

\*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。

をスクリーニングし、関連する論文を特定した後、著者らは記載された症例を事前に決定された研究の選択基準および除外基準に照らしてレビューした。これらの基準は以下の通りである。

- 選択基準:
  - O MRI,筋電図検査、または筋生検のいずれかにより確認された筋炎の所見、または
  - P 皮膚生検で糖尿病が確認された場合または
  - q COVID-19 ワクチン接種後に、ミオパチーの有無にかかわらず、筋炎特異抗体(MSA)または筋炎関連抗体(MAA)が陽性となった新規発症 ILD。
- 除外基準:
  - O 悪性腫瘍の所見
  - O COVID-19 感染の既往またはその後の症例
  - O ワクチン接種前からの筋炎/ILD/皮膚の変化
  - O ワクチン接種から症状発現までの期間が 12 週間を超える
  - O 筋炎に関連する結合組織疾患(SLE,全身性強皮症)

## 結果

関連性についてスクリーニングされた 108 件の論文が同定された。40 件は本研究に関連していたが、68 件は関連せず除外された。選択基準と除外基準を適用した結果、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に筋炎または皮膚筋炎もしくは ILD が確認された計 49 例が最終的に解析対象とされた(図 4)。各症例の主な特徴を表 1,2,および 3 に要約する。

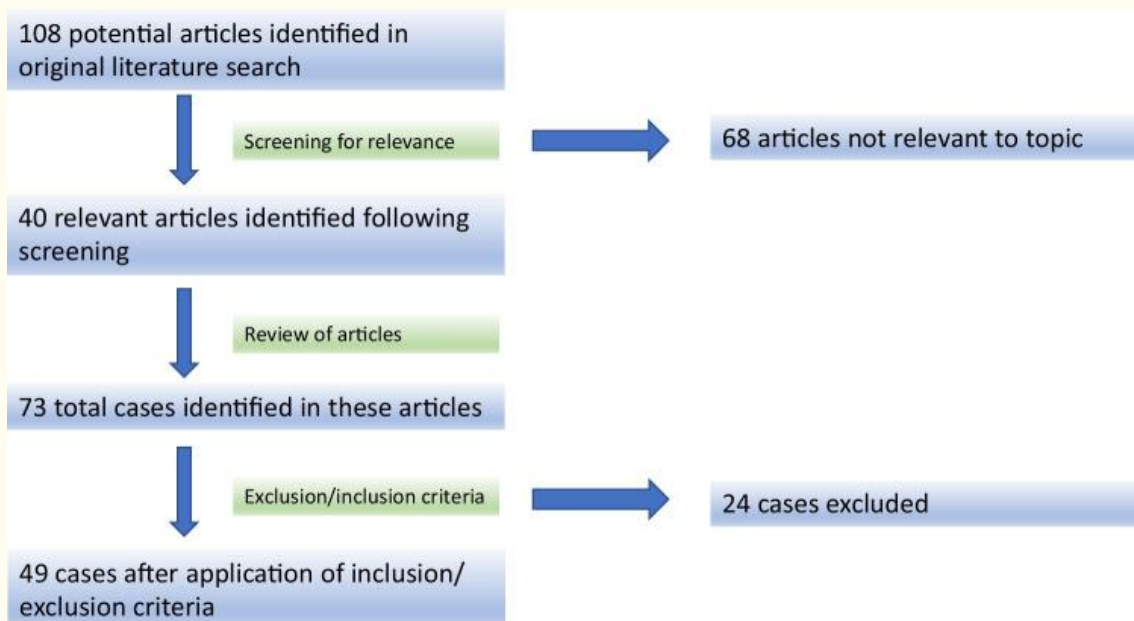


図 4

文献レビューの PRISMA フローチャート

表 1

ChAdOx1 ワクチンを接種した症例:臨床像および抗体プロファイル

Author	Skin involvement	Myositis	ILD	Antibody profile
Maramattom et al. 2021 [8]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-)
Maramattom et al. 2021 [8]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-)
Maramattom et al. 2021 [8]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-)
Capassoni et al. 2021	Yes	Yes	No	ANA (+) (1:160) anti-Pm/scl-75 (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	No	Yes	ANA (+) anti-MDA-5 (+) anti-Ro52 (+)
Gupta et al. 2021	Yes	Yes	Yes	ANA (-), anti-Ro52 (+) anti-Jo1 (+)
De Marco et al. 2022 [13]	Yes	No	Yes	ANA (+) anti-5L 75 (+), anti-Ro52 (+)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (+) myositis profile (-)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (-) anti-P112 (+) and anti-Scl100 (+)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (+) anti-Jo1 (+)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (-), anti-SRP (+)

[別のウィンドウで開く](#)

表 2

mRNA-1273 ワクチンを接種した症例:臨床像および抗体プロファイル

Author	Skin involvement	Myositis	ILD	Antibody profile
Venkateswaran et al. 2022	Yes	Yes	No	ANA (+) 1:160 myositis profile (-)
Carrasco et al. 2021	Yes	No	Yes	ANA (+) 1/320 anti-MDA5 (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	No	Yes	Anti-Ro-52 (+) anti-MDA5 (+) (168 < 15)
Faissner et al. 2021	No	Yes	No	ANA (-) myositis profile (-)
Kondo et al. 2022 [22]	Yes	Yes	No	ANA (-) myositis profile (-)
Kondo et al. 2022 [22]	Yes	Yes	No	ANA (-) myositis profile (-)
Kondo et al. 2022 [22]	Yes	Yes	No	ANA (-) myositis profile (-)
Kitajima et al. 2022	Yes	No	Yes	ANA (-) anti-MDA5 (+)

[別のウィンドウで開く](#)

表 3

## BNT162b2 ワクチンを接種した症例:臨床像および抗体プロファイル

Author	Skin involvement	Myositis	ILD	Antibody profile
Theodorou et al. 2021 [6]	No	Yes	No	Unknown
Ramalingam et al. 2021 [7]	No	Yes	No	Unknown
Kaulen et al. 2021	No	Yes	No	ANA (-) anti-PM/ScI-75 (+)
Kaulen et al. 2021	No	Yes	No	ANA (-) anti-SAE1 (+)
Gouda et al. 2022	Yes	Yes	Yes	ANA (+) 1/80 anti-RNP = 39 (<20)
Al-Rasbi et al. 2022	No	Yes	Yes	ANA (-)
Kim et al. 2022 [20]	Yes	Yes	No	ANA (+) (1:160), anti-Pm/scl-75 (+)
Vutipongsatorn et al. 2022	Yes	Yes	No	ANA (-) anti-Mi-2a (+) and anti-Ro-52 (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	Yes	Yes	ANA (+) 1:640 anti-MDA5 (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	Yes	Yes	ANA (-) anti-MDA5 (+) anti-TIF1γ (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	No	Yes	ANA (-) anti-Ro-52 (+) anti-MDA5 (+)
Gonzalez et al. 2022	Yes	No	Yes	ANA (+) 1/640 anti-MDA5 (+) anti-Ro-52 (+)
Magen et al. 2022 [23]	No	Yes	No	ANA (+) myositis profile (-)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	Yes	Anti-Jo1 (+) Ro52 (+)
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-) anti-HMGCR +
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	Yes	ANA (-), myositis profile (-) anti-HMGCR +
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA (-), myositis profile (-) anti-HMGCR +
De Marco et al. 2022 [13]	No	Yes	No	ANA + (Sm/RNP/anti-chromatin +)
Dodig et al. 2022 [24]	No	Yes	No	ANA (+) > 1/640 anti-SRP (+)
Wu et al. 2022 [25]	Yes	Yes	No	ANA (-), anti-TIF-1γ (+)
Camargo-Coronel et al. 2022 [19]	Yes	Yes	No	ANA (-) anti-Mi2a (+) anti-Mi2b (+)
Kreuter et al. 2022	Yes	No	No	ANA (+) 1/320 anti-Ro52 (+) anti-TIF1γ (+) anti-SRP (+)
Holzer et al. 2022 [21]	Yes	Yes	Yes	ANA (-) anti-MDA5 (+) anti-Ro52
Holzer et al. 2022 [21]	Yes	No	No	ANA (+) 1/5120 anti-MDA5 (+)
Holzer et al. 2022 [21]	Yes	No	No	ANA (+) 1/1280 anti-MDA5 (+) anti-NXP2 (+)
Kitajima et al. 2022	Yes	Yes	Yes	ANA (-) anti-MDA5 +
Kitajima et al. 2022	Yes	No	Yes	ANA (-) anti-MDA5 +

別のウィンドウで開く

除外された症例を精査したところ、文献には横紋筋融解症の症例が多数報告されていた。しかしながら、MRI、筋電図検査、または生検のいずれによっても筋炎の診断を確定できなかったため、これらの検査はいずれも本研究には含まれなかった。悪性腫瘍を併発している患者における筋炎 6 例、MSA または MAA を伴わないILD患者における 7 例、最後のワクチン接種から 12 週間以降に症状が発現した 3 例、SLE と診断された患者における 1 例、および骨化性筋炎の 1 例も除外された。

残りの 49 例では、女性の方がわずかに多く(男女比:59 対 41%),平均年齢は 56.55±17.17 歳であった。内訳は、ChAdOx1 ワクチンが 12 例、BNT162b2 ワクチンが 27 例、mRNA-1273 が 8 例、DB15806(CoronaVac)が 1 例、Ad26.COV2.S(Janssen)が 1 例であった。症例の 70%は mRNA ワクチン(BNT162b2 および mRNA-1273)の接種後に確認された。ChAdOx1 ワクチンでは、1 回目の[st]接種後に 5 例(ワクチン接種から症状出現までの平均期



間:12日),2回目の[nd]接種後に6例(3カ月後の接種間隔+ワクチン接種から症状出現までの平均期間:22.5日)の感染が確認された。1例では用量に関する情報が提供されなかった。BNT162b2 ワクチンでは、1回目[1回目]の接種から10例(平均接種期間14.8日),2回目[2回目]の接種から12例(3週間後の接種間隔に平均接種期間14.16日を加えた期間),3回目[3回目]の接種から3例(平均接種期間32.6日、前回の接種からの期間不明)であったが、2例ではワクチン接種に関する情報が提供されなかった。mRNA-1273群では、1回目(平均3日間)の投与後に2例、2回目(3週間間隔+平均4.5日間)の投与後に4例が報告されたが、それ以上の情報が報告されなかった症例も2例あった。Ad26.COV2.S ワクチンについては、1回目の接種から10日後に症状が出現した[4]。DB15806 ワクチンに関する限り、Tanら(2022)[5]は、CoronaVacの2回目の接種から7日後に腓腹部痛、近位筋力低下の構音障害、および嚥下困難を呈した54歳の男性で、免疫介在性壊死性筋炎が発生した1症例について報告している。筋酵素の上昇(CPK=27,000)と抗SRP自己抗体が認められ、筋電図検査では筋炎の特徴が認められたが、CTでは悪性腫瘍の所見は認められなかった。三角筋の生検では、著明な炎症を伴わない壊死再生筋線維の散在が認められた。患者は経口プレドニゾンとIVIgで治療された。

観察された臨床症状に関しては、筋の炎症(MRI検査または適合するEMGもしくは筋生検で認められた筋の浮腫と定義される)が最も多く(79.5%),mRNAワクチンの症例の77%(35例中27例)(BNT162b2では27例中22例、mRNA-1273では8例中5例)、アデノベクターワクチンの症例の84.6%(13例中11例、ChAdOx1およびAd26.COV2では10/12)に認められた(50.0%)。Sケース)。

皮膚病変(53%)はmRNAワクチン群でより多くみられ(35例中22例[62.8%]vs13例中4例[30.7%]),特にmRNA-1273群で多くみられた(8例中7例[87.5%])。

最後に、mRNA群では症例の40%(40%-35例中14例、BNT162b2群では11例、mRNA-1273群では3例)でILDの証拠(34.6%)が同定されたのに対し、アデノベクターワクチン群では3例(21.4%)全てがChAdOx1群であった(23%-13例中3例)。

筋生検は少数の患者でしか実施されていない。したがって、安全に結論を導き出すことはできない。しかし、炎症性筋炎または壊死のいずれかの所見を認める症例もあった。筋生検はすべての症例で実施されているわけではなく(18),所見の記述は症例によって異なり、この所見はかなり混乱を招くものであった。これらの症例のうち、17例に筋炎と一致する炎症の所見が認められ、7例(BNT162b2群4例、ChAdOx1群2例、DB15806ワクチン群1例)に筋生検で壊死の所見が認められた一方で、3例に抗SRP自己抗体、1例に抗HMGR,1例に抗TIFγ、1例にANA(斑点パターン)が認められた。抗SRP自己抗体を認めた4例のうち3例では、筋生検で壊死の所見が認められた(4例目[th]では筋生検が施行されなかった)。抗PM/Sci-75(2例),抗Mi2(1例),抗(Sm/RNP/抗クロマチン+)(1例),抗PI-12+および抗Sci100+(1例),ならびに抗HMGR+(1例)では、皮膚症状またはILDと比較してミオパチーの特徴がより優勢であった。最後に、抗MDA5(+)(13例中11例)では、典型的な皮膚変化(13例中12例)を伴うILDが認められたが、筋肉への浸潤はごくわずかであるか、全く認められなかった。MRI所見も様々であり、散在性の斑状パターンや局所的な炎症からびまん性の筋浮腫まで様々である。

自己抗体プロファイルの状態に関しては、ANA および関連する筋炎プロファイルについて解析が行われた。2 例については情報が提供されなかった[6,7]。ANA は 17 例(36%, BNT162b2 群 10 例、ChAdOx1 群 5 例、mRNA-1273 群 2 例)で陽性と判定された。13 例が検査で抗 MDA 5 陽性を示し(27.6%, BNT162b2 群で 11 例、mRNA-1273 群で 3 例、および ChAdOx1 群で 1 例)、そのうち 8 例が ILD を呈した。抗 Ro 52 抗体は 10 例(21%)で陽性、抗 SRP は 4 例(3 例は筋生検で壊死の証拠があった)、抗 TIF 1 $\gamma$  は 3 例(全て BNT162b2 群で広範な皮膚症状があった)、抗 HMGR 抗体は 3 例(全て BNT162b2 群で全てスタチン系薬剤を投与されていた)であった。筋炎プロファイルが陽性であった残りの症例には、抗 Jo 1(3)、抗 SAE 1(1)、抗 NXP 2(1)、抗 PM/Sci 75(3)、抗 Mi 2 a(2)、抗 Mi 2 b(1)、抗 RNP(1)、および抗 Sci 100(1)抗体を有する個人が含まれていた。

管理に関しては、これらの症例は IIM 治療における標準治療に従って、臨床的重症度を考慮して治療された。4 例(2 例は筋障害性 DM、1 例は軽度のミオパシーを伴う抗 HMGR+, 1 例は三角筋に限定された局所炎症)を除き、高用量のステロイドが積極的に投与された。ほとんどの症例では、初期治療としてグルココルチコイドの静脈内投与が必要であった。内訳は、免疫グロブリン静注が 13 例、シクロホスファミドが 7 例、リツキシマブが 5 例、ミコフェノール酸モフェチルが 6 例、アザチオプリンが 5 例、タクロリムスが 6 例、メトトレキサートが 7 例、ヒドロキシクロキンを 4 例、トファシチニブが 3 例、コルヒチンが 1 例であった。3 例に血漿交換が行われ、1 例にニンテダニブによる治療が開始された。生存率に関しては、4 例がエピソード後も生存しなかった(ILD を伴う抗 MDA 5+抗体 3 例)。

## 討論

ここでは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の炎症性筋炎に関する既存の文献をレビューするとともに、mRNA ワクチン接種後に特発性炎症性筋炎を発症した我々の症例を提示する。その場合は、乳癌の既往を考慮して悪性腫瘍の除外を優先した。DVT、蜂巣炎、敗血症性筋炎などの他の原因は、左腕に顕著な浮腫を引き起こす可能性があり、除外する必要があった。しかし、感染の臨床所見はなく、炎症マーカーは低値のままであった。

注射部位から離れた他の部位の MRI スキャンが実施され、炎症性筋炎が示唆された。この知見は過去の症例と一致していた[8]。症状は自然に消失する可能性があるが、MRI の徴候はワクチン接種後 2 カ月間持続することがある[6]。この症例では、他の公表された症例と一致して、四肢全てに影響を及ぼすミオパシーパターンとともに、有意な筋力低下が認められたことが、免疫調節療法の施行を決定する指針となった。

筋炎関連のワクチン接種は、他の種類のワクチンと関連してすでに報告されているため、新しい現象ではない。筆者らが実施した文献検索では、BCG[9]および HBV ワクチン接種[10]後に皮膚筋炎の症例が報告されている一方、HBV ワクチン接種後に多発性筋炎の症例も報告されている[11]。

COVID-19 ワクチン接種後に筋炎を発症したと報告された症例を対象として実施された文献レビューでは、女性が優勢であることが確認され(男女比=3/2)、これは女性患者で炎症性筋炎の有病率が高いことが知られていること(女性/男性=2-3/1[12])と一致している。ワクチン接種後に感染することが知られている他の IIM 型(HBV および

BCG ワクチン接種後)と比較すると、COVID ワクチン接種後の IIM 型は高齢者(平均年齢 56.55±17.17 歳)に感染するようである。しかしながら、一般的に HBV と BCG は若年で投与されるため、ここで安全な結論を下すことはできない。

報告された症例の大半(70%)は mRNA ワクチン(BNT162b2 および mRNA-1273)に関連したものであった。しかしながら、この観察結果は、これらのワクチンが主にいくつかの国で使用されていたために、より多くの患者がこれらのワクチンに曝露され、より多くの有害事象が予想されるという事実によって説明することができる。筆者らのレビューでは、抗 HMGR 陽性筋炎でスタチン系薬剤の投与を受けていた患者も 3 例認められた[13]。

我々の検索では、悪性腫瘍の所見が認められた患者において、COVID-19 ワクチン接種後に筋炎を発症した 6 症例が報告された(Suppl.表 1 参照)。腫瘍随伴現象の可能性があるため、これらの症例は、混乱を引き起こす可能性以外に合理的な理由がない限り、我々の解析から除外された。しかし、ワクチン接種が炎症性筋炎の発現を促進した可能性(mRNA ワクチンで 6 例中 5 例)を除外することはできない。

今回の解析では、ワクチンと筋炎の時間的関連性を認識するとともに、他の薬剤や感染症など他に寄与する可能性のある因子のリスクを最小限に抑えるため、解析期間を 12 週と恣意的に設定した。この 12 週間という期間は、決して抗 COVID-19 ワクチン接種に関連する筋炎の絶対的な診断基準ではなく、臨床診療で使用することはできない。ワクチン接種開始からの経過時間、複数回投与の場合の正確な用量、ワクチンのスケジュール、ならびに筋炎の症状および特徴の誘発について綿密な評価および正確な構成を行うことで、この厄介であるが臨床的に重要な問題を解決できる可能性がある。これに関連して、初回投与からわずか数日後に症状が発現した患者もいれば、3 回目の投与から数週間後に症状が発現した患者もいることから、注射から筋炎の発現までの時間間隔について結論を出すことも困難である。ワクチンの種類が異なれば接種スケジュールも異なるという事実を考慮すると、さらなる解析はより複雑になる。COVID-19 ワクチンに関連する血小板因子 4(PF4)の VITT[14,15]、ギラン-バレー症候群[8,16]、ベル麻痺[17,18]など、他の自己免疫現象に関するレビューに基づくと、ほとんどの症例がワクチン接種後 30 日以内に記録されており、この時期は宿主反応が最大となった時期と一致していた。

筋生検は、疾患の根底にある原因についてより多くの情報を得る上で特に有用である。病理学的所見は症例によって異なるという証拠がある。筆者らの評価により、MAA または MSA を伴わない血管炎変化を認める症例 [8]、炎症性筋炎の所見を認める症例[2,13,19-22]、壊死性変化を認める症例[13,23]、および免疫介在性壊死性筋炎を認める症例[24,25]がいくつか同定された。ときに、生検所見におけるこれらの相違は、抗原特異的自己抗体の存在および臨床像の不一致と相関しており、筋炎症の発生機序が複雑であることを示唆している。

症例数が限られているため、ワクチン関連の炎症性筋炎の疫学、特徴、および機序に関して安全な結論を導くことはできない。MRI 所見が地理的なパターンから、腕だけでなく大腿部や体幹にも一般的に影響を及ぼすびまん性の高信号域まで様々であることは注目に値する。MSA および MAA が一部の患者で同定された。興味深いことに、Capassoni らが報告した症例では、症状の発現から 4 週間後に自己抗体が出現した。比較的少数の患者に課された全ての制限を考慮すると、症状の発現から 4-8 週間後に筋炎関連自己抗体スクリーニングを繰り返す



返すことは有効な代替法であると思われるが、これはさらに検証する必要がある。ここで重要なことは、抗体陽性の症例における表現型は、それぞれの自己抗体に関連する基礎原因と類似していたということである。したがって、抗 MDA 5+サブグループではILDが優勢な症状であったが、抗 SRP+症例では筋肉の壊死性変化が観察され、抗 TIF 1γ+症例では皮膚病変が優勢であった。

ワクチン接種後の筋炎発症の基礎的機序はまだ明らかではない。SARS-CoV-2 が炎症性筋炎の発症と関連付けられていることに言及することが重要である。Saudら(2021)[26]によると、過去2年間にCOVID-19感染に関連した筋炎の症例が数例報告されており、その中には横紋筋融解症、皮膚筋炎、傍脊椎筋炎、筋無力症などが含まれている。より詳細には、皮膚筋炎の症例では、典型的な発疹だけでなく、四肢体幹の伸側表面に対称性の近位筋力低下を伴う特異性の低い紅斑性発疹が両上下肢にみられた。延髄麻痺の症例も報告されている[27]。ANA、抗 Mi 2、抗 SAE 1、抗 MDA 5などの関連する自己抗体が同定された[28]。これらの症例はいずれも、グルココルチコイド、免疫グロブリン静注、シクロホスファミド、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、MMF、トシリズマブなどの免疫抑制療法により治療されていた。ウイルス感染症は、ポリクローナルな活性化、バイスタンダーによる活性化、または分子擬態などの抗原特異的な機序を介して直接的または間接的に、ウイルスおよび/またはワクチン誘発性筋炎の機序である可能性が高いと考えられてきた[29-31]

興味深いことに、スパイク優性エピトープと筋炎関連の自己抗原標的が関与する免疫学的交差反応性と分子擬態は、COVID-19とその関連ワクチンによって誘導される筋炎の機序である可能性が高いと考えられてきた。

KanducとShoenfield(2020)[32]は、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質とヒトおよびマウスのペプチドの間にはオリゴペプチドとして著しい相同性があることを明らかにし、このウイルスとヒトおよびマウスにおけるスパイクの免疫原性を示す強力な証拠を提示した。興味深いことに、このペプチドの相同性は、このウイルスによって重度の影響を受けていない他の哺乳類では観察されなかった。このことは、ワクチンやモノクローナル抗体を生産する際に適切な動物モデルを選択するという観点から考慮することが重要である。しかし、分子擬態や免疫学的交差反応の証拠はこれまでのところ得られていない。

mRNA ワクチンはSARS-CoV-2の融合前スパイク糖タンパク質をコードするのに対し、アデノウイルスワクチンは同ウイルスのスパイク(S)タンパク質をコードする遺伝子を含むアデノウイルスベクターである。mRNA ワクチンは、特異的な抗原エピトープ(タンパク質)をコードするだけでなく、それ自体を核酸としてコードすることによっても免疫反応を引き起こすことができる[33]。この mRNA はナノ粒子またはリポソームに囲まれており、ナノ粒子またはリポソームは mRNA を無傷に保ち、RNases による切断から逃れるのを助けている。これらの粒子は、細胞膜への融合とエンドサイトーシスによって細胞質の mRNA を輸送する[34]。しかし、細胞質にある間は、mRNA はいくつかのパターン認識受容体(PRR)に結合することができ、その中には Toll 様受容体(TLR)、レチノイン酸誘導性遺伝子 1(RIG-1)、黒色腫分化関連タンパク質 5(MDA5)などがあり、1型インターフェロンと転写因子 NF-κB を介した炎症カスケードを刺激する[35]。動物モデルで報告されているように、TLR4-HMGB1 経路は炎症性筋炎の発生機序において主導的な役割を果たしており、MHC-I および IL-6 や TNF-α など他の炎症性サイトカインの発現を増加させている[36,37]。これは免疫系の機能が亢進している遺伝的素因をもつ人では特に重要である[38]。最後に、スパイクタンパク質によって誘発される筋炎の機序として提唱されているものには、T細胞およびB細胞のク

ローン性増殖とそれに続く炎症性サイトカインの産生が関与しており、バイスタンダーによる筋損傷につながるものもある。

## 結論

---

SARS-CoV-2 のワクチン接種によって誘発される炎症性筋炎はまれである。基礎にある機序はまだ明らかになっておらず、この複雑な病態を解明するにはさらなる研究が必要である。ワクチン誘発性またはワクチン関連の免疫介在性筋炎の根本的な原因をより詳細に解明するためには、SARS-CoV-2 のスパイク特異的反応と自己関連の自己反応性反応との密接な相互作用について、より深い洞察が緊急に必要とされている。

## 補足情報

---

以下は電子的な補足資料へのリンクである。

[Supplementary file1 \(DOCX 115 KB\)](#)<sup>(115K, docx)</sup>

## Abbreviation

DM	Dermatomyositis
DVT	Deep vein thrombosis
CPK	Creatine phosphokinase
AST	Aspartate aminotransferase
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
CRP	C-reactive protein
MRI	Magnetic resonance imaging
LDH	Lactate dehydrogenase



CT	Computed tomography
ANA	Antinuclear antibodies
PCR	Polymerase chain reaction
EMG	Electromyogram
MSA	Myositis-specific antibodies
MAA	Myositis-associated antibodies
SLE	Systemic lupus erythematosus
ILD	Interstitial lung disease
PF4	Platelet factor 4

## 著者の貢献

---

Syrmou V:原稿の下書き、文献の包括的なレビュー、患者の診療とフォローアップ、アートワーク。Liaskos C:自己抗体検査、統計解析、論文の批判的レビュー。Ntavari N:文献検索、論文の批判的レビュー。Mitsimponas 啓:文献検索と批判的レビュー(critical review of the manuscript)。Simopoulou 徹:臨床データの収集、患者のケア、論文の批判的レビュー。Alexiou I:臨床データの収集、患者のケア、論文の批判的レビュー。Vlychou M:放射線学的評価、原稿の批判的レビュー。Katsiari C:臨床データの収集、患者のケア、原稿の批判的レビュー。Bogdanos D.P.:独自のアイデア、文献のレビュー、原稿の作成、臨床データの収集、全般的な監督。

## 資金源

---

オープンアクセスによる資金提供:HEAL-Link Greece.

## データの利用可能性

---

本稿の基礎となるデータは、合理的な要請があれば、責任著者に共有される。

\*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。

## デklarেশion

---

### 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

---

### 出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図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。

## Contributor Information

---

Vasiliki Syrmou, Email: [rg.oohay@ykcivuumrys](mailto:rg.oohay@ykcivuumrys).

Christos Liaskos, Email: [rg.htu.dem@hcsoksail](mailto:rg.htu.dem@hcsoksail).

Niki Ntavari, Email: [moc.liamg@iravatnikin](mailto:moc.liamg@iravatnikin).

Konstantinos Mitsimponas, Email: [moc.oohay@sokistim](mailto:moc.oohay@sokistim).

Theodora Simopoulou, Email: [moc.liamg@uoluopomis.arod](mailto:moc.liamg@uoluopomis.arod).

Ioannis Alexiou, Email: [rg.htu.dem@uoixelaoi](mailto:rg.htu.dem@uoixelaoi).

Marianna Vlychou, Email: [rg.htu@uohcylvm](mailto:rg.htu@uohcylvm).

Christina G. Katsiari, Email: [moc.liamg@5002kgc](mailto:moc.liamg@5002kgc).

Dimitrios P. Bogdanos, Email: [rg.htu.dem@sonadgob](mailto:rg.htu.dem@sonadgob).

## References

---

1. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. World J Clin Cases. Baishideng Publishing Group Co; 2020;8:3621–44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

2. Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage C, Jordan B, Purrucker J, Haubner C, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022;29:555–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15147> [PMC free article] [PubMed]
3. Camacho-Domínguez L, Rodríguez Y, Polo F, Restrepo Gutierrez JC, Zapata E, Rojas M, et al. COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *J Transl Autoimmun*. Elsevier B.V.; 2022;5. [PMC free article] [PubMed]
4. Gouveia J, Barros C, Caldeira M, Ferreira C, Freitas R. Inflammatory myopathy secondary to SARS-CoV-2 vaccination. *Isr Med Assoc J*. 2022;24:444. [PubMed] [Google Scholar]
5. Tan C, Toh T, Toh Y, Wong K, Shahrizaila N, Goh K. A temporal association between COVID-19 vaccination and immune-mediated necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2022;65. [PubMed]
6. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, Gianniki M, Tsifetaki N. COVID-19 vaccine-related myositis. *QJM: Int J Med*. 2021;114:424–5. doi: 10.1093/qjmed/hcab043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Ramalingam S, Arora H, Lewis S, Gunasekaran K, Muruganandam M, Nagaraju S, et al. COVID-19 vaccine-induced cellulitis and myositis. *Cleve Clin J Med*. Cleveland Clinic Educational Foundation; 2021;88:648–50. [PubMed]
8. Maramattom BV, Philips G, Thomas J, Santhamma SGN. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination. *Lancet Rheumatol*. Elsevier Ltd; 2021. pp. e747–9. [PMC free article] [PubMed]
9. Kåss E, Straume S, Mellbye OJ, Munthe E, Solheim BG. by OJ, Munthe E, Solheim BG. Dermatomyositis associated with BCG vaccination. *Scand J Rheumatol*. 1979;8:187–91. doi: 10.3109/03009747909114454. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. HBV vaccine and dermatomyositis: is there an association? *Rheumatol Int*. 2008;28:609–612. doi: 10.1007/s00296-007-0485-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Ramírez-Rivera J, Vega-Cruz AM, Jaume-Anselmi F. Polymyositis: rare complication of hepatitis B vaccination. An unusual cause of toxic shock syndrome. *Bol Asoc Med P R*. 2003;95:13–6. [PubMed] [Google Scholar]
12. Cheeti A, Brent LH, Panginikkod S. Autoimmune Myopathies. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. [PubMed]
13. de Marco G, Giryes S, Williams K, Alcorn N, Slade M, Fitton J, et al. A large cluster of new onset autoimmune myositis in the Yorkshire region following SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel)*. MDPI; 2022;10:1184–97. [PMC free article] [PubMed]
14. Schultz NH, Sjørøvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-Barré syndrome variant occurring after <sc>SARS-CoV-2</sc> vaccination. *Ann Neurol*. 2021;90:315–318. doi: 10.1002/ana.26144. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Cirillo N, Doan R. The association between COVID-19 vaccination and Bell's palsy. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:5–6.

- doi: 10.1016/S1473-3099(21)00467-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:450–452. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00076-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Camargo Coronel A, Jiménez Balderas FJ, Quiñones Moya H, Hernández Zavala MR, Mandinabeitia Rodríguez P, Hernández Vázquez JR, et al. Dermatomyositis post vaccine against SARS-COV2. *BMC Rheumatol*. BioMed Central Ltd; 2022;6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
20. Kim JH, Kim JH, Woo CG. Clinicopathological characteristics of inflammatory myositis induced by COVID-19 vaccine (Pfizer-BioNTech BNT162b2): a case report. *J Korean Med Sci*. Korean Academy of Medical Science; 2022;37. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
21. Holzer MT, Krusche M, Ruffer N, Haberstock H, Stephan M, Huber TB, et al. New-onset dermatomyositis following SARS-CoV-2 infection and vaccination: a case-based review. *Rheumatol Int*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
22. Kondo Y, Oyama M, Nakamura Y, Matsubara S, Tanikawa A, Kaneko Y. Dermatomyositis-like rash and inflammatory myopathy after mRNA-1273 vaccination. *Rheumatology (Bulgaria)*. Medical Information Center. 2022;61:E171–3. [[PubMed](#)]
23. Magen E, Mukherjee S, Bhattacharya M, Detroja R, Merzon E, Blum I, et al. Clinical and molecular characterization of a rare case of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine-associated myositis. *Vaccines (Basel)*. MDPI; 2022;10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
24. Dodig D, Fritzier MJ, Naraghi A, Tarnopolsky MA, Lu JQ. Immune-mediated necrotizing myopathy after BNT162b2 vaccination in a patient with antibodies against receptor-binding domain of SARS-CoV-2 and signal recognition particle. *Muscle Nerve*. John Wiley and Sons Inc; 2022. pp. E11–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
25. Wu M, Karim M, Ashinoff R. COVID-19 vaccine-associated dermatomyositis. *JAAD Case Rep*. Elsevier Inc.; 2022;23:58–60. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
26. Saud A, Naveen & R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and myositis: what we know so far. 1926; Available from: 10.1007/s11926-021-01023-9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
27. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve*. 2020;62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
28. Gokhale Y, Patankar A, Holla U, Shilke M, Kalekar L, Karnik ND, et al. Dermatomyositis during COVID-19 pandemic (a case series): is there a cause effect relationship? *J Assoc Physicians India*. 2020;68:20–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Adler BL, Cristopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
30. Sarkar K, Weinberg CR, Oddis C v, Medsger TA, Plotz PH, Reveille JD, et al. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005;52:2433–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21198> [[PubMed](#)]
31. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, Arkema EV. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case – control study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1803–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211174. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes:

- implications for the vaccine. 2026. 10.1007/s12026-020-09152-6 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
33. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to “potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases”. *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
34. Marć MA, Domínguez-Álvarez E, Gamazo C. Nucleic acid vaccination strategies against infectious diseases. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12:1851–1865. doi: 10.1517/17425247.2015.1077559. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol*. 2014;5:342. doi: 10.3389/fimmu.2014.00342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Wan Z, Zhang X, Peng A, He M, Lei Z, Wang Y. TLR4-HMGB1 signaling pathway affects the inflammatory reaction of autoimmune myositis by regulating MHC-I. *Int Immunopharmacol*. 2016;41:74–81. doi: 10.1016/j.intimp.2016.10.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Zong M, Bruton JD, Grundtman C, Yang H, Li JH, Alexanderson H, et al. TLR4 as receptor for HMGB1 induced muscle dysfunction in myositis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1390–1399. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202207. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Pelka K, Shibata T, Miyake K, Latz E. Nucleic acid-sensing TLRs and autoimmunity: novel insights from structural and cell biology. *Immunol Rev*. 2016;269:60–75. doi: 10.1111/imr.12375. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from Immunologic Research are provided here courtesy of **Springer**