

Otolaryngology adverse events following

COVID-19 vaccines

COVID-19 ワクチン接種後に発生した耳鼻咽喉科領域の有害事象

A.COLIZZA,M.RALLI,R.TURCHETTA,A.MINNI,A.GRECO,M.DE VINCENTII

<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4113-4116.pdf>

Department of Sense Organs, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

要約。-目的:以下のアウトブレイク以降:

COVID-19 パンデミック(世界的大流行)とは、この感染症を予防し、重篤な疾患を予防するワクチンの開発を目的とした国際的な科学団体である。これまでに、**COVID-19** ワクチンで様々な有害事象が報告されており、その大半が軽度から中等度である。

材料と方法:この短いコミュニケーションでは、入手可能な文献をレビューし、**COVID-19** ワクチン接種後に報告された最も頻度の高い耳鼻咽喉科領域の有害事象について説明した。

結果:文献に記載されている **COVID-19** ワクチン接種後に最も多く発生した有害事象は、耳鳴、突如の感音難聴、回転性めまい、めまいなどの前庭聴覚症状である。その他の副作用としては、顔面神経麻痺、鼻出血、口腔症状(扁平苔癬、出血、潰瘍、小水疱)などがある。

結論:**COVID-19** ワクチンは、**SARSCoV-2** の感染拡大を抑制する上で最も重要である。耳鼻咽喉科関連の副作用が報告されているが、重度のものや生命を脅かすものはなかった。これらの作用の基礎にある機序はまだほとんどわかっていない。

Key Words:

COVID-19, Vaccines, Adverse events, Otolaryngology.

Medicines Agency:EMA)によって承認された最初の **COVID-19** ワクチンは、BioNTech Manufacturing GmbH(ドイツ、マインツ)と Pfizer Inc(米国ニューヨーク州ニューヨーク)によって開発された。その後、いくつかのワクチンが開発されている:メッセンジャー RNA(mRNA)ワクチン(mRNA-1273,Moderna 社)や、Ad26.COV2.S(Janssen-Johnson&Johnson 社)や ChAdOx1 nCov-19(Oxford/AstraZeneca 社)などのヒトおよび霊長類のアデノウイルスベクターを用いて製造されたワクチンなどである[4].

これまでに、**COVID-19** ワクチンの様々な副作用が報告されており、そのほとんどが軽度から中等度である。これは、**COVID-19** ワクチン接種後に最も多く報告された耳鼻咽喉科領域の有害事象についてレビューし、コメントを寄せた最初の論文である。

材料と方法

聴覚および前庭系の有害事象

COVID-19 ワクチンによる聴覚および前庭系の有害事象がいくつか文献で報告されている。イタリア医薬品庁(Italian Drug Agency:AIFA)および英国医薬品医療製品規制庁(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency:MHRA)のデータベースで報告されているワクチン接種後の前庭聴覚に関する有害事象には回転性めまい、浮動性

はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARSCoV-2)の感染拡大は、各国の医療システムに劇的な影響を及ぼしている[1,2].それ以来、医学界はこの感染症を予防し、重篤な疾患を予防するワクチンの開発を目指してきた[3].

2020年12月に欧州医薬品庁(European

*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。

めまい、耳鳴などがあり、全体での発生率は AIFA で 0.15%, MHRA で 0.41%であった[5].

Parrino ら[6]は、BNT162b2 mRNA ワクチンの注射後に耳鳴が発生した 3 症例について報告したが、純音聴力検査では聴力は正常で、脳MRIでも異常は認められなかった。Formeister ら[7]は、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)で報告された突発性難聴(sudden neurosensitive hearing loss: SSHL)の症例を数例報告した。米国における Vaccine Adverse Events Reporting

System(VAERS)計86,553,330回のワクチン接種のうち、時間的な関連性(ワクチン接種から3週間以内のSSHLの発症)があり、報告の信頼性(聴覚所見またはステロイド治療の記録)が高いSSHL症例40例(0.000046%)が報告された。このうち28例はPfizer社のワクチン接種後に発生したもので、12例はModerna社のワクチン接種後に発生したものであった。

Jeong ら[8]は、ワクチン接種後に発生した SSHLの3症例(Pfizer-BioNTechが2例、Oxford-AstraZenecaが1例)について報告した。

表 I.COVID-19 ワクチン接種後に文献で報告された聴覚および前庭系の有害事象 SSHL:Sudden Neurosensitive Hearing Loss(突然の感音難聴)

Author	Vaccine	Tinnitus	SSHL	Vertigo	Dizziness
Ciorba et al ⁵ according to MHRA	Pfizer-BioNTech	153 (0.09%)	71 (0.04%)	1,406 (0.84%)	-
	Oxford-AstraZeneca	113 (0.17%)	25 (0.04%)	885 (1.33%)	-
	Moderna	12 (0.10%)	10 (0.09%)	90 (0.80%)	-
Ciorba et al ⁵ according to AIFA	Pfizer-BioNTech	1257 (0.49%)	335 (0.14%)	985 (0.38%)	-
	Oxford-AstraZeneca	3,727 (0.47%)	24 (0.08%)	78 (0.26%)	-
	Moderna	110 (0.37%)	724 (0.09%)	2,175 (0.27%)	-
Parrino et al ⁶	Pfizer-BioNTech	3	-	-	-
Formeister et al ⁷	Pfizer-BioNTech	-	28 (0.3%)	-	-
	Moderna	-	12	-	-
Jeong et al ⁸	Pfizer-BioNTech	-	2	-	-
	Oxford-AstraZeneca	-	1	-	-
Di Mauro et al ⁹	Pfizer-BioNTech	-	-	23	-
	Oxford-AstraZeneca	-	-	5	-
	Moderna	-	-	4	-
	Janssen-Johnson	-	-	1	-
Wichova et al ¹⁰	Pfizer-BioNTech	15	25	5	8
Kadali et al ¹¹	Pfizer-BioNTech	16 (1.99%)	-	20 (2.49%)	-

ディマウロら[9]は、COVID-19 ワクチン接種後 48 時間以内に急性の回転性めまいが 30 例、浮動性めまいが 3 例発生したことを報告した。そのうち 9 例に良性発作性頭位めまい症が認められ、7 例では前庭または中枢の障害を示す臨床所見が認められなかった。

Wichova ら[10]は、SSHL 患者 25 例、耳鳴患者 15 例、浮動性めまい患者 8 例、回転性めまい患者 5 例について報告している。医療従事者を対象として Pfizer 社-BIONTECH 社製ワクチンの副作用を調査した別の研究[11]では、回転性めまい様の症状が 20 例、耳鳴が 16 例で認められた。表 I に、文献で報告されている COVID-19 ワクチン接種後の前庭聴覚障害の詳細を示す。

COVID-19 ワクチン接種後の前庭系変化の病態生理学的機序は不明である。一般に、報告された症例にはアトピーと自己免疫疾患の病歴がある;したがって、病因には過敏反応、異常な自己免疫反応、および蝸牛または前庭系に向かう血管炎または血管虚血が関与している可能性がある[12,13].

表 II.COVID-19 ワクチン接種後に顔面神経麻痺が文献で報告された。

Author	Vaccine	Facial nerve palsy
Baden et al ¹⁴	Pfizer-BioNTech	4/38,000 (0.0105%)
Baden et al ¹⁴	Moderna	3/30,420 (0.0098%)
Falsey et al ¹⁵	Oxford-AstraZeneca	3/12,021 (0.025%)

COVID-19 ワクチン接種後に発生した耳鼻咽喉科領域の有害事象

表 III.COVID-19 ワクチン接種後に発生したその他の耳鼻咽喉科領域の有害事象

Author	Vaccine	Epistaxis
Trogstad et al ²¹	Pfizer-BioNTech	9 (0.3%) first dose
	Moderna	15 (0.5%) second dose
	Oxford-AstraZeneca	106 (2.1%) first dose
Sharda et al ²⁴	Pfizer-BioNTech	<i>Lichen planus (1 patient)</i>
Riad et al ²⁵	Pfizer-BioNTech	Burning or bleeding gingiva 17/522 (3.3%) Blisters 11/522 (2.1%) Ulcers 10/522 (1.9%) Vesicles 8/522 (1.5%)

顔面神経麻痺

COVID-19 ワクチン接種後に Unilateral 顔面神経麻痺が報告されている。Pfizer 社と BIONtech 社が共同で実施した臨床試験において、FDA は 38,000 人の集団(0.0105%)で 4 例の顔面麻痺を報告した[14].Moderna 社が実施したワクチンの第 3 相試験では、ワクチン接種群でベル麻痺が 3 例報告され、30,420 例(0.0098%)が参加した[14].Oxford-AstraZeneca 社の臨床試験では、参加者 12,021 例(0.025%)中 3 例の症例が報告された[15].その後も他の症例が報告されており、一般的に高用量のステロイドが投与され、3～6 カ月後には顔面機能が完全に回復していた[16-18].

これらの事象の発生機序は不明であるが、インフルエンザおよび髄膜炎菌ワクチンで示されているように[19,20],潜伏していた休眠ウイルスの再活性化によって引き起こされた可能性がある。

COVID-19 ワクチン接種後の顔面神経麻痺に関する第 III 相試験の結果を表 II に示す。

その他の有害事象

COVID-19 ワクチン接種後に文献で報告されたその他の耳鼻咽喉科領域の有害事象を表 III に示す。具体的には鼻出血や口腔内変化などがある。

COVID-19 ワクチン接種後の出血エピソードを調査した大規模集団コホート研究[21]では、mRNA ワクチン(Pfizer-BioNtech または Moderna)の 1 回目接種後の鼻出血発生率が

0.3%,2 回目接種後の鼻出血発生率が 0.5%であったことが報告された。ベクター非含有ワクチン(Oxford-AstraZeneca 社)接種後の鼻出血の発生率は 2.1%であった。

この2つのワクチン間の差は統計学的に有意であった[21].この研究では、mRNAワクチンとアデノベクターワクチンの両方が、免疫を介した血小板破壊および血小板減少症を引き起こす可能性があるという仮説が立てられた[22].

ワクチン接種後に皮膚扁平苔癬が発生した症例報告[23]がいくつか報告されているが、そのうち Pfizer 社-BIONtech 社製ワクチンの接種後に扁平苔癬やその他の皮膚病変の既往がない 35 歳女性の口腔に生じた症例は 1 例のみであった[24].

Riad ら[25]は、Pfizer 社と BIONtech 社のワクチンの接種後に口腔内に生じたその他の副作用として、歯肉の灼熱感または出血(3.3%),水疱(2.1%),潰瘍(1.9%),小水疱(1.5%)などを報告している。少数の症例で口角炎、口臭および口腔乾燥症が報告されている。一般に、これらの事象はワクチン接種の 1～3 日後に発現した。

結論

COVID-19ワクチンは、SARS-CoV-2の感染拡大を抑制する上で最も重要である。今日までに世界中で100億回以上の投与が行われており、報告されている副作用の数は限られている。耳鼻咽喉科領域で発生した有害事象には、前庭聴覚の変化、顔面麻痺、鼻

出血などがあつた。しかし、いずれの症例においても重度であつたり生命を脅かすものではなかつた。これらの作用の基礎にある機序はまだほとんどわかつていない。

利益相反

著者全員が利益相反がないことを宣言している。

資金源

著者らは資金源がないことを宣言している。

参考文献

- 1) Miller IF, Becker AD, Grenfell BT, Metcalf CJE. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. *Nat Med* 2020; 26: 1212-1217.
- 2) Hartley DM, Perencevich EN. Public Health Interventions for COVID-19: Emerging Evidence and Implications for an Evolving Public Health Crisis. *JAMA* 2020; 323: 1908-1909.
- 3) Golob JL, Lugogo N, Luring AS, Lok AS. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. *JCI Insight* 2021; 6.
- 4) Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* 2021; 325: 1318-1320.
- 5) Ciorba A, Bianchini C, Caranti A, Skarzynski PH, Pelucchi S, Hatzopoulos S. Incidence of Audiological Adverse Effects Induced by COVID-19 Vaccines: A Preliminary Study. *Ear Nose Throat J* 2021; 1455613211048975.
- 6) Parrino D, Frosolini A, Gallo C, De Siati RD, Spinato G, de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *Int J Audiol* 2021; 1-4.
- 7) Formeister EJ, Chien W, Agrawal Y, Carey JP, Stewart CM, Sun DQ. Preliminary Analysis of Association Between COVID-19 Vaccination and Sudden Hearing Loss Using US Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System Data. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147: 674-676.
- 8) Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis* 2021; 113: 341-343.
- 9) Di Mauro P, La Mantia I, Cocuzza S, Sciancalepore PI, Rasa D, Maniaci A, Ferlito S, Tundo I, Anzivino R. Acute Vertigo After COVID-19 Vaccination: Case Series and Literature Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 790931.
- 10) Wichova H, Miller ME, Derebery MJ. Otolgic Manifestations After COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience. *Otol Neurotol* 2021; 42: e1213-e1218.
- 11) Kadali RAK, Janagama R, Peruru S, Malayala SV. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare

workers. *Int J Infect Dis* 2021; 106: 376-381.

12) Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, Aimoni C, Pelucchi S, Skarzynski PH, Hatzopoulos S. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 32: 2058738418808680.

13) Ralli M, D'Aguanno V, Di Stadio A, De Virgilio A,

Croce A, Longo L, Greco A, de Vincentiis M. Audiovestibular Symptoms in Systemic Autoimmune Diseases. *J Immunol Res* 2018; 2018: 5798103.

14) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey

S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T, Group CS. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-416.

15) Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, Neuzil KM, Hahn W, Hunt J, Mulligan MJ, McEvoy C, DeJesus E, Hassman M, Little SJ, Pahud BA, Durbin A, Pickrell P, Daar ES, Bush L, Solis J, Carr QO, Oyedele T, Buchbinder S, Cowden J, Vargas SL, Guerrero Benavides A, Call R, Keefer MC, Kirkpatrick BD, Pullman J, Tong T, Brewinski Isaacs M, Benkeser D, Janes HE, Nason MC, Green JA, Kelly EJ, Maaske J, Mueller N, Shoemaker K, Takas T, Marshall RP, Pangalos MN, Villafana T, Gonzalez-Lopez A, AstraZeneca AZDCSG. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 385: 2348-2360.

16) Burrows A, Bartholomew T, Rudd J, Walker D. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e20210177. Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol* 2021; 268: 3589-3591.

18) Gomez de Terreros Caro G, Gil Diaz S, Perez Ale M, Martinez Gimeno ML. Bell's palsy following COVID-19 vaccination: a case report. *Neurologia (Engl Ed)* 2021; 36: 567-568.

19) Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT, VAERS Working Group. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 505-510.

20) Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 450-452.

21) Trogstad L, Robertson AH, Mjaaland S, Magnus P.

Association between ChAdOx1 nCoV-19 vaccination and bleeding episodes: Large population-based cohort study. *Vaccine* 2021; 39: 5854-5857.

22) Helms JM, Ansteatt KT, Roberts JC, Kamatam S, Foong KS, Labayog JS, Tarantino MD. Severe, Refractory Immune Thrombocytopenia Occurring After SARS-CoV-2 Vaccine. *J Blood Med* 2021; 12: 221-224.

23) Routray S, Mishra P. A probable surge in oral lichen planus cases under the aura of coronavirus in females in India. *Oral Oncol* 2020; 109: 104714.

24) Sharda P, Mohta A, Ghiya BC, Mehta RD. Development of oral lichen planus after COVID-19 vaccination - a rare case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e82-e83.

25) Riad A, Hockova B, Kantorova L, Slavik R, Spurna L, Stebel A, Havrilak M, Klugar M. Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14