

[Ann Med Surg \(Lond\)](#). 2022 Mar; 75: 103293.

Published online 2022 Jan 25. doi: [10.1016/j.amsu.2022.103293](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103293)

PMCID: PMC8788157

PMID: [35096388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35096388/)

SARS-CoV-2 vaccine-associated-tinnitus: A review

SARS-CoV-2 ワクチン関連耳鳴:レビュー

[Syed Hassan Ahmed](#),^a [Summaiyya Waseem](#),^a [Taha Gul Shaikh](#),^a [Nashwa Abdul Qadir](#),^a [Sarush Ahmed Siddiqui](#),^a [Irfan Ullah](#),^{b,*} [Abdul Waris](#),^b and [Zohaib Yousaf](#),^{c,**}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8788157/>

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 に対する世界的なワクチン接種の推進は、歴史的なペースで進められている。ワクチン接種後に血栓性血小板減少症、心筋炎などの予期しない有害作用が報告されている。最近では、ワクチン接種後に耳鳴が発生した症例が報告されている。

Vaccine Adverse Events Reporting System(VAERS)によると、2021 年 9 月 14 日までに、ワクチン接種後に発生したコロナウイルスによる耳鳴が 12,247 例報告されている。我々の知る限りでは、これはワクチン投与後の耳科的症状を評価した最初のレビューであり、潜在的な病態生理、臨床的アプローチおよび治療を評価することを目的としている。発生率は低いが、ワクチン関連耳鳴の正確な機序および治療法を理解する必要がある。

Keywords: COVID-19, COVID-19 vaccine, SARS-CoV-2, Vaccine-associated tinnitus, Tinnitus, Ear ringing

要点

世界的な COVID-19 ワクチン接種プログラムにより、感染による入院および死亡が有意に減少した。

VAERSによると、2021年9月14日までに、ワクチン接種後に発生したコロナウイルスによる耳鳴が12,247例報告されている。

このレビューでは、COVID-19 ワクチンに関連する耳鳴の潜在的な機序、診断、および管理に焦点を当てる。

コルチコステロイドは、SARS-CoV-2 ワクチン関連の耳鳴に対する第1選択の治療選択肢であった。

1.はじめに

SARS-CoV-2 は世界で約2億2500万人に感染し、460万人が死亡している[1]。一般的には発熱、乾性咳嗽、息切れ、疲労、および筋肉痛として現れる。しかしながら、肺炎、白血球減少、腎不全、心筋障害、中枢神経系障害などの重度の合併症を引き起こす可能性もある[2]。

ワクチン接種は、ほぼ間違いなく SARS-CoV-2 に対する最も効果的な予防手段である。2020年8月、ロシアは Sam aleya National Center of Epidemiology and Microbiology が開発したヒトアデノウイルスベクター rAd26 および rAd5 をベースとするコロナウイルスワクチンであるスプートニク V 型を最初に登録した国となった。しかし、このワクチンは第 III 相試験なしで承認されたため、安全性に懸念が生じている[3]。

現在使用可能なワクチンは臨床試験を経て、許容可能な安全性プロファイルと有効性が実証された後に承認されたものである[4]。現在までに55億回のワクチン接種が行われている[1]。ワクチンの有害作用はほとんどが軽度で一過性であり、一般的には接種部位の疼痛、発熱、頭痛、筋肉痛、易疲労感、悪寒[5]、ばら色糝糠疹などの皮膚症状[6]などがある。しかしながら、アナフィラキシー[7]、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症[8]、心筋炎[9]などの重度の合併症も報告されている。SARS-CoV-2 による入院と死亡を減少させるという点では、ワクチンの有益な効果はワクチンの有害作用をはるかに上回る[10,11]。

SARS-CoV-2 の耳科的症状の調査では、耳鳴、難聴、感音難聴(SNHL)、耳痛などの発生率が示唆されている。しかし、統計的に有意であったのは耳鳴および難聴との関連のみであった[12]。最近では、ベクターベースと mRNA ベースの両方の SARS-CoV-2 ワクチン接種後に耳鳴の症例が報告されている[13,14]。Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)によると、コロナワクチン接種後に発生した耳鳴の報告例は12,247例に上る[15]。

耳鳴は、聴覚の症状の 1 つであり、外的な聴覚刺激がなくても、意識的に音を知覚することを特徴とする。有病率は集団のサブセットによって異なる[16]。Jong Kim らの研究では、Korean National Health and Nutrition Examination Survey のデータを用いて、耳鳴の有病率が 20～98 歳の成人で 20.7%であることが報告された[17]。National Health and 栄養調査 Survey のデータによると、全人口に占める割合は 16.5%であり、アジア系アメリカ人では 6.6%であった[18]。有病率の高さに加えて、男性であること、聴覚障害、耳感染症、ストレス、失業、兵役、脂質異常症、変形性関節症、関節リウマチ、喘息、うつ病、甲状腺疾患、騒音への曝露、頭部損傷の既往など、多数の危険因子との関連が報告されている[17,19]。

ここでは、SARS-CoV-2 ワクチンと耳鳴との関連性について概説する。このレビューの目的は、ワクチン接種後の耳鳴の潜在的な病態生理、診断への臨床的アプローチおよび管理を評価することである。

2.文献調査、データ抽出及び結果

2 人の独立した著者(SHA、TGS)が、PubMed、Cochrane Library、および Google Scholar を対象として、開始時から 2021 年 9 月 12 日まで、言語制限なしで徹底的な文献検索を実施した。包括的な結果を得るために、キーワード「SARS-CoV-2 Vaccine」、「Coronavirus Vaccine」、「Corona Vaccine」、「COVID-19 Vaccine」、「Tinnitus」、「Ear Ringing」、「Otologic Symptoms」で構成され、ブール演算子「OR」および「AND」で区切られた検索文字列を使用する。関連する全ての症例報告、症例集積研究、コホート研究、論説および書簡がレビューされた。灰色文献と関連論文の参考文献もスクリーニングされた。文献検索の結果を図 1 に要約する。この研究は Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)2020 の基準に沿って報告されている[20]。

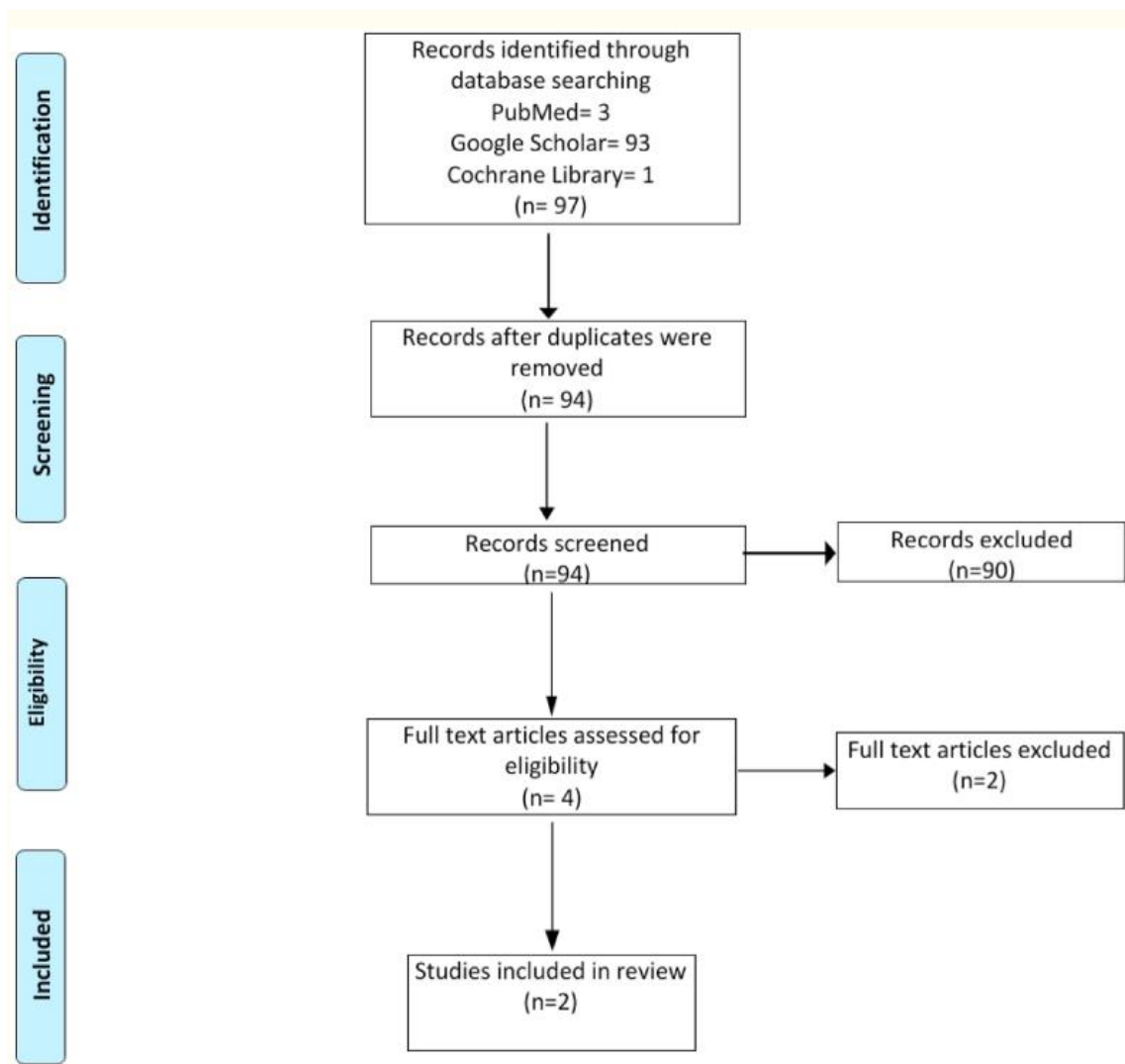


図 1

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses(PRISMA)のフローチャート

最終的には、2つの研究[13,14](症例報告と症例集積研究)がレビューの対象とされた。これらの研究は4人の患者(男性3人、女性1人)のデータから成り、平均年齢は 41.8 ± 12.6 歳であった。次の図(図2)は、これらの症例が報告された地理的な場所を示している。報告された4例のうち3例はイタリアで発生したもので、1例は台湾からの報告であった。これらの知見とともに、今後の研究によって、特定の個人が他の個人よりもCOVID-19ワクチン関連の耳鳴に罹患しやすくなる可能性のある性別、年齢層、および地理的位置を予測できる可能性がある。

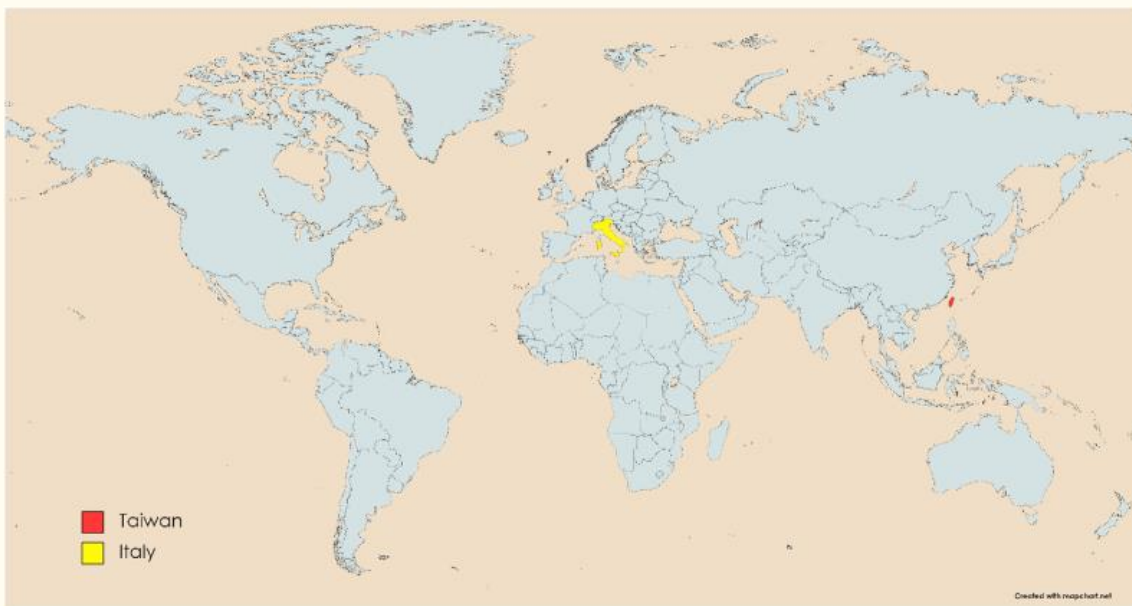


図 2

報告症例の地理的分布

研究の選択に続いて、2人の独立した著者(SWとNAQ)が、著者の氏名、患者の年齢と性別、過去の病歴、接種されたワクチン、接種から症状発現までの時間、主訴、臨床検査所見、治療介入、転帰から構成されるすべての関連データを表にまとめた。全ての重要な所見を表1に要約する。不一致が認められた場合は、3人目の評価者(SS)との協議により解決した。

表 1

文献レビューの結果を表にしたもの。

著者	AgeSex	既往歴	接種されたワクチン	ワクチン接種から症状発現までの期間	主訴	検査	治療	結果
Tao-Tsengら[14]	37歳男性	緑内障はラタノプロストおよびプリモニジンの点眼薬で治療する	ChAdOx1 nCoV-19 AstraZeneca(1回目接種)	5時間	間欠的で高調な右耳鳴り、悪寒と筋肉痛を伴う高熱。持続する高調の耳鳴と間欠的な低音の耳鳴へと進行した。	THI=28(ワクチン接種から5時間後)THI=46(救急外来を受診した後)5月1日の聴力検査では、PTAは正常、SiSiTHI短縮(治療後)=0であった	デキサメタゾン 10 mg 静注とプレドニゾン 5 mg 経口を1日3回、3日間単回投与。	4日目に回復
Parrinoら[13]	37歳女性	緑内障、分類不能な結合組織疾患、および20年前の急性中耳炎に	BNT162b2 mRNA ワクチン Pfizer(1回目)	7時間	右耳の耳鳴、短期的なめまい、注射部位の痛み。	耳鏡検査は正常であった。PTAにより、正常な両側聴力と右 earTHI のわずかな非対称性が明らかにされた=90/100 耳鳴の心理音響測定=10,000 HzTHI(治療	Deflazacort 30 mg を最初の5日間は毎日経口投与し、続いて15 mg/日を次の5日間投与する。	回復中

著者	AgeSex	既往歴	接種されたワクチン	ワクチン接種から症状発現までの期間	主訴	検査	治療	結果
Parrino ら[13]	63 歳 男性	よる一過性の耳鳴 両側対称性の軽度高頻度 SNHL,慢性胃炎、外因性喘息、および精神療法を受けていた反応性うつ病	BNT162b2 mRNA ワクチン Pfizer(1 回目)	20 時間	聴覚過敏、聴覚異常、および注射部位の局所痛を伴う左耳鳴	後)で 20 dB 純音=78/100 耳鏡検査は正常であった。PTA により左 earPsychoacoustic の閾値がわずかに悪化していることが判明した耳鳴の測定 =25 dB intensityTHI の白色雑音=76/100THI(7 日後)=36/100	コルチコステロイド療法が提案されたが、患者は拒否した。	回復中
Parrino ら[13]	30 歳/ 男性	橋本甲状腺炎	BNT162b2 mRNA ワクチン Pfizer(2 回目)	6 日	左耳鳴、聴覚過敏、聴覚異常。1000 mg アセトアミノフェン 1 回投与後に発熱、悪心、および局所痛が報告された	normalPTA の耳鏡検査では、両側の聴力は正常であった。THI=78/100THI(治療後)=6/100	経口プレドニゾンを最初の 4 日間は 50 mg/日、次の 3 日間は 25 mg/日、最後の 3 日間は 12.5 mg/日で 10 日間投与する。	回復

[別のウィンドウで開く](#)

THI:Tinnitus Handicap Inventory,PTA:Pure Tone Average,SiSi:Short Increment Sensitivity Index,SNLH:感音難聴

3.COVID-19 ワクチンとその特徴

現在の COVID-19 ワクチンの大半は、スパイクタンパク質の遺伝子コードを利用してコロナウイルスに対する防御免疫反応を刺激している。ウイルスベクターワクチン(AstraZeneca 社、スプートニク社、Janssen 社)は、スパイクタンパク質遺伝子をアデノウイルス DNA に組み込んだもので、これによりスパイクタンパク質の形成が誘導されて抗体が産生され、ウイルスに対する防御能が付与される。逆に mRNA ワクチン(Pfizer 社、Moderna 社)では、スパイクタンパク質のメッセンジャー RNA を宿主細胞に送達することで、感染防御反応を促進する[21].COVID-19 ワクチンの別のカテゴリー(Sinopharm,Sinovac)では、弱毒化または弱毒化されたウイルスを使用しており、複製は可能であるが、疾患自体を引き起こすほどの力はない[22].

さらに、SARS-CoV-1 感染後に実施された研究では、T 細胞性免疫に防御的かつ長期的な作用があることが示された。T 細胞の移入により、ウイルスは速やかに排除され、疾患は消失した [23,24]。抗体応答とは異なり、SARS-CoV-1 で感染から 4 年後に免疫が検出されたように、T 細胞の記憶はより長く持続する可能性がある。特に調節性 T 細胞は、COVID-19 患者で増加が認められたことから明らかなように、感染からの回復に極めて重要な役割を果たしている[25].それに加えて、COVID-19 患者では循環血中に濾胞ヘルパー T 細胞が認められている。それらは感染に対する抗体応答を表す上で主要な役割を果たす。したがって、現在のところ COVID-19 に対する T 細胞応答をもたらすワクチンはないものの、さらなる研究の余地がある。

表 2 に、パンデミック対策として現在使用されている最も一般的なワクチンの一部と、その特徴(作用機序、用量、投与間隔、効力、一般的な有害作用および重篤な有害作用など)を示す。非常に懸念されるのは、T 細胞性免疫に関する膨大な知識が以前からあるにもかかわらず、T 細胞性免疫を作用機序として利用している市販ワクチンがないという事実である。したがって、さらなる研究の余地が残されている。

表 2

表 2:COVID-19 ワクチンの特徴

ワクチン	製造業者および国名	作用機序	用量-投与間隔	効力	有害作用	重篤な有害作用
BNT162b2 型	BioNTech 社、Fosun Pharma 社、Pfizer-America 社およびドイツ	RNA ワクチン [26,27]	2 回接種-3 週間 [26]	CDC による重症疾患に対する生存率は 100%,FDA による重症疾患に対する生存率は 93%である[26]	発赤、腫脹、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱、悪心、疲労[28]	リンパ節腫脹、発作性心室性不整脈、失神、および右下肢の錯感覚[29],若年成人における心臓の炎症[26]
mRNA-1273	Moderna 社-米国およびスイス	RNA ワクチン[26]	2 回接種-4 週間 [26]	>90%[26]	疼痛、腫脹、発赤、発熱、疲労、頭痛、嘔吐、関節痛、筋肉痛、蕁麻疹[28]	ベル麻痺、顔面腫脹 [27]
ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222	AstraZeneca(University of Oxford)-英国	ウイルスベクターワクチン[27]	2 回接種-4~12 週間[26]	76%(第 III 相試験)[26]	発赤、筋肉痛、関節痛、頭痛[27]	肺塞栓症、血栓塞栓症[27]
Ad26.COV2.S 型	Johnson&Johnson-米国	ウイルスベクターワクチン[26]	単回投与[26]	72%[26]	注射部位の疼痛、発赤、および腫脹[27]	まれで重度の血栓[27]
Ad5-nCoV	カンシノ-中国	ウイルスベクターワクチン[30]	単回投与[30]	65.7%[30]	発熱、発赤、および疼痛[30]	報告されていない [30]

ワクチン	製造業者および国名	作用機序	用量-投与間隔	効力	有害作用	重篤な有害作用
コロナバック	Sinovac-中国	不活化ウイルス [31]	2回接種-2~4週間 [32]	51%[32]	注射時の疼痛[31]	蕁麻疹の発現を伴う 急性過敏症[31]
BBIBP-CorV 法	Sinopharm-中国	不活化ウイルス [33]	18歳以上の患者 では、2~3週間の 間隔を空けて2回 接種した後、追加 接種を行う[33].	79%[33]	ワクチン接種部位 の疼痛、疲労、嗜 眠、頭痛、および圧 痛[34]	
Gam-COVID- Vac/スプート ニクV号	ガマレヤ疫学・微生物 学研究所-ロシア	ウイルスベクター ワクチン[35]	3週間の間隔を空 けて2回接種[35]	91.6%[35]	注射部位の軽度の 疼痛、発熱、頭痛、 疲労、および筋肉 痛[36]	

[別のウィンドウで開く](#)

WHO:World Health Organization(世界保健機関),CDC:Center for Disease Control and Prevention(米国疾病予防管理センター)FDA:米国食品医薬品局

さらに、ここに挙げたワクチンには、現在世界中の多くの国で受け入れられているものが全て含まれている。パンデミックに対処するために数多くのワクチンが市場に頻繁に導入されていることから、それらの特性を比較して評価することが明らかに必要であり、より優れたものが公に利用可能となるはずである。

4. 病態生理

耳鳴は、間欠性または持続性、一側性または両側性、拍動性または非拍動性、急性または慢性、および自覚的または他覚的なものと定義されている[37,38]。耳鳴にはいくつかの分類法があり、それぞれ多数の病型に分類されており、各型は複数の病因と関連している。聴覚路の病変に起因することがある。病因としては、外耳炎、耳垢栓、耳硬化症、中耳炎、真珠腫、前庭神経鞘腫、メニエール病、腸炎、神経炎、聴器毒性のある薬剤などが考えられる[37,38]。耳鳴の特徴は病因によって異なる可能性がある。さらに、血管異常、ミオクローヌス、鼻咽頭癌など、耳科以外の特定の病態も一因となりうる。SARS-CoV-2 ワクチン接種後に耳鳴の症例が数例報告されているが、正確な病態生理は依然として不明である。

4.1. 分子擬態

他の COVID-19 ワクチン誘発性疾患の背景にある機序(38,39)と分子擬態の現象[41]に基づく、抗スパイク SARS-CoV-2 抗体と耳科抗原との交差反応の可能性が考えられる。コロナウイルスのスパイク糖タンパク質と多数のヒトタンパク質との間にみられるヘプタペプチドの類似性は、このようなワクチン誘発性疾患の背後にある潜在的な機序としての分子擬態をさらに裏付けるものである[41]。コロナウイルスのワクチン接種後には、ワクチン誘発性血栓性血小板減少症(VITT)[8]やギラン-バレー症候群(GBS)[40]など、いくつかの自己免疫疾患が報告されている。抗スパイク抗体は聴覚路のどこの抗原とも反応する可能性があり、鼓膜、耳小骨連鎖、蝸牛、蝸牛血管、コルチ器などに炎症反応を引き起こす可能性がある。したがって、交差反応と分子擬態の現象を理解することは、耳鳴だけでなく、ワクチン接種に関連した難聴やその他の耳科的症状などのまれな事象の背後にある治療の可能性を推測するのに役立つ可能性がある[42]。さらに、血清学的検査は基礎にある機序の解明に役立つ可能性がある。COVID-19 ワクチン接種後に VITT を受けた症例では、抗血小板因子 4 抗体の上昇などの特異的所見が報告されている[39]。

4.2. 自己免疫反応

抗体は 1 つまたは複数の抗原と複合体を形成し、III 型過敏反応を引き起こす。循環血中の免疫複合体および前庭蝸牛抗体の沈着は、自己免疫性内耳疾患に関与している可能性がある[43,44]。表 1 に示すように、橋本甲状腺炎や胃炎などの自己免疫疾患が患者に発症すると、患者は免疫機能障害を起こしやすくなり、その結果として免疫反応に異常が生じやすくなる[13]。しかし、現在報告されている患者はいずれも自己免疫疾患の既知の症例であったため、今後の研究では、適切な対照を置いて自己免疫疾患患者におけるワクチン接種後の耳鳴の発生率を調査すべきである。さらに、基礎にある機序を解明するために、神経膠細胞由来神経栄養因子(GDNF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、カリウム再利用経路遺伝子、5-ヒドロキシトリプタミン受容体 7(HTR7)、カリウ

ムチャンネル電位依存性チャンネルサブファミリーE 調節サブユニット 3(KCNE3),その他数種の遺伝子など、いくつかの候補遺伝子が研究されている。しかし、結論を導くにはまだ証拠が不十分である[45]。したがって、遺伝的素因と免疫学的経路がワクチン接種後の耳鳴に關与している可能性がある。

4.3.既往歴(Past medical history)

文献では緑内障と耳鳴との関連が示唆されており、緑内障患者では緑内障でない患者と比べて耳鳴のオッズが19%上昇する[46]。これらの疾患を結びつける機序は曖昧であるが、血管の調節異常が両疾患の発生に重要な役割を果たしている可能性がある。一酸化窒素(NO)の産生を阻害する機序が考えられる[46]。NOは眼圧(IOP)の調節因子であり、一酸化窒素グアニル酸シクラーゼ(NO-GC)経路の異常と緑内障を関連付けている[47]。さらに、耳鳴患者で頸静脈のNO濃度が低下し、耳への血液供給が減少することが報告されている[46]。表1に示すように、報告された症例のうち2例に緑内障の既往があった。したがって、ワクチンとNO調節異常との関連の可能性を検討すべきである。特定のCOVID-19ワクチンには、ワクチン誘発性の血栓性血小板減少症との関連が報告されている[8]。血栓が形成されると、耳への血液供給が減少し、耳鳴が発生する可能性が高くなる。既存の文献には、ワクチンとNO濃度との関連性を検討した論文が不足している。したがって、遺伝的に感受性のある患者におけるワクチンとNO欠乏との関連性を調査すべきである。最後に、ワクチンと他の血管機能不全との関連性も評価する必要があり、そのような異常は層流を乱し、拍動性の耳鳴を引き起こす可能性がある[48]。

4.4.聴器毒性

多数の薬物および化学物質が聴器毒性があると報告されており、聴覚路および蝸牛有毛細胞に損傷を与える。アミノ配糖体系、バンコマイシン、白金系抗癌剤、ループ利尿薬、キニーネ、トルエン、ステレン、鉛、トリクロロエチレンなどの薬物に曝露すると、耳鳴、難聴、その他の耳科的症状を来すことがある[37,49]。聴器毒性の背後にある機序は完全には解明されていないが、内耳構造および第8脳神経の化学的および電気生理学的変化が関与している可能性がある。ループ利尿薬などのある種の薬物は、血管条からの内リンパの産生を阻害することによってこのような症状を誘発するが、アミノ配糖体系やシスプラチンなどの薬物は、コルチ器である有毛細胞に直接毒性を示す。一方、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)は、蝸牛の血流を減少させ、感覚細胞機能を変化させることによって聴器毒性を誘発する[50]。したがって、1種類以上のワクチン成分が聴器毒性作用を及ぼす可能性は無視できず、注意が必要である。

さらに、最近の文献では、薬物誘発性聴器毒性に關連する特定の危険因子も提唱されている。例えば、年齢、低アルブミン血症、および尿毒症は、NSAID誘発性聴器毒性の発現リスクを有意に増大させる。同様に、エリスロマイシン関連の聴器毒性は、肝不全や腎不全、加齢、女性であることなどと關連していることが多い[50]。したがって、遺伝的素因および關連疾患もまた、ワクチン誘発性耳鳴の発症を決定する上で重要な役割を果たしている可能性がある。表1に示すように、これまでに報告された症例の大半は一過性のものであり、エリスロマイシン、アミノ配糖体系、バンコマイシンおよびNSAIDに關連した聴器毒性の症例でみられたように、過去に原因薬剤が投与されたことが原因である可能性がある。聴器毒性は原因薬剤を早期に中止することで消失した[50]。

4.5.心理的状态

*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。

Government of India, Ministry of Health and family welfare, immunization division が報告したところによると、WHO が定義した「予防接種に関連して起こりうる一連の症状と徴候で、ワクチン製品ではなく不安に関連するもの、ワクチンの品質の欠陥、または予防接種プログラムのエラー」(AEFI)は、インドにおける COVID-19 ワクチン接種症例の約 25%で目撃されており、Government of India, Ministry of Health and family welfare, immunization division が報告している[52].これらの反応には、血管迷走神経性反応、過換気反応、ストレスに関連した精神医学的反応または障害などが含まれる[53].Loharikar ら[54]は系統的レビューの中で、よくみられる症状として浮動性めまい、頭痛、失神があり、ワクチン接種後に急速に発症すると報告した。予防接種後の AEFI の背後にある原因物質についてはいくつかの推測がある。ほとんどのワクチンは針を用いて接種されるため、世界人口の少なくとも 10%[55]が罹患しているトリパノソーマ症がストレスを引き起こし、それがストレス反応につながる可能性がある。さらに、他者の病気を聞いたり目撃したりすることで、Blaine Ditto らが報告しているように、心因性疾患として知られる類似の症状が報告されることもある[56].したがって、人々の推測とソーシャルメディアの誤った情報との間には関連性が存在する可能性があり、不安や有害反応につながる可能性がある。

ワクチン躊躇(vaccine hesitancy)とは、「ワクチン接種サービスが利用可能であるにもかかわらず、ワクチン接種の受け入れまたは拒否が遅れること」と定義され[57],複雑な行動であり、その最も一般的な原因には通常、リスクと便益の認識、宗教的信念、および知識の欠如などがある[58].ワクチン接種を躊躇する人は、事前に思い込んでいた可能性がある。したがって、ワクチン接種後に constellating ストレス症状を伴う AEFI に直面する可能性がある。多くの研究により、不安やストレスが耳鳴の危険因子であることが示されている[17,19].報告された症例の 1 例[13]では、反応性うつ病の既往があった。したがって、ワクチン接種後に発生する耳鳴の潜在的な原因として、不安およびストレス障害の発生率も調査する必要があり、特にワクチン関連の不安に重点を置く必要がある。

4.6.概要

いくつかの仮説が示唆されているが、ワクチン誘発性耳鳴の背後にある正確な機序は依然として不明であり、今後の研究の余地が残されている。さらに、表 1 に示すように、報告された 2 症例には、回復した耳鳴および SNHL を含む耳科的疾患の病歴があった。したがって、ワクチンが基礎にある耳科的疾患を悪化させ、形態的損傷を悪化させる可能性についても検討する必要がある。最後に、自覚的または他覚的耳鳴、間欠的または持続的耳鳴、拍動性または非拍動性耳鳴などの耳鳴の特徴からも、関係する視野および基礎にある機序を理解する上で有益な洞察が得られる。

5.臨床的アプローチと管理

治療レジメンを開始するためには、耳鳴の十分に確立された診断を決定することが極めて重要である。そのためには、綿密な病歴聴取と診察が必要である[38].ワクチンによる耳鳴の場合は、投与されたワクチン、投与から症状出現までの日数、およびその他に生じた有害作用をさらに加算する必要がある。さらに、既存の健康状態、具体的には橋本甲状腺炎のような自己免疫疾患、SNHL のような耳科的疾患、緑内障、および心理的健康に特に重点を置かなければならない。表 1 に示すように、報告された患者全員に前述の疾患の病歴が 1 つ以上認

められた。しかしながら、そのような関連性はまだ確立されておらず、ワクチン誘発性耳鳴の潜在的な危険因子であると結論するには、さらなる調査が必要である。一般的に耳鳴の診断に用いられるルーチンの脳神経検査、耳鏡検査、ウェーバー試験、リンネ試験[38]は、ワクチン接種後の疾患の確認にも用いられることがある。耳鳴と聴覚障害の間には有意な関連があるため[59]、聴覚検査も実施すべきである。

耳鳴ハンディキャップインベントリー(THI)は、耳鳴に関連する障害を評価するための信頼性が高く妥当な質問票であり[60]、耳鳴研究構想(Tinnitus Research Initiative:TRI)によって推奨されている[61]。現在までに多くの言語に翻訳され、世界中で使用されている。THIでは、質問の一部に答えるために、0点、2点、4点をそれぞれ「いいえ」、「ときどき」、「はい」に割り当てる。スコアは0~100の範囲で変化し、スコアが高いほど障害が重大であることを示す。スコアに基づいて患者を5つのカテゴリーに分類する:(1)0~16のスコアは障害なし、(2)18~36のスコアは軽度の障害、(3)38~56のスコアは中等度、(4)58~76のスコアは重度の障害、(5)78~100のスコアは壊滅的な障害を示す[62]。この尺度は、対象とした研究で報告されているように、病態の重症度と治療に対する反応の両方を評価するために用いることができる[13,14]。

ワクチンに起因しない耳鳴に対する治療選択肢にはかなりのばらつきがみられるが、SARS-CoV-2 ワクチンに起因する耳鳴に対する治療選択肢の第1位はコルチコステロイドであったことが、両研究で報告されている[13,14]。この結果に基づき、Tsengらは、ワクチン接種後に突然発症した耳鳴に対して直ちにステロイドを使用することを推奨している[14]。その理由は、基礎にある免疫抑制機序にあると考えられる。細胞に入った後、コルチコステロイドは細胞質でステロイド受容体複合体を形成し、それが自身をDNAに組み込むことによって転写を修飾する。したがって、ある種の蛋白の合成や阻害に関与している。彼らによって合成されるよく知られた蛋白はリポルチンであり、これはホスホリパーゼA2を阻害し、最終的にアラキドン酸(AA)を阻害し、ロイコトリエンとプロスタグランジンの産生を妨げる。また、IL-1産生に関与するmRNAを阻害するほか[63]、網内系でCD4⁺Tリンパ球を捕捉することで、これら全ての産生を促進して免疫抑制につながる[64]。

4人の患者のうち2人が投薬後に改善を示したが、ステロイド療法の効果はまだより大きな集団で検討されていない。

また、ワクチン接種後の耳鳴に対して実施できる他の薬理的介入の試験を実施することも強く求められている。耳鳴の治療については、薬理的介入(ナトリウムチャネル遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、その他数種)だけでなく、多数の非薬理的介入(カウンセリング、耳鳴再訓練療法、音声療法、聴覚訓練)が評価されている[16,65]が、B型肝炎、狂犬病、麻疹、および(A型インフルエンザウイルス)H1N1 ワクチンの接種後にも感音難聴(SNHL)に関連してワクチン誘発性耳鳴が報告されているにもかかわらず、ワクチン接種後の耳鳴に関するデータは不十分である[66]。

そのためには、従来の治療法の有効性を評価する質の高い試験が必要であると考えられる。最後に、一過性であったことにも特別な注意が必要であり、患者の1人は薬剤を投与することなく回復した[13]。

6.有害作用のモニタリング

COVID-19 ワクチンは厳格な試験と試験を経て承認されたが、Center for Disease Control and Prevention(CDC:米国疾病予防管理センター)は、臨床試験では報告されない可能性のある有害作用を特定するための非常に集中的な安全性モニタリングプログラムを確保するべく、数多くの取組みを行ってきた。VAERS,v-safe,clinical immunization safety assessment(CISA)プログラム、ワクチン安全性データリンク(vaccine safety datalink:VSD)など、いくつかのワクチン安全性モニタリングシステムが採用されている。この広範なシステムにより、患者、付添人、および医療従事者は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に経験したあらゆる副作用を報告することができる。CDCとワクチン安全性の専門家は、すべての報告を定期的に評価し、それに基づいてワクチンの安全性を評価している[67]。報告された副作用に関する調査は、ワクチンの安全性を確保するために実施されており、血栓性血小板減少症の症例を受けて2つのワクチンが一時的に禁止され、ワクチンの安全性プロファイルが許容可能であることが示されて初めて解除されたことが観察されている。すでに確立された便益とこのような重要な安全性モニタリングを考慮すると、COVID-19 の世界的なワクチン接種プログラムは、公共の安全を優先させるものとして支持され、評価されなければならない。しかし、報告された有害事象がワクチン誘発性であったのか、ワクチン接種後に悪化したのか、あるいは何らかの基礎疾患によるものであったのかを判断する方法があれば、このような報告システムはより有用となる可能性がある。

7.結論

このレビューでは、現在入手可能な文献を精査し、ワクチン誘発性耳鳴を診断および管理するための潜在的な病態生理および臨床的アプローチに焦点を当てる。COVID-19 ワクチン関連の耳鳴の発生率はまれであるが、有害事象をよりよく理解することが、ワクチン接種を躊躇する状況に直面して COVID-19 ワクチンの世界的な接種プログラムを促進する上で役立つ可能性があるため、正確な病態生理と臨床管理を識別することが強く求められている。有害事象の発生率にかかわらず、入院および死亡の減少における SARS-CoV-2 ワクチンの有益性は、まれな影響を上回る水準で維持されている。

8.限界

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、報告された症例の数が限られていることを考慮すると、データの不足を克服し、様々な COVID-19 ワクチンの影響、耳鳴の種類、従来の治療選択肢に対する反応、病態の可逆的性質を評価することが急務である。第二に、評価された患者は全員がかなりの過去の病歴を報告しており、免疫調節異常のリスクが高かった。したがって、遺伝的素因と基礎疾患の役割には特別なサーベイランスが必要であり、これはさらなる症例を回避するためにワクチン投与基準を再定義するのに役立つ可能性がある。

倫理的な承認

なし。

資金源

著者らには申告すべき資金源がない。

著者の貢献

SHA, IU: Study concept or design.

SHA, SW, TGS, NAQ, SAS, IU and AW: Data collection, data analysis or interpretation, writing the paper.

ZY: Critical revision of the article.

調査研究の登録

- 1.登録機関名:NA.
- 2.固有の識別番号又は登録 ID:NA
- 3.特定の登録へのハイパーリンク(公的にアクセス可能でなければならず、チェックされる):該当なし。

保証人

rfaan Ullah.

Kabir Medical College, Gandhara University.

Peshawar, Pakistan Irfanullahecp2@gmail.com

Zohaib Yousaf

Department of Internal Medicine, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatarzohaib.yousaf@gmail.com

同意

なし。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

来歴とピアレビュー

委託されたわけではなく、外部のピアレビューを受けている。

利益相反の宣言

なし。

謝辞

なし。

References

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard | WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. <https://covid19.who.int/>
2. Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J., Farahmandian N., Miresmaeili S.M., Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol. Proced. Online*. 2020;22(1) doi: 10.1186/S12575-020-00128-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Prüß B.M. Current state of the first COVID-19 vaccines. *Vaccines*. 2021;9(1):1–12. doi: 10.3390/VACCINES9010030. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Yan Z.P., Yang M., Lai C.L. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5) doi: 10.3390/PH14050406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Hernández A.F., Calina D., Poulas K., Docea A.O., Tsatsakis A.M. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: should we be concerned? *Toxicol. Rep*. 2021;8:871–879. doi: 10.1016/J.TOXREP.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Temiz S.A., Abdelmaksoud A., Dursun R., Durmaz K., Sadoughifar R., Hasan A. Pityriasis rosea following SARS-CoV-2 vaccination: a case series. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20(10):3080–3084. doi: 10.1111/JOCD.14372. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M., et al. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, GRADE Assessment, and international consensus approach. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021 doi: 10.1016/J.JAIP.2021.06.006. Published online. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Ahmed S.H., Shaikh T.G., Waseem S., Qadir N.A., Yousaf Z., Ullah I. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following coronavirus vaccine: a narrative review. *Ann. Med. Surg.* 2021:102988. doi: 10.1016/J.AMSU.2021.102988. Published online October 30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Singh B., Kaur P., Cedeno L., et al. COVID-19 mRNA vaccine and myocarditis. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2021 doi: 10.12890/2021_002681. Published online June 14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Moghadas S.M., Vilches T.N., Zhang K., et al. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.11.27.20240051. Published online November 30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Moline H.L., Whitaker M., Deng L., et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing hospitalization among adults aged ≥65 Years — COVID-NET, 13 states, February–April 2021. *MMWR (Morb. Mortal. Wkly. Rep.)* 2021;70(32):1088. doi: 10.15585/MMWR.MM7032E3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Jafari Z., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Hearing loss, tinnitus, and dizziness in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021:1. doi: 10.1017/CJN.2021.63. *Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques.* Published online. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Parrino D., Frosolini A., Gallo C., de Siati R.D., Spinato G., de Filippis C. Tinnitus following COVID-19 vaccination: report of three cases. *Int. J. Audiol.* 2021:1–4. doi: 10.1080/14992027.2021.1931969. 0(0) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Tseng P.T., Chen T.Y., Sun Y.S., Chen Y.W., Chen J.J. The reversible tinnitus and cochleopathy followed first-dose AstraZeneca COVID-19 vaccination. *QJM: Int. J. Med.* 2021:1–9. doi: 10.1093/qjmed/hcab210. Published online. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. The vaccine adverse event reporting system (VAERS) results form. <https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D8;jsessionid=12CA0722184B2B3F6A88AE4A4AE0> [[PubMed](#)]
16. Langguth B., Kreuzer P.M., Kleinjung T., de Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol.* 2013;12(9):920–930. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kim H.J., Lee H.J., An S.Y., et al. Analysis of the prevalence and associated risk factors of tinnitus in adults. *PLoS One.* 2015;10(5) doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0127578. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Choi J.S., Yu A.J., Voelker C.C.J., Doherty J.K., Oghalai J.S., Fisher L.M. Prevalence of tinnitus and associated factors among Asian Americans: results from a national sample. *Laryngoscope.* 2020;130(12):E933–E940. doi: 10.1002/lary.28535. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Nondahl D.M., Cruickshanks K.J., Huang G.H., et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver dam offspring study. *Int. J. Audiol.* 2011;50(5):313. doi: 10.3109/14992027.2010.551220. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021;88:105906. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.105906. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Ligtenberg A.J.M., Brand H.S. Ligtenberg AJM, Brand HS. Wat zijn de verschillen tussen diverse vaccins tegen COVID-19? [What are the differences between the various covid-19 vaccines?] *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2021;128 doi: 10.5177/ntvt.2021.epub.21038. (epub ahead of print 2021) Published 2021 Jul 6. doi:10.5177/ntvt.2021.epub.21038. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Delrue I., Verzele D., Madder A., Nauwynck H.J. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert Rev. Vaccine.* 2014;11(6):695–719. doi: 10.1586/ERV.12.38. dx.doi.org/101586/erv1238. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Z J., Z J., P S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J. Virol.* 2010;84(18):9318–9325. doi: 10.1128/JVI.01049-10. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Kamepalli R. How immune T-cell augmentation can help prevent COVID-19: a possible nutritional solution using ketogenic lifestyle. *Univ. Louisville J. Respir. Infect.* 2020;4(1):7. doi: 10.18297/jri/vol4/iss1/7. [CrossRef] [Google Scholar]
25. T M., L Y., Z R., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology.* 2020;160(3):261–268. doi: 10.1111/IMM.13223. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Comparing the COVID-19 vaccines: how are they different? > news > yale medicine. <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison>
27. Mascellino M.T., Timoteo F Di, 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]
28. COVID-19 Vaccines: Comparison of Biological, Pharmacological Characteristics and Adverse Effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. [PubMed]
29. FP P., SJ T., N K., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMOA2034577. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. CanSino vaccine in Pakistan: side effects, efficacy, approval, price, etc - *updated 23 September 2021* - wego blog. <https://blog.wego.com/cansino-vaccine-pakistan/>
31. Z Y., Z G., P H., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(2):181–192. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: what you need to know. https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=CjwKCAjwy7CKBhBMEiwA0Eb7aihNZUJbAujxMi25FEPTAggpbDVF0lqcZqT9i4kCEngjY4LqxhezboCYDwQAvD_BwE
33. The Sinopharm COVID-19 vaccine: what you need to know. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
34. Saeed B.Q., Al-Shahrabi R., Alhaj S.S., Alkorkhardi Z.M., Adrees A.O. Side effects and perceptions following Sinopharm

- COVID-19 vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;111:219–226. doi: 10.1016/J.IJID.2021.08.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Jones I., Roy P., Sputnik V. COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet.* 2021;397:642. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4. 10275. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, et al. ACTIVE MONITORING OF EARLY SAFETY OF SPUTNIK V VACCINE IN BUENOS AIRES, ARGENTINA. [[PubMed](#)]
37. Coelho C.B., Santos R., Campara K.F., Tyler R. Classification of tinnitus: multiple causes with the same name. *Otolaryngol. Clin.* 2020;53(4):515–529. doi: 10.1016/j.otc.2020.03.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Esmaili A.A., Renton J. A review of tinnitus. *Aust. J. Gen. Pract.* 2018;47(4):205–208. doi: 10.31128/AJGP-12-17-4420. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Rzymiski P., Perek B., Flisiak R. Thrombotic thrombocytopenia after covid-19 vaccination: in search of the underlying mechanism. *Vaccines.* 2021;9(6):1–12. doi: 10.3390/vaccines9060559. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Hasan T., Khan M., Khan F., Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6) doi: 10.1136/BCR-2021-243629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Kanduc D., Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol. Res.* 2020;68(5):310–313. doi: 10.1007/S12026-020-09152-6. 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Formeister E.J., Chien W., Agrawal Y., Carey J.P., Stewart C.M., Sun D.Q. 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(7):674–676. doi: 10.1001/JAMAOTO.2021.0869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Shamriz O., Tal Y., Gross M. Autoimmune inner ear disease: immune biomarkers, audiovestibular aspects, and therapeutic modalities of cogan's syndrome. *J. Immunol. Res.* 2018 doi: 10.1155/2018/1498640. 2018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Ciorba A., Corazzi V., Bianchini C., et al. Autoimmune inner ear disease (AIED): a diagnostic challenge. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2018;32 doi: 10.1177/2058738418808680. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. JA LE S.A. Heritability and genetics contribution to tinnitus. *Otolaryngol. Clin.* 2020;53(4):501–513. doi: 10.1016/J.OTC.2020.03.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Loiselle A.R., Neustaeter A., de Kleine E., van Dijk P., Jansonius N.M. Associations between tinnitus and glaucoma suggest a common mechanism: a clinical and population-based study. *Hear. Res.* 2020;386:107862. doi: 10.1016/J.HEARES.2019.107862. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Wareham L.K., Buys E.S., Sappington R.M. The nitric oxide-guanylate cyclase pathway and glaucoma. *Nitric Oxide : Biol. Chem.* 2018;77:75. doi: 10.1016/J.NIOX.2018.04.010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Hofmann E., Behr R., Neumann-Haefelin T., Schwager K. Pulsatile tinnitus: imaging and differential diagnosis. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 2013;110(26):451. doi: 10.3238/ARZTEBL.2013.0451. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Nies E. Ototoxic substances at the workplace: a brief update. *Arh. Hig. Rad. Toksikol.* 2012;63(2):147–152. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. S H., P L., BD J., F M., G M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996;14(3):198–212. doi: 10.2165/00002018-199614030-00006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Module 3 – immunization anxiety-related reactions - WHO vaccine safety basics. <https://vaccine-safety-training.org/immunization-anxiety-related-reactions.html>
52. Z-16025/05/2012 Imm P/F Government of India Ministry of Health & Family Welfare Immunization Division Date : 12 Th July , 2021 Nirman Bhawan , New Delhi Causality Assessment Results of 88 Reported Serious Adverse Events Following Immunization. 2021. (AEFI. Published online) [Google Scholar]
53. MS G., NE M., CM M., et al. Immunization stress-related response - redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine.* 2020;38(14):3015–3020. doi: 10.1016/J.VACCINE.2020.02.046. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. A L., TA S., NE M., et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine.* 2018;36(2):299–305. doi: 10.1016/J.VACCINE.2017.11.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Sokolowski C.J., Giovannitti J.A., Boynes S.G. Needle phobia: etiology, adverse consequences, and patient management. *Dent. Clin.* 2010;54(4):731–744. doi: 10.1016/J.CDEN.2010.06.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. B D N.B., C H S.B. Social contagion of vasovagal reactions in the blood collection clinic: a possible example of mass psychogenic illness. *Health Psychol. : Off. J. Div. Health Psychol. Am. Psychol. Assoc.* 2014;33(7):639–645. doi: 10.1037/HEA0000053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. NE M. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine.* 2015;33(34):4161–4164. doi: 10.1016/J.VACCINE.2015.04.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. K E., L H.J. The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine.* 2017;35(37):4840–4850. doi: 10.1016/J.VACCINE.2017.07.061. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Oosterloo B.C., Croll P.H., Jong Rjb, Ikram M.K., Goedegebure A. Prevalence of tinnitus in an aging population and its relation to age and hearing loss. *Otolaryngology-Head Neck Surg. (Tokyo)* 2021;164(4):859. doi: 10.1177/0194599820957296. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Newman C.W., Jacobson G.P., Spitzer J.B. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996;122(2):143–148. doi: 10.1001/ARCHOTOL.1996.01890140029007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Langguth B., Goodey R., Azevedo A., et al. Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg. *Prog. Brain Res.* July 2006;166:525–536. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66050-6. 2007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. McCombe A., Baguley D., Coles R., McKenna L., McKinney C., Windle-Taylor P. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2001;26(5):388–393. doi: 10.1046/J.1365-2273.2001.00490.X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Topical corticosteroids: mechanisms of action - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2533778/> [PubMed]
64. Barshes N.R., Goodpastor S.E., Goss J.A. Pharmacologic immunosuppression. *Front. Biosci. : J. Vis. Literacy*. 2004;9:411–420. doi: 10.2741/1249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Hoare D.J., Kowalkowski V.L., Kang S., Hall D.A. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope*. 2011;121(7):1555–1564. doi: 10.1002/LARY.21825. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Okhovat S., Fox R., Magill J., Narula A. Sudden onset unilateral sensorineural hearing loss after rabies vaccination. *BMJ Case Rep*. 2015;2015 doi: 10.1136/BCR-2015-211977. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. CDC Monitors Health Reports Submitted after COVID-19 Vaccination to Ensure Continued Safety COVID-19 Vaccines Are Part of the Most Intensive Vaccine Safety Monitoring Effort in U . S . History. 2019. p. 323652. Published online. [Google Scholar]

Articles from *Annals of Medicine and Surgery* are provided here courtesy of **Wolters Kluwer Health**
