

[Int Rev Immunol.](#) 2021 : 1–10.

Published online 2021 Jul 12. doi: [10.1080/08830185.2021.1939696](https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1939696)

PMCID: PMC8290371

PMID: [34251972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251972/)

Adverse rare events to vaccines for COVID-19: From hypersensitivity reactions to thrombosis and thrombocytopenia

COVID-19 に対するワクチンでまれに発生する有害事象:過敏反応から血栓症および血小板減少症へ

[Natalija Novak](#),^a [Leticia Tordesillas](#),^b and [Beatriz Cabanillas](#)^c

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC8290371/>

抄録

1

2019 年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の予防を目的としたワクチンの開発は、COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)が始まってから始まった。これまでに欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)などの国際機関によって 4 つのワクチンが承認されている。2 つは DNA ワクチン(ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S)と 2 つの mRNA ワクチン(BNT162b2 および mRNA-1273)である。ワクチンの接種は、SARS-CoV-2 による感染とそれに関連する死亡の大幅な減少と関連している。しかし、これらの結果と並行して、いくつかのまれな有害事象も報告されている。その意味で、血栓症、血小板減少症、および出血の事象は、DNA ワクチンである ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S のほか、mRNA ワクチンの接種時期に極めて近い時期に報告されている。最近の科学的報告では、血栓性血小板減少症と COVID-19 ワクチンとの関連の可能性に関する最新の情報が公表されている。一方、ワクチン接種キャンペーンの開始以来、COVID-19 に対する mRNA および DNA ワクチンの接種後に有害な過敏反応が報告されている。世界的にはこれらの有害事象はまれであるが、世界人口の大部分がこれらのワクチンに曝露すると考えられる。そのため、これらの薬剤の安全性および忍容性を慎重に考慮すべきである。このレビューでは、COVID-19 に対するワクチンが引き起こすまれな副作用を説明できる最新の科学的知見について、最新のレビューを提示する。

Keywords: Allergy, COVID-19, hypersensitivity, thrombosis, vaccines

*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。

1.COVID-19 に対するワクチン:DNA ワクチンおよび mRNA ワクチン

欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)はこれまでに、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)が産生するコロナウイルス疾患 2019(COVID-19)予防用ワクチン 4 種を承認している。2 つは mRNA ワクチンであり、Pfizer-BioNTech が開発した BNT162b2 と Moderna Therapeutics が開発した mRNA-1273 である。残りの 2 つは DNA ワクチンであり、AstraZeneca 社が製造する ChAdOx1 nCov-19 と Janssen-Johnson&Johnson 社が製造する Ad26.COV2.S である。これらの承認は、ランダム化、盲検化、比較臨床試験に基づいて行われた[1-3,52].mRNA ワクチンである BNT162b2 と mRNA-1273 は、ともに SARS-CoV-2 の S 糖タンパク質をコードする mRNA 分子に基づいている。これらのワクチンの mRNA 分子は、安定性をもたらす脂質ナノ粒子(LNP)に囲まれている(図 1)。ワクチンの効率および送達を向上させるために、LNP 表面へのポリエチレングリコール(PEG)の化学的結合に基づくペグ化プロセスに LNP を供した。一方、DNA ワクチンである ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S は、アデノウイルスベクターをベースとしている(図 2)。Ad26.COV2.S ワクチンは、複製能欠損ヒトアデノウイルス 26 型ベクターを含有するもので、ChAdOx1 nCov-19 ワクチン(別名 AZD1222,商品名 Vaxzevria)は、SARS-CoV-2 の糖タンパク質スパイク(S)抗原をコードする遺伝子を含む、複製能欠損チンパンジーアデノウイルスベクター-ChAdOx1 をベースにしている。

2

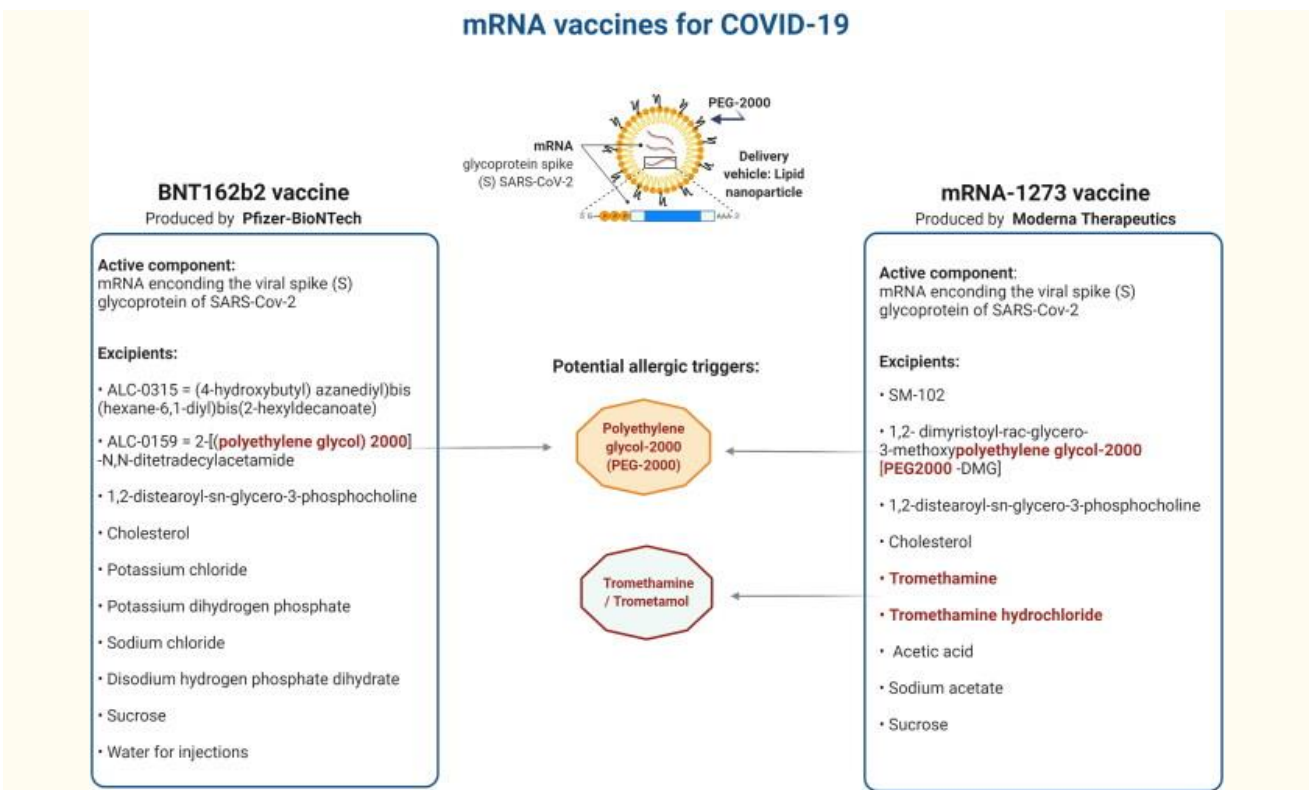


図 1.

COVID-19 に対する mRNA ワクチンの有効成分の模式図。BNT162b2 および mRNA-1273(SARS-CoV-2 のウイルススパイク(S)糖タンパク質をコードする mRNA 分子を取り囲むペグ化 LNP)。各ワクチンの成分一覧を示すとともに、アレルギーを引き起こす可能性のある成分を赤色で強調して図の中央に示す。このフィギュアは、Biorender のソフトウェアを使用して、大学からライセンスを受けて作成されたものである。

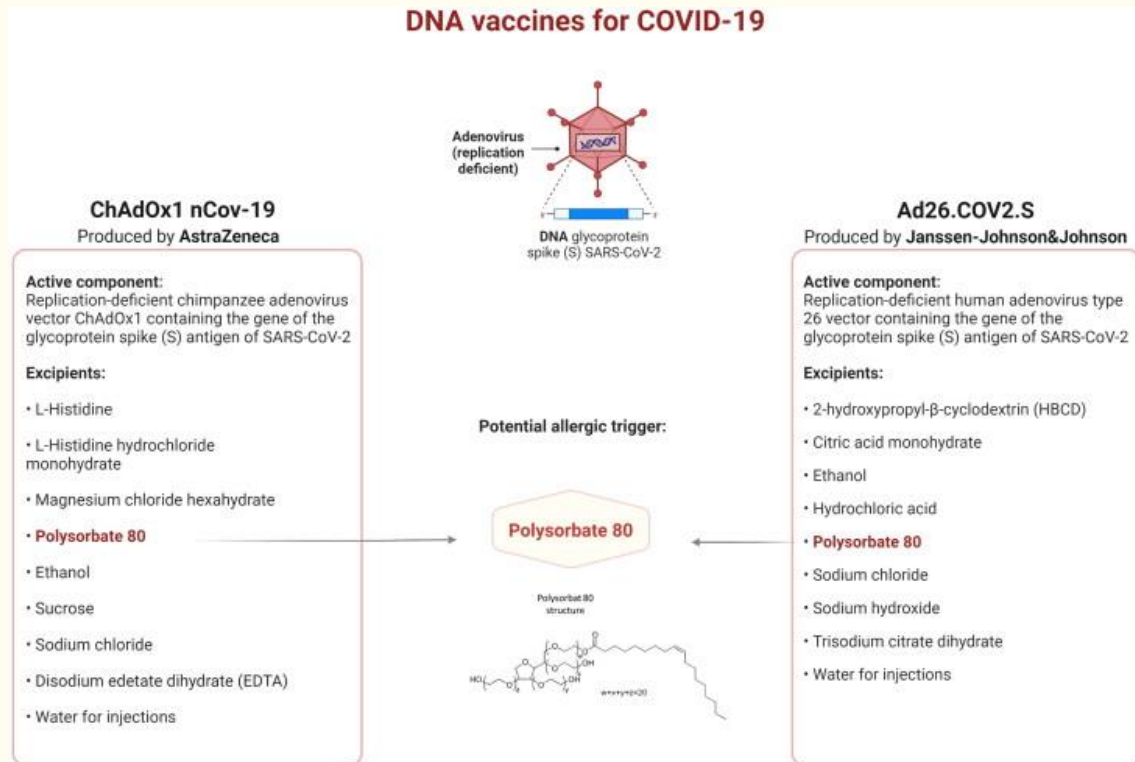


図 2.

COVID-19 に対する DNA ワクチンの有効成分の模式図。ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S(SARS-CoV-2 のウイルススパイク(S)糖タンパク質をコードする DNA 分子を含むレプリカント欠損アデノウイルスベクター)。各ワクチンの成分一覧を示すとともに、アレルギーを引き起こす可能性のある成分を赤色で強調して図の中央に示す。このフィギュアは、Biorender のソフトウェアを使用して、大学からライセンスを受けて作成されたものである。

COVID-19 に対するワクチンを一般集団に接種することで、SARS-CoV-2 の新規感染が大幅に減少し、COVID-19 による死亡が減少するという重要な効果が認められている[4,5]。しかしながら、2020 年 12 月に COVID-19 に対するワクチン接種が開始されて以来、有害事象も報告されている。mRNA ワクチンが最初に接種され、それらのワクチンについて有害な過敏反応が報告された[6]。DNA ワクチンである ChAdOx1 nCov-19 も過敏反応に関与しており、最近になって他の DNA ワクチンである Ad26.COV2.S とともに、まれな血栓イベントとの関連が報告されている。mRNA ワクチン投与と時間的に極めて近い時期に血栓イベントが発生した症例も報告されている。このレビューでは、COVID-19 に対して現在使用可能なワクチンの安全性に関する現在の知見を要約するとともに、これらのワクチンが引き起こす可能性のある有害事象に関して最近なされた科学的進歩に特に注目する。

2.COVID-19 に対するワクチン接種後の血栓性血小板減少症

最近では、血小板減少症、血栓症、出血などの有害事象が発生しており、その中には死亡例も数例含まれていたが、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンの接種時期が迫っていたことから、欧州各国は 2021 年 3 月 15 日にワクチンの接種を一時的に中止し、EMA はワクチンの安全性を再評価することにした[7]。EMA は、非常にまれな事象である血栓症と ChAdOx1 nCov-19 ワクチンとの因果関係は証明されていないものの、この関連性を除外することはできないと結論づけた。その結果、ワクチンの安全性情報が更新され、まれに起こりうるまれな副作用として血栓性血小板減少症に関する警告が追加された。EMA は、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンのベネフィットが依然としてリスクを上回っていることを強調した。しかし FDA は、起こりうる副作用の科学的根拠については調査が必要であると勧告している[8]。Ad26.COV2.S ワクチンの接種に一時的に近接した部位で血栓症が発生した症例が最近米国でも報告され[9-11]、これを受けて FDA は、血栓症の症例に関連して起こりうる副作用を再評価するため、ワクチンの接種を中止し、欧州での配布を中止した。最近の科学的報告では、血栓性血小板減少症の有害事象と COVID-19 ワクチンの間に関連性がある可能性が強く示唆されている[10,12,13]。

2.1. ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症:まれな新規症候群

初期の研究では、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンによって、または少なくともワクチン投与のごく一時的な直前に、重度の血小板減少症および血栓症から成る症候群が誘発される可能性があることが報告されていた。これらの研究は、最近 New England Journal of Medicine 誌に発表された計 39 名の患者を対象とした 3 つの症例集積研究に基づいて行われた[12-14]。最初の報告では、ノルウェーの 5 人の医療従事者(32~54 歳)について記載されていた。女性:男性 4:1)では、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンの 1 回目の接種から 7~10 日後に静脈血栓塞栓症とそれに伴う重度の血小板減少症が認められた。これらの患者のうち 4 人は脳静脈に血栓症があり、頭蓋内出血を起こし、そのうち 3 人は死亡した。免疫学的検査では、血小板因子 4(PF4)とヘパリン類似物質であるポリ(ビニルスルホン酸)の複合体形成に対する IgG 抗体が全例で高値を示した[13]。2 つ目の症例集積研究では、ドイツとオーストリアの患者 11 人(年齢 22~49 歳)が対象とされた。女性:男性 9:2)ChAdOx1 nCov-19 ワクチン接種の 5~16 日後に血小板減少症および血栓症を発症した。患者は 1 回以上の血栓イベントを発症し、1 人の患者が頭蓋内出血を起こした。患者で最も多くみられた血栓の種類は脳静脈血栓症であった。6 名の患者が致命的転帰をたどった。PF 4-ヘパリンに対する抗体を検査した患者全員(11 人中 9 人)が血小板活性化アッセイで陽性と判定された[12]。3 つ目の研究は 23 名の患者(年齢:21~77 歳)を対象とした。女性:男性 14:9)で、ChAdOx1 nCov-19 ワクチン接種の 6~24 日後に血栓症および血小板減少症が認められた。血栓イベントは主に脳静脈血栓症であった。22 名の患者で PF4 に対する抗体が陽性となり、23 名中 7 名が死亡した[14]。

PF 4-ヘパリンに対するこのような抗体の存在と、ワクチン投与と時間的に密接に関連した臨床像から、これらの研究の著者らは、これらの有害事象をワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(vaccine-induced immune

thrombotic thrombolytic syndrome (TTS)と呼ばれる新たな症候群として定義することにした。VITT はヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia:HIT)の亜型と考えられる(図 3)。3つの研究で対象とされた39例のうち、症状出現前にヘパリンが投与された症例はなかった[12-14]。HITは、様々な形態のヘパリン(未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリン)の投与によって誘発される明確に定義された血栓形成促進障害であり、PF4に結合したヘパリンの複合体に対するIgG抗体によって引き起こされる。このような抗体はFcγRIIIa受容体に結合することによって血小板を活性化して凝集させることができ、FcγRIIIa受容体は血小板消費によって血小板数の減少を誘導することができる、血栓形成につながる凝固促進性血小板微粒子の放出を誘発することができる(図3)。HIT抗体は単球のFcγRI受容体にも結合するが、これはトロンビン生成に関連しているようである。血小板減少症が血栓症につながる場合、ヘパリン起因性血栓性血小板減少症(HITT)と呼ばれ、生命を脅かす可能性がある[15,16]。ヘパリンを投与されている患者ではPF4-ヘパリンに対する抗体がまれではないが、HITTが発生するのはまれな症例のみである。ヘパリンとは異なる他の誘因によっても、臨床的および血清学的にHITに類似した同様の血栓形成促進症候群が誘発されることがある。これは特定のポリアニオン性薬物や、細菌またはウイルスによって引き起こされる感染症の場合である。

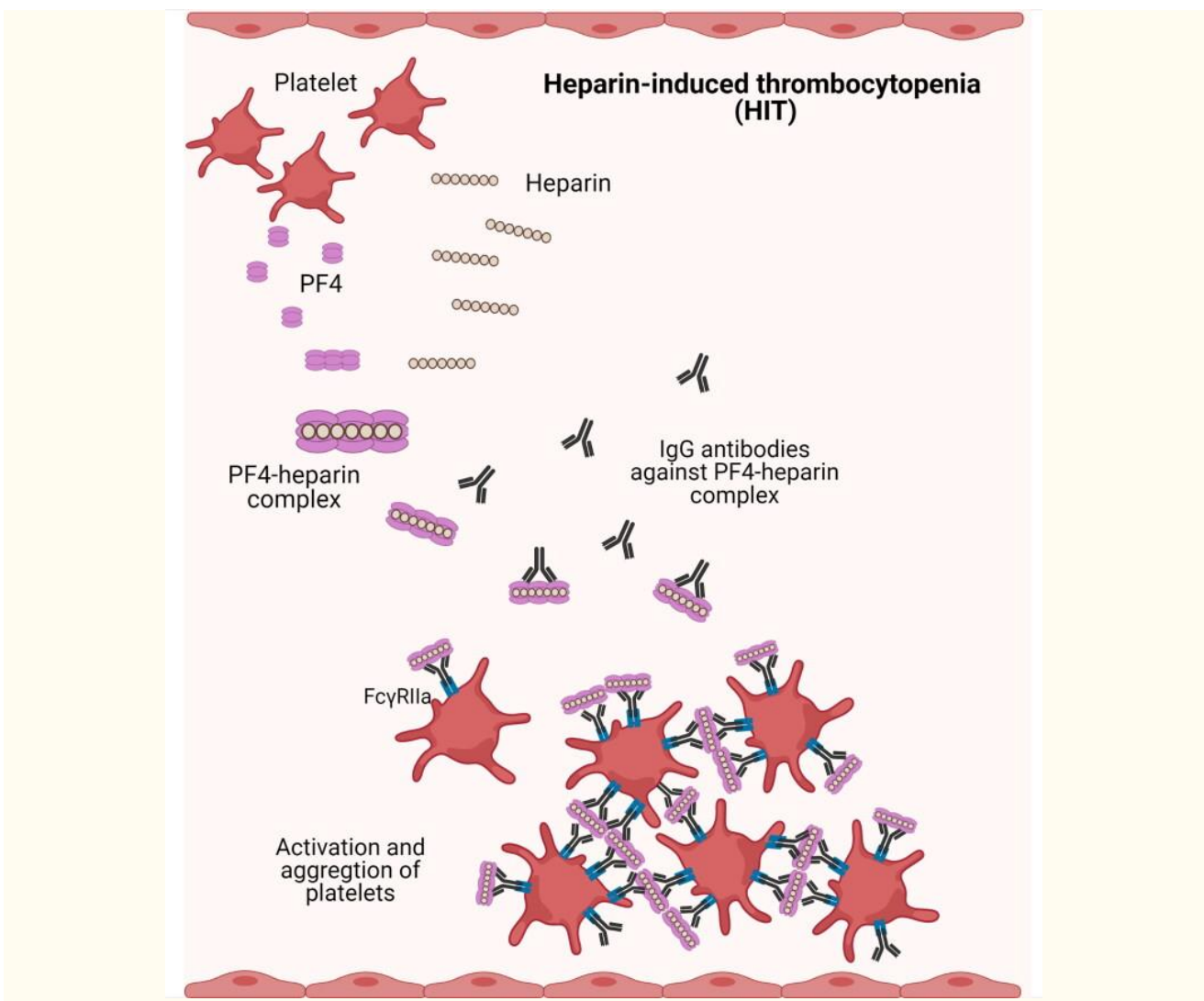


図 3.

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に關与する免疫機構ヘパリンの存在下で、PF4(血小板から放出される)とヘパリンまたはポリアニオンとの複合体が形成されることがある。HIT は、PF 4-ヘパリンまたは PF 4-ポリアニオンによって形成される複合体に対する IgG 抗体の存在を特徴とする。これらの抗体は血小板の FcγRIIa 受容体に結合することができ、血小板の活性化、凝集、および血栓形成を誘発する可能性のある凝固促進性血小板微粒子の放出を促進する。このフィギュアは、Biorender のソフトウェアを使用して、大学からライセンスを受けて作成されたものである。

上述の研究が公表されて以来、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンの接種から時間的に極めて近い時期に発生した脳静脈血栓症または虚血発作の個別症例が数例公表されている。ほとんどの症例は血小板減少症を伴い、60 歳未満の患者で報告された[17-23]。

ワクチン Ad26.COVID.2.S については、米国のデータベース VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)から抽出された、2021 年 3 月 2 日から 4 月 21 日までのワクチン接種後に発生した脳静脈洞血栓症の症例シリーズが報告されている。症例の臨床情報は、標準的な方法に従って医師の研究者によってレビューされた。この症例シリーズには 12 人の患者(年齢:18~59 歳)が含まれていた。女性:男性 12:0)で、Ad26.COVID.2.S ワクチン接種の 6~15 日後に脳静脈洞血栓症および血小板減少が発現した。12 例中 7 例では脳内出血もみられた。3 名の患者が致命的転帰をたどった。ChAdOx1 nCov-19 ワクチンで報告された症例と同様に、Ad26.COVID.2.S ワクチン接種後に反応がみられた患者の大半(11 例)では、PF4 に対する抗体が認められた[9,11]。さらに、個別の症例も報告されており、その意味で最近のある論文では、症状発現の 14 日前にワクチン接種を受けた 48 歳の女性で広範な血栓症と重度の血小板減少症が発生した症例が報告されている。患者は PF 4-ポリアニオンに対する抗体を示した。ChAdOx1 nCov-19 が引き起こす有害事象と同様に、Ad26.COVID.2.S によって誘発される可能性のある症状は HIT に類似している[10]。

血栓イベントと COVID-19 に対する DNA ワクチン投与との間に関連性があるのではないかという疑問に直面して、両事象の因果関係を立証できるかどうかを評価する研究が開始された。この点に関して、デンマークとノルウェーで実施された研究では、ChAdOx1 nCov-19 によるワクチン接種後の血栓塞栓イベント発生率と一般集団での発生率が比較された。静脈血栓塞栓症(脳静脈血栓症を含む)に関連して一般集団で予想される事象と比較して、ワクチン接種コホートでは 100,000 人当たり 11 件の過剰な事象が認められた。著者らは、このような事象は実際に一般集団のそれを上回るが、COVID-19 に対するワクチンの有益性を考慮すると、絶対リスクは比較的低いままであると主張している[24]。

2.1.1.mRNA ワクチンと血栓イベント

一部の血栓症症例では、COVID-19 に対する mRNA ワクチンも好まれている。この点に関しては、BNT162b2 の投与後に 66 歳の女性で遠位深部静脈血栓症(腓骨静脈の関与を含む)が、86 歳の男性で急性冠動脈樹血栓症が発生した症例が報告されている[53,54].BNT162b2 および mRNA-1273 の投与から 2 週間以内に血小板減少症を発症した症例も報告されている[55].これに関連して、2020 年 12 月 13 日から 2021 年 3 月 16 日までに World Health Organization Global Database for Individual Case Safety Reports(VigiBase)に報告されたワクチン(BNT162b2,mRNA-1273,および ChAdOx1 nCov-19)の接種時期に極めて近い時期に発生した血栓イベントについて記述的解析を行ったところ、接種者 100 万人・日当たりの脳静脈血栓症を含む血栓イベントの発生率が 0.21 例であったことが明らかになった。これらの事象は、mRNA ワクチン(BNT162b2 および mRNA-1273)と解析された DNA ワクチン(ChAdOx1 nCov-19)の両方に関連して報告されている[25].しかし、因果関係が確立できるかどうかを分析した研究は依然として不足している。血小板減少症と mRNA ワクチンとの関連性に関する初期のデータからは、関連性がないことが示されているようであるが(Lee et al.,2021),COVID-19 に対する DNA ワクチンを接種された患者における血栓イベントの発生率は、低いものの、一般集団で予想される発生率よりも高いようである[24].この重要な側面を深く理解するには、さらなる研究が必要である。

2.2.潜在的な誘因

著者らは、COVID-19 に対する DNA ワクチンによって発生した可能性のある有害事象について、患者から検出された PF4-ヘパリンに対する抗体が、ワクチン接種によって生じた炎症によって誘導された自己抗体に対応するのではないかと推測した[12].ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S のワクチン成分のリストから、有効成分そのもの(スパイク DNA を含む ChAdOx1 アデノウイルスベクターまたはアデノウイルス 26 型ベクター)および/またはそれに由来する機序が、特定の個人における前述の有害反応に関与している可能性があるという提唱されている。その意味で、ヒトアデノウイルス由来の複製能欠損アデノウイルスベクターの中には、組織マクロファージによって除去された血小板の結合および活性化を介して血小板減少症と関連するものがあることが知られている[26].しかしながら、血栓性イベントにおけるワクチン ChAdOx1 nCov-19 または Ad26.COV2.S の特定のアデノウイルスベクターの役割については、さらに解析して解明すべきである。Greinacher らは、DNA と RNA が PF4 と異なる複合体を形成し、それがマウスで PF4-ヘパリンに結合して抗体を誘導することを以前に示したことから、遊離型のワクチンに含まれる DNA 成分も反応に関与する可能性があるという提案した[27].mRNA ワクチンに関連した血栓イベントに関与している可能性のある誘因についても解明すべきである。

2.3.臨床的意義

ヒト用医薬品の安全性の評価およびモニタリングを担当する EMA の医薬品安全性監視リスク評価委員会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee:PRAC)は 2021 年 3 月 29 日、ChAdOx1 nCov-19 ワクチンが血栓

イベントおよび血小板減少症と関連する可能性があるとの見解を示した。その時点では因果関係は証明されなかったが、当局は因果関係を除外することはできないと述べた。ワクチンの潜在的な副作用に関する情報が更新され、血栓性血小板減少症というまれな事象に関する警告が追加された。これに関連して EMA は、ChAdOx1 nCov-19 の接種後に、重度または持続性の頭痛、霧視、持続性の出血、下肢の腫脹、息切れ、胸部または腹痛持続、皮膚の挫傷またはワクチン接種部位を越えた円形で点状の斑点などの症状が現れた場合は、医師の診察を受けるべきであると勧告した[8]。ワクチン Ad26.COV2.S についても同様の勧告が出されている

[28]. Greinacher らは、ChAdOx1 nCov-19 ワクチン接種の 5～20 日後に臨床的に明らかになる可能性があるこれらのまれな血栓イベントについて、臨床医は認識しておくべきであると助言した。著者らは、PF 4-ヘパリンに対する抗体を検出する ELISA は広く利用可能であり、VITT の可能性を調べるために利用できると提案している。ヘパリンに最近曝露していない患者では、このような検査で陽性の結果が得られれば、VITT の可能性が示唆される[12]。Society of Thrombosis and Haemostasis Research(GTH)は最近、COVID-19 ワクチン関連血栓症の認識、診断、および治療に関する指針を発表した[29]。

3.COVID-19 ワクチンに対する過敏反応

3.1.即時型反応:アナフィラキシー

COVID-19 に対するワクチンにも、有害な即時型過敏反応との関連が報告されている。米国疾病予防管理センター(Center for Disease Control and Prevention: CDC)と米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)は、ワクチン有害事象報告システム(Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS)を通じて、2020 年 12 月から 2021 年 1 月までの期間に米国で発生した mRNA ワクチン BNT162b2 および mRNA-1273 によるアナフィラキシーが疑われる症例を解析した[30,31]。報告によると、アナフィラキシー反応の有病率は、BNT162b2 ワクチンでは 100 万接種当たり 11.1 例、mRNA-1273 ワクチンでは 100 万接種当たり 2.5 例であった。血栓性イベントの潜在的な副作用とは対照的に、COVID-19 に対する mRNA ワクチンに対するアナフィラキシー反応では、死亡例は報告されなかった。これらのワクチンに対するアナフィラキシー反応は通常、ワクチン接種から 45 分以内に発生し、ほとんどの患者が救急治療室でのケアを必要とした。COVID-19 ワクチンの接種によりアナフィラキシーを発症した患者の大半には、薬剤、ルーチンのワクチン、造影剤、虫刺傷などに対するアレルギー反応の既往があった。興味深いことに、有害なアレルギー反応の大半が女性で報告されており(mRNA-1273 ワクチンでは 100%, BNT162b2 ワクチンでは 90%), この事実は、報告時にワクチン接種を受けていた女性の割合が高かったことで一部説明できる[30,31]。DNA ワクチン ChAdOx1 nCov-19 または Ad26.COV2.S 投与後のアナフィラキシー反応に関する CDC からの報告はまだ公表されていないが、アレルギー様反応の症例が報告されており[32]、すべての COVID-19 ワクチンの製品情報には、重度のアレルギー反応に関する注意書きが含まれている。

3.2.遅延型反応

COVID-19 に対するワクチン投与後の遅延型過敏反応も報告されており、これらの反応はアナフィラキシー反応よりも高頻度で発生するようである。その意味で、国際登録研究では、2020年12月24日から2021年2月14日までに mRNA ワクチン BNT162b2 および mRNA-1273 を投与した後に生じた 414 件の皮膚反応が解析された。この研究では様々な反応が認められ、主に mRNA-1273 ワクチンの接種後に最も多くみられた遅発性の大きな局所反応であった。その他に多くみられた副作用は、注射部位の局所反応、蕁麻疹、麻疹様発疹であった。この研究では、あまり一般的ではない他の皮膚症状も報告されている[33]。これらの症状の一部は、SARS-CoV-2 自体が誘発する可能性がある皮膚症状と類似していた[51]。国際登録では、遅延型過敏反応を起こした患者の 50%以上が 2 回目の投与で反応を示さなかった[33]。その他にも、BNT162b2 ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種後に麻疹様発疹がみられた症例[50]や、BNT162b2 ワクチンの接種後に一過性の皮膚症状がみられた 11 人の患者を含むイタリアの症例集積研究[34]など、個々の症例で同様の症状がみられたという報告もある。別の症例では、同じワクチンの 1 回目の接種で持続性の斑状丘疹状皮疹が誘発され、全身の 30%に及んだ。この患者には肝障害も認められたが、BNT162b2 ワクチンとの関連性は検討されておらず、より詳細な研究が必要である。1 回目の接種で誘発された反応が持続したため、2 回目の接種は行われなかった[35]。DNA ワクチンである ChAdOx1 nCov-19 を投与した後に遅延型の炎症性皮膚反応が生じた例も報告されている[36]。

3.3.潜在的な誘因

COVID-19 に対するワクチンの成分の一部は、アレルギー誘発性化合物としての可能性に関する科学的データから、過敏反応の原因である可能性が指摘されている。その意味で、mRNA および DNA ワクチンに含まれる添加剤の一部は、過去に過敏性アレルギー反応に関与したことがあり、一部の研究では、それらが COVID-19 ワクチンに対する反応で果たしうる役割について分析が開始されている([37,49])。ペグ化 LNP の一部として mRNA ワクチン BNT162b2 および mRNA-1273 に含まれる PEG などの添加剤は、重度のアレルギー反応を誘発する可能性がある化合物として以前から報告されている。最近の研究により、52 歳の女性が BNT162b2 ワクチンの接種後に経験したアナフィラキシー反応の原因が PEG であったことが明らかにされた。興味深いことに、この患者には薬物アレルギーの既往があり、以前に PEG に感作されていたが、PEG アレルギーには気づいていなかった。おそらく、アレルギーの原因となった特定の添加剤を誤診したことが原因であると考えられる。PEG は広く使用され、多くの薬剤や化粧品に含まれているため、PEG アレルギーの診断を確定するのは通常困難である[37]。このような事実にもかかわらず、最新の FDA データの改訂版では、大腸内視鏡検査用の PEG 含有薬剤または緩下薬に曝露した個人において、PEG に対するアナフィラキシー反応が年平均 4 例認められた[38]。PEG に対する感作は PEG の分子量(MW)に依存すると考えられており、個人ごとに閾値があると考えられている[39]。COVID-19 の mRNA ワクチンに含まれる PEG 分子は分子量が 2000 g/mol であることから、PEG-2000 と命名された(図 1)。mRNA ワクチン mRNA に含まれる別の添加剤である 1273 年に命名されたトロメタミン(トロメタモールとも呼ばれる)(図 1)は、以前にアレルギー反応との関連が報告されている。その意味で、トロメタミン含有ヨード造影剤

(IOM)またはガドリニウム造影剤(GBCA)に対する有害なアレルギー反応が報告されている[40].CDC の報告によると、mRNA-1273 ワクチンに対してアナフィラキシー反応を起こした患者の 20%に、ガドリニウム、ヨウ素、または静注造影剤に対するアナフィラキシー反応の既往が認められた[31].

DNA ワクチンである ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COV2.S と命名されたポリソルベート 80 に含まれる、PEG の乳化剤および安定化アナログである添加剤が、COVID-19 の DNA ワクチンに対する過敏反応の原因である可能性が指摘されている(図 2)。科学文献では、まれではあるがポリソルベートに対するアレルギー反応が、この化合物を含有する薬剤およびワクチンに関連して報告されている[38,41-43].

3.4.臨床的意義

COVID-19 に対する mRNA および DNA ワクチンの接種に起因する過敏症の潜在的な副作用に関する安全性に関する声明が、国際的な規制当局により製品情報で更新された。さらに、European Academy of Allergy and Clinical Immunology(EAACI)は、COVID-19 ワクチン接種後に起こりうるアレルギー反応の診断と管理に関するガイドラインを発行している[44].その意味で、COVID-19 のワクチンに含まれる成分に対するアレルギー反応の既往のみがワクチン投与の禁忌となる。しかしながら、空中アレルゲン、食物、または昆虫毒に対するアレルギー反応の既往は禁忌として記載されていない。ルーチンのワクチンの薬剤に対してアレルギーを有する患者の場合には、患者がアレルギーを示す正確な化合物を注意深く評価すべきである。

10

4.COVID-19 に対する他のワクチン

EMA は、CVnCoV(CureVac AG が開発),NVX-CoV2373(Novavax CZ AS が開発),Sputnik V(Gam-COVID-Vac,ロシアの Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology が開発)など、他の COVID-19 用ワクチンについてもローリングレビューを行っている。CVnCoV は mRNA ワクチン、NVX-CoV2373 はタンパクベースのワクチン、スプートニク V は DNA ワクチンである[45-47].これらのワクチンの成分の中には、本レビューで記載した mRNA および DNA ワクチンで有害事象を誘発する可能性があるとして指摘されている添加剤が含まれている。その点で、CVnCoV ワクチンは PEG 化脂質を含み、スプートニク V はアデノウイルスベクターをベースとし、NVX-CoV2373 はポリソルベート 80 を含んでいる。スプートニク V など、これらのワクチンの一部は、すでに一部の国では各国の規制当局による承認を受けて接種されている。スプートニク V の第 3 相臨床試験では、プラセボ群とワクチン群で同程度の割合で有害事象が認められた。ワクチン群とプラセボ群で 3 例の死亡が認められたが、いずれもワクチン投与との関連はないと判断された[48].これらのワクチンが国際的な規制当局によって承認され始め、使用が拡大するにつれて、起こりうる有害事象をモニタリングし、その因果関係を研究すべきである。

5. 結論

ヒトワクチンの分野における新技術を用いて製造された COVID-19 予防ワクチンは、世界中で SARS-CoV-2 によって引き起こされたパンデミックの影響を軽減する上で最も有望な方法である。COVID-19 の予防を目的としたワクチン接種は、世界人口に占めるワクチン接種者の割合が高いことから、他のいかなるワクチン接種キャンペーンをもしのぐ勢いである。ワクチンの投与に関連する可能性のある血栓性血小板減少症や過敏反応などの副作用については、注意深く分析して理解し、考えられる因果関係を明らかにする必要がある。COVID-19 の発生率を低下させることができるワクチンへのアクセスが不可欠である。しかしながら、これらの COVID-19 ワクチンのベネフィットが短所を上回る可能性がある場合でも、これらのワクチンの安全性および忍容性を慎重に検討し、研究する必要がある。

資金拠出明細書

本研究は、Community of Madrid(Regional Ministry of Science,Universities,and Innovation,Madrid,Spain)の研究プログラム Talento Investigador からの助成金と、Strategic Health Action(AES 2020),Carlos III Health Institute,Spain Ministry of Science and Innovation(to B.C.)(European Regional Development Fund から共同出資)からの助成金(助成金番号:PI20/00351)により支援された。B.C.は Community of Madrid の研究プログラム Talento Investigador(研究番号:2019-T1/BIO-12690)の主任研究者である。

11

利益の申告

著者らは利益相反がないことを宣言している。

References

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al.. Interim results of a phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa2034201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bouton TC, Lodi S, Turcinovic J, et al.. COVID-19 vaccine impact on rates of SARS-CoV-2 cases and post vaccination strain sequences among healthcare workers at an urban academic medical center: a prospective cohort study. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.03.30.21254655.[PREPRINT] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Mallapaty S. Vaccines are curbing COVID: data from Israel show drop in infections. *Nature.* 2021;590:197. doi:

- 10.1038/d41586-021-00316-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Cabanillas B, Novak N.. Allergy to COVID-19 vaccines: a current update. *Allergol Int.* 2021. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ.* 2021;372. doi: 10.1136/bmj.n699. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. EMA. European Medicines Agency . 2021. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
9. Karron RA, Key NS, Sharfstein JM.. Assessing a rare and serious adverse event following administration of the Ad26.COV2.S vaccine. *JAMA.* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.7637. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al.. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964–1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. See I, Su JR, Lale A, et al.. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *JAMA.* 2021;30:e217517. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al.. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al.. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Scully M, Singh D, Lown R, et al.. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood J ASH.* 2017;129:2864–2872. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:1883–1884. doi: 10.1056/NEJMc1510993. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Bayas A, Menacher M, Christ M, et al.. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397:e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernsten SL, et al.. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1111/jth.15347. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, et al.. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25:137. doi: 10.1186/s13054-021-03572-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. D’Agostino V, Caranci F, Negro A, et al.. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *JPM.* 2021;11(4):285. doi: 10.3390/jpm11040285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Franchini M, Testa S, Pezzo M, et al.. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res*. 2021;202:182–183. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, et al.. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - a report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;20. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, et al.. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 vaccine AstraZeneca" exposure. *JCM*. 2021;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al.. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, et al.. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J*. 2021;2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, et al.. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007;109:2832–2839. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, et al.. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood*. 2013;122:272–281. doi: 10.1182/blood-2013-01-478966. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. EMA. European Medicines Agency. 2021. COVID-19 vaccine Janssen. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
29. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al.. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following astrazeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021. doi: 10.1055/a-1469-7481. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. CDC COVID-19 Response Team, Administration FaD . Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine - United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:46–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. CDC COVID-19 Response Team, Administration FaD . Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine - United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:125–129. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Bae S, Lee YW, Lim SY, et al.. Adverse reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea. *J Korean Med Sci*. 2021;36(17):e115. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e115. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al.. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol S0190*. 2021;9622(21):00658. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Corbeddu M, Diociaiuti A, Vinci MR, et al.. Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: an Italian single centre case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. doi: 10.1111/jdv.17268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Ackerman M, Henry D, Finon A, et al.. Persistent maculopapular rash after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. doi: 10.1111/jdv.17248. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Bogdano G, Bogdano I, Kazandjieva J, et al.. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clin Dermatol*. 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, et al.. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):861–863. doi: 10.1111/cea.13874. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Stone CA, Liu Y, Relling MV, et al.. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1533–1540. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:670–675. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, et al.. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1086–1087. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Badiu I, Geuna M, Heffler E, et al.. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep*. 2012;2012(May):bcr0220125797. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5797. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Palacios Castaño MI, Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, et al.. Anaphylaxis due to the excipient polysorbate 80. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26:394–396. doi: 10.18176/jiaci.0109. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Perino E, Freymond N, Devouassoux G, et al.. Xolair-induced recurrent anaphylaxis through sensitization to the excipient polysorbate. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:664–666. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al.. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.14739. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. EMA. European Medicines Agency. 2021. EMA starts rolling review of CureVac's COVID-19 vaccine (CVnCoV). <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-curevac-covid-19-vaccine-cvncov>.
46. EMA. European Medicines Agency. 2021. EMA starts rolling review of Novavax's COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373). <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-novavacs-covid-19-vaccine-nvx-cov2373>.
47. EMA. European Medicines Agency. 2021. EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine>.
48. Logunov DY, Dolzhenkova IV, Shchepochalov DV, et al.. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in

- Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Cabanillas B, Akdis C, Novak N.. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14711. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Jedlowski PM, Jedlowski MF.. Morbilliform rash after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Dermatol Online J*. 2021;27:13030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Novak N, Peng W, Naegeli MC, et al.. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - what do we know so far? *Allergy*. 2021;76:698–713. doi: 10.1111/all.14498. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):803–804. doi: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Tajstra M, Jaroszewicz J, Gąsior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021. May 10;14(9):e103–e104. doi: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP, Bussel JB. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021. May 1;96(5):534–537. doi: [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from International Reviews of Immunology are provided here courtesy of **Taylor & Francis**